



PREGLED TEHNIČKE LITERATURE I DOKUMENTACIJE

Uređuje: Domagoj Vrsaljko

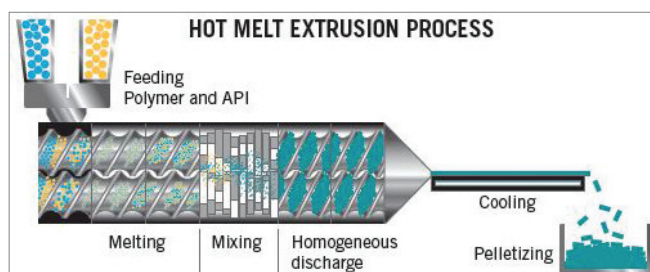
ORGANSKA KEMIJSKA INDUSTRIJA

D. Schmalz i J. Brunemann

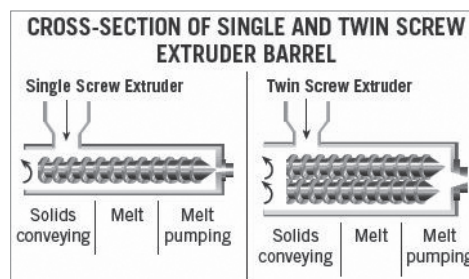
Poboljšanje topljivosti lijekova upotrebom krutih disperzija s derivatima celuloze

(Solubility Enhancement by Solid Dispersion using Cellulose Derivatives)

Posljednjih godina razvijeno je nekoliko novih aktivnih farmaceutskih supstancija, koje su intenzivno proučavane i za njih je pronađena odgovarajuća formulacija. Mnoge, ako ne i sve, aktivne farmaceutske supstancije imaju velik problem što su slabe topljivosti u vodenom mediju, pa je njihova priprema za oralno uzimanje velik izazov. Koncept krutih disperzija privlači velik interes stručne i znanstvene zajednice jer omogućuje stvaranje prezasićenih otopina u tjelesnim tekućinama, koje su polustabilne barem kroz razdoblje potrebno za njihovu apsorpciju. Tijekom pripreme krutih disperzija molekule pomoćne tvari ulaze među slojeve kristala aktivne supstancije i na taj način razrušavaju njegovu pravilnu strukturu. Na taj način mijenja se entalpija solvatacije i postiže se bolja prividna topljivost. Nakon toga dobiva se otopina koja je termodinamički nestabilna, ali u kojoj je precipitacija kinetički usporena u dovoljno dugom razdoblju. Razrušavanje kristala koje se događa tijekom proizvodnje krute disperzije najlakše se prati difrakcijom rendgenskih zraka. U radu se govori o utjecaju načina pripreme (kosolvatacija, vruće ekstrudiranje, sušenje raspršivanjem) i upotrebi različitih pomoćnih tvari kako bi se dobile krute disperzije s poboljšanim biodostupnostima. Od problema, navodi se ponekad loša ponovljivost što se objašnjava jakim utjecajem međudjelovanja aktivne i pomoćne tvari te činjenicom da samo mala devijacija u sastavu uzrokuje velike promjene u međudjelovanju pa onda i u prividnoj brzini otapanja.



Slika 1 – Vruće ekstrudiranje je proces u kojem se primjenom topline i tlaka tali polimer koji se u takvom rastaljenom stanju izbacuje kroz dizu van



Slika 2 – Izgled jednopužnog i dvopužnog ekstrudera



Slika 3 – Elementi puža i cilindra ekstrudera



Slika 4 – Zone unutar ekstrudera

Izvor svih slika: <http://www.particlesciences.com>

Pharm. Ind. 77 (9) (2015) 1385–1387

Pernille Smith

Etiketa u kliničkim ispitivanjima

(Labels in Clinical Trials)

U kliničkim ispitivanjima postoji konstantna potreba za smanjenjem administrativnih poslova vezanih uz izradu etiketa i povećanja učinkovitosti njihove proizvodnje. Etiketa uz neki lijek može doći kao naljepnica na bočici, natpis ili cedulja, a na njoj je obično navedena vrsta, količina, cijena ili podrijetlo nekog proizvoda.

Provedba kliničkih ispitivanja je kompleksna i često uključuje velik broj sudionika i velik broj mjesta istraživanja, koja mogu biti i u nekoliko zemalja. Takva istraživanja često su pod velikim pritiskom zbog predviđenih vrlo kratkih rokova provedbe. Etiketiranje je integralni dio svakog kliničkog ispitivanja. Svrha etiketiranja ispitivanog medicinskog proizvoda je osigurati zaštitu subjekta, točnu identifikaciju, sljedivost, pravilna upotreba ispitivanog medicinskog proizvoda, identifikacija kliničkog ispitivanja i ispravno dokumentiranje ispitivanja. Etiketiranje se mora provesti u skladu sa smjernicama EU-a za GMP, Aneks 13, kako bi se osigurala sukladnost kliničkih ispitivanja od neusklađenosti koje kasnije mogu stvoriti probleme tijekom procesa odobravanja lijeka. Nadalje, etiketiranje mora biti u skladu sa zahtjevima Direktive 2003/94/EC, a u nekim slučajevima s nacionalnim propisima. Upotreba etiketa u obliku knjižice postala je vrlo raširena u posljednjih 15 godina. Cilj je postići veću efikasnost tijekom proizvodnje te smanjiti cijenu pakiranja i etiketiranja ispitivanog medicinskog proizvoda u velikim kliničkim ispitivanjima na razini cijelog svijeta. U ovome napisu opisani su razlozi zašto je ta vrsta etikete smanjila administraciju i povećala fleksibilnost velikih kliničkih ispitivanja na razini cijelog svijeta.



Slika – Etiketa u obliku knjižice. Jedan jezik obično pokriva jednu do dvije stranice, a etiketa u obliku knjižice može zamijeniti 10 do 20 etiketa na ravnim listovima (izvor: <https://ccllabel.com>)

Pharm. Ind. 77 (1) (2015) 57–62

M. Barzegar-Jalali i sur.

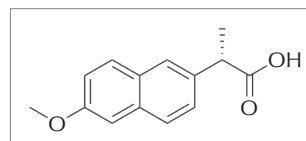
Karakterizacija krutih disperzija naproksena

(Characterization of Naproxen Solid Dispersions)

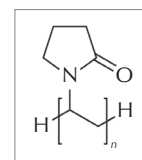
Apsorpcija lijeka u probavnom sustavu ograničena je različitim faktorima. Najznačajniji faktori su slaba topljivost u vodi i slaba propusnost membrane za molekule lijeka. Lijek mora biti otopljen u vodi za terapijski učinak, te je topljivost lijeka ključna varijabla za oralnu biodostupnost. Većina najnovijih lijekova slabo su topljivi u vodi. Kada se lijek uzima oralno, najprije se mora otopiti u želučanoj ili crijevnoj tekućini da bi mogao proći membranu probavnog sustava i ući u cirkulaciju. Upravo zbog toga lijek slabe topljivosti u vodi obično će se slabo apsorbirati zbog ograničavajuće brzine otapanja. Osim toga, slabo topljivi lijekovi općenito se sporo i nepredvidljivo apsorbiraju u odnosu na dobro topljive lijekove. Ti su razlozi uvjetovali da se farmaceutska istraživanja usmjeravaju na poboljšanje oralne biodostupnosti aktivnih tvari, uključujući i povećanje topljivosti i brzine otapanja u vodi slabo topljivih lijekova.

Mehanizmi kojima se povećava topljivost i brzina otapanja lijeka uključuju smanjenje veličine čestice lijeka na veličinu ispod jednog mikrometra, što uglavnom povećava brzinu otapanja, promjenu iz kristalnog u amorfni oblik, oblik visokog energetske stanja, koji je jako topljiv, te konačno i poboljšanje sposobnosti kvašenja čestice lijeka otopljenim nosačem.

U radu je opisano istraživanje povećanja brzine otapanja naproksena, u vodi slabotopljivog lijeka, primjenom tehnike proizvodnje krute disperzije. Krute disperzije su pripremljene skupnim mljevenjem hidrofilnih polimera (polivinilpolipirolidon, *bentonitum veegum*, prah biljke *Sorbus domestica* L.) u različitim omjerima. Formulacije su karakterizirane uobičajenim metodama (DSC, XRPD, FTIR). Određivan je i profil brzine otapanja, a rezultati potvrđuju da brzina otapanja naksoprena raste dodatkom polimernih nosača u odnosu na čisti naksopren. Utvrđeno je da brzina otapanja naksoprena raste s udjelom nosača te da su prah biljke *Sorbus domestica* L. i polivinilpolipirolidon učinkovitiji od *Bentonitum veegum* u povećanju brzine otapanja. Rezultati istraživanja DSC i XRPD potvrđuju smanjenje kristalnosti naksoprena u krutim disperzijama. Rezultati istraživanja FTIR dokazuju da nema interakcija u formulacijama.



Slika 1 – Naproksen spada u grupu nesteroidnih protuupalnih lijekova



Slika 2 – Polivinilpolipirolidon (PVPP, eng. *crospovidone*, eng. *crospolividone* ili E1202) je jako umrežena verzija polivinilpirolidona (PVP)

Pharm. Ind. 77 (2) (2015) 271–277

F. Ghaderi i sur.

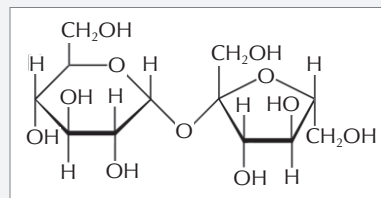
Istraživanje kompatibilnosti i kinetike neizotermalnog raspada doksepina i saharoze

(Non isothermal decomposition kinetics and compatibility studies of doxepin with sucrose)

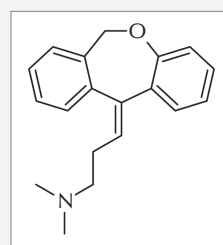
Toplinska analiza proučava odnos svojstva uzorka i njegove temperature za vrijeme njegova nadziranoga zagrijavanja ili hlađenja. Tehnike toplinske analize vrlo su vrijedan alat u farmaceutici pri analizi čistoće, određivanju kinetičkih parametara i međudjelovanjima između aktivne i pomoćne tvari. Ako postoji, međudjelovanje između aktivne i pomoćne tvari može dovesti do značajnih promjena u kemijskim svojstvima, stabilnosti, topljivosti, apsorpciji i terapijskom učinku molekula aktivne tvari. Tijekom razvoja lijeka ocjena međudjelovanja i nekompatibilnosti aktivne i pomoćne tvari važan je korak u predformulacijskim istraživanjima. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC) vrlo je raširena za određivanje fizikalnih svojstava lijekova kao što su talište i vrelište, njihove entalpije, staklište, tlak para te kompatibilnost i stabilnost farmaceutskih formulacija. Osobito je važno što se brza procjena kompatibilnosti može provesti razlikovnom pretražnom kalorimetrijom. Infracrvenom spektroskopijom, tj. prateći položaje vrhova i nastajanje novih vrpca možemo provjeriti postoji li međudjelovanje između aktivne i pomoćne tvari.

U ovome radu ispitana je kompatibilnost doksepina u krutim smjesama sa saharozom kao uobičajenom farmaceutskom pomoćnom tvari. Kinetička analiza provedena razlikovnom pretražnom kalorimetrijom dokazala je farmaceutsku nekompatibilnost doksepina i saharoze u formulacijskom koraku te

isključila saharozu kao pomoćnu tvar u tekućim i krutim pripravcima doksepina. Isključivanje je bilo nužno kako bi se spriječio mogući gubitak aktivne tvari, ali i da bi se eliminirali stvoreni sigurnosni problemi.



Slika 1 – Saharozu je ugljikohidrat, disaharid, u kojem je molekula glukoze povezane s molekulom fruktoze



Slika 2 – Doksepin je triciklički antidepresiv koji se upotrebljava za liječenje depresije, ali i nekih drugih stanja

Pharm. Ind. 77 (8) (2015) 1222–1228



UVOD U NANOTEHNOLOGIJU

autora S. Kurajice i S. Lučić Blagojević.

Udžbenik je moguće kupiti po cijeni od **300,00 kn** (PDV uključen).

Narudžbe se primaju telefonom (01/4872-499) ili elektroničkom poštom (hdki@zg.t-com.hr)

Studenti dobivaju 50 % popusta uz predočenje indeksa, a članovi Društva 20 %.