

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 65

Broj 3

Beograd, 2015.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

3/2015

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi – Review articles

- **Ivana Aleksić, Jelena Đuriš, Sandra Cvijić,
Svetlana Ibrić, Jelena Paročić** 159

**Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika
Melt granulation as an alternative technique in solid dosage forms manufacture**

- **Biljana Otašević, Ana Protić, Jelena Golubović, Mira Zečević** 178

**Primena koncepta razvoja ekološki prihvatljivih metoda tečne hromatografije
u analitici lekova**

**The application of ecologically acceptable concept in liquid chromatographic
method development in drug analyses**

Stručni radovi – Professional papers

- **Mirjana Đokić** 191

**Primena blokatora kalcijumskih kanala u terapiji kardiovaskularnih oboljenja
The use of calcium channel blockers in the treatment of cardiovascular diseases**

Prilozi – Contributions

- **Izveštaj sa 63. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije** 214

Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika

**Ivana Aleksić*, Jelena Đuriš, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić,
Jelena Paroјčić**

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

*Autor za korespondenciju: Ivana Aleksić, e-mail: ivana.aleksic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj:

Konvencionalne metode granulacije pokazuju brojne nedostatke što je razlog za sve veće interesovanje i ulaganje u razvoj alternativnih metoda. Granulacija topljenjem predstavlja alternativnu metodu koja ima značajan potencijal za primenu u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika. Podrazumeva primenu vezivnih sredstava koja imaju relativno nisku temperaturu topljenja (50 do 100°C), a čiji rastop omogućava aglomeraciju čestica praška. Kako rastvarač nije potreban, izbegava se faza sušenja, pa su broj procesnih koraka i troškovi smanjeni u odnosu na tradicionalni postupak vlažne granulacije. Postupak je pogodan za aktivne supstance podložne hidrolizi, a izborom odgovarajućeg vezivnog sredstva može se primeniti za izradu preparata sa modifikovanim ili trenutnim oslobođanjem, uz poboljšanje bioraspoloživosti slabo rastvorljivih aktivnih supstanci, kao i u cilju maskiranja gorkog ukusa. Granulacija topljenjem se može izvoditi u uređajima koji se uobičajeno koriste za vlažnu granulaciju, kao što su mikseri/granulatori velike brzine, uređaji tipa fluidizirajućeg sistema, ekstruder. Brojni faktori formulacije, procesni parametri, kao i faktori vezani za dizajn i vrstu opreme mogu uticati na mehanizam aglomeracije i karakteristike dobijenih granula. Dobro kontrolisan postupak granulacije topljenjem podrazumeva podrobno poznavanje i razumevanje uticaja ovih faktora, zbog čega ova oblast i dalje zahteva intenzivan, a često i multidisciplinarni istraživački rad.

Ključne reči: granulacija topljenjem, mehanizmi aglomeracije, uređaj tipa fluidizirajućeg sistema

1. Uvod

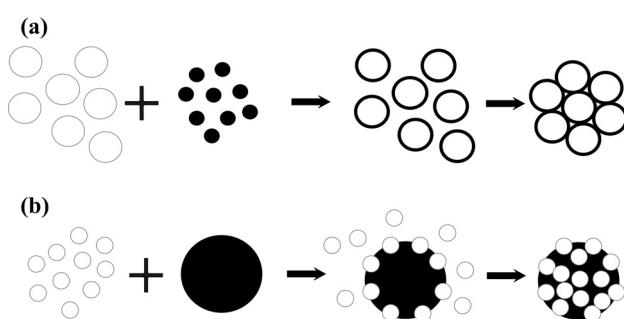
Proizvodnja čvrstih farmaceutskih oblika, kao što su tablete i kapsule, obično podrazumeva granulaciju smeše praškova u cilju sprečavanja raslojavanja, poboljšanja protočnih osobina, poboljšanja kompaktibilnosti smeše, povećanja gustine materijala, ujednačenje raspodele aktivne supstance. Tradicionalno se primenjuju postupak vlažne ili suve granulacije, u zavisnosti od osobina smeše koja se granuliše, pre svega osetljivosti na vlagu i toplotu, i raspoložive opreme. Vlažna granulacija je češće primenjivani postupak zbog izvesnih prednosti u odnosu na metodu suve granulacije, kao što su bolja kontrola sadržaja, ujednačenija raspodela aktivne supstance i bolja kompaktibilnost. Međutim, ovaj postupak prate i brojni nedostaci i ograničenja: nije pogodan za termolabilne i aktivne supstance podložne hidrolizi, zahtevan je u pogledu vremena, energije, opreme, prostora, mogući su gubici materijala u toku različitih faza procesa. Ukoliko je aktivna supstanca podložna hidrolizi, pri vlažnoj granulaciji se može upotrebiti neki organski rastvarač, kao što je etanol ili izopropanol, ali to iziskuje posebne mere predostrožnosti i dodatke opreme zbog zapaljivosti ovih rastvarača, a potrebno je voditi računa i o toksikološkim i ekološkim aspektima. Suva granulacija, kao alternativni postupak u slučaju termolabilnih i/ili aktivnih supstanci podložnih hidrolizi, takođe ima niz nedostataka, kao što su visoka cena zbog upotrebe posebne opreme, stvaranje velike količine finog praha, moguća promena polimorfнog oblika aktivne supstance zbog primene velike sile i lokalizovanog zagrevanja pri kompresiji, nizak intragranularni porozitet dobijenih granula, zbog čega mogu imati slabiju kompaktibilnost i dovesti do sporijeg oslobođanja aktivne supstance (1, 2). Brojni nedostaci tradicionalnih metoda granulacije doveli su poslednjih nekoliko decenija do sve većih ulaganja i interesovanja za razvoj alternativnog postupka granulacije. Jedan takav postupak je granulacija topljenjem, koja omogućava prevazilaženje nedostataka tradicionalnih metoda, što je razlog sve većeg interesovanja istraživača poslednjih godina. Granulacija topljenjem korišćenjem uređaja tipa fluidizirajućeg sistema je naročito u fokusu novijih istraživanja.

2. Granulacija topljenjem – pojam i mehanizmi aglomeracije

Granulacija topljenjem podrazumeva upotrebu rastopa vezivnog sredstva, koji omogućava povezivanje, odnosno aglomeraciju, čestica praška. Sniženjem temperature postiže se očvršćavanje veziva i formiranje postojanih aglomerata.

Mehanizmi aglomeracije pri ovom postupku su donekle slični onim prisutnim pri vlažnoj granulaciji. Vlažna granulacija podrazumeva upotrebu odgovarajućeg vehikuluma, koji je potrebno ukloniti sušenjem, dok pri granulaciji topljenjem nije potreban, te sve komponente ostaju u formiranim granulama. Prema savremenim pristupima pri opisivanju mehanizama aglomeracije razlikuju se tri faze: nukleacija, konsolidacija i rast, lomljenje (3).

Nukleacija podrazumeva početni korak u aglomeraciji, i odnosi se na povezivanje čestica praška pomoću vezivnog sredstva u tečnom stanju. Shæfer i Mathiesen (4) su opisali dva mehanizma aglomeracije pri granulaciji topljenjem u mikserima/granulatorima velike brzine, a to su: distribucija i imerzija (Slika 1). Distribucija se odnosi na rasprostiranje otopljenog vezivnog sredstva po površini čestica praška, a pri sudaru pokvašenih čestica dolazi do njihovog povezivanja. Na ovaj način formiraju se granule porozne strukture sa ujednačenijom raspodelom vezivnog sredstva nego kod onih formiranih mehanizmom imerzije. Distribucija je dominantan mehanizam aglomeracije kada su kapljice otopljenog veziva manje ili slične veličine kao čestice praška, kada je vezivo manjeg viskoziteta i kada su prisutne jače sile smicanja (intenzivnije mešanje) (4). Imerzija podrazumeva uranjanje čestica praška u kapljicu otopljenog veziva. Imerzija je dominantan mehanizam kada su kapljice vezivnog sredstva veće od čestica praška, kada je vezivo većeg viskoziteta i kada su prisutne slabije sile smicanja u toku procesa (4). Granule formirane ovim mehanizmom su manje porozne i otpornije na lomljenje.

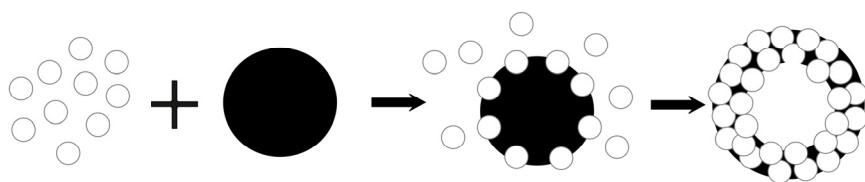


Slika 1. Mehanizmi aglomeracije: (a) distribucija i koalescencija, (b) imerzija i oblaganje (prema (4)).

Figure 1. Agglomeration mechanisms: (a) distribution and coalescence, (b) immersion and layering (after (4)).

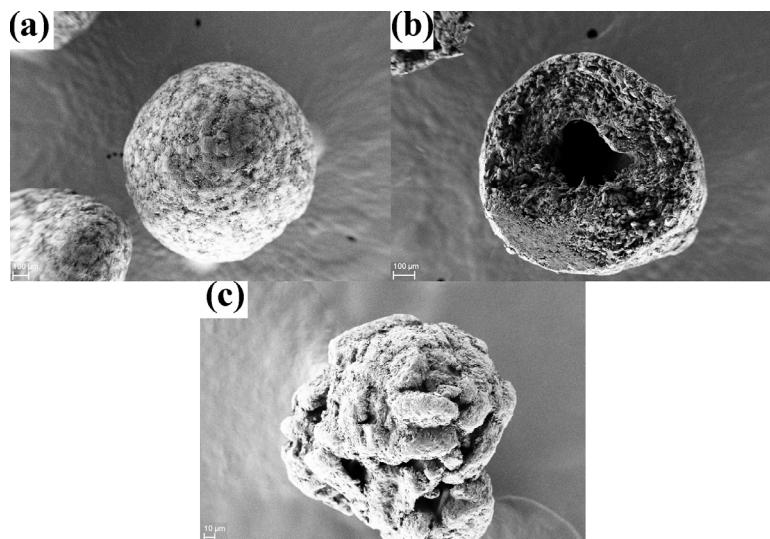
Konsolidacija formiranih jezgara se odnosi na njihovo zgušnjavanje, odnosno smanjenje broja i veličine pora ispunjenih vazduhom pod dejstvom mehaničkih sila i potiskivanje veziva ka površini, što omogućava dalji rast aglomerata. Rast aglomerata formiranim mehanizmom distribucije odvija se koalescencijom jezgara na čijoj površini je dovoljna količina veziva. Kod jezgara formiranih imerzijom rast se odvija oblaganjem novim slojevima čestica praška i/ili koalescencijom, zavisno od tipa uređaja u kom se granulacija izvodi, faktora formulacije i procesnih parametara (5, 6). Dok granule formirane imerzijom i oblaganjem u mikserima/granulatorima velike brzine imaju veoma gustu strukturu, one formirane u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema,

usled slabijih sila smicanja, imaju karakteristično jezgro ispunjeno vazduhom i zid koji ima vrlo gustu strukturu (5–9). Rast jezgra formiranog u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema odvija se oblaganjem dodatnim slojevima praška, pri čemu kapilarne sile potiskuju vezivo ka površini čineći ga ponovo dostupnim za prašak, a u unutrašnjosti se formira šupljina (Slika 2) (5,6). Na Slici 3 su prikazane SEM mikrografije granula koje su formirane različitim mehanizmima pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema.



Slika 2. Mehanizam imerzije i oblaganja - granulacija topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (prema (6)).

Figure 2. Immersion and layering mechanism – melt granulation in fluidized bed (after (6)).



Slika 3. SEM mikrografije: (a) pojedinačne granule i (b) poprečnog preseka granule formirane mehanizmom imerzije i oblaganja; (c) pojedinačne granule formirane mehanizmom distribucije i koalescencije (41).

Figure 3. SEM micrographs of: (a) a single granule and (b) cross section of granule formed by immersion and layering mechanism; (c) a single granule formed by distribution and coalescence mechanism (41).

3. Faktori koji utiču na proces granulacije topljenjem

Brojni faktori mogu uticati na formiranje i rast granula pri granulaciji topljenjem. Dobra kontrola procesa i karakteristika granulata podrazumeva dobro poznavanje uticaja ovih faktora što je, međutim, i dalje polje intenzivnih istraživanja.

3.1. Vrsta sredstva za vezivanje

Kao sredstva za vezivanje pri granulaciji topljenjem koriste se supstance sa relativno niskom temperaturom topljenja, obično između 50 i 100°C (10). Supstance sa višom temperaturom topljenja nisu pogodne jer zahtevaju visoku temperaturu u toku procesa što može dovesti do degradacije aktivne supstance. Sa druge strane, supstance sa izrazito niskom temperaturom topljenja mogu dovesti do omekšavanja i lepljenja proizvoda u toku rukovanja i čuvanja. Pregled uobičajeno korišćenih sredstava za vezivanje pri granulaciji topljenjem dat je u Tabeli I. Hidrofilna i amfifilna sredstva za vezivanje se mogu koristiti sa ciljem postizanja trenutnog oslobođanja aktivne supstance i poboljšanja bioraspoloživosti slabo rastvorljivih supstanci (11–15), dok su hidrofobna sredstva za vezivanje pogodna za formulaciju preparata sa produženim oslobođanjem (16–20).

Osobine odabranog sredstva za vezivanje pri granulaciji topljenjem koje mogu biti od značaja za karakteristike formiranih granula su: tačka i opseg temperature topljenja, viskozitet rastopa, sposobnost kvašenja praška otopljenim vezivom. Temperatura i opseg temperature topljenja vezivnog sredstva uzimaju se u obzir prilikom postavljanja procesnih parametara i mogu uticati na robusnost procesa. Viskozitet rastopa vezivnog sredstva, odnosno njegova sposobnost rasprostiranja i migracije unutar aglomerata, može uticati na mehanizam formiranja i rast aglomerata (21–25). Pri upotrebi veziva većeg viskoziteta, rast granula se može odvijati sporije i biti relativno ograničen. Afinitet veziva ka površini čestica praška može uticati na način formiranja i rast granula (26). Zhai i saradnici (27) su pokazali da se sa porastom kontaktnog ugla kapi otopljenog veziva na površini čvrstog materijala smanjuje obim aglomeracije, odnosno veličina aglomerata i njihova otpornost na habanje i lomljenje.

Tabela I Pregled vezivnih sredstava za granulaciju topljenjem.

Table I Overview of the binders in melt granulation process.

Sredstvo za vezivanje	Temperatura topljenja (°C)
<i>Hidrofilna vezivna sredstva</i>	
Blok kopolimer poli(oksietilena) i poli(oksipropilena) (Poloksamer 188)	52–57
Makrogol (Polietilenglikol)	
2000	45–50
3000	48–54
6000	55–63
8000	60–63
20000	60–63
<i>Amfifilna vezivna sredstva</i>	
Lauroil makrogolgliceridi	~ 44
Stearoil makrogolgliceridi	~ 50
<i>Hidrofobna vezivna sredstva</i>	
Pčelinji vosak	56–60
Karnauba vosak	75–83
Cetilpalmitat	47–50
Glicerilbehenat	67–75
Glicerilmonestearat	47–63
Glicerilpalmitostearat	48–57
Glicerilstearat	54–63
Hidrogenizovano ricinusovo ulje	62–86
Mikrokristalni vosak	58–72
Čvrsti parafin	47–65
Stearinska kiselina	46–69
Stearinski alkohol	56–60

3.2. Koncentracija i veličina čestica/kapljica sredstva za vezivanje

Udeo vezivnog sredstva u formulaciji je izuzetno važan faktor za kontrolu procesa aglomeracije, odnosno karakteristika formiranih granula. Neophodno je utvrditi optimalnu količinu vezivnog sredstva, jer pri većem udelu veziva može doći do nekontrolisanog rasta granula i zaostajanja neupotrebljive lepljive mase na zidovima opreme, dok nedovoljna količina veziva za rezultat može imati znatnu količinu negranulisanog materijala. Walker i saradnici (28) su utvrdili da udeo veziva, osim na veličinu, može uticati i na oblik granula. Povećanje udela veziva obično vodi ka užoj raspodeli veličine čestica (22).

Veličina čestica/kapljica vezivnog sredstva je jedan od najznačajnijih faktora koji utiču na mehanizam aglomeracije i veličinu granula (6, 9), posebno u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, gde su sile smicanja nešto manje te ne dolazi do naknadnog usitnjavanja čestica/kapljica veziva. Ukoliko se vezivno sredstvo dodaje u vidu čvrstih čestica, moguće je odabratи bilo koju veličinu, dok se pri raspršivanju otopljenog vezivnog sredstva veličina kapljica kontroliše procesnim parametrima (pritisak vazduha za raspršivanje, brzina protoka otopljenog veziva). Brojne studije ukazuju na to da je upravo veličina čestica i/ili kapljica vezivnog sredstva pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema kritičan faktor koji određuje mehanizam formiranja granula, a samim tim i njihovu strukturu i karakteristike (5, 8, 9, 29, 30).

3.3. Izbor uređaja za granulaciju

Granulacija topljenjem se može izvoditi u uređajima koji se uobičajeno koriste i za postupak vlažne granulacije, kao što su: mikseri/granulatori velike brzine, uređaji tipa fluidizirajućeg sistema i ekstruderi.

Ekstruzija rastopa je kontinuiran proces i podrazumeva primenu termoplastičnih polimera, koji pod uticajem toplote i pritiska omekšavaju i povezuju komponente preparata u homogenu masu, koja se nakon mešanja i gnječenja istiskuje kroz odgovarajuće otvore (2). Iz formiranih ekstrudata se dalje mogu izraditi granule ili pelete.

Granulacija topljenjem u mikserima/granulatorima velike brzine i uređajima tipa fluidizirajućeg sistema podrazumeva upotrebu supstanci koje se na relativno niskoj temperaturi mogu prevesti u tečno stanje i na taj način omogućiti povezivanje čestica praška. Ideja o mogućnosti upotrebe rastopa vezivnog sredstva za granulaciju javila se ranih 1980-tih godina (31), ali intenzivnija istraživanja u ovoj oblasti počinju tek 1990-tih godina i odnose se na primenu ovog postupka u mikserima/granulatorima velike brzine (4, 32–34). Prve studije koje najavljuju mogućnost primene ovog postupka u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema su objavljene dosta kasnije, u periodu 2001–2002. godine (5, 7, 8, 21, 35). U narednom periodu značajan napor je uložen ka razjašnjavanju mehanizama i kinetike procesa aglomeracije u ovim uređajima, a ispitivanja su izvođena

sa placebo formulacijama ili čak primenom staklenih kuglica (*Ballotini beads*), kao modela za sredstvo za dopunjavanje (9, 22, 27, 28, 36, 37–39).

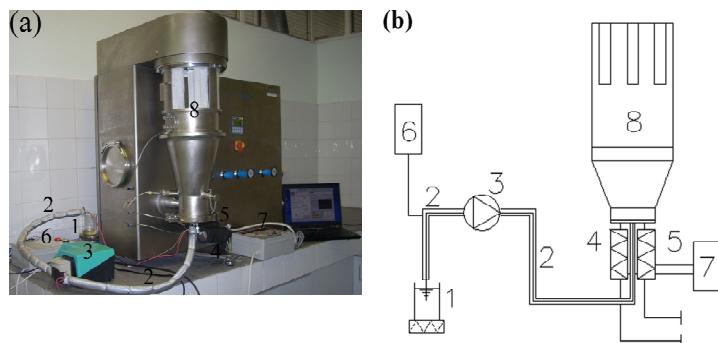
Pored izvesnih sličnosti pri granulaciji topljenjem u ova dva uređaja, važnu razliku predstavljaju znatno veće sile smicanja prisutne u mikserima/granulatorima velike brzine u odnosu na one pri fluidizaciji čestica, što za posledicu ima razlike u mehanizmu aglomeracije, strukturi i morfologiji formiranih granula. Velike sile smicanja u granulatorima velike brzine omogućavaju formiranje sfernih čestica (peleta). U rotacionim granulatorima tipa fluidizirajućeg sistema zaobljavljivanje granula postiže se usled rotiranja diska na dnu komore, dok se konvencionalni uređaji tipa fluidizirajućeg sistema ne smatraju pogodnim za peletizaciju topljenjem, jer usled malih sila smicanja dolazi do formiranja granula poroznije strukture i nepravilnog oblika (37, 40). Novije studije ukazuju na to da se i u konvencionalnim uređajima tipa fluidizirajućeg sistema mogu dobiti sferne granule, što zavisi, pre svega, od prisutnog mehanizma aglomeracije (6, 30, 41). Uređaji tipa fluidizirajućeg sistema imaju određene prednosti, što je dovelo do sve većeg interesovanja za njihovu primenu poslednjih godina. Osnovna prednost jeste bolja kontrola temperature, što omogućava da se ceo postupak, uključujući i fazu hlađenja, završi u istom uređaju. Ovo postupak čini bržim i jednostavnijim, a smanjena je i mogućnost za naknadno povezivanje granula u krupne agglomerate/grozdove, jer su one fluidizirane u fazi hlađenja. Kako su prisutne slabije sile smicanja u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema, može se upotrebiti veća količina vezivnog sredstva što ih čini pogodnim za izradu čvrstih disperzija. Vilhelmsen i saradnici (37) su primetili da se u ovim uređajima može postići nešto uža raspodela veličine čestica.

Granulacija topljenjem se u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema može izvoditi primenom dva pristupa:

1. *in situ (melt-in, co-melt)* metoda – podrazumeva upotrebu sredstva za vezivanje u vidu čvrstih čestica definisane veličine koje se fluidiziraju zajedno sa ostalim komponentama, a pri povećanoj temperaturi ulaznog vazduha dolazi do njihovog otapanja,
2. metoda raspršivanja (*spray-on procedure*) – odnosi se na upotrebu prethodno otopljenog sredstva za vezivanje, koje se raspršuje na fluidizirane čestice praška.

Primena metode raspršivanja podrazumeva izvesne modifikacije na uređaju, odnosno uvođenje dodatnih grejača, kako bi se sprečilo očvršćavanje vezivnog sredstva pre dolaska u komoru i kontakta sa česticama praška. Na Slici 4 prikazane su modifikacije na uređaju tipa fluidizirajućeg sistema proizvođača OYSTAR Hüttlin (Nemačka) kako bi se omogućila njegova primena za granulaciju topljenjem metodom raspršivanja. Modifikacija je podrazumevala zagrevanje creva, kojim se otopljeno vezivo sprovodi do raspršivača, pomoću električnog grejača u vidu navoja od cekas

žice, kao i vazduha za raspršivanje pomoću cevnih izmenjivača toplote, a detaljan opis je dat u okviru našeg tehničkog rešenja (42).



Slika 4. Modifikovan uredaj tipa fluidizirajućeg sistema: (a) izgled uredaja i (b) šematski prikaz – (1) rastop vezivnog sredstva, (2) silikonsko crevo sa grejačem od cekas žice i toplotnom izolacijom, (3) peristaltička pumpa, (4) i (5) cevni izmenjivači toplote sa toplotnom izolacijom za zagrevanje vazduha za raspršivanje i mikroklimatskog vazduha, (6) i (7) termostati, (8) komora sa raspršivačem na dnu.

Figure 4. Fluid bed processor with modifications introduced: (a) image and (b) schematic diagram – (1) binder reservoir on hot plate, (2) silicone tubing with electric coil and thermal insulation, (3) peristaltic pump, (4) and (5) tube heat exchangers with thermal insulation for spray air and microclimate, (6) and (7) temperature controllers, and (8) bottom-spray fluid bed chamber.

3.4. Procesni parametri

Procesna temperatura, kojom se upravlja podešavanjem temperature ulaznog vazduha prilikom granulacije u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema, odnosno podešavanjem temperature plašta u mikserima/granulatorima velike brzine, pre svega utiče na viskozitet vezivnog sredstva, pa i na njegovu sposobnost rasprostiranja i povezivanja čestica praška, brzinu aglomeracije i konsolidaciju granula. Niska procesna temperatura može dovesti do preranog očvršćavanja vezivnog sredstva i sprečavanja daljeg rasta aglomerata, kao i zaostajanja negranulisanog materijala. Previše visoka procesna temperatura može dovesti do nekontrolisanog rasta i lepljenja materijala za zidove opreme. Sa porastom temperature smanjuje se viskozitet veziva, pa se povećava sposobnost njegovog rasprostiranja i deformacije aglomerata, što olakšava dalji rast (7) i doprinosi glatkoći površine granula (43). Pri višoj temperaturi vezivno sredstvo se duže zadržava u otopljenom stanju što omogućava formiranje manje poroznih, mehanički otpornijih granula (44), a može se postići i uža raspodela veličine granula (7, 44). Tan i saradnici (44) su pokazali da procesna temperatura može uticati i na kinetiku aglomeracije, pri čemu je rast aglomerata brži pri višoj temperaturi.

Uslovi pri raspršivanju otopljenog veziva, odnosno brzina protoka otopljenog veziva i pritisak vazduha za raspršivanje, mogu uticati na rast granula. Brzina protoka vezivnog sredstva određuje količinu veziva koje se u jedinici vremena nađe u zoni raspršivanja, te utiče na veličinu formiranih kapljica, a samim tim i na veličinu granula, kao i na brzinu procesa aglomeracije (44). Pritisak vazduha za raspršivanje, osim uticaja na veličinu kapljica veziva, pa posledično i granula (29, 41), pokazuje uticaj i na brzinu rasta granula (44). Primećeno je da uslovi pri raspršivanju mogu uticati na mehanizam aglomeracije, a usled toga i na oblik formiranih granula (30).

Uticaj vremena trajanja granulacije je više izražen u mikserima/granulatorima velike brzine i rotacionim granulatorima tipa fluidizirajućeg sistema, nego u konvencionalnim uređajima tipa fluidizirajućeg sistema. Utvrđeno je da uticaj ovog faktora na veličinu i raspodelu veličine granula zavisi od jačine primenjenih sila tokom postupka, kao i od količine i viskoziteta rastopa vezivnog sredstva (22, 24). U uređajima tipa fluidizirajućeg sistema uticaj vremena trajanja granulacije na rast granula je izražen samo u okviru relativno krakog vremenskog intervala dok se ne dostigne ravnotežna veličina granula (22, 27, 29, 36).

U uređajima tipa fluidizirajućeg sistema se izborom odgovarajućeg protoka vazduha postiže održavanje čestica praška/granulata u fluidiziranom stanju i kontrola procesa aglomeracije. Tan i saradnici (44) su utvrdili da brži protok vazduha može usporiti rast granula usled: (I) jačih sudara čestica i time manje verovatnoće za njihovo povezivanje, (II) manje količine veziva raspodeljene po česticama praška usled bržeg protoka u zoni raspršivanja, (III) brže razmene toplove, tj. bržeg očvršćavanja veziva, i (IV) usled lakšeg pucanja tečnih mostova među česticama praška zbog jače agitacije. Ovaj procesni parametar može uticati i na širinu raspodele veličine granula. Brži protok vazduha, usled bržeg prolaska čestica kroz zonu raspršivanja, vodi ka užoj raspodeli veličine granula zbog ravnomernije raspodele veziva i time ujednačenijih karakteristika aglomerata (44).

U mikserima/granulatorima velike brzine se podešavanjem brzine rotacije elementa za mešanje može uticati na veličinu i raspodelu veličine čestica. Thies i Kleinebudde (45) su pokazali da brzina rotacije velikog elementa za mešanje predstavlja procesni parametar koji ima najznačajniji uticaj na veličinu i raspodelu veličine granula. Rezultati koje su dobili Heng i saradnici (46) su ukazali na to da pri većim brzinama rotacije mešalice dolazi do brže konsolidacije i rasta granula. Bržom rotacijom mešalice nastaju veće granule sa užom raspodelom veličine (47, 48).

Pri ekstruziji rastopa različiti procesni parametri mogu uticati na kvalitet proizvoda, pri čemu je od posebnog značaja uticaj procesne temperature i brzine rotacije zavrtnja. Procesna temperatura treba da bude iznad temperature staklastog prelaza upotrebljenog polimera, ali se mora voditi računa o stabilnosti polimera i/ili aktivne supstance na visokim temperaturama (49). Temperatura utiče na viskozitet polimera, a

samim tim i na njegovu brzinu prolaska kroz komoru uređaja (50), pa treba utvrditi optimalnu temperaturu kako bi se postigao odgovarajući protok materijala, a sprečila njegova degradacija (49). Rezultati koje su dobili Crowley i saradnici (51) ukazuju na značaj izbora odgovarajuće brzine rotacije zavrtnja. Oni su pokazali da pri manjim brzinama rotacije zavrtnja može doći do degradacije polimera usled dužeg zadržavanja u uređaju i izlaganja visokoj procesnoj temperaturi, ali da do degradacije može dovesti i toplota koja se razvija pri velikim brzinama rotacije.

4. Karakteristike granulata dobijenih postupkom granulacije topljenjem

Procena uticaja faktora formulacije i procesnih parametara na proces granulacije topljenjem i karakteristike dobijenih granulata podrazumeva primenu različitih fizičko-hemijskih metoda. Pored uobičajeno primenjivanih metoda za određivanje veličine i raspodele veličine granula, kao i njihove protočnosti, od posebnog značaja jeste i analiza oblika i morfologije površine granula.

Za analizu morfologije čestica uobičajeno se koriste optički i elektronski mikroskopi. Skenirajući elektronski mikroskopi mogu dati vrlo detaljne informacije, pre svega kvalitativne, o morfologiji i strukturi posmatranog uzorka zahvaljujući daleko većoj moći uvećanja u odnosu na svetlosne mikroskope. Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) ima značajnu primenu u analizi granulata dobijenih postupkom granulacije topljenjem. SEM slike mogu pružiti informacije o obliku, teksturi površine, kao i raspodeli čestica praška i veziva u strukturi granula, što može razjasniti razlike u karakteristikama različitih formulacija i brzini oslobađanja aktivne supstance (14, 52). Na osnovu SEM moguće je i utvrditi mehanizam aglomeracije pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (5–7, 13, 26, 30).

Kvantitativni podaci o obliku granula mogu se dobiti primenom metode analize slike (*image analysis*). Koristi se optički (ili stereo) mikroskop povezan sa digitalnom kamerom i računarom, a odgovarajući softver za analizu slike omogućava računanje parametara koji karakterišu oblik i veličinu posmatranih granula. Na tačnost ovako dobijenih rezultata mogu uticati različiti faktori, kao što su broj analiziranih granula, njihova međusobna razdvojenost, uvećanje, način osvetljavanja, tj. pozicija izvora svetlosti (53, 54). Neki od najčešće korišćenih parametara, koji se određuju iz dvodimenzionalne projekcije čestice, uključuju (53, 55, 56):

- *aspect ratio* (AR) - količnik najveće dimenzije i na nju upravne dimenzije čestice;
- sferičnost projekcije (PS) data sledećom jednačinom:

$$PS = \frac{4A}{\pi d_m^2}$$

gde je: A – površina koju zauzima projekcija čestice, d_m – maksimalni Feretov prečnik čestice;

- stepen zaokrugljenosti (C) dat sledećom jednačinom:

$$C = \frac{4\pi \times A}{P^2}$$

gde je A – površina koju zauzima projekcija čestice, P – obim dvodimenzionalne konture čestice, koji se dobija sabiranjem piksela oko konture.

Aspect ratio je jedan od najstarijih i najčešće primenjivanih parametara za procenu sferičnosti čestice. Ovaj parametar ukazuje na stepen izduženosti granule, ali pokazuje ograničenu osetljivost na razlike u obliku granula (53, 55, 56). Na vrednost stepena zaokrugljenosti, pored oblika, utiče i mera u kojoj je površina čestice glatka, odnosno obim dvodimenzionalne projekcije čestice. Rezolucija slike znatno utiče na dobijene vrednosti za obim, a to se odražava na diskriminatornost ovog parametra (55).

Za idealno sferne čestice sva tri parametra imaju vrednost 1. U zavisnosti od oblika analiziranih čestica, sferičnost projekcije i stepen zaokrugljenosti mogu imati vrednost manju do jednaku 1, dok *aspect ratio* može imati vrednost 1 i više. Granule nikada nisu idealne sfere, ali je poželjno da vrednosti parametara oblika budu što bliže broju 1, jer to ukazuje na pravilan, približno sferan oblik. U literaturi se mogu naći različite preporuke i mišljenja kolike bi trebalo da budu granične vrednosti ovih parametara za pelete, odnosno granule koje su u dovoljnom stepenu sferne (53).

5. Primena granulacije topljenjem

Osnovna prednost granulacije topljenjem u odnosu na često korišćenu vlažnu granulaciju ogleda se u izbegavanju duge i energetski zahtevne faze sušenja, što postupak čini bržim i jeftinijim. Postupak je pogodan u slučaju aktivnih supstanci osetljivih na vlagu i efervescentnih preparata. Sve komponente ostaju u formiranim granulama zbog čega može biti poboljšan kvalitet granula u odnosu na one dobijene vlažnom granulacijom, koje sušenjem postaju porozne, glomazne, a u nekim slučajevima i veoma slabe mehaničke otpornosti. Kao osnovni nedostatak, za ovaj postupak se navodi da nije pogodan u slučaju termolabilnih supstanci.

Izborom odgovarajućeg vezivnog sredstva moguće je na relativno jednostavan način uticati na brzinu oslobađanja aktivne supstance i njenu bioraspoloživost. Vilhelmsen i saradnici (11) su primenili granulaciju topljenjem u uređaju tipa rotacionog granulatora za izradu čvrstih disperzija model supstance u različitim hidrofilnim i amfifilnim sredstvima za vezivanje, u cilju poboljšanja njene bioraspoloživosti. Passerini i saradnici su uspešno primenili postupak granulacije topljenjem sa hidrofilnim vezivnim sredstvom za poboljšanje biološke raspoloživosti slabo rastvorljivih aktivnih supstanci kao što su: ibuprofen (40, 57), ketoprofen (40) i prazikvantel (13). Granulacija topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine, uz upotrebu makrogola 4000 kao hidrofilnog vezivnog sredstva, je primenjena za izradu

granula, odnosno tableta karbamezepina sa trenutnim oslobađanjem (58). Yang i saradnici (14) su pokazali da se upotrebo hidrofilnih i amfifilnih vezivnih sredstava pri granulaciji topljenjem može povećati obim i brzina rastvaranja slabo rastvorljive aktivne supstance, kao što je grizeofulvin. Kukec i saradnici (59) su postigli poboljšanje u brzini i obimu rastvaranja karvedilola primenom granulacije topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine i uređaju tipa fluidizirajućeg sistema. Postupak granulacije topljenjem primenjen je za izradu granula, odnosno tableta sa trenutnim oslobađanjem paracetamola (14, 26, 30), kao i granula sa pH-zavisnim oslobađanjem paracetamola (60). Primenom hidrofobnih sredstava za vezivanje pri granulaciji topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine (16, 61) ili uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (6, 26) moguće je postići produženo oslobađanje aktivne supstance na relativno jednostavan način. Literaturni podaci ukazuju na mogućnost primene ovog postupka uz upotrebu hidrofobnih sredstava za vezivanje za izradu flotirajućih granula/peleta sa produženim oslobađanjem (62–64). Yanze i saradnici (65) su pokazali da granulacija topljenjem može biti relativno jednostavan, brz i efikasan postupak za izradu efervescentnih granula, odnosno tableta. Ukita i Murakami (66) su primenili ovaj postupak za izradu granula sa etarskim uljima. Thies i Kleinebudde (67–69) su pokazali da granulacija topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine može biti pogodan postupak za izradu granula ili peleta sa higroskopnim i supstancama podložnim hidrolizi.

Interesantno je da rezultati studija objavljenih poslednjih nekoliko godina ukazuju da bi potencijalna primena postupka granulacije topljenjem mogla biti i za maskiranje gorkog ukusa aktivne supstance (70–73), čime bi se izbegli tradicionalni pristupi koji uključuju dodatne pomoćne materije (korigensi ukusa, polimeri sa pH-zavisnom rastvorljivošću i sl.) ili primenu posebnih tehnoloških postupaka. Granulacija topljenjem može biti pogodan postupak i za izradu oralno disperzibilnih tableta (74, 75).

6. Zaključak

Granulacija topljenjem, kao alternativa tradicionalnim postupcima granulacije, ima značajan potencijal za širu primenu u farmaceutskoj industriji. Posebnu pogodnost predstavlja mogućnost upotrebe standardne opreme za proizvodnju čvrstih farmaceutskih oblika, bez potrebe za dodatnim ulaganjima. Različite supstance se mogu upotrebiti kao sredstva za vezivanje što pruža mogućnost da se na relativno jednostavan način postigne kontrola oslobađanja, poboljša bioraspoloživost ili maskira gorak ukus aktivne supstance. Karakteristike granula dobijenih ovim postupkom zavise od brojnih faktora uključujući: faktore formulacije (vrsta i količina sredstva za vezivanje), procesne parametre (kao što su procesna temperatura, vreme trajanja granulacije, protok vazduha, pritisak vazduha za raspršivanje, brzina protoka rastopa vezivnog sredstva, brzina mešača), kao i vrstu i dizajn opreme. Preduslov za postizanje dobre kontrole aglomeracije i reproduktivnost procesa jeste

podrobno poznavanje uticaja ovih faktora. Poslednjih godina je prisutno veliko interesovanje za razvoj i primenu ovog postupka, pa se značajni napor u ulazu u cilju boljeg razumevanja procesa što često podrazumeva rad u okviru multidisciplinarnih timova. Primena matematičkih, statističkih i metoda zasnovanih na veštačkoj inteligenciji može olakšati prepoznavanje kritičnih faktora i optimizaciju postupka, i omogućiti u budućnosti širu primenu ovog postupka u farmaceutskoj industriji.

Zahvalnica

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

Literatura

1. Summers MP, Aulton ME. Granulation. In: Aulton ME, editor. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2007: 410–423.
2. Andrews GP. Advances in solid dosage form manufacturing technology. *Phil Trans R Soc A* 2007; 365: 2935–2949.
3. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol* 2001; 117: 3–39.
4. Schaefer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size. *Int J Pharm* 1996; 139: 139–148.
5. Abberger T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. *Pharmazie* 2001; 56: 949–952.
6. Pauli-Bruns A, Knop K, Lippold BC. Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modelling of agglomerate growth. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74: 503–512.
7. Seo A, Holm P, Schaefer T. Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed. *Eur J Pharm Sci* 2002; 16: 95–105.
8. Abberger T, Seo A, Schaefer T. The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration. *Int J Pharm* 2002; 249, 185–197.
9. Ansari MA, Stepanek F. Formation of hollow core granules by fluid bed *in situ* melt granulation: modelling and experiments. *Int J Pharm* 2006; 321: 108–116.

10. Wong TW, Cheong WS, Heng WS. Melt granulation and pelletization In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Synthon Pharmaceutical Inc., North Carolina, 2005: 385-406.
11. Vilhelmsen T, Eliasen H, Schæfer T. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *Int J Pharm* 2005; 303: 132–142.
12. Borini GB, Andrade TC, Freitas LAP. Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. *Powder Technol* 2009; 189: 520–527.
13. Passerini N, Albertini B, Perissutti B, Rodriguez L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int J Pharm* 2006; 318: 92–102.
14. Yang D, Kulkarni R, Behme RJ, Kotiyani PN. Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin. *Int J Pharm* 2007; 329(1-2): 72-80.
15. Andrade TC, Martins RM, Freitas LAP. Granulation of indomethacin and a hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement. *Powder Technol* 2015; 270: 453–460.
16. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int J Pharm* 2002; 245: 167–177.
17. Evrard B, Delattre L. In vitro evaluation of lipid matrices or the development of a sustained-release sulfamethazine bolus for lambs. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22(2): 111-118.
18. Evrard B, Amighi K, Beten D, Delattre L, Moës AJ. Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-sheer mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25(11): 1177–1184.
19. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled release matrix pellets. *Int J Pharm* 2003; 260: 47–57.
20. Prado HJ, Bonelli PR, Cukierman AL. In situ fluidized hot melt granulation using a novel meltable binder: Effect of formulation variables on granule characteristics and controlled release tablets. *Powder Technol* 2014; 264: 498–506.
21. Kidokoro M, Haramiishi Y, Sasaki S, Yamamoto Y. Application of fluidised hot-melt granulation (FHMG) for the preparation of granules for tabletting; properties of granules and tablets prepared by FHMG. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (1): 67–76.
22. Walker GM, Andrews GP, Jones DS. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. *Powder Technol* 2006; 165: 161–166.
23. Walker GM, Bell SEJ, Andrews G, Jones DS. Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: improvements in drug bioavailability. *Chem Eng Sci* 2007; 62: 451–462.
24. Andrews GP, Jones DS, Walker GM, Bell SEJ, Vann MA. Particle design using fluidized hot melt granulation. *Pharm Tech Europe* 2007; 19(6): 28-33.
25. Zhai H, Li S, Jones DS, Walker GM, Andrews GP. The effect of the binder size and viscosity on agglomerate growth in fluidised hot melt granulation. *Chem Eng J* 2010; 164: 275–284.

26. Mašić I, Ilić I, Dreu R, Ibrić I, Parožić J, Đurić Z. An investigation into the effect of formulation variables and process parameters on characteristics of granules obtained by in situ fluidized hot melt granulation. *Int J Pharm* 2012; 423: 202–212.
27. Zhai H, Li S, Andrews GP, Jones DS, Bell SEJ, Walker GM. Nucleation and growth in fluidised hot melt granulation. *Powder Technol* 2009; 189: 230–237.
28. Walker GM, Bell SEJ, Vann M, Zhai H, Jones DS, Andrews GP. Pharmaceutically engineering powders using FHMG: The effects of process parameters and formulation variables. *Chem Eng Res Des* 2007; 85(7): 981-986.
29. Vilhelmsen T, Schaefer T. Agglomerate formation and growth mechanisms during melt agglomeration in a rotary processor. *Int J Pharm* 2005; 304: 152-164.
30. Aleksić I, Đuriš J, Ilié I, Ibrić S, Parožić J, Srčić S. In silico modeling of in situ fluidized bed melt granulation. *Int J Pharm* 2014; 466: 21–30.
31. Rubinstein MH, Musikabhum P. Formulation and evaluation of paracetamol 500 mg tablets produced by a new direct granulation method. *Drug Dev Ind Pharm* 1980; 6(5): 451–473.
32. Schaefer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(8): 1249–1277.
33. Schaefer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1(3): 125–131.
34. Schaefer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt pelletization in a high shear mixer. V. Effects of apparatus variables. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1(3): 133–141.
35. Kojima M, Nakagami H. Preparation of the controlled release matrix tablets of theophylline with micronized low-substituted hydroxypropyl cellulose by a fluidised hot-melt granulation method. *STP Pharma Sci* 2001; 11: 145–150.
36. Walker GM, Holland CR, Ahmad MMN, Craig DQM. Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. *Chem Eng Sci* 2005; 60: 3867–3877.
37. Vilhelmsen T, Kristensen J, Schaefer T. Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotary processor. *Int J Pharm* 2004; 275: 141–153.
38. Walker GM, Bell SEJ, Vann M, Jones DS, Andrews GP. Fluidised bed characterisation using Raman spectroscopy: applications to pharmaceutical processing. *Chem Eng Sci* 2007; 62: 3832–3838.
39. Walker GM, Bell SEJ, Greene K., Jones DS, Andrews GP. Characterisation of fluidised bed granulation processes using in-situ Raman spectroscopy. *Chem Eng Sci* 2009; 64: 91–98.
40. Passerini N, Calogerà G, Albertini B, Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. *Int J Pharm* 2010; 391(1-2):177–86.
41. Mašić I, Ilić I, Dreu R, Ibrić S, Parožić J, Srčić S. Melt granulation in fluidized bed: a comparative study of spray-on vs. in situ procedure. *Drug Dev Ind Pharm* 2014; 40: 23–32.

42. Mašić I, Mašić R, Parožić J, Ibrić S, Đurić Z. Modifikacija uređaja tipa fluidizirajućeg sistema za izvođenje postupka granulacije topljenjem. Tehničko rešenje, Nastavno naučno veće Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta prihvatiло pozitivnu recenziju 24.11.2011. godine.
43. Schaefer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer. VII. Effects of product temperature. *Int J Pharm* 1996; 134: 105–117.
44. Tan HS, Salman AD, Hounslow MJ. Kinetics of fluidised bed melt granulation I: The effect of process variables. *Chem Eng Sci* 2006; 61: 1585–1601.
45. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 1. Influence of process variables. *Int J Pharm* 1999; 188: 131–143.
46. Heng PWS, Chan LW, Zhu L. Effects of process variables and their interactions on melt pelletization in a high shear mixer. *STP Pharma Sci* 2000; 10: 165–172.
47. Schaefer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 1249–1277.
48. Schaefer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. IV. Effect of process variables in a laboratory scale mixer. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1: 125–131.
49. Thiry J, Krier F, Evrard B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *Int J Pharm* 2015; 479: 227–240.
50. Nikitine C, Rodier E, Sauceau M, Fages J. Residence time distribution of a pharmaceutical grade polymer melt in a single screw extrusion process. *Chem Eng Res Des* 2009; 87: 809–816.
51. Crowley MM, Zhang F, Koleng JJ, McGinity JW. Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion. *Biomaterials* 2002; 23: 4241–4248.
52. Ansari MA, Stepanek F. The effect of granule microstructure on dissolution rate. *Powder Technol* 2008; 181: 104–114.
53. Podczeck F, Rahman SR, Newton JM. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. *Int J Pharm* 1999; 192 (2): 123–138.
54. Chan LW, Heng PWS. Drug substance and excipient characterization. In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Synthon Pharmaceutical Inc., North Carolina, 2005: 79-107.
55. Bouwman AM, Bosma JC, Vonk P, Wesselingh JA, Frijlink HW. Which shape factor(s) best describe granules? *Powder Technol* 2004; 146 (1–2): 66–72.
56. Eriksson M, Alderborn G, Nyström C, Podczeck F, Newton JM. Comparison between and evaluation of some methods for the assessment of the sphericity of pellets. *Int J Pharm* 1997; 148: 149–154.
57. Passerini N, Albertini B, Gonzalez-Rodriguez ML, Cavallari C, Rodriguez L. Preparation and characterization of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 71–78.
58. Perissutti B, Rubessa F, Moneghini M, Voinovich D. Formulation design of carbamazepine fast release tablets prepared by melt granulation technique. *Int J Pharm* 2003; 256: 53–63.

59. Kukec S, Dreu R, Vrbanec T, Srčić S, Vrečer F. Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. *Int J Pharm* 2012; 430(1–2): 74–85.
60. Shiino K, Iwao Y, Fujinami Y, Itai S. Preparation and evaluation of granules with pH-dependent release by melt granulation. *Int J Pharm* 2012; 431: 70–77.
61. Voinovich D, Moneghini M, Perissutti B, Filipovic-Grcic J, Grabnar I. Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation. *Int J Pharm* 2000; 203: 235–244.
62. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *Int J Pharm* 2006; 322: 96–103.
63. Patel DM, Patel NM, Patel VF, Bhatt DA. Floating granules of ranitidine hydrochloride-gelucire 43/01: Formulation optimization using factorial design. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8(2) Article 30
64. Zhai H, Jones DS, McCoy CP, Madi AM, Tian Y, Andrews GP. Gastroretentive extended-release floating granules prepared using a novel fluidized hot melt granulation (FHMG) technique. *Molecular Pharmaceutics* 2014; 11: 3471–3483.
65. Yanze FM, Duru C, Jacob M. A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26: 1167–1176.
66. Ukita K, Murakami T. Preparation of essential oil loaded granule by melt granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 901–992.
67. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer – Part 1. Influence of process variables. *Int J Pharm* 1999; 188:131–143.
68. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer – Part 2. Mutual compensation of influence variables. *Eur J Pharm Sci* 2000; 10: 103–110.
69. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletization of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 3. Effects of binder variation. *Chem Pharm Bull* 2001; 49: 140–146.
70. Ahire SB, Gaikwad PD, Bankar VH, Pawar SP. Taste masking of metoclopramide hydrochloride by novel melt granulation. *Int J Drug Delivery* 2012; 4: 89-94.
71. El-Refaie WM, El-Massik MA, Abdallah OY, Khalafallah NM. Formulation and evaluation of taste-masked paracetamol-lipid sachets and chewable tablets. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2014; 44(6): 431–442.
72. Eckert C, Pein M, Breitkreutz J. Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88: 455–461.
73. Maniruzzamana M, Bonnefille M, Aranyos A, Snowden MJ, Douroumis D. An in-vivo and in-vitro taste masking evaluation of bitter melt-extruded drugs. *Journal Pharmacy Pharmacol* 2013; 66: 323–337.
74. Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle Ph. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int J Pharm* 2004; 278: 423–433.
75. Popa G, Ochiuz L, Stoleriu I, Cojocaru I, Popovici I. Formulation and preparation of orally disintegrating tablets using innovative binder. *Farmacia* 2013; 61(6): 1131–1136.

Melt granulation as an alternative technique in solid dosage forms manufacture

**Ivana Aleksić*, Jelena Đuriš, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić,
Jelena Parojčić**

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

*Corresponding author: Ivana Aleksić, e-mail: ivana.aleksic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Conventional granulation methods are associated with significant disadvantages which have led to increased interest and investment in the development of alternative techniques. Melt granulation is an alternative technique with significant potential for the application in production of solid dosage forms. Melt granulation involves the use of binders with relatively low melting point (50 to 100°C) that act as a molten binding liquid in agglomeration process. Considering that solvent is not required, drying phase is avoided, and number of processing steps and costs is reduced in comparison with the traditional wet granulation process. Process is suitable for moisture-sensitive drugs, and by selecting the suitable binder, it can be used to prepare modified or immediate release dosage forms, with improved bioavailability of poorly water soluble drugs, as well as to achieve taste masking. Melt granulation can be performed in the equipment commonly used for wet granulation, such as high shear mixers, fluid bed granulators, and extruders. Numerous formulation variables, process parameters, and equipment-related factors can affect the agglomeration mechanism and characteristics of the granules obtained. Well controlled melt granulation process requires thorough knowledge and understanding of the influence of these factors. Therefore, this research area still requires an intense and often multidisciplinary research.

Keywords: melt granulation, agglomeration mechanisms, fluid bed granulator

Primena koncepta razvoja ekološki prihvatljivih metoda tečne hromatografije u analitici lekova

Biljana Otašević*, Ana Protić, Jelena Golubović, Mira Zečević

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za analitiku lekova, Vojvode Stepe 450, 11 152 Beograd

*e-mail: biljana.otasevic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Tečna hromatografija predstavlja najčešće korišćenu analitičku tehniku tokom istraživanja i razvoja, kao i u rutinskom ispitivanju i kontroli kvaliteta farmaceutskih proizvoda. Imajući u vidu značajnu količinu otpada koji potiče od upotrebljenih organskih rastvarača, naročito kod reverzno-fazne tečne hromatografije, zabeleženi su novi koncepti razvoja ekološki prihvatljive hromatografske metode. Pravilo 3 R (eng. *Reduce – Replace – Recycle*) podrazumeva smanjenu upotrebu toksičnih rastvarača, njihovu zamenu manje toksičnim rastvaračima, kao i rastvaračima koji se mogu prerađivati. U ovom radu su predstavljena različita rešenja koja zadovoljavaju 3 R pravila i često se primenjuju u analitici lekova.

Ključne reči: analitika lekova, tečna hromatografija, upotreba organskih rastvarača, ekološki prihvatljiva rešenja

Uvod

Savremene metode u analitici lekova uglavnom su zasnovane na primeni hromatografskih tehnika, među kojima se najčešće koristi tečna hromatografija pod visokim pritiskom (eng. *high performance liquid chromatography* – HPLC). Hromatografske metode se koriste tokom istraživanja i razvoja, kao i u rutinskom ispitivanju i kontroli kvaliteta farmaceutskih proizvoda. Bez obzira na namenu, tokom razvoja metode vrši se optimizacija kritičnih analitičkih parametara razdvajanja i validacionih parametara kao što su osjetljivost, tačnost određivanja, ponovljivost merenja, jednostavnost i brzina izvođenja ispitivanja, cena analitičkog postupka. Međutim, iako su ove karakteristike analitičkih metoda veoma bitne, neophodno je обратити пажњу на аспекте који се тичу безбедности аналитичара, као и утицаја на животну средину [1-3].

Smatra se da je izbor rastvarača najmanje razmatran parametar tokom razvoja hromatografskih metoda. U novije vreme, imajući u vidu značajnu količinu otpada koji potiče od upotrebljenih organskih rastvarača, koji ulaze u sastav mobilne faze kod reverzno-fazne tečne hromatografije, intenzivno se razmišlja o pronalaženju manje štetnih rešenja. Naime, procenjeno je da tokom svog uobičajenog rada, jedan tečni hromatograf opremljen sa klasičnom kolonom dužine 15-25 cm, unutrašnjeg prečnika 4,6 mm i veličine čestica 5 μm , pri protoku mobilne faze od 1 mL min^{-1} , može stvoriti dnevno do 1,5 L otpada. Ovo dalje podrazumeva stvaranje oko 500 L tečnog otpada godišnje [4]. Iako je ово mala količina u poređenju sa otpadom koji stvara tipično industrijsko postrojenje, neke velike farmaceutske kompanije у свету имају стотине tečnih hromatografa у својим истраживаčkim и kontrolним laboratorijama, што самим тим вodi до стварања hiljada litara toksičnog otpada дневно. Из овог разлога је veoma поželjno smanjiti količinu upotrebljenih organskih rastvarača, односно razmotriti načine за увођење ekološki prihvatljivih rešenja u analitičke laboratorije.

Koncept *zelene hemije* sa 12 opštih principa sažeto objašnjenih u Tabeli I, prvi put su predstavili Anastas P. i Warner J. još давне 1998. године у svojoј knjizi *Zelena hemija: teorija i praksa*. Međutim, ови принципи се тек у новije време примењују као обавезни водић за истраживаче који се баве дизајном нових лекова, технолошких поступака и аналитичких процедура [4].

Kada je reč о metodama za farmaceutsku analizu, takozvano pravilo 3 R (eng. *Reduce – Replace – Recycle*) je најшире upotrebljavano. То подразумева razvoj hromatografskih metoda kod kojih je upotreba toksičnih rastvarača smanjena ili су они замењeni manje toksičnim, као и upotreba rastvarača koji se mogu prerađivati [1-3]. Međutim, pretragom literature se mogu pronaći različiti načini за postizanje ekološki prihvatljivije, *zelene* tečne hromatografije.

Tabela I Principi zelene hemije
Table I Green chemistry principles

R. br.	Princip	Značenje principa
1	Prevencija	Bolje je sprečiti stvaranje otpada nego naknadno čistiti ili zbrinjavati otpad
2	<i>Atom economy</i>	Osmisliti sintetski postupak tako da se upotrebljeni materijali potpuno ugrade u krajnji proizvod
3	Manje opasne hemijske sinteze	Postupak u kome se koriste ili proizvode supstance manje toksične po ljude ili životnu sredinu
4	Dizajn bezbednijih hemikalija	Dizajn hemijskih proizvoda kod kojih je željena funkcija postignuta uz minimalnu toksičnost
5	Bezbedniji rastvarači i ostale pomoćne hemikalije	Izbegavanje upotrebe pomoćnih hemikalija kad god je to moguće
6	Energetska efikasnost	Smanjiti utrošak energije tokom hemijskih procesa, po mogućству raditi na sobnoj temperaturi i pritisku
7	Upotreba obnovljivih materijala	Upotrebiti obnovljive sirovine i materijale kad god je to moguće
8	Smanjenje upotrebe derivata	Smanjiti ili zaobići suvišnu derivatizaciju budući da ona podrazumeva upotrebu dodatnih reagenasa
9	Kataliza	Katalitički reagensi su bolji od stehiometrijskih
10	Razgradnja	Dizajn hemijskih proizvoda koji se raspadaju do neškodljivih proizvoda koji ne zaostaju u prirodi
11	<i>Real-time</i> analiza sa ciljem prevencije zagadenja	Analitičke procedure koje omogućavaju <i>real-time, in-process</i> ispitivanja pre nastanka štetnih materija
12	Bezbedna hemija sa ciljem prevencije nezgoda	Hemikalije sa smanjenim potencijalom dešavanja nezgoda (izlivanje u okolinu, eksplozije, požari...)

Mogućnosti za smanjenje utroška organskih rastvarača

Utrošak organskih rastvarača je moguće smanjiti modifikovanjem parametara metode koji su vezani za hromatografsku kolonu. Tako na primer smanjenje unutrašnjeg prečnika kolone dovodi do smanjenja količine mobilne faze koja protekne kroz sistem. Kolone koje se sreću na tržištu su unutrašnjeg dijametra 0,5-1,0 mm, 100-500 µm i 10-100 µm i označavaju se redom kao mikro, kapilarne i nano kolone. Osim

minijaturizacije analitičke opreme (eng. *nano-liquid chromatography*) i uštede u količini utrošenih organskih rastvarača, odnosno proizvedenog otpada, upotreba ovih kolona omogućava i druge prednosti, kao što su veća efikasnost i osetljivost, pogotovo kada su dostupne male zapremine uzorka za analizu [4, 5]. Napredak ka ekološki prihvativoj tečnoj hromatografiji takođe se postiže i upotrebom monolitnih stacionarnih faza [4]. Njihova stacionarna faza je sastavljena od visoko porozne neprekidne silika mreže, sa porama bimodalne strukture među kojima se razlikuju velike i male pore. Velike pore, koje se označavaju kao makropore, karakteriše veličina od $2 \mu\text{m}$, i one su odgovorne za mali otpor pri proticanju mobilne faze, te se kolone sa monolitnim pakovanjem mogu koristiti pri protocima do 9 mL min^{-1} uz stvaranje niskog pritiska u sistemu, što za posledicu ima smanjenje ukupnog trajanja analitičkog postupka. Sa druge strane, mezopore monolitnih kolona su male, veličine oko 12 nm i one su odgovorne za stvaranje velike aktivne površine, oko $300 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, što omogućava efikasno hromatografsko razdvajanje. Dakle, efikasnost monolitnih kolona je očuvana uprkos povećanju protoka, budući da je smanjen put difuzije analita i uticaj transfera mase [6-8]. Dodatno, još značajnije smanjenje utroška rastvarača primenom monolitnih kolona moguće je ostvariti uz smanjenje prečnika kolone. Sa druge strane, upotreba monolitnih kolona omogućava primenu mobilnih faza većeg viskoziteta, kao što su one koje sadrže smešu etanola i vode. Ovakva mobilna faza je ekološki prihvativija od tipičnih smeša korišćenih u reverzno-faznoj tečnoj hromatografiji sastavljenih od acetonitrila i vode ili metanola i vode [4].

Smanjenje ukupnog trajanja analize sa posledičnim smanjenjem utroška rastvarača, može se postići skraćivanjem dužine kolone na $5\text{-}10 \text{ cm}$, unutrašnjeg prečnika kolone na $1,0\text{-}2,1 \text{ mm}$ i veličine čestica pakovanja na $2 \mu\text{m}$ i manje. Istovremeno, efikasnost hromatografskog razdvajanja ostaje ista ili se čak i povećava. Pokazano je da se isti broj teorijskih platoa može postići korišćenjem kolone dužine 15 cm i veličine čestica $5 \mu\text{m}$, kao i kolonom od 5 cm i veličine čestica $2 \mu\text{m}$ [3, 4]. Međutim, ovakvo približavanje tečne hromatografije konceptu *zelene* hemije, nije moguće ostvariti bez pratećih instrumentalnih modifikacija. Navedene promene u karakteristikama kolone su obavezno praćene povećanjem radnog pritiska u sistemu (do 1000 bara) što zahteva pojačanu otpornost svih operativnih delova tečnog hromatografa. Dalje, unapređen je rad najpre pumpi i injektora, jer se maksimalna reproduktivnost i kontinuitet njihove funkcije očekuje pri velikim brzinama uzorkovanja veoma malih zapremina uzorka (ispod $5 \mu\text{L}$). Od detektora se očekuje da precizno i kontinuirano registruje signale pri ekstremno kratkim ciklusima injektovanja (često manjim od 1 minuta), kako bi se postigla pouzdana definicija izrazito uskih hromatografskih pikova. Iz tog razloga, konstruisana je posebna vrsta UHPLC (eng. *ultra high pressure liquid chromatography*) tečnih hromatografa [3, 4, 9-11]. Tranfser HPLC na UHPLC metodu nije jednostavan, zahteva procenu vrednosti definisanih hromatografskih parametara koji su dobijeni HPLC i UHPLC metodom i samim tim ukazuje na potrebu za revalidacijom [3, 11].

Pošto je od svih parametra metode najlakše promeniti temperaturu, ovo je veoma često primenjivana strategija za postizanje ekološki prihvatljivije tečne hromatografije. Povećana temperatura smanjuje viskozitet mobilne faze, kao i pritisak u sistemu, što dalje olakšava povećanje protoka mobilne faze i skraćenje trajanja analize. Međutim, ovo podrazumeva termostatiranje kolone, ali i zagrevanje mobilne faze pre nego što uđe u kolonu. Zbog uticaja na rad detektora, nakon izlaska iz kolone, mobilna faza se rashlađuje. Termostabilnost stacionarne faze se podrazumeva i temperatura kolone obično ne prelazi $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, pogotovo ako mobilna faza sadrži rastvor puferskih soli. Ograničavajuću okolnost predstavlja i termostabilnosti uzorka za analizu [1, 4].

Zamena toksičnih manje toksičnim komponentama mobilne faze

Uobičajene komponente *zelenih* mobilnih faza su voda, aceton, metanol i etanol. Etanol se naročito preporučuje budući da ima slične osobine kao tradicionalno upotrebljavani acetonitril i metanol, izuzev što je manje isparljiv, manje toksičan i jeftiniji za odlaganje. Sa druge strane, smeše etanola i vode su veoma viskozne i imaju ograničenja prilikom prodaje i distribucije. Aceton dobro rastvara sve vrste analita i dobro se meša sa ostalim rastvaračima, ali se manje koristi zbog izražene UV apsorpcije u opsegu talasnih dužina do 340 nm , kao i otežanog upumpavanja u sistem zbog gustine [4]. Poslednjih godina, pojavio se trend upotrebe čiste vode pod posebnim uslovima, veoma zagrejana voda (eng. *superheated water* – SHW) i voda pod pritiskom. Voda predstavlja potpuno *zelenu* mobilnu fazu, pošto je veoma dostupna, jeftina, nezapaljiva i potpuno neškodljiva po životnu sredinu. Voda sama po sebi ne može eluirati mnoga organska jedinjenja na sobnoj temperaturi, pa se zato kombinuje sa visokom temperaturom (preko $100\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ovo dodatno zahteva upotrebu termostabilnih stacionarnih faza sastavljenih od polimernih materijala (npr. polistiren-divinilbenzen) u koje mogu biti ugrađeni cirkoni (čestice cirkona sa polibutadienom, polistirenom ili presvučene ugljenikom). Kao i u slučaju zagrevanja kolone, ograničenje tokom analize je termostabilnost uzorka [4].

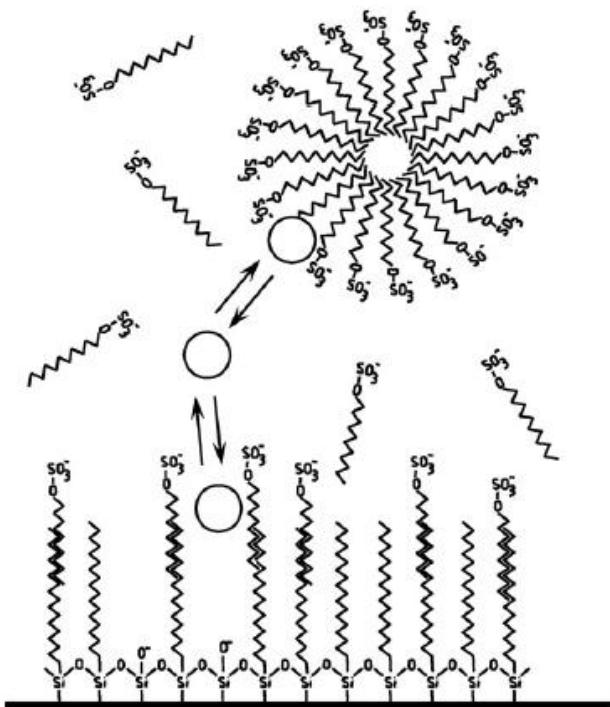
Sledeći način za postizanje ekološki prihvatljivije tečne hromatografije je upotreba supstanci pod uslovima koji se označavaju kao superkritični (eng. *supercritical fluid chromatography*). Kritični parametri za čist ugljen-dioksid su temperatura $31,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ i pritisak od 73,8 bara. Iznad ovih vrednosti, ugljen-dioksid je prisutan kao superkritični fluid. Blage promene temperature i pritiska oko kritične tačke mogu dovesti do značajnih promena u fizičkim osobinama (npr. gustina) što se može iskoristiti za podešavanje moći rastvaranja, isparavanja i ostalih svojstava rastvarača [1, 4]. Budući da je nepolaran eluent, u cilju povećanja polarnosti dodaje mu se organski rastvarač, najčešće metanol u zapreminskom udelu do 30%. Superkritični ugljen-dioksid upotrebljen za pripremu mobilne faze omogućava veoma brza i efikasna razdvajanja. Pošto ima osobinu brze difuzije, prilikom hromatografskih analiza sa gradijentnim eluiranjem, omogućava bržu re-ekvilibraciju sistema [1]. Uopšteno, superkritični fluidi imaju mali uticaj na životnu sredinu, nisku cenu odlaganja, omogućavaju smanjenje utroška toksičnih rastvarača i aditiva, sami su netoksični, za sobom ne ostavljaju rezidue

i mogu se potpuno regenerisati. Zbog svih navedenih osobina, primena superkritičnih fluida predstavlja pravi primer uspeha koji ovu tehniku čini boljom i *zelenijom* od klasičnih pristupa [1, 4].

Ekološki prihvatljive mobilne faze za razdvajanje polarnih i umereno polarnih jedinjenja mogu biti sastavljene i od smeša tečnosti sa povećanom protočnošću (eng. *enhanced fluidity liquid mixtures*). To su smeše polarnih rastvarača, na primer alkohola (etanol ili metanol) u koje je dodat visok procenat rastvorenog gasa. Kao i kod superkritičnih fluida, polarnost tečnosti sa povećanom protočnošću se može podešavati promenom pritiska, s tim što one zahtevaju niske pritiske da bi opstale u jednoj fazi. Zbog male gustine, ovakve mobilne faze se mogu koristiti u kombinaciji sa dugačkim kapilarnim kolonama (1 m ili više), kao i u reverzno-faznom i normalno-faznom hromatografskom sistemu, a u literaturi su opisane i metode sa razdvajanjem hiralnih jedinjenja [4].

Sastav mobilne faze se može modifikovati i upotrebom vodenih micelarnih rastvora surfaktanata [4]. Kod micelarne tečne hromatografija koristi se reverzno-fazna (obično C18) kolona i mobilna faza koja sadrži asocijate monomera surfaktanta iznad svoje kritične micelarne koncentracije. Surfaktanti su molekule koje se sastoje iz hidrofilnih grupa koje ih čine veoma rastvornim u vodi i hidrofobnih grupa. Hidrofilni deo molekule surfaktanata naziva se glavom molekule, a čine ga anjonske (soli sulfatne kiseline, sulfati alkohola, alkilbenzen sulfonati, estri fosforne kiseline i soli karbonskih kiselina), katjonske (poliamidi i njihove soli, kvaternarne amonijum soli i oksidi amina) ili nejonizovane grupe (polioksietilen alkilfenoli, alkohol etoksilati, alkilfenol etoksilati i alkanoamidi). Hidrofobni deo surfaktanata je često dugi ugljenovodonični niz i naziva se repom molekula. Hidrofobne strukture orijentisane su ka unutrašnjosti micle i formiraju jezgro zaštićeno od rastvarača polarnim grupama glave surfaktanta. Micelarnim mobilnim fazama se dodaje mala količina organskog modifikatora da bi se povećala njena eluaciona moć i efikasnost. Obično se dodaju alkoholi kratkog lanca (2-5%, v:v) i organski rastvarači (15-20%, v:v). U vodenoj fazi koncentracija molekula slobodnog surfaktanta je u ravnoteži sa surfaktantom adsorbovanim na stacionarnoj fazi sa jedne strane i micelama sa druge strane. Monomeri jonskih surfaktanata su adsorbovani na površini stacionarne faze hidrofobnim interakcijama između repa surfaktanata i alkil radikala stacionarne faze. Naelektrisana glava surfaktanta tako ostaje u kontaktu sa vodenom fazom. Zbog ovakvog sastava micelarnog hromatografskog sistema, retencija supstanci je veoma složena, odnosno prisutne su višestruke interakcije. Rastvorene supstance mogu ostati izvan micle u interakciji sa polarnom glavom surfaktanta tj. adsorbowane na hidrofilnoj površini micle, mogu biti u unutrašnjosti micle (jezgru) ili u međufazi jezgra i omotača. Rastvorene supstance mogu hidrofobnim interakcijama biti vezane za nepolaran rep adsorbovanog surfaktanta ili sa stacionarnom fazom, odnosno polarnim interakcijama sa naelektrisanom glavom adsorbovanog surfaktanta ili slobodnim silanolnim grupama stacionarne faze. Nepolarne supstance uglavnom grade hidrofobne veze sa micelama i stacionarnom fazom. Jonizovane supstance mogu biti privučene ili

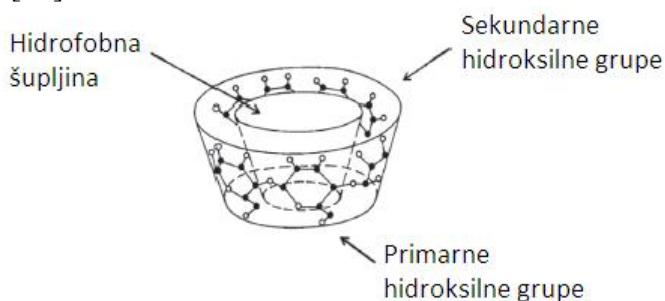
odbijene u zavisnosti od nanelektrisanja. Dakle, u ovom sistemu retencija supstanci predstavlja rezultat njenog ponašanja u više ravnotežnih sistema: raspodele rastvorene supstance između micele i vodene faze, raspodela rastvorene supstance između stacionarne faze i vodene faze, direktni transfer između micele i monosloja surfaktanta na površini stacionarne faze. Slika 1 prikazuje C18 stacionarnu fazu i analit koji je u interakciji sa natrijum-dodecilsulfatom vezanim za stacionarnu fazu, kao i delom koji je grupisan u micele. Zbog ovakve raspodele hromatografsko ponašanje analita je kompleksnije nego kod klasične reverzno-fazne hromatografije [12-17]. Upravo zbog toga, prednost micelarne hromatografije se ogleda u veoma širokom opsegu analita koji se mogu rastvarati u micelarnom rastvoru, što značajno pojednostavljuje postupak pripreme uzorka za analizu i dodatno smanjuje utrošak organskih rastvarača. Osim toga, postoji mogućnost i direktnog injektovanja uzoraka biološkog materijala. Primenom micelarne hromatografije, omogućena je separacija jedinjenja vrlo različite polarnosti, posebno je pogodna za analizu baznih i hidrofilnih jedinjenja koja se inače eluiraju sa frontom rastvarača. Micelarne mobilne faze su stabilne, nezapaljive, biodegradabilne, manje toksične i ekonomičnije od kovencionalnih. Ograničenja u upotrebi micelarnih mobilnih faza ogledaju se u tome što se pri korišćenju većih koncentracija surfaktanata povećava viskozitet mobilnih faza, kao i inkopatibilnost sa masenim spektrometrom kao detektorom zbog pojave promene u signalu (suprimiranje signala analita, interferirajući signal surfaktanta) [12, 13, 17].



Slika 1. Okruženje analita u micelarnom hromatografskom sistemu

Figure 1. Analyte environment in micellar chromatographic system

Upotreba cikodekstrina kao aditiva hromatografskih mobilnih ili stacionarnih faza omogućava razvoj ekološki prihvatljivih analitičkih metoda pošto se enzimskom konverzijom proizvode od skroba, prirodnog i obnovljivog materijala [16-19]. Ciklodekstrini su sastavljeni od 6, 7 ili 8 jedinica D-glukoze (α -, β -, ili γ -ciklodekstrin) međusobno povezanih α -(1,4) vezama tako da čine strukturu skraćenog konusa. Slika 2 prikazuje strukturu β -ciklodekstrina. Unutrašnja šupljina konusa je prekrivena glikozidnim etarskim mostovima i C-H grupama koje joj daju hidrofobni karakter, dok su primarne i sekundarne hidroksilne grupe na spoljašnjim stranama konusa relativno hidrofilne. Ovakva građa ciklodekstrina omogućava im da grade inkluzione komplekse sa velikim brojem molekula koji se delimično ugrađuju u unutrašnjost njihove šupljine. Ciklodekstrini se vrlo lako mogu i sintetisati, a njihovom derivatizacijom, koja uključuje dodatak hidroksilnih grupa, modifikuje se rastvorljivost u vodi i selektivnost (dodatne interakcije sa analitom) [17, 18]. Slično kao i kod prethodno opisane upotrebe micela, proces povezivanja gostujućih molekula sa ciklodekstrinima je u ravnoteži sa distribucijom između stacionarne i mobilne faze. Takođe, kod jedinjenja sa hiralnim centrima, konstanta stabilnosti nagrađenog kompleksa se razlikuje zavisno od upotrebljenog enantiomera [20]. Uopšteno, povećanje količine ciklodekstrina u mobilnoj fazi, uglavnom dovodi do smanjenja retencije analita. U kontekstu *zelene* hromatografije, ovo omogućava smanjivanje udela organskog rastvarača u mobilnoj fazi [17, 18]. Osim analize jedinjenja inače slabo rastvornih u vodi, primenom ciklodekstrinskih mobilnih faza kvalitet separacije u smislu selektivnosti i rezolucije nije ugrožen [20, 21]. U isto vreme, imajući u vidu bioanalitičke metode, kao i u slučaju micela, moguće je direktno injektovanje uzorka za analizu pošto ciklodekstrini mogu da solubilizuju proteinske komponente uzorka [21]. Međutim, zbog ograničene rastvorljivosti ciklodekstrina u smešama vode i alkohola (običajene mobilne faze su sastavljene od metanola i vode), dolazi do povećanja pritiska u sistemu i smanjenja efikasnosti kolone. Zbog toga se obično upotrebljavaju vodeni rastvori ciklodekstrina koncentracija 3-15 mM [18]. Takođe, u literaturi se nalaze i primeri primene i micela i ciklodekstrina zajedno kao aditiva mobilnih faza u tečnoj hromatografiji. U tom slučaju su kombinovani njihovi uticaji na hromatografsko ponašanje ispitivanih supstanci, kao i povoljnosti u kontekstu iznalaženja ekološki prihvatljivih rešenja tokom razvoja analitičkih metoda [21].



Slika2. Struktura β -ciklodekstrina

Figure 2. β -cyclodextrin structure

Jonske tečnosti (eng. *ionic liquids* – IL) se poslednjih godina sve više upotrebljavaju kao aditivi hromatografskih mobilnih i stacionarnih faza i kao delovi membranskih filtera ili rastvarača za ekstrakciju u fazi pripreme uzorka. IL predstavljaju soli koje su na sobnoj temperaturi u tečnom agregatnom stanju, a sastavljene su od velikih asimetričnih organskih katjona (imidazolijum, pirolidinijum, piridinijum, amonijum ili fosfonijum jon) i neorganskih ili organskih anjona (tetrafluoroborat ili bromidni jon). Različita kombinacija katjona i anjona omogućava im da imaju vrlo različit viskozitet ili polarnost (često se u literaturi nazivaju i dizajnerski rastvarači), ali generalno svim IL je zajedničko da imaju dobru termičku stabilnost, neisparljive su, nezapaljive, dobro se mešaju sa vodom i organskim rastvaračima i vrlo lako rastvaraju veliki broj neorganskih i organskih supstanci. Zbog svega ovoga, primena IL u razvoju novih hromatografskih metoda je trenutno veoma aktuelna, a svakako se uklapaju i u koncept ekološke prihvatljivosti [22, 23].

Načini za skraćenje ukupnog trajanja analitičkog postupka

Važan aspekt ekološke prihvatljivosti hromatografskih metoda je skraćivanje postupka pripreme uzorka za analizu. U ovom smislu, izloženost analitičara uticaju toksičnih rastvarača se može smanjiti primenom postupaka sa direktnim injektovanjem uzorka, kad god je to moguće. Na ovaj način se smanjuje upotreba materijala kao što su organski rastvarači, sorbensi, kertridži i slično, i skraćeno je vreme koje protekne od trenutka prikupljanja uzorka do dobijanja rezultata. Međutim, direktna hromatografska analiza je izvodljiva samo u slučaju relativno čistih uzoraka jer inače može doći do skraćivanja životnog veka hromatografske kolone [4].

Ponekad se analitički uređaj postavlja *at-line* ili *on-line* što takođe skraćuje vreme ukupnog trajanja analitičkog postupka. Sa ovim u skladu je i relativno noviji koncept minijaturizacije analitičkih instrumenata (eng. *lab-on-a-chip*). Primena smanjenih instrumenata zahteva manje resursa za rad, stvara manje otpada i štedi energiju. Takođe, hromatografi koji su obično veličine metalnog novčića, lako se prenose i u slučaju masovne proizvodnje, mogu biti vrlo jeftini [4, 24].

Kada je potrebno potpuno okarakterisati sastav veoma kompleksnih smeša kao što su uzorci poreklom iz živih organizama ili životne sredine, obično je potrebno izvršiti veliki broj hromatografskih analiza. Potreba za povećanjem broja supstanci sa odgovarajućim stepenom razdvojenosti postignutim u samo jednom hromatografskom ranu (povećanje kapaciteta pikova) dovela je do razvoja multidimenzionalnih tehnika. U ovom slučaju se na isti uzorak primenjuje više separacionih mehanizama. Na primer, dvodimenzionalna tečna hromatografija (eng. *two-dimensional liquid chromatography* – 2D-LC ili LC×LC) se može postići primenom dva modela. Prvi se označava u literaturi kao *heart-cutting* i podrazumeva da se izabrana frakcija ili više njih iz prve dimenzije, odnosno sa jedne hromatografske kolone, usmerava na drugu dimenziju (kolonu)

pomoću odgovarajuće skretnice. Kod drugog tzv. sveobuhvatnog modela, ceo eluent prelazi iz jedne u drugu dimenziju. Za ostvarenje koncepta multidimenzionalne separacije, neophodna je kompatibilnost (ortogonalnost) stacionarnih i mobilnih faza (npr. reverzo-fazna i tečna hromatografija hidrofilnih interakcija). Prednost ovakvih metoda je prevencija kontaminacije i/ili gubitka uzorka, kao i mogućnost automatizacije analitičkog postupka. Sa druge strane, konstrukcija instrumenta je složenija, kao i upravljanje rezultatima i postavljanje optimalnih eksperimentalnih uslova [4, 25, 26].

Zaključak

Tokom razvoja novih analitičkih metoda uobičajeno se vrši optimizacija kritičnih analitičkih parametara razdvajanja i validacionih parametara. Međutim, istraživanja obavljena poslednjih godina pokazala su da analitičke laboratorije za sobom proizvode velike količine toksičnih otpadnih materija, pa je zato neophodno tokom razvoja metoda obratiti pažnju na aspekte koji se tiču bezbednosti analitičara, kao i uticaja na životnu sredinu. U ovom radu je predstavljen kratak pregled različitih ekološki prihvatljivih rešenja u analitici lekova primenom tečne hromatografije koje bi trebale postati obavezni činilac svih savremenih analitičkih metodologija.

Zahvalnica

Ovaj rad predstavlja deo rezultata naučno-istraživačkog projekta broj 172033 koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije

Literatura

76. Welch C, Wu N, Biba M, Hartman R, Brkovic T, Gong X, Helmy R, Schafer W, Cuff J, Pirzada Z, Zhou L. Greening analytical chromatography. *T Anal Chem.* 2010; 29 (7): 667-680.
77. Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M. Green Analytical Chemistry. *T Anal Chem.* 2008; 27 (6): 497-511.
78. Cielecka-Piontek J, Zalewski P, Jelinska A, Garbacki P. UHPLC: The Greening Face of Liquid Chromatography. *Chromatographia.* 2013; 76: 1429-1437.

79. Plotka J, Tobiszewski M, Sulej AM, Kupska M, Gorecki T, Namiesnik J. Green chromatography. *J Chromatogr A.* 2013; 1307: 1–20.
80. Rocco A, Maruska A, Fanali S. Enantiomeric separations by means of nano-LC. *J Sep Sci.* 2013; 36: 421-444.
81. Protić A, Živanović Lj, Zečević M, Jocić B. Development of liquid chromatographic method for simultaneous determination of mycophenolate mofetil and its degradation product mycophenolic acid in dosage form. *J Chromatogr Sci.* 2009; 50: 149-155.
82. Živanović Lj, Protić A, Zečević M, Jocić B, Kostić M. Multicriteria optimization methodology in development of HPLC separation of mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide in human urine and plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 2009; 50: 640-648.
83. Protić A. Razvoj metoda za ispitivanje stabilnosti mikofenolat mofetila i praćenje mikofenolne kiseline i glukuronida mikofenolne kiseline u plazmi i urinu. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2011.
84. Otašević B, Milovanović S, Zečević M, Golubović J, Protić A. UPLC method for determination of moxonidine and its degradation products in active pharmaceutical ingredient and pharmaceutical dosage form. *Chromatographia.* 2014; 77 (1-2): 109-118.
85. Golubović J, Protić A, Zečević M, Otašević B, Mikić M. Artificial neural networks modelling in UPLC method optimization of mycophenolate mofetil and its degradation products. *J chemometr.* 2014; 28: 567-574.
86. Milovanović S. Hemometrijski pristup u ispitivanju moksonidina, njegovih nečistoća i potencijalnih degradacionih proizvoda primenom metoda tečne hromatografije i masene spektrometrije. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2014.
87. Nishi H. Pharmaceutical applications of micelles in chromatography and electrophoresis. *J Chromatogr A.* 1997; 780: 243-264.
88. Martinez-Algaba C, Bermudez-Saldana JM, Villanueva-Camanas RM, Sagrado S, Medina-Hernandez MJ. Analysis of pharmaceutical preparations containing antihistamine drugs by micellar liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 40: 312-321.
89. Živanović Lj, Ivanović I, Vladimirov S, Zečević M. Stability testing of cefuroxime in tablets by micellar liquid chromatography. *Chromatographia.* 2004; 60: S61-S66.
90. Youngvises N, Chaida T, Khonyoung S, Kuppithayanant N, Tiyapongpattana W, Itharat A, Jakmunee J. Greener liquid chromatography using a guard column with micellar mobile phase for separation of some pharmaceuticals and determination of parabens. *Talanta.* 2013; 106: 350–359.
91. Gonzalez-Ruiz V, Leon A, Olives A, Martin A, Menendez JC. Eco-friendly liquid chromatographic separations based on the use of cyclodextrins as mobile phase additives. *Green Chem.* 2011; 13: 115-126.
92. Ivanović I. Ispitivanje i praćenje stabilnosti diastereoisomera cefuroksimaksetila i njegovih geometrijskih i položajnih izomera u tabletama primenom reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom i micelarne tečne hromatografije. Magistarska teza. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2004.

93. Marks D. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of LY309887 (thienyl-5,10-dideazatetrahydrofolate) stereoisomers using β -cyclodextrin as a mobile phase additive. *J chromatogr sci.* 1997; 35: 201-205.
94. Chen D, Jiang S, Chen Y, Hu Y. HPLC determination of sertraline in bulk drug, tablets and capsules using hydroxypropyl- β -cyclodextrin as mobile phase additive. *J Pharm Biomed Anal.* 2004; 34: 239-245.
95. Oros G, Cserhati T, Maria Szogyi M. Cyclodextrins in chromatography. Part 1. Liquid chromatographic methods. *Eur Chem Bull.* 2013; 2(11): 920-926.
96. Albishri HM, Abd El-Hady D, Tayeb R. Eco-Friendly Simultaneous Chromatographic Determination of Amiloride Hydrochloride, Atenolol, and Hydrochlorothiazide in Urine. *Acta Chromatographica.* 2015; 27: 461-476.
97. Han D, Ho Ro K. Recent Applications of Ionic Liquids in Separation Technology. *Molecules.* 2010; 15: 2405-2426.
98. Huang Y, Yao S, Song H. Application of Ionic Liquids in Liquid Chromatography and Electrodriven Separation. *J Chromatogr Sci.* 2013; 51: 739-752.
99. Temiz Y, Lovchik R, Kaigala G, Delamarche E. Lab-on-a-chip devices: How to close and plug the lab? *Microelectron Eng.* 2015; 132: 156-175.
100. Elsner V, Laun S, Melchior D, Kohler M, Schmitz O. Analysis of fatty alcohol derivatives with comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *J chromatogr A.* 2012; 1268: 22-28.
101. Jandera P. Column selectivity for two-dimensional liquid chromatography. *J Sep Sci.* 2006; 29: 1763-1783.

The application of ecologically acceptable concept in liquid chromatographic method development in drug analyses

Biljana Otasevic*, Ana Protic, Jelena Golubovic, Mira Zecevic

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Drug analysis, Vojvode
Stepе 450, 11 152 Belgrade

*e-mail: biljana.otasevic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Liquid chromatography is the most widely used analytical technique in course of research and development, as well as for routine investigation and quality control of pharmaceutical products. Having in mind the remarkable amount of waste resulting from the use of organic solvents, especially for reversed-phase liquid chromatography, recently ecologically acceptable concepts in chromatographic method development were noticed. The 3 Rrule (*Reduce – Replace – Recycle*) refers to the decrease of the toxic solvents use, their replacement with less toxic ones and the use of renewable solvents. This paper presents different solutions commonly applied in drug analysis that are in accordance with the 3 Rrule.

Keywords: drug analysis, liquid chromatography, the use of organic solvents,
ecologically acceptable solutions

Primena blokatora kalcijumskih kanala u terapiji kardiovaskularnih oboljenja

Mirjana Đokić

Ministarstvo odbrane, Uprava za vojno zdravstvo
Birčaninova 5, Beograd

* adresa za korespondenciju: mirjana.m.djokic@gmail.com

Kratak sadržaj

Voltažno zavisni kanali za kalcijum (L-tipa) posreduju u ulasku ekstracelularnih jona kalcijuma u glatke mišiće, srčane miocite i sinoatrijalne i atrioventrikularne nodalne ćelije u odgovoru na električnu depolarizaciju. U glatkim mišićima i srčanim miocitima, kalcijumovi joni su okidač za kontrakciju. Blokatori kalcijumskih kanala inhibiraju funkciju kalcijumovih kanala. Ovo je heterogena grupa jedinjenja koja obuhvata sledeće tri klase: fenilalkilamine (verapamil), benzotiazepine (diltiazem) i dihidropiridine (nifedipin, amlodipin, felodipin, izradipin, nikardipin, lerkanidipin, klevidipin). Nifedipin i drugi dihidropiridini prvenstveno deluju kao vazodilatatori, dok verapamil i diltiazem blokiraju kalcijumove kanale i u miokardu. Zbog ovih razlika dihidropiridini se prvenstveno koriste kao antihipertenzivni agensi, dok se verapamil i diltiazem, zbog izraženije supresije automatizma SA čvora i AV-provodljivosti, koriste i kao antiaritmici. Pored toga, ovi lekovi koriste se i u terapiji angine pektoris (lekovi su izbora za vazospastičnu anginu pektoris), Raynaud-ovog fenomena, i kod vazospazma posle rupture aneurizme i subarahnoidalnog krvarenja. Većina njihovih neželjenih dejstava posledica su osnovnog mehanizma dejstva (vazodilatacija i depresija kontraktilnosti u miokardu), predvidljiva su i pažljivim titriranjem doze i izbegavanjem istovremene primene lekova koji mogu pojačati ova dejstva mogu se izbeći ili svesti na najmanju moguću meru.

Ključne reči: blokatori kalcijumskih kanala, arterijska hipertenzija, angina pektoris, aritmije, subarahnoidalno krvarenje, Raynaud-ov fenomen

Uvod

Za kontrakciju glatkog i srčanog mišića neophodan je ulazak kalcijumovih jona (Ca^{2+}) (1).

Blokatori kalcijumskih kanala (Ca^{2+} -kanala) deluju tako što blokiraju ulazak Ca^{2+} u ćeliju kroz voltažno-zavisne kalcijumske kanale L- tipa (2).

Voltažno-zavisni Ca^{2+} -kanali posreduju u ulasku ekstracelularnog Ca^{2+} u vaskularne glatko-mišićne ćelije, srčane miocite i sinoatrijalne (SA) i atrioventrikularne (AV) nodalne ćelije, kao odgovor na električnu depolarizaciju (3). U vaskularnim glatkim mišićima, posebno u arterijskim krvnim sudovima, dovode do relaksacije. U srcu smanjuju ili blokiraju generisanje impulsa u SA i usporavaju provođenje u AV čvoru i smanjuju kontraktilnost. Takođe, blokatori Ca^{2+} -kanala vrše dilataciju koronarnih krvnih sudova (2, 3).

Blokatori Ca^{2+} -kanala su inicijalno bili uvedeni u terapiju kao koronarni dilatatori i lekovi protiv angine pektoris, da bi se kasnije njihovo indikaciono područje proširilo na hipertenziju i supraventrikularne aritmije (4).

Blokatori kalcijumskih kanala

Klasifikacija

Hemijska struktura, kao polazni kriterijum, ukazuje da su blokatori Ca^{2+} -kanala vrlo nehomogeni u tom pogledu. Blokatori Ca^{2+} -kanala u kliničkoj upotrebi uključuju deriveate fenilalkilamina (uglavnom deluju na srce), dihidropiridina (uglavnom deluju na krvne sudove) i benzotiazepina (deluju i na srce i na krvne sudove) (4, 5) (Tabela I).

Tabela I Klasifikacija blokatora kalcijumskih kanala (preuzeto i prilagođeno prema referencama 3, 4)

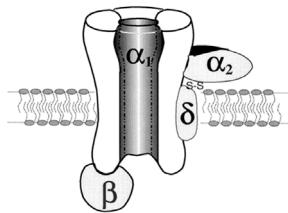
Table I Classification of the calcium channel blockers (adapted by references 3, 4)

	<i>Derivati fenilalkilamina</i>	<i>Derivati dihidropiridina</i>	<i>Derivati benzotiazepina</i>
Verapamil		<p>1. generacija: Nifedipin</p> <p>2. generacija: Nikardipin Nitrendipin Nizoldipin Nimodipin Izradipin Amlodipin</p> <p>3. generacija: Lacidipin Lerkanidipin Klevidipin</p>	Diltiazem

Iako se ovi lekovi obično klasificuju zajedno kao blokatori Ca^{2+} -kanala, postoje fundamentalne razlike između verapamila, diltiazema i dihidropiridina, posebno u smislu farmakoloških karakteristika, interakcija lekova i toksičnosti (4).

Mehanizam dejstva

Blokatori Ca^{2+} -kanala svoje efekte ostvaruju vezivanjem za α_1 subjedinicu Ca^{2+} -kanala L-tipa i redukcijom influksa Ca^{2+} kroz kanal (3) (Slika 1).

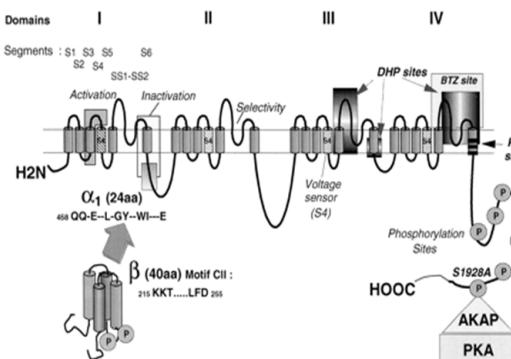


Slika 1. Struktura voltažno-zavisnog kanala za kalcijum L-tipa u srcu (preuzeto i prilagođeno prema referenci 6)

Figure 1. Structure of voltage-gated L-type calcium channel (adapted by reference 6)

Voltažno-zavisni Ca^{2+} -kanali sadrže domene homologih sekvenci koji su organizovani u okviru jedne velike subjedinice (α_1). Kao dodatak glavnoj subjedinici kanala, Ca^{2+} -kanali sadrže i nekoliko drugih subjedinica (α_2 , β , γ i δ).

Svi poznati blokatori Ca^{2+} -kanala vezuju se za α_1 subjedinicu Ca^{2+} -kanala L-tipa. Ova subjedinica, veličine ~250.000 Da, udružena je sa disulfidno povezanim $\alpha_2\delta$ subjedinicom od ~140.000 Da i manjom intracelularnom β -subjedinicom. α_1 subjedinice imaju 4 homologa domena od kojih se svaki sastoji od 6 transmembranskih segmenata (S1-S6). α_2 , δ i β subjedinice modulišu α_1 subjedinicu. Fenilalkilaminski blokator Ca^{2+} -kanala, verapamil, vezuje se za transmembranski segment 6 IV domena (IV S6), benzotiazepinski blokator Ca^{2+} -kanala, diltiazem, vezuje se za citoplazmatski most između domena III (III S) i domena IV (IV S) i dihidropiridinski blokator Ca^{2+} -kanala (nifedipin i nekoliko drugih) vezuju se za transmembranski segment i III i IV domena. Ova tri odvojena receptorska mesta povezana su alosterički (3) (Slika 2).



Slika 2. Struktura α_1 subjedinice sa funkcionalno značajnim regionima (preuzeto i prilagođeno prema referenci 6)

Figure 2. General structure of the α_1 subunit with the functionally important regions (adapted by reference 6)

Selektivnost

Postoje važne razlike u vaskularnoj selektivnosti između blokatora Ca^{2+} -kanala. Dihidropiridini imaju veći efekat na vaskularni glatki mišić u odnosu na srčani mišić nego diltiazem i verapamil. Osim toga, dihidropiridini se mogu razlikovati u svojoj potentnosti u različitim tipovima krvnih sudova. Npr. za nimodipin se tvrdi da je posebno selektivan za cerebralne krvne sudove (1). Selektivnost je i preduslov za uspešnu terapijsku primenu (4).

Farmakološka dejstva

Blokatori Ca^{2+} -kanala deluju na ćelije miokarda, ćelije specijalizovanog sprovodnog sistema srca i ćelije vaskularnih glatkih mišića (3).

Svi blokatori Ca^{2+} -kanala *relaksiraju glatke mišiće arterija*, ali imaju manje izraženo dejstvo na venski sistem i, shodno tome, ne utiču značajno na prethodno opterećenje srca (preload). Najveći stepen periferne vazodilatacije uočava se kod dihidropiridina (3).

Verapamil i diltiazem *smanjuju brzinu pejsmajera sinusnog čvora i usporavaju AV provodljivost*, jer se elektrofiziološki efekti ograničavaju na ćelije SA i AV čvora (3, 4).

Blokatori Ca^{2+} -kanala dovode do *negativnog inotropnog efekta* (inhibicija kontraktilnosti) koju blokatori Ca^{2+} -kanala ispoljavaju *in vivo*: verapamil \geq diltiazem $>$ nifedipin) (3, 4).

Kardiovaskularna dejstva

Antihipertenzivno dejstvo

Blokatori Ca^{2+} -kanala su snažni vazodilatatori koji deluju pre svega na arterije i arteriole. Vazodilatacija u opštoj perifernoj cirkulaciji ima za posledicu snižavanje ukupnog perifernog otpora i naknadnog opterećenja srca. Na njemu se temelje i antihipertenzivno i antianginozno delovanje ovih lekova. Na sprovodni sistem i radnu muskulaturu miokarda verapamil deluje najjače depresivno od svih blokatora Ca^{2+} -kanala, usled čega se razvija bradikardija, a dovode i do negativnog inotropnog efekta (4). Oralna primena diltiazema dovodi do pada srčane frekvence i srednjeg arterijskog krvnog pritiska (3).

Verapamil, diltiazem, kao i cela grupa dihidropiridinskih derivata (*amlodipin, felodipin, nifedipin, izradipin, nikardipin, nizoldipin*) su podjednako efikasni antihipertenzivi (7).

Antianginozno dejstvo

Mehanizami antianginoznog dejstva uključuju:

- vazodilataciju arteriola - smanjuju periferni vaskularni otpor (smanjuju naknadno opterećenje miokarda), a ispoljavaju slabo dejstvo na venski sistem;
- smanjenje kontraktilnosti miokarda i frekvence rada srca;
- vazodilataciju koronarnih krvnih sudova;
- vazodilataciju kolateralnih krvnih sudova;
- opuštanje spazma (1, 4). (Tabela II)

Antiaritmisko dejstvo

Klinički najvažniji elektrofiziološki efekat blokatora Ca^{2+} -kanala je usporavanje provođenja kroz AV čvor.

Od blokatora Ca^{2+} -kanala antiaritmisko dejstvo imaju ***verapamil i diltiazem*** u manjoj meri. Ono je primenjivo samo kod supraventrikularnih aritmija, i to naročito kada se lekovi daju intravenski (4) (Tabela I).

Dejstvo na cerebralnu cirkulaciju

Izgleda da neki blokatori Ca^{2+} -kanala pokazuju veći afinitet za cerebralne arterije nego za ostale (nimodipin) (4).

Svojstvo vaskularne protekcije i zaštite organa

Blokatori Ca^{2+} -kanala štite organe od vaskularnih oštećenja izazvanih hipertenzijom (8). Utvrđeno je da je funkcija endotela u korelaciji sa brojem cirkulišućih progenitorskih endotelnih ćelija i da nifedipin povećava njihov broj i poboljšava njihove funkcije vezane za angiogenezu (diferencijacija, migracija i otpornost na oksidativni stres). Efekti ***nifedipina*** mogu biti posredovani redukcijom oksidativnog stresa i suzbijanjem apoptoze progenitorskih endotelnih ćelija. Nifedipin čuva integritet i poboljšava funkciju endotela kod bolesnika sa hipertenzijom (9).

Cilnidipin je novi tip blokatora Ca^{2+} -kanala koji blokira kanale L- i N- tipa. Svojstvo cilnidipina da blokira kanale N tipa daje mu jedinstvenu osobinu zaštite organa. Ovi efekti se ostvaruju posredstvom suzbijanja hiperaktivnosti simpatičkog nervnog sistema i sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Upoređivani su efekti cilnidipina i amlodipina koji su primenjeni kod pacova dovedenih u stanje hipertenzije. Cilnidipin i amlodipin proizveli su sličnu stopu smanjenja krvnog pritiska. Cilnidipin je

ublažio oštećenja srca i bubrega, dok je amlodipin neznatno popravio srčane ehokardiografske parametre, ali nije zaštitio bubrege (10).

Kardiovaskularna dejstva nekih blokatora kalcijumskih kanala

Tabela II Kardiovaskularni efekti nekih blokatora kanala za kalcijum rangirani od 0 (bez efekta) do 5 (prominentni efekat) (preuzeto i prilagođeno prema referenci 3)

Table II Cardiovascular effects of some of the calcium channel blockers ranked from 0 (no effect) to (5) prominent (adapted by reference 3)

Generičko ime	Vazodilatacija (koronarni protok)	Supresija kontraktilnosti srca	Supresija automatizma (SA čvor)	Supresija provodljivosti (AV čvor)
Amlodipin	5	1	1	0
Felodipin	5	1	1	0
Nikardipin	5	0	1	0
Nifedipin	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamil	4	4	5	5

Farmakokinetika

Biološka raspoloživost *verapamila* je izrazito mala zbog brzog metabolizma pri prvom prolasku kroz jetru, *diltiazema* 40%, a *nifedipina* 50% (posle oralne primene, metabolizam pri prvom prolasku kroz jetru je umeren) (4) (Tabela III).

Dihidropiridini imaju visoku lipofilnost, malu bioraspoloživost i intenzivan metabolizam pri prvom prolasku kroz jetru i relativno kratko poluvreme eliminacije (4). Oblik nifedipina sa produženim oslobođanjem koristi se da se smanji broj dnevnih doza potrebnih za održavanje terapijskih koncentracija, da se uspori nagli porast koncentracije leka u krvi i da se ublaži refleksna tahikardija koja se ponekad javlja kod oralne primene (3, 4).

Amlodipin se znatno razlikuje i izdvaja iz grupe zbog male lipofilnosti, odnosno znatne hidrofilnosti molekula. Po farmakokinetičkim karakteristikama razlikuje se od

ostalih analoga nifedipina: ima visoku bioraspoloživost i dugo poluvreme eliminacije (4).

Tabela III Farmakokinetika blokatora kalcijumskih kanala kod zdravih osoba (preuzeto i prilagođeno prema referenci 4)

Table III Pharmacokinetics of the calcium channel blockers in healthy people (adapted by reference 4)

Lek	BR %	VP %	VD l/kg	Klirens l/h/kg	T _{1/2} h
Verapamil	10-20	90	4,0	0,9	3-7
Diltiazem	40	80	3,3	0,6-1,2	3-5
Nifedipin	50	96	0,8	0,4	2
Amlodipin	50-90	97	21,4	0,4	33
Felodipin	10-25	99	9,7	49,4	10
Lacidipin	10	98	-	-	13-19
Lerkanidipin	10	98	-	-	8-10
Nitrendipin	10-30	98	6,6	2,1	5

BR = bioraspoloživost, VP = vezivanje za proteine plazme, VD = volumen distribucije,

T_{1/2} h = poluvreme eliminacije iz plazme

Neželjeni efekti

Neželjena dejstva verapamila se sreću kod oko 8% bolesnika, što je više nego kod diltiazema (4%) i znatno manje nego kod nifedipina (17%). Tipična neželjena dejstva blokatora Ca²⁺-kanala su: edemi članaka, glavobolja, vrtoglavica, zamor, crvenilo, hipotenzija i opstipacija (4).

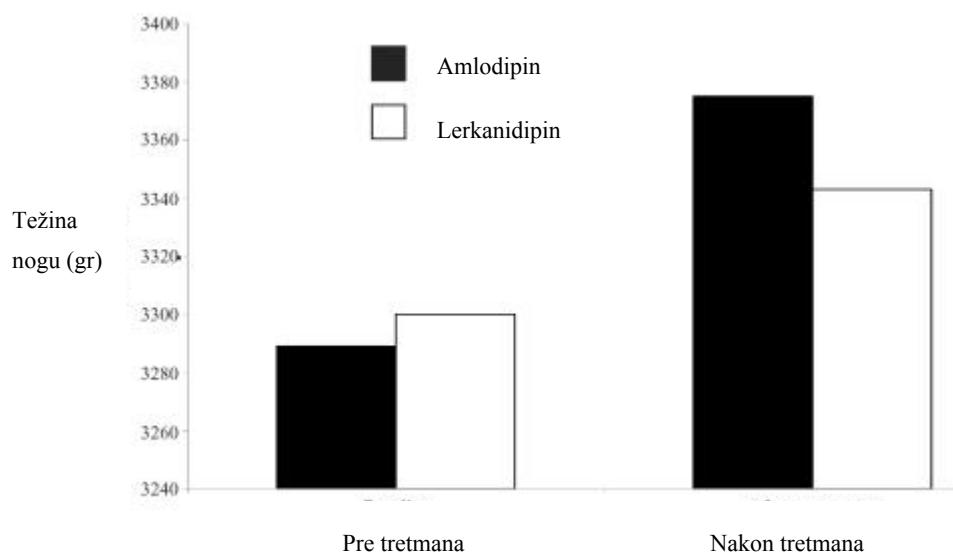
Najvažnija neželjena dejstva **verapamila** su: crvenilo lica, glavobolja, vrtoglavica, otok gležnjeva, kongestivna srčana insuficijencija, hipotenzija, bradikardija, AV blok (kod primene velike doze) i gastrointestinalne smetnje, kao što je opstipacija koja

predstavlja problem i nekad zahteva prekid terapije (11, 12). Takođe, javljaju se i alergijske reakcije, impotencija, ginekomastija, kao i gingivalna hiperplazija kod dugotrajne primene leka (11). Intravenska primena verapamila može prouzrokovati hipotenziju, ekstremnu bradikardiju, pogoršanje srčane insuficijencije i/ili zastoj srca kod manje od 1% bolesnika (3,4). Ovi odgovori obično su se javljali posle *iv* primene verapamila kod pacijenata sa poremećajima provodljivosti kroz SA i AV čvorove ili u prisustvu β blokade (3).

Neželjeni efekti *dihidropiridina* su povezani sa njihovim potentnim vazodilatatornim efektima (13). Kratkodelujuće formulacije *nifedipina* nisu preporučljive za dugotrajnu terapiju angine pektoris ili hipertenzije zbog rizika od pogoršanja anginalnih simptoma i precipitacije infarkta, posebno u odsustvu prateće terapije β blokatorima (3, 4, 14). Nedostaci nifedipina se nastoje prevazići uvođenjem oblika sa produženim oslobađanjem. Vrtoglavica i crvenilo su manje izraženi kod formulacija sa produženim oslobađanjem i kod dihidropiridina sa dugim poluvremenom eliminacije i relativno konstantnim koncentracijama leka u krvi. Periferni edem može se javiti kod nekih pacijenata koji uzimaju blokatore Ca²⁺-kanala, ali on nije posledica generalizovane retencije tečnosti; najverovatnije je posledica povećanog hidrostatičkog pritiska u donjim ekstremitetima zbog prekapilarne dilatacije i refleksne postkapilarne konstrikcije i prvi je razlog za prekidanje terapije nifedipinom kod 5-10% bolesnika (3, 4). Najbolji način za kontrolu ovog neželjenog efekta je da se smanji doza dihidropiridina ili da se doda agens koji blokira sistem renin-angiotenzin-aldosteron da bi se smanjili efekti angiotenzina II, što rezultuje balansiranim gradijentom pritiska kroz perifernu vaskulaturu i obezbeđuje vazodilataciju i arterija i vena. Kliničari su upozorili da se upotreba diuretika, prvenstveno u cilju tretmana perifernog edema koji nastaje sekundarno, kao posledica upotrebe blokatora Ca²⁺-kanala, ne preporučuje i nije efikasna (13). Najvažniji neželjeni efekti *amlodipina* su: vrtoglavica, crvenilo lica, glavobolja, mučnina, gorušica, edem gležnjeva i tahikardija (12).

Incidenca edema i posledična obustava terapije ređe se javlja kod primene *lerkanidipina* nego kod amlodipina ili nifedipina u obliku sa produženim oslobađanjem (15) (Slika 3).

Najvažniji neželjeni efekti *diltiazema* su: mučnina, zamor, vrtoglavica, glavobolja, alergijske reakcije na koži, edem gležnjeva, bradikardija, AV blok i hipotenzija (kod primene veće doze) (11).



Slika 3. Incidenca edema kod primene lerkandipina u odnosu na primenu amlodipina posle 2 nedelje terapije u pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom (preuzeto i prilagođeno prema referenci 15)

Figure 3. Incidence of edema found with lercanidipine in comparasion with amlodipine after 2 weeks therapy in patients with mild to moderate hypertension (adapted by reference 15)

Kontraindikacije

Kontraindikacije za **verapamil i diltiazem** su: srčana insuficijencija, bolest sinusnog čvora, AV blok, WPW sindrom, teška aortna stenoza, teška sinusna bradikardija, hipotenzija, kardiogeni šok, akutni infarkt miokarda (za diltiazem), trudnoća, dojenje (4,11,12).

Kontraindikacije za **nifedipin i analoge nifedipina** su preosetljivost na nifedipin i druge derivate dihidropiridina, srčana insuficijencija, teška aortna stenoza, hipotenzija (za nifedipin), primena u prvom mesecu posle infarkta miokarda, trudnoća (4). Kod primene nifedipina tokom trudnoće treba proceniti odnos rizika i koristi (16).

Ne postoje studije koje podržavaju primenu dihidropiridina kod pacijenata sa nestabilnom anginom (3).

Interakcije

Najvažnije interakcije **verapamila** su sa digoksinom, β blokatorima i statinima (4, 17,18).

Verapamil inhibira eliminaciju digoksina i drugih lekova koji se eliminišu preko P-glikoproteina (3). Upotreba *iv* verapamila sa *iv* β blokatorom je kontraindikovana zbog povećane opasnosti od AV bloka i ili ozbiljne depresije ventrikularne funkcije i hipotenzije (3, 11). Kombinaciju nifedipina i β blokatora odlično podnosi najveći broj bolesnika, jer β blokator sprečava da simpatikus kompenzatorno stimuliše srce u situaciji kad nifedipin prouzrokuje vazodilataciju (4). Simvastatin, lovastatin i atorvastatin metabolišu se posredstvom citohroma P450 CYP3A4. Njihova koncentracija u plazmi i rizik od miotoksičnosti znatno se povećavaju u prisustvu jakih inhibitora CYP3A4. Slabi i umereno potentni inhibitori CYP3A4, kao što su verapamil i diltiazem, koriste se oprezno, sa malom dozom statina. (17) Takođe, atorvastatin inhibira mikrozomalni citohrom P450 CYP3A4 i može se očekivati da smanjuje metabolizam verapamila (18).

Klinička primena blokatora kalcijumskih kanala

Arterijska hipertenzija

Evropsko udruženje kardiologa definiše hipertenziju kao sistolni krvni pritisak ≥ 140 mm Hg i ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg, kod osobe starije od 18 godina koja ne uzima antihipertenzivne lekove. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine, u lekove prvog izbora za terapiju hipertenzije spadaju: tiazidni diuretici (i tiazidima slični diuretici – hlortalidon i indapamid), ACE inhibitori, β antagonisti, blokatori Ca^{2+} -kanala i antagonisti angiotenzinskih receptora (19).

Prema preporukama USA Joint National Committee (JNC 8) za terapiju hipertenzije u opštoj populaciji starosti ≥ 60 godina sprovodi se farmakološka terapija za postizanje i održavanje optimalne vrednosti krvnog pritiska $< 150/90$ mmHg, a u opštoj populaciji starosti od 30 do 59 godina za postizanje i održavanje optimalne vrednosti dijastolnog pritiska < 90 mmHg (nivo preporuke A). Nedovoljno je dokaza za populaciju starosti < 60 godina za optimalnu vrednost sistolnog pritiska ili za populaciju starosti < 30 godina za optimalnu vrednost dijastolnog pritiska, tako da se preporuka za krvni pritisak $< 140/90$ mmHg odnosi na obe grupe i bazira se na ekspertskom mišljenju (nivo preporuke E) (20).

Za populaciju hipertenzivnih pacijenata bele rase, uključujući i dijabetičare, kao inicijalna terapija preporučuju se ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora, blokatori Ca^{2+} -kanala ili tiazidni diuretici (nivo preporuke B). Za populaciju hipertenzivnih pacijenata crne rase, uključujući i dijabetičare, kao inicijalna terapija preporučuju se blokatori Ca^{2+} -kanala ili tiazidni diuretici (za opštu populaciju crne rase – nivo preporuke B, za populaciju crne rase sa dijabetesom – nivo preporuke C). Za populaciju starosti ≥ 18 godina sa hroničnom bolesti bubrega inicijalna terapija uključuje

ACE inhibitore i antagoniste angiotenzinskih receptora, da bi se poboljšao ishod bubrežne bolesti (nivo preporuke B) (20).

Primena blokatora Ca^{2+} -kanala u terapiji hipertenzije polazi od činjenice da je hipertenzija u osnovi posledica povećanog perifernog vaskularnog otpora. **Svi blokatori Ca^{2+} -kanala** smanjuju krvni pritisak relaksacijom glatkih mišića arteriola i smanjivanjem perifernog vaskularnog otpora. Kao posledica pada perifernog vaskularnog otpora, **dihidropiridini** dovode do baroreceptorom posredovanog simpatičkog pražnjenja (3). Međutim, blokatori Ca^{2+} -kanala sa dugim poluvremenom eliminacije ili u formulacijama sa produženim oslobađanjem omogućavaju ravnomernu kontrolu krvnog pritiska i primereni su za dugoročno lečenje hipertenzije (21). **Amlodipin** je blokator Ca^{2+} -kanala za jednokratnu primenu. Zbog usporenog početka, vrlo dugog trajanja dejstva i dugog poluvremena eliminacije nisu potrebni oblici sa modifikovanim oslobađanjem, kao za većinu blokatora Ca^{2+} -kanala (4). Kod amlodipina je manje izražena refleksna tahikardija, verovatno što se zbog dugog poluvremena eliminacije javljaju minimalne oscilacije koncentracije u plazmi (3). Indikacija za **lerkanidipin** je blaga i umerena hipertenzija (11, 16). Njegovo delovanje započinje polako što omogućava da se izbegne refleksna tahikardija koja je povezana sa upotrebom dihidropiridina (15).

Upotreba blokatora Ca^{2+} -kanala predviđa se za individualizaciju terapije hipertenzije u određenim slučajevima, odnosno u prisustvu određenih komorbiditeta:

- kod angine pektoris, ako su β blokatori kontraindikovani (**verapamil i diltiazem**); **amlodipin** i ostali pripadnici druge generacije **dihidropiridina (nikardipin, izradipin, dugodelujući nifedipin i felodipin)** su potentni vazodilatatori i korisni su za simultani tretman angine pektoris i hipertenzije (4, 22);
- kod starih osoba sa izolovanom sistolnom hipertenzijom, uz diuretike (lekovi izbora);
- kod supraventrikularnih tahikardija (**verapamil** alternativno sa β blokatorima);
- kod Raynaud-ove bolesti ili Raynaud-ovog fenomena (**nifedipin i analozi**) (4).

Izolovana sistolna hipertenzija

Izolovana sistolna hipertenzija (ISH) je definisana povećanim sistolnim krvnim pritiskom (>140 mm Hg) i normalnim dijastolnim krvnim pritiskom (<90 mm Hg) (13). Nastaje zbog izražene krutosti i smanjene rastegljivosti zida centralne aorte usled slabo elastičnog kolagena u njenom zidu. Nelečena izolovana sistolna hipertenzija favorizuje hipertrofiju miokarda i dijastolnu srčanu insuficijenciju (23).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kombinacija blokatora Ca^{2+} -kanala i diuretika redukuje KV morbiditet i mortalitet, dobro se podnosi i izaziva malo sporednih efekata, a najčešći su hipokalemija i edem članaka. Ova kombinacija je čak efikasnija u redukciji infarkta miokarda i moždanog udara od drugih kombinacija lekova. Stariji pacijenti sa izolovanom sistolnom hipertenzijom imaju korist od ove kombinacije, jer je dokazano da ove dve grupe lekova ispoljavaju bolju cerebrovaskularnu protekciju od drugih grupa antihipertenzivnih lekova (24).

Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija je glomerularna skleroza i fibroza uzrokovana metaboličkim i hemodinamskim promenama koje izaziva dijabetes. Manifestuje se kao spora progresivna albuminurija sa pogoršanjem hipertenzije i renalnom insuficijencijom. Pored striktnе kontrole nivoa glukoze, tretman dijabetičke nefropatije podrazumeva strogu kontrolu krvnog pritiska, počevši sa inhibicijom sistema renin-angiotenzin, i kontrolu lipida. Inhibicija sistema renin-angiotenzin je prva linija terapije, tako da su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora lekovi izbora. Oni redukuju krvni pritisak i proteinuriju i usporavaju progresiju dijabetičke nefropatije. Tretman treba započeti kada se detektuje mikroalbuminurija, bez obzira da li postoji hipertenzija, a neki eksperti preporučuju upotrebu lekova čak i pre ispoljavanja znakova bubrežne bolesti (12).

Blokatori Ca^{2+} -kanala, kao što su **diltiazem** i **verapamil**, takođe imaju antiproteinurički i renoprotektivni efekat i mogu se upotrebjavati ako se proteinurija značajno ne smanjuje i kada je postignuta optimalna vrednost krvnog pritiska ili kao alternativa za pacijente sa hiperkalemijom ili drugim kontraindikacijama za primenu ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora. Nasuprot verapamilu i diltiazemu, dihidropiridini (nifedipin, felodipin, amlodipin) ne redukuju proteinuriju, iako su veoma korisni za kontrolu krvnog pritiska i mogu delovati kardioprotektivno u kombinaciji sa ACE inhibitorima. ACE inhibitori imaju jače antiproteinuričke i renoprotektivne efekte kada se koriste u kombinaciji sa verapamilom ili diltiazemom (12).

Hipertenzivna kriza

Hipertenzivna kriza je stanje koje karakterišu vrednosti krvnog pritiska $\geq 180/120$ mm Hg. Postupak sa pacijentom, izbor lekova, način njihove primene i brzina spuštanja krvnog pritiska zavise od toga da li postoji oštećenje ciljnih organa (srca, aorte, mozga, bubrega, oka), odnosno da li je hipertenzivna kriza I (*hypertensive emergencies*) ili II reda hitnosti (*hypertensive urgencies*) (23).

U osnovi hipertenzivne krize I reda hitnosti nalazi se maligna/akcelerirajuća hipertenzija (25). Neke od kliničkih manifestacija hipertenzivne krize I reda hitnosti su: hipertenzivna encefalopatija, moždani udar, infarkt miokarda, disekcija aorte, postoperativna hipertenzija, preeklampsija/eklampsija i dr. (22). Pacijent se hospitalizuje, a lekovi se primenjuju parenteralno. (23) Od blokatora Ca^{2+} -kanala upotrebljavaju se *iv nikardipin* i *klevidipin* (3, 22). U terapiji hipertenzije u trudnoći od blokatora Ca^{2+} -kanala upotrebljava se *nifedipin po* (23).

Hipertenzivna kriza II reda hitnosti ne zahteva permanentnu hospitalizaciju, a leči se najčešće peroralnom primenom lekova kao što su: furosemid, β blokator (propranolol), ACE inhibitor (kaptopril) ili dugodelujući preparat blokatora Ca^{2+} -kanala (*felodipin*) (23).

Disekcija aorte

Disekcija aorte je stvaranje pukotine na intimi, pri čemu dolazi do prodora krvi između intime i medije i stvaranja lažnog lumena. Disekcija se može pojaviti na bilo kom mestu duž aorte i prostirati se proksimalno ili distalno. Hipertenzija je važan faktor rizika. Pacijenti koji prežive akutnu epizodu podvrgavaju se farmakološkom tretmanu ili hirurškoj intervenciji (12).

Farmakološka terapija je indikovana za nekomplikovanu, stabilnu disekciju, ograničenu na descedentnu aortu i za stabilnu izolovanu disekciju aortnog luka. Pacijentima se odmah uključuju lekovi za snižavanje krvnog pritiska i za smanjenje arterijske sile naprezanja, kontraktilnosti komora i bola. Sistolni pritisak se održava pri vrednosti $\leq 110\text{mmHg}$ ili spušta na nivo kompatibilan sa adekvatnom cerebralnom, koronarnom i renalnom perfuzijom. Obično se prvo uključuje β blokator. Alternativa β blokatorima su blokatori Ca^{2+} -kanala, *verapamil* ili *diltiazem*. Ako KP, pored primene β blokatora, ostane $> 110\text{mmHg}$, neophodno je uključiti nitroprusid u obliku *iv* infuzije. Nitroprusid se ne sme koristiti bez β blokatora ili blokatora Ca^{2+} -kanala, jer dolazi do vazodilatacije koja izaziva refleksnu aktivaciju simpatikusa, što povećava aortnu silu naprezanja i pogoršava disekciju.

Hirurška intervencija je skoro uvek indikovana kada disekcija obuhvata proksimalnu aortu i cilj je rekonstitucija aorte sintetičkim graftom (12).

Stabilna angina pektoris

Ishemijska bolest srca je stanje u kome postoji neadekvatno snabdevanje miokarda krvljem i javlja se kada postoji disbalans između snabdevanja i potrebe miokarda za kiseonikom. Najčešći razlog vaskularne ishemije je aterosklerotska bolest epikardijalne koronarne arterije (ili arterija) dovoljna da izazove lokalnu redukciju protoka krvi kroz miokard i neadekvatnu perfuziju miokarda (14).

Farmakološki tretman uključuje terapiju akutnog anginalnog bola i dugoročnu terapiju za prevenciju ataka angine i smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (5, 16). Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine za tretman stabilne angine pektoris kao terapija prvog izbora indikovan je β blokator i/ili blokator Ca^{2+} -kanala (nivo preporuke A) (26). Pacijentima sa blagom ili umerenom, stabilnom anginom treba uvesti β blokator (16). β blokatori smanjuju simptome i sprečavaju infarkt i iznenadnu smrt bolje od drugih grupa lekova (12). Kod pacijenata koji ne tolerišu β blokatore ili imaju kontraindikacije za njihovu upotrebu može se primeniti blokator Ca^{2+} -kanala koji smanjuje frekvencu (*verapamil ili diltiazem*). Kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore diltiazem i verapamil su kontraindikovani, jer mogu precipitirati srčanu insuficijenciju. Međutim, pogodni su dugodelujući dihidropiridini kao što su *amlodipin ili felodipin* (16). Blokatori Ca^{2+} -kanala su posebno korisni u prisustvu hipertenzije ili koronarnog spazma kao komorbiditeta (12). Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine kao druga linija terapije preporučuje se dodavanje nitrata dugog dejstva, ivabradina, nikorandila ili ranolazina (nivo preporuke B) (26).

Kombinovana terapija blokatorima kalcijumskih kanala i β blokatorima

Kod pacijenata koji kao terapiju upotrebljavaju *dihidropiridine*, kao što je *nifedipin*, ili nitrati, refleksna tahikardija limitira efikasnost ovih lekova. β blokator može biti koristan dodatak u ovoj situaciji, pri čemu dolazi do smanjenja srčane frekvence i krvnog pritiska u naporu (3).

Kombinovana terapija blokatorima kalcijumskih kanala i nitratima

Kod ozbiljne angine izazvane naporom i vazospastične angine, kombinacija nitrata i blokatora Ca^{2+} -kanala može omogućiti dodatno olakšanje, više nego kad se koristi neki od ovih lekova kao monoterapija (5).

Prinzmetalova varijantna angina

Spazam normalne ili aterosklerotski izmenjene koronarne arterije je glavni patofiziološki mehanizam smanjenja koronarnog protoka i vodi ozbiljnoj ishemiji miokarda (5, 27).

Nitrati i blokatori Ca^{2+} -kanala su glavni lekovi koji se koriste za tretman akutnih i za sprečavanje ponovljenih epizoda Prinzmetalove varijantne angine (27). *Nifedipin* je efikasan kod 80% bolesnika (4).

Supraventrikularne tahikardije

Aritmije su poremećaji izazvani abnormalnostima u generisanju i/ili sprovodenju električnih impulsa. Većina tahikardija nastaje *re-entry* mehanizmom. Blokatori Ca²⁺-kanala su četvrta grupa antiaritmika. Dovode do depresije Ca-zavisnih akcionalih potencijala u tkivima sa sporim kanalima i tako smanjuju automatizam, usporavaju provodljivost i prolongiraju refraktarnost. Srčana frekvenca je sporija, PR interval je produžen i AV čvor propušta atrijalne depolarizacije manjom frekvencom (12).

Atrijalna fibrilacija (pretkomorsko trepetenje)

Atrijalna fibrilacija (AF) je najzastupljenija aritmija. Odlikuje se dezorganizovanom, brzom i iregularnom aktivacijom pretkomora, bez efektivnih kontrakcija. (28, 29) AF nastaje različitim mehanizmima, najčešće *re-entry* mehanizmom. AF se karakteriše nepravilnim i vrlo brzim ritmom (350-600/min) (29).

Kontrolu frekvence rada komora kod akutne AF najbolje je uspostaviti β blokatorima ili blokatorima Ca²⁺-kanala, kao što su ***verapamil ili diltiazem***, koji smanjuju frekvencu komora usporavajući provođenje kroz AV čvor, dok se za uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma preporučuju elektrokonverzija i blokatori natrijumovih i kalijumovih kanala (28, 29, 30). Antikoagulantna terapija je posebno važna kod pacijenata koji imaju faktore rizika za moždani udar udružene sa AF (29).

Atrijalni flater (pretkomorsko lepršanje)

Atrijalni flater (AFL) je aritmija koja je slična AF i najčešće nastaje zbog kružnog kretanja električne draži u desnoj pretkomori, po tipu *re-entry* fenomena (29). Klasičan ili tipičan AFL ima frekvencu od 260 do 300 otkucaja u minutu (28). Ovi udari su pravilniji i organizovaniji u poređenju sa AF (29).

AFL slabije reaguje na tretman lekovima nego AF (16). Kontrola frekvence sa blokatorima Ca²⁺-kanala (***diltiazem ili verapamil***), β blokatorima ili digoksinom može biti otežana. Terapija izbora za bolesnike sa AFL je radiofrekventna kateter ablacija supstrata u desnoj pretkomori (28).

Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija sa kružnim kretanjem električne draži u AV čvoru (AV nodalna re-entry tahikardija, AVNRT)

Ovo je najčešća paroksizmalna tahikardija, koja se javlja kod inače zdravih ljudi i nastaje *re-entry* mehanizmom. Primenom ***verapamila iv*** uspostavlja se sinusni ritam u preko 90% bolesnika (29).

Cerebralni vazospazam i infarkt nakon subarahnoidalne hemoragije

Isključujući povrede glave, najčešći uzrok subarahnoidalnog krvarenja je ruptura sakularne aneurizme. Suženje arterija koje se nalaze u bazi mozga uzrokuje simptome ishemije i infarkta kod oko 30% pacijenata. Znaci ishemije se pojavljuju od 4-14 dana nakon hemoragije, najčešće sedmog dana. Ozbiljnost i distribucija vazospazma određuje da li će doći do infarkta. Vazospazam ostaje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta usled aneurizmatskog subarahnoidalnog krvarenja (31).

Tretman blokatorom Ca^{2+} -kanala **nimodipinom** poboljšava ishod, verovatno više prevencijom od ishemiskog oštećenja nego što redukuje rizik od vazospazma (31). Nimodipin ima visok afinitet za cerebralne krvne sudove i izgleda da smanjuje mortalitet nakon subarahnoidalnog krvarenja. **Nikardipin** ima slične efekte i primenjuje se intravenski ili intracerebralnom arterijskom infuzijom (1).

Raynaud-ov fenomen

Raynaud-ov fenomen se karakteriše epizodičnom ishemijom prstiju, koja se klinički manifestuje bledilom prstiju, cijanozom i crvenilom nakon izlaganja hladnoći. Emocionalni stres precipitira Raynaud-ov fenomen (32). Raynaud-ov fenomen može biti primarni ili sekundarni. (12, 32) Primarni Raynaud-ov fenomen (Raynaud-ova bolest) je oblik koji se javlja kada su sekundarni uzroci Raynaud-ovog fenomena isključeni. Sekundarni Raynaud-ov fenomen udružen je sa raznim poremećajima i stanjima, uglavnom sa bolestima vezivnog tkiva (polimiozitis/dermatomiozitis, reumatoидни artritis, sistemski eritemski lupus). Primarni Raynaud-ov fenomen, za razliku od sekundarnog oblika, retko uzrokuje gangrenu ili gubitak tkiva. Tretman bolesti podrazumeva izbegavanje okidača, odvikavanje od pušenja i upotrebu blokatora Ca^{2+} -kanala i prazosina (12).

Terapija lekovima je potrebna kod ozbiljnih slučajeva Raynaud-ovog fenomena. Blokatori Ca^{2+} -kanala, **dihidropiridini**, kao što su **nifedipin**, **izradipin**, **felodipin** i **amlodipin**, smanjuju učestalost i ozbiljnost Raynaud-ovog fenomena (32). Prednost treba dati oblicima nifedipina sa produženim oslobađanjem i blokatorima Ca^{2+} -kanala sa dugotrajnim dejstvom (33).

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija je urođeni ili stečeni poremećaj koji karakteriše ventrikularna hipertrofija sa dijastolnom disfunkcijom i obično je povezan sa velikim brojem genetskih mutacija. Koronarni protok može biti smanjen, čak i u odsustvu ateroskleroze, zbog suženja koronarnih arterija usled hiperplazije intime i medije i hipertrofije. U mlađem životnom dobu, manifestacije su: bol u grudima, dispnea, palpitacije, sinkopa, a može doći i do iznenadne smrti izazvane naporom (12).

U terapiji se upotrebljavaju β blokatori i blokatori Ca^{2+} -kanala koji smanjuju frekvencu (obično *verapamil*). Ovi lekovi dovode do smanjenja kontraktilnosti i srčane frekvence, čime se produžava dijastolno punjenje i smanjuje isticanje krvi, što poboljšava ventrikularnu dijastolnu funkciju (12).

Terapija trovanja blokatorima kalcijumskih kanala

Blokatori Ca^{2+} -kanala su jedna od najpotentnijih grupa lekova koje izazivaju trovanje kada se unese doza leka iznad maksimalne preporučene doze (34). Simptomi i znaci koji se javljaju usled predoziranja blokatorima Ca^{2+} -kanala su: nauzeja, povraćanje, konfuzija, bradikardija, hipotenzija i totalni KV kolaps (kod trovanja preparatima blokatora Ca^{2+} -kanala sa produženim oslobađanjem) (12, 34).

Američka asocijacija centara za kontrolu trovanja (AAPCC) dala je preporuke za intrahospitalnu evaluaciju pacijenata koji su uneli dozu blokatora Ca^{2+} -kanala iznad preporučene doze (Tabela IV) (35).

Tabela IV Preporuke za bolničku procenu predoziranja blokatora Ca^{2+} -kanala bazirane na vrsti leka i unetoj dozi (preuzeto i prilagođeno prema referenci 35)

Table IV Recommendations for In-hospital Evaluation of Calcium Channel Blocker Overdosing
Based on Drug and Dosage Ingested (adapted by reference 35)

Naziv leka	Doza za odrasle	Doza za decu
Amlodipin	> 10 mg	> 0,3 mg/kg
Diltiazem	> 120 mg formulacija sa trenutnim oslobađanjem, > 360 mg formulacija sa produženim oslobađanjem	> 1 mg/kg
Felodipin	> 10 mg	> 0,3 mg/kg
Izradipin	> 20 mg	> 0,1 mg/kg
Nikardipin	> 40 mg formulacija sa trenutnim oslobađanjem, > 60 mg formulacija sa produženim oslobađanjem	> 1,25 mg/kg
Nifedipin	> 30 mg formulacija sa trenutnim oslobađanjem, > 120 mg formulacija sa produženim oslobađanjem	Svaka doza
Nimodipin	> 60 mg	Svaka doza
Nizoldipin	> 30 mg	Svaka doza
Verapamil	> 120 mg formulacija sa trenutnim oslobađanjem, > 60 mg formulacija sa produženim oslobađanjem	> 2,5 mg

Osnovna medicinska nega je prvi i najvažniji korak u tretiranju toksičnosti izazvane upotreboom blokatora Ca^{2+} -kanala, a to je stabilizacija disanja i cirkulacije. Korekcija acido-baznih poremećaja i disbalansa elektrolita je takođe važna za optimizaciju srčane funkcije. (34) Kod primene preparata sa produženim oslobađanjem razmotriti potpunu irrigaciju gasrtointestinalnog trakta (12).

Specifični agensi koji se koriste za tretman trovanja blokatorima Ca^{2+} -kanala su: fiziološki rastvor ili Ringerov rastvor, glukagon, kalcijum, vazopresori, insulin i lipidna emulzija (34).

Ako volumenski ekspanderi (fiziološki rastvor ili Ringerov rastvor) ne podignu krvni pritisak do željenog nivoa, vazopresori (npr. dopamin, epinefrin) mogu stimulisati kontraktilnost i izazvati vazokonstrikciju, što povećava krvni pritisak i minutni volumen.

Glukagon stimuliše ulazak kalcijuma u ćelije i daje se kao inicijalna *iv* bolus doza od 5-10 mg. Ako se ne ispolje pozitivni klinički efekti od inicijalne doze, nastavlja se sa infuzijom glukagona od 5-10 mg/h (12, 35).

Kalcijum se primenjuje *iv* kod pacijenata sa hipotenzijom i ozbiljnim aritmijama. Davanjem visoke doze kalcijuma teoretski se stvara dovoljno veliki koncentracioni gradijent kojim se delimično prevaziđa blokada Ca^{2+} -kanala i Ca^{2+} ulazi u ćeliju. Kalcijum se obično koristi kao kalcijum hlorid (npr. 1 gr kao 10% rastvor *iv*) i kalcijum glukonat (do tri bolus doze *iv*) (12, 35).

Kod pacijenata sa hipotenzijom i ozbiljnim aritmijama razmotriti ugradnju pejsmejkera ili intraaortne balon pumpe (12).

Toksičnost izazvana blokatorima Ca^{2+} -kanala javlja se nakon hiperglikemije, jer blokada Ca^{2+} -kanala inhibira oslobađanje insulina. Razmotriti primenu insulina 10-100 *ij iv* sa rastvorom 50% dekstroze u obliku *iv* infuzije. Izuzetno, nekim pacijentima koji su primili ovu terapiju, potrebno je još dodatne dekstroze (50–100 mL/h 10% dekstroze u obliku *iv* infuzije) (12, 35).

Razmotriti i primenu *iv* lipidne emulzije (35).

Zaključak

Blokatori Ca^{2+} -kanala deluju na ćelije miokarda, ćelije specijalizovanog sprovodnog sistema srca i ćelije vaskularnih glatkih mišića smanjujući kontraktilnost miokarda, formiranje i propagaciju električnih impulsa, kao i tonus sistemskih i koronarnih krvnih sudova, zbog čega imaju široku primenu u terapiji kardiovaskularnih bolesti.

Terapija hipertenzije je osnovna indikacija za upotrebu blokatora Ca^{2+} -kanala.

Angina pektoris je indikacija kod koje se blokatori Ca^{2+} -kanala koriste sa različitim uspehom. Kod vazospastičke angine, blokatori Ca^{2+} -kanala su lekovi izbora. Kod stabilne angine pektoris koriste se u profilaksi i preporuke ih svrstavaju u lekove koji samo ublažavaju simptome. Kod akutnog infarkta miokarda ili u sekundarnoj prevenciji infarkta blokatori Ca^{2+} -kanala su bez dejstva ili povećavaju smrtnost, zbog čega kod ishemiske bolesti srca prednost imaju β blokatori.

Blokatori Ca^{2+} -kanala su lekovi prvog izbora kod supraventrikularne tahikardije (verapamil i diltiazem), Raynaud-ove bolesti (nifedipin) i vazospazama posle rupture aneurizme i subarahnoidalnog krvarenja (nimodipin).

Debata o KV riziku kojem se izlažu bolesnici sa blagom i umerenom hipertenzijom, koji se leče blokatorima Ca^{2+} -kanala, rezultirala je ponovnom procenom njihovog mesta u terapiji. Posle objavljivanja rezultata velikih randomiziranih studija, blokatori Ca^{2+} -kanala su se održali kao jedna od glavnih grupa lekova u kardiologiji

Literatura

1. Katzung G. Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris. In: Katzung BG, Trevor J, Masters B, editors. Basic & Clinical Pharmacology. 11th. ed. McGraw-Hill; 2012, 193-210.
2. How drugs act: cellular aspects-excitation, contraction and secretion. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. Rang & Dale's Pharmacology, 7th ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2011, 49-65.
3. Michael T, Hoffman BB. Treatment of Myocardial Ischemia and Hypertension. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011, 745-88.
4. Kažić T. Antagonisti kalcijuma. U: Kažić T, Ostojić M, urednici. Klinička kardiovaskularna farmakologija. V izdanje. Beograd: Integra; 2009, 643-68.
5. Stepanović-Petrović R, Micov A. Terapija ishemiske bolesti srca. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2011, 51-78.
6. Richard S, Leclercq F, Lemaire S, et al. Ca^{2+} currents in compensated hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res.* 1998;37(2):300-11.
7. Varagić VM, Milošević MP, urednici. Farmakologija. 21. izdanje. Beograd: Elit-Medica; 2007, 340-58.
8. Takenaka T, Ohno Y, Suzuki H. Clinical science of calcium channel blocker to inhibit hypertensive vascular injury. *Curr Hypertens Rev.* 2013; 9(3):193-201.

9. Sugiura T, Kondo T, Kureishi-Bando Y, et al. Nifedipine Improves Endothelial Function, Role of Endothelial Progenitor Cells. *Hypertension*. 2008; 52: 491-98.
10. Aritomi S, Harada E, Sugino K, et al. Comparison of the cardioprotective and renoprotective effects of the L/N-type calcium channel blocker, cilnidipine, in adriamycin-treated spontaneously-hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015; 42(4):344-52.
11. Ivanović Lj, urednik. Registar lekova. Beograd: BB-Soft; 2015.
12. Merck Manual Professional Version. Merck&Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA. Electronic version; 2015. (<http://www.merckmanuals.com/professional>)
13. Saseen JJ. Essential Hypertension. In: Koda-Kimble MA et al., editors. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2013, 291-330.
14. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Ischemic Heart Disease. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 1990-2015.
15. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risc Manag*. 2005;1(3):173-82.
16. British National Formulary (BNF), Number 61. British Medical Asociation and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2011
17. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 80(6):565-81.
18. Dong-Hyun C, Wan-Gyun S, Jun-Shik C. Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 64(5):445-9.
19. Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281-357.
20. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* 2014; 311(5):507-20.
21. Benovitz NL. Antihypertensive Agents. In: Katzung BG, Trevor J, Masters B, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th. ed. McGraw-Hill; 2012, 169-91.
22. Kotchen TA. Hypertensive Vascular Disease. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 2042-59.
23. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija arterijske hipertenzije. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. *Farmakoterapija za farmaceute*. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2011, 1-29.
24. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015; 17(3):193-9.
25. Dimković S. Hipertenzija i principi terapije. U: Kažić T, Ostojić M, urednici. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. V izdanje. Beograd: Integra; 2009, 547-86.

26. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34:2949-3003.
27. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 2015-21.
28. Marchlinski F. The Tachyarrhythmias. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 1878-900.
29. Stepanović-Petrović R. Terapija srčanih aritmija. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2011, 103-28.
30. Kažić T. Lekovi protiv aritmija. U: Kažić T, Ostojić M, urednici. Klinička kardiovaskularna farmakologija. V izdanje. Beograd: Integra; 2009, 453-94
31. Hemphill JC, Smith WS, Gress DR. Neurologic Critical Care, Including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, and Subarachnoid Hemorrhage. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 2254-65.
32. Creager MA, Loscalzo J. Vascular Diseases of the Extremities. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, 2066-76.
33. Zdravković M, Marković N. Bolesti periferne cirkulacije i principi terapije. U: Kažić T, Ostojić M, urednici. Klinička kardiovaskularna farmakologija. V izdanje. Beograd: Integra; 2009, 453-94.
34. Zane Horowitz Z, Tarabar A, Lund D. Calcium Channel Blocker Toxicity Treatment & Management. Electronic version. 2013. (<http://emedicine.medscape.com/article/2184611-overview>)
35. Zane Horowitz Z, Tarabar A, Lund D. Calcium Channel Blocker Toxicity Treatment & Management. Electronic version. 2013. (<http://emedicine.medscape.com/article/2184611-treatment>)

The use of calcium channel blockers in the treatment of cardiovascular diseases

Mirjana Đokić

Military Health Department, Ministry of Defence
5th Bircaninova street, Belgrade

Summary

Voltage-sensitive calcium channels (L-type) mediate the entry of extracellular calcium into smooth muscle and cardiac myocytes and sinoatrial and atrioventricular nodal cells in response to electrical depolarization. In both smooth muscle and cardiac myocytes, calcium is a trigger for contraction. Calcium channel blockers inhibit calcium channel function. This is a heterogeneous group of agents that includes drugs in the following three classes: phenylalkylamines (verapamil), benzothiazepines (diltiazem) and dihydropyridines (nifedipine, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, lercanidipine, clevidipine). Nifedipine and the other dihydropyridine agents are more selective as vasodilators, while verapamil and diltiazem block calcium channels also in the myocardium. Because of these differences dihydropyridines are primarily used as antihypertensive agents, whereas verapamil and diltiazem, due to more pronounced suppression of automatism SA node and AV-conduction, are used as antiarrhythmics. In addition, these drugs are used in the treatment of angina pectoris (drugs of choice in vasospastic angina pectoris), Raynaud's phenomenon, and in treatment of vasospasm after aneurysmal rupture and subarachnoid hemorrhage. Most of adverse effects of these drugs are a consequence of their mechanism of action (vasodilatation and depression of myocardial contractility). These effects are predictable and can be avoided or reduced to a minimum by careful dose titration of drug and by avoiding concomitant use of drugs which can increase these effects.

Key words: calcium channel blockers, hypertension, angina pectoris, arrhythmias, subarachnoid hemorrhage, Raynaud's phenomenon

Prilozi – Contributions

Izveštaj sa 63. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Organizator: Savez farmaceutskih udruženja Srbije

Vreme i mesto: Kopaonik, 11-14.06.2015.

11.06.2015.

Kongresna dvorana Konaci

17.30-18.00 Otvaranje 63. simpozijuma, prof. dr Vesna Matović

18.00-18.30 ASTRA ZENECA: Inhalaciona terapija – kako poboljšati adherencu?,

dr Đorđe Taušan, Klinika za pulmologiju VMA

**18.30-19.00 MYLAN : Uloga farmaceuta u rešavanju tegoba varenja,
dr Vladimir Gligorijević, gastroenterohepatolog, KBC Zvezdara**

**19.00-19.30 PFIZER: Koje pacijente lečimo Sermionom,
prof. dr Ljiljana Beslać Bumbaširević, Klinika za neurologiju
KCS**

12.06.2015.

Kurs 1.

Racionalna upotreba antibiotika – uloga farmaceuta

Rešenje broj: 153-02-1696/2015 od 27.05.2015.

Oznaka kursa: B 152/15

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Kurs je predviđen za farmaceute, farmaceute specijaliste farmaceutske zdravstvene zaštite i farmaceute specijaliste farmakoinformatike i kliničke farmacije.

Ciljevi kursa:

1. Upoznavanje sa podacima o potrošnji antibiotika u Srbiji i o stepenu rezistencije bakterija na antibiotike kod pacijenata u Srbiji u poređenju sa zemljama u Evropi i okruženju.
2. Polaznici će se iz relevantnih izvora informisati gde se nalazimo kada je ovaj javno zdravstveni problem u pitanju.
3. Polaznici će dobiti preporuke kako racionalno primenjivati antibiotike u terapijske i profilaktičke svrhe.
4. Upoznaće se sa značajem primene preporuka iz vodiča za primenu antibiotika u borbi protiv razvoja antimikrobne rezistencije.
5. Sticanje znanja o ulozi farmaceuta u pravilnoj primeni antibiotika.

PROGRAM KURSA 1.

Moderator: Vesela Radonjić

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Evaluacija potrošnje antibiotika u Srbiji	predavanje	Vesela Radonjić
9.30-10.00	Antimikrobna rezistencija-epidemiološki značajan problem. Kako ga rešiti?	predavanje	Gorana Dragovac
10.00-10.30	Diskusija		
10.30-11.00	Pauza		
11.00-11.30	Vodiči za farmakoterapiju antibioticima : mogu li da nam pomognu u borbi protiv rezistencije	predavanje	Milica Prostran
11.30-12.00	Biofilmske infekcije urinarnog trakta (UTI) - Terapijski pristupi	predavanje	Dušan Đurić
12.00-12.30	Diskusija		
12.30-14.00	Ručak		
14.00-15.00	Primena antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	predavanje	Slobodan Janković
15.00-16.00	Uloga farmaceuta u pravilnoj primeni antibiotika	predavanje	Katarina Vučićević
16.30-17.00	Test Evaluacija kursa		

Satelitski simpozijumi

17.00-17.30 PHOENIX: Kradljivci vremena, Svetlana Nikolić, HR Consultant

17.30-18.00 PROTON SYSTEM: Da li se ateroskleroza može odložiti? Arteroprotect kao rešenje, prof. dr Miodrag Ostojić

18.00-18.30 BAYER: Bifonazol - nove mogućnosti u lečenju gljivičnih infekcija, Tatjana Milošević

18.30-19.00 BERLIN CHEMIE: Nixar u lečenju alergijskog rinokonjuktivitisa i urtikarije, prof. dr Mirjana Bogić, Klinika za alergologiju i imunologiju KCS

19.00-19.30 PFIZER: Glaukom - tihi kradljivac vida, doc. dr Vesna Jakšić, Klinika za očne bolesti, KBC Zvezdara

19.30.-20.00 MYLAN: Mylanova terapijska rešenja u Vašoj apoteci, Apoteka „Logo” Farmanea mr ph Olga Bogojević

20.00-20.30 ESENSA: Esensa predstavlja novu BURJA-SUN® kolekciju uz nastup Aleksandre Radović:

Inovativna rešenja za poboljšanje kvaliteta i integriteta kože BURJA® kozmetika, mr ph.spec. Vanja Piperović Mileusnić Nega i hidratacija kože tokom leta – praktična primena

BURJA-SUN® kozmetike, dipl.estetičar-kozmetičar Marija Đokić

13.06.2015.

Kurs 2.

Znanja, veštine i obrazovanje za savremenu farmaceutsku praksu

Rešenje broj: 153-02-1696/2015 od 27.05.2015.

Oznaka kursa: B 125/15

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Kurs je predviđen za farmaceute, farmaceute specijaliste farmaceutske zdravstvene zaštite i farmaceute specijaliste farmakoinformatike, kliničke farmacije i farmaceutske tehnologije.

Ciljevi kursa

1. Predstavljanje aktuelnih smernica i standarda kvaliteta za obrazovanje farmaceuta;
2. Upoznavanje sa pristupom razvoju kurikuluma zasnovanog na kompetencijama kao ishodima učenja;
3. Predstavljanje modela za učenje zasnovano na iskustvu u okviru savremene farmaceutske prakse;
4. Prikaz savremenih trendova i izazova u kontinuiranoj edukaciji farmaceuta.

PROGRAM KURSA 2.

Moderator: Ljiljana Tasić

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.40	Profesionalni i akademski standardi za obrazovanje farmaceuta	predavanje	Jelena Paroјčić
9.40-10.20	Akademski ishodi zasnovani na profesionalnim kompetencijama farmaceuta	predavanje	Dušanka Karajnović
10.20-10.50	Pauza		
10.50-11.35	Učenje u realnom radnom okruženju – model za savremenu farmaceutsku praksu	predavanje	Ljiljana Tasić
11:35-12:05	Uloga mentora iz prakse u obrazovanju farmaceuta – mogućnosti i izazovi	predavanje	Sanja Jović
12.05-12.35	Kontinuirana edukacija farmaceuta danas: izazovi i stremljenja	predavanje	Dragana Rajković
12.35-13.30	Ručak		
13.30-15.00	Radionica br. 1: Kompetencije mentora iz prakse: kako ih steći i razvijati	vežbe	Dušanka Karajnović, Dragana Jocić, Marina Odalović
15.00-16.30	Radionica br. 2: Motivacija za profesionalni razvoj: lični pokretači i okruženje	vežbe	Valentina Marinković, Danijela Đukić Ćosić, Jasmina Arsić
16.30-17.00	Test i evaluacija		

Satelitski simpozijumi

17.00-18.00 IVANČIĆ I SINOVI: Probiotici u prevenciji i terapiji – budućnost je već počela!

Prof. dr Tomica Milosavljević, Klinika za gastroenterologiju KCS / Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Brend u funkciji uspešnog poslovanja apoteke, prof. dr Saša Veljković, Ekonomski fakultet Univerziteta u Beogradu

18.00-18.30 BERLIN CHEMIE Mezym - digestivni enzimi u terapiji poremećaja egzokrine funkcije pankreasa, prof. dr Miodrag Krstić, Klinika za gastroenterologiju KCS

18.30-19.00 PFIZER: Da li su originalni i generički lekovi baš uvek isti?
Prof. dr Srdjan Pešić, Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet Niš

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **510** registrovanih učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Posebnu zahvalnost dugujemo mlađim kolegicama: *Milici Popović, Isidori Vuković, Milici Krstić i Dragani Marković* za veliku pomoć u distribuciji štampanog materijala, registraciji učesnika, izdavanju uverenja.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 63. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 510

Kurs 1

Opšta ocena Kursa 1: **4,62**

OCENE PREDAVAČA - KURS 1								
	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	PROSEČNA OCENA	RANG
1	VESELA RADONJIĆ	100	32	14	13	0	4,38	6
2	DRAGOVAC GORANA	120	35	7	2	0	4,66	3
3	MILICA PROSTRAN	106	30	7	2	0	4,66	4
4	DUŠAN ĐURIĆ	117	37	9	1	0	4,65	5
5	SLOBODAN JANKOVIĆ	120	40	3	2	0	4,68	2
6	KATARINA VUČIĆEVIC	130	35	6	2	0	4,69	1

Kurs 2Opšta ocena Kursa 2: **4,40**

OCENE PREDAVAČA - KURS 2								
	PREDAVAČ	ODLČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	PROSEČNA OCENA	RANG
1	JELENA PAROJČIĆ	145	48	5	0	0	4,71	1
2	DUŠANKA KRAJNOVIĆ	135	40	10	0	0	4,68	2
3	LJILJANA TASIĆ	130	50	10	0	0	4,63	3
4	SANJA JOVIĆ	130	50	15	0	0	4,59	5
5	DRAGANA RAJKOVIĆ	130	50	10	0	0	4,63	3
6	DUŠANKA KRAJNOVIĆ- Radionica	125	45	15	0	0	4,59	5
7	MARINA ODALOVIĆ - Radionica	130	40	20	0	0	4,58	6
8	DRAGANA JOCIĆ- Radionica	130	40	15	0	0	4,62	4
9	VALENTINA MARINKOVIĆ - Radionice	125	40	20	0	0	4,57	7
10	ĐUKIĆ ĆOSIĆ DANIJELA - Radionice	125	45	20	0	0	4,55	8

PREDLOŽENE TEME ZA NAREDNE SIMPOZIJUME:

- 1 NAPREDNI NAČINI APLIKACIJE LEKOVA
- 2 VAKCINACIJA: DA ILI NE!
- 3 ODNOS: LEKAR- FARMACEUT- PACIJENT
- 4 BOLJA SARADNJA FARMACEUT- LEKAR
- 5 PRAVILNA PRIMENA OKSITOCINA
- 6 ORALNA KONTRACEPCIJA
- 7 ALERGIJSKE BOLESTI/ ALERGIJE
- 8 LOKALNI/ TOPIKALNI I SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI
- 9 ANTIHISTAMINICIN (RINITIS, KONJUKTIVITIS, DERMATITIS)
- 10 ULOGA BOLNIČKOG FARMACEUTA U ZDRAVSTVENOM SISTEMU
- 11 BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA
- 12 KOŽNE BOLESTI I KAKO IH PREPOZNATI U APOTECI!
- 13 PRIMENA LEKOVA U TRUDNOĆI I TOKOM DOJENJA
- 14 PREPARATI ZA KOŽU
- 15 AUTOIMUNE BOLESTI
- 16 ZARAZNE BOLESTI
- 17 NERACIONALNA UPOTREBA SEDATIVA
- 18 HOMEOPATSKI PREPARATI
- 19 BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE
- 20 TH KOD TRUDNICA
- 21 GIHT TEGOBE
- 22 KANCER DOJKE
- 23 NAJBITNIJE INTERAKCIJE LEKOVA - PRIMERI IZ PRAKSE
- 24 ALCHAJMEROVA BOLEST
- 25 MENOPAUZA
- 26 ASTMA / ASTMA I HOBP
- 27 DIJABETES/ ŠEĆERNA BOLEST/ GOJAZNOST
- 28 BIOLOŠKA TERAPIJA
- 29 REGULATIVA U FARMACIJI
- 30 AKUTNI I HRONIČNI BOL
- 31 IZDAVANJE ANTIBIOTIKA U SVAKODNEVNOJ PRAKSI
- 32 CREVNA I SISTEMATSKA KANDIDIJAZA - ISKUSTVA I TERAPIJA
- 33 PREVENCIJA, LEČENJE I TRETIRANJE STERILITETA KOD MLADIH

Beograd, 31.07.2015.

Stručni i Organizacioni odbor 63. simpozijuma SFUS