

# NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA

## UNIVERZITETA U BEOGRADU

### KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, održanoj 02.04.2014. godine imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata diplomiranog farmaceuta Nenada Nikolića, pod naslovom:

**Primena koncepta dizajna kvaliteta u identifikaciji, kvalifikaciji i modelovanju kritičnih atributa kvaliteta matriks tableta sa tramadol-hidrochloridom sa modifikovanim oslobađanjem**

Komisija u sastavu:

1. Dr Zorica Đurić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, predsednik komisije,
2. Dr Svetlana Ibrić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mentor,
3. Dr Vjera Pejanović, naučni savetnik u penziji, Hemofarm a.d.

je pregledala priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

### IZVEŠTAJ

#### ***A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije***

Doktorska disertacija diplomiranog farmaceuta Nenada Nikolića, pod naslovom: „***Primena koncepta dizajna kvaliteta u identifikaciji, kvalifikaciji i modelovanju kritičnih atributa kvaliteta matriks tableta sa tramadol-hidrochloridom sa modifikovanim oslobađanjem***“, napisana je na 288 strana, u 8 celina koje obuhvataju: *Uvod, Opšti deo, Ciljeve istraživanja, Eksperimentalni deo, Zaključke, Literaturu, Biografiju autora i Prilog*. Na početku doktorske disertacije dat je sažetak na srpskom i engleskom jeziku. Sam tekst disertacije pisan je jasnim, preglednim stilom i dokumentovan sa 73 tabele, 121 grafičkim prikazom, kao i sa 162 literaturna navoda koji se tiču razmatrane problematike.

***Opšti deo*** obuhvata 2 celine: *Kompresija praškova i Hidrofilne tablete sa produženim oslobađanjem leka*. U delu *Kompresija praškova* opisani su uređaji za izradu tableta; dat je prikaz mašina za tabletiranje sa ekscentrom i rotacionih tablet mašina. Posebna pažnja u ovom delu posvećena je alatima za izradu tableta, pregledu uobičajenih tipova alata kao i uticaju tipa alata na proces tabletiranja. Opisana je instrumentacija mašina za tabletiranje, kao i simulatora kompaktiranja, jednostanične mašine za tabletiranje koje imaju mogućnost simulacije kompresionih profila rotacionih mašina za tabletiranje uz utrošak male količine

materijala. Ovi uređaji koriste se za simulaciju kompresione faze procesa tabletiranja, a ne i za simulaciju faze doziranja praška u matrice. Opisane su mogućnosti u karakterizaciji kompakta u toku kompresije, kao i mogućnosti za ispitivanje fizičkih i mehaničkih karakteristika praškova.

**Cilj istraživanja** je identifikacija, kvalifikacija i modelovanje kritičnih karakteristika kvaliteta hidrofilnih matriks tableta tramadol-hidrohlorida sa modifikovanim oslobađanjem, primenom koncepta *Quality by Design* (QbD) Ovo je realizovano kroz više pojedinačnih ciljeva.

(1) U prvom delu istraživanja cilj je bio izrada i karakterizacija matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida sa različitim tipovima hidrofilnih polimera sličnog viskoziteta, hipromelozom, hidroksipropilcelulozom i polietilenoksidom. U okviru ovog dela definisano je više ciljeva: (a) identifikacija potencijalnih kritičnih formulacijsko-procesnih faktora analizom rizika; (b) ispitivanje i kvalifikacija uticaja različitih formulacijskih i procesnih faktora na oslobađanje aktivne supstance, kao i na mehanička svojstva komprimovanih tableta primenom frakcionog i punog faktorijalnog dizajna u formulacijama sa svakim ispitivanim polimerom; (c) poređenje uticaja formulacijsko-procesnih faktora kod matriks tableta sa izabranim polimerima i procena potencijala navedenih polimera u formulisanju matriks tableta sa izabranom model supstancom; (d) identifikacija modela kinetike oslobađanja lekovite supstance kod ispitivanih polimera. (2) U drugom delu istraživanja cilj je bio izrada i karakterizacija tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida različitog udela lekovite supstance i poroznosti gde je kao polimer za usporavanje oslobađanja korišćena hipromeloza određenog viskoziteta.

(3) U trećem delu istraživanja cilj je bio identifikacija i definisanje linearnog matematičkog modela zavisnosti brzine oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem od geometrijskih karakteristika tableta za odabrani opseg koncentracije komponenata formulacije, kako bi se predivio profil oslobađanja tramadol-hidrohlorida različitih doza iz definisanog matematičkog modela.

**Prvi deo istraživanja** obuhvatio je izradu i karakterizaciju matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida sa različitim tipovima hidrofilnih polimera sličnog viskoziteta: hipromelozom (HPMC), hidroksipropilcelulozom (HPC) i polietilenoksidom (PEO). U okviru odeljka *Materijali i metode* prvo su identifikovane kritične karakteristike kvaliteta tableta tramadol-hidrohlorida sa modifikovanim oslobađanjem. Izvršena je procena rizika parametara proizvodnog procesa u cilju identifikacije, analize i ocene uticaja potencijalnih izvora rizika na kritične karakteristike kvaliteta.

- Procena kritičnosti uticaja ulaznih faktora na robusnost formulacije i vršena je metodom preliminarne analize opasnosti (eng. „*Preliminary Hazard Analysis*“, PHA). Kriterijumi na osnovu kojih su kategorisani rizici definisani su kroz verovatnoću pojave otkaza i ozbiljnost otkaza, kao i mogućnost detekcije u skladu sa predefinisanim kritičnim karakteristikama kvaliteta. Analizirajući uticaj na kritične karakteristike kvaliteta definisane su kategorije ozbiljnosti, verovatnoće i detektabilnosti otkaza.

- Ispitivan je uticaj identifikovanih kritičnih ulaznih promenljivih na oslobađanje lekovite komponente kao i na fizičke i mehaničke osobine praškastih smeša i tableta, protočnost i poroznost, kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost. Preko navedenih mehaničkih karakteristika se može evaluirati potencijal za mehaničko oštećenje proizvoda u toku procesa proizvodnje i pakovanja, a samim tim i uticaj na izgled proizvoda. Izvedena su tri seta eksperimenata za svaki ispitivani polimer sa istim eksperimentalnim dizajnom. Za ispitivanje uticaja izabranih nezavisno promenljivih na oslobađanje lekovite supstance korišćen je frakcioni faktorijalni dizajn  $2^{5-2}$  za svaki ispitivani tip matriks polimera. Za definisanje seta

eksperimenata koji odgovaraju odgovarajućem eksperimentalnom dizajnu i obradu rezultata korišćen je softver StatSoft Inc. (2004) STATISTICA, ver. 7.

- Za ispitivanje uticaja identifikovanih formulacijskih faktora rizika na protočnost praškastih smeša korišćen je pun faktorijalni dizajn  $2^3$ . Isti faktorijalni dizajn je primenjen za svaki ispitivani tip polimera.

- Ispitivanje uticaja faktora formulacije, udela polimera, tipa punioca i udela lekovite supstance kao i procesnog parametra, simulirane brzine tablet prese, na mehaničke osobine tableta vršeno je pomoću punog faktorijalnog dizajna  $2^4$ . Isti faktorijalni dizajn je primenjen za svaki ispitivani tip polimera.

- Simuliranjem brzine mašine za tabletiranje na dva nivoa postizane su različite vrednosti vremena vršenja kompresije i vremena zadržavanja alata (eng. „*contact time*“ i „*dwell time*“) što je imalo za cilj da odredi kritičnost navedenog parametra faze kompresije u tabletiranju u pogledu uticaja na mehanička svojstva tableta kod formulacija sa svakim tipom polimera, kao i da se sagleda interakcija sa ostalim faktorima formulacije. Isti eksperimentalni dizajn primenjen je za svaki ispitivani tip polimera. Vrednosti pritiska kompresije 120 i 250 MPa, na kojima je ispitivan uticaj formulacijsko-procesnih faktora na zateznu čvrstinu tableta, odabrane su tako da se ispita uticaj navedenih faktora pri niskim i visokim vrednostima pritiska kompresije. Vrednosti zatezne čvrstine tableta ekstrapolirane su sa grafika profila tabletabilnosti (zatezna čvrstina u funkciji pritiska kompresije) za svaku simuliranu brzinu mašine za tabletiranje.

- Komprimovanje tableta izvedeno je na simulatoru kompaktiranja Presster™ (Metropolitan Computing Corporation, MCC, East Hanover, New Jersey, USA) uz korišćenje simulacije rotacione mašine za tabletiranje Korsch Pharmapress 336.

*Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova je obuhvatilo:*

- Ispitivanje realne gustine praškova izvedeno je metodom gasne helijumske piknometrije po metodi iz monografije EP 2.9.23 na uređaju AccuPyc 1330™ (Micromeritics, Norcross, GA, USA) sa mernom ćelijom poznate zapremine 12.0978 cm<sup>3</sup>.

- Nasipna i tapkana gustina uzoraka smeše za tabletiranje ispitivane su u skladu sa monografijom EP 2.9.34. Za određivanje je korišćen graduisani cilindar 100 ml, klase tačnosti A, a tapkana gustina je određivana tapkanjem do konstantne zapremine uz pomoć aparata za merenje tapkane zapremine “StaV 2003” (J. Engelsmann AG, Ludwigshafen, Germany).

- Izmerene vrednosti nasipne ( $\rho_o$ ), tapkane gustine ( $\rho_t$ ) i realne gustine praškova ( $\rho_r$ ) korišćene su za izračunavanje poroznosti smeša za tabletiranje ( $\epsilon_p$ )

- Za analizu protočnosti i kompresibilnosti praškova korišćene su bezdimenzionalne veličine Indeks kompresibilnosti i Hausnerov odnos

*Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta je obuhvatilo:*

- Određivanje zapremine, gustine i poroznosti tableta. Dimenzije tableta merene su pomoću pomičnog digitalnog visinomera. Iz dimenzija tableta izračunavana je zapremina i površina tableta. Gustina tableta izračunavana je preko izmerene mase tablete i izračunate zapremine tablete. Preko gustine tableta i realne gustine praškova izračunavana je poroznost tableta.

- Čvrstina tableta je ispitivana po metodi EP 2.9.8 na uređaju za merenje čvrstine tableta Tablet Tester 8M (Dr. Schleuniger, Pharmatron, Solothurn, Switzerland). Iz izmerenih čvrstina, debljina i dijametra tableta, odnosno radijalne površine, izračunavana je zatezna

čvrstina. Iz zateznih čvrstina i izmerenih procesnih parametara kompresije analizirani su profili kompaktilnosti i tabletabilnosti.

- Iz gustine tableta ( $\rho_t$ ) i iz sastava formulacije kalkulisane realne gustine smeše praškova ( $\rho_r$ ) izračunavana je poroznost tableta ( $\epsilon_t$ ). Konstruisani su i Heckel-dijagrami, koji pokazuju zavisnost poroznosti tableta od pritiska kompresije. Analiziran je uticaj promenljivih u formulaciji na tip deformacije materijala.
- Mehanička karakterizacija materijala i efekata formulacijskih promenljivih vršena je i analizom grafika sila/distanca (eng. „force/displacement“) dobijenih sa instrumenata simulatora kompaktiranja. Profili kompresije i dekompresije sila/distanca analizirani su kvalitativno na dve simulirane brzine tabletiranja za izabranu ciljnu mašinu za tabletiranje, 30 rpm, što odgovara 64800 tableta na čas i 20 rpm, što odgovara 43200 tableta na čas. Na osnovu oblika grafika i promene oblika grafika pri promeni brzine evaluiran je uticaj formulacijskih faktora, tipa i udela polimera, kao i udela punioca na karakteristike smeše za tabletiranje.
- Vizuelizacija praškova i preloma tableta izvršena je pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa Philips XL30 ESEM (Philips, Eindhoven, Netherlands). Uzorci su pripremljeni deponovanjem na aluminijumske nosače pričvršćivanjem sa karbonskim adhezivom i impregnacijom zlatom, 20 nm (MED 020 Modular Coating Unit, BAL-TEC, Balzers) i zatim posmatrani pod različitim uvećanjima.

*Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz tableta* izvedeno je na uređaju Sotax AT 7 (Sotax AT 7, Allschwil/Basel, Switzerland) po internoj metodi koja odgovara opštem principu ispitivanja brzine oslobađanja leka iz tableta sa produženim oslobađanjem.

U okviru odeljka *Rezultati i diskusija* uporedo sa rezultatima prikazana je detaljna analiza i tumačenje dobijenih rezultata, po svim fazama eksperimentalnog rada.

***Drugi deo istraživanja*** obuhvatio je ispitivanje uticaja udela lekovite supstance, poroznosti tableta i koncentracije HPMC na brzinu oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta. U delu *Materijali i metode* opisan je izbor sredstva za dopunjavanje u matriks tabletama sa HPMC, imajući u vidu kohezivna i protočna svojstva ispitivanih sredstava za dopunjavanje kao i robustnost po pitanju odnosa poroznosti i brzine oslobađanja leka. Izvršeno je dodatno ispitivanje rizika metodom analize načina i efekata otkaza (FMEA).

Ispitivan je uticaj poroznosti tableta i promene udela HPMC polimera na oslobađanje lekovite supstance iz izrađenih matriks tableta. Tablete su izrađivane metodom direktne kompresije sa dozom lekovite supstance 100 mg i 200 mg. Kod svake doze maseni udeo matriks polimera, HPMC, je variran na pet nivoa u opsegu 15 – 25% za 2,5 % po stepenu, dok je poroznost održavana na dva nivoa, tablete sa niskom poroznošću ~11%, i tablete sa visokom poroznošću ~18%. U okviru eksperimentalnog dizajna ispitivani su uticaji poroznosti tableta i udela matriks polimera na profil i kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Profili oslobađanja uklapani su u Higučijev model i analizirane su konstante dobijenog modela i uticaj svakog od faktora kod obe doze.

Komprimovanje tableta izvedeno je na simulatoru kompaktiranja Presster<sup>TM</sup> (Metropolitan Computing Corporation, MCC, East Hanover, New Jersey, USA) uz korišćenje simulacije rotacione tablet prese Korsch Pharmapress 336<sup>®</sup>. Korišćeni su alati standard EuB, koji odgovaraju ravnim tabletama dijametara 10 mm.

Dimenzije tableta merene su pomoću pomičnog digitalnog visinomera. Iz dimenzija tableta izračunavana je zapremina i površina tableta. Gustina tableta izračunavana je preko izmerene

mase tablete i izračunate zapremine tablete. Preko gustine tableta i realne gustine praškova izračunavana je poroznost tableta.

Izvršena je dodatna karakterizacija procesa kompresije evaluacijom dijagrama sila/distanca i kompresionih vremena pri ekstremnim uslovima simulirane brzine kompresije 194400 tbl/h.

Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl izvedeno na uređaju Sotax AT 7 (Sotax AT 7, Allschwil/Basel, Switzerland). Za analizu profila oslobađanja leka korišćeni su profili oslobađanja uklopljeni u Higučijev model za tačke u kojima postoji linearna zavisnost između procenta oslobođene supstance i kvadratnog korena proteklog vremena.

U okviru odeljka *Rezultati i diskusija* uporedo sa rezultatima prikazana je detaljna analiza i tumačenje dobijenih rezultata, po svim fazama eksperimentalnog rada.

**Treći deo istraživanja** obuhvatio je definisanje matematičkog modela zavisnosti kritičnih karakteristika i brzine oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta, kao i poređenje predviđenih i eksperimentalno dobijenih profila oslobađanja lekovite supstance.

U odeljku *Materijal i metode* opisana je primena eksperimentalnog dizajna u ispitivanju uticaja formulacije tableta, doze i udela tramadol-hidrohlorida na profil oslobađanja leka. Ispitivani su profili oslobađanja lekovite supstance i uklapani u Higučijev model. Generisan je linearni matematički model zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance, preko konstante Higučijevog modela, od geometrijskih karakteristika tableta. Primenjivost generisanog modela proveravana je na tabletama različitih geometrijskih oblika korišćenjem alata različitih oblika pečata, dubine kalote i različitih formulacija matriks tableta sa tramadol-HCl. Navedeni model korišćen je za predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance za tablete sa različitim udelom lekovite supstance i dobijenim na različitim pritiscima kompresije.

Uspostavljanje modela zavisnosti kinetike oslobađanja od površine i zapremine tableta izvedeno je kroz variranje udela lekovite supstance u tabletama u opsegu 27,8 – 55,6 % u cilju dobijanja tableta različite debljine i različitog odnosa površine i zapremine. Udeo matriks polimera HPMC u svim formulacijama bio je 22,5 %.

Primenjivost dobijenih matematičkih modela na tabletama različitog oblika i dimenzija ispitivan je izradom tableta na alatima različitih dimenzija pečata i oblika. Eksperimentalno dobijeni profili oslobađanja poređeni su preko  $f_2$  koeficijenta sličnosti sa simuliranim profilima koji su dobijeni izračunavanjem iz Higučijeve konstante dobijene ekstrapolacijom sa grafika izvedenog linearnog modela  $K_h = f(SA/Vol)$ . Izrađivane su tablete u kojima su doze tramadol-HCl 100 mg i 200 mg sa udelom lekovite supstance u tabletama u opsegu 27,8 – 55,6 % u zavisnosti od dimenzija tableta i ciljane mase tableta. Ispitivani su različiti oblici tableta, ravna okrugla tableta, okrugla bikonveksna tableta sa standardnom kalotom, okrugla bikonveksna tableta sa dubokom kalotom, okrugla bikonveksna tableta sa vrlo dubokom kalotom (modifikovana lopta) i ovalna tableta. Sila kompresije podešavana je prema površini poprečnog preseka šupljine matrice tako da se dobije odgovarajući pritisak kompresije od oko 220 MPa.

U odeljku *Rezultati i diskusija* uporedo sa rezultatima prikazana je detaljna analiza i tumačenje dobijenih rezultata, po svim fazama eksperimentalnog rada.

## ***B. Opis postignutih rezultata***

***U Prvom delu istraživanja***, primenom alata koncepta dizajna u kvalitetu, procene i upravljanja rizikom i izvršena je identifikacija kritičnih atributa kvaliteta za matriks tablete sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl. Korišćenjem eksperimentalnog dizajna izvršen je skrining fizičkih karakteristika formulacija smeša praškova sa tri različita polimera i izvršena je kvalifikacija uticaja komponenti formulacije na fizičke karakteristike direktno kompresibilnih smeša praškova. Pomoću eksperimentalnog dizajna smeše kreirani su profili protočnosti i poroznosti i kategorisani uticaji pojedinačnih komponenti. Pokazano je da su između ispitivanih tipova polimera, HPMC, HPC i POE, kompresibilnost formulacija i protočnost obrnuto proporcionalne.

Metodom punog faktorijalnog dizajna ispitivani su uticaji faktora tipa punioca, udela lekovite supstance i udela polimera na protočnost formulacija smeša praškova. Za kontinuirane promenljive, udeo polimera i udeo tramadol-HCl, u formulacijama sa matriks polimerom HPMC, faktor udeo polimera je pokazao statistički značajan uticaj na protočnost u ispitivanom opsegu. Sa povećanjem udela HPMC u formulaciji protočnost praška opada. Kod formulacija sa matriks polimerom POE značajan je uticaj udela tramadol-hidrohlorida, kao i interakcija sa udelom POE kod obe veličine, dok samo Hausner-ov odnos zavisi značajno od udela polimera. U formulacijama gde je korišćen HPC nijedan od ispitivanih faktora nema statistički značaj u ispitivanim opsezima ulaznih promenljivih. Karakteristike smeša za tabletiranje povezane su sa oblikom čestica komponenti i potvrđene analizom SEM pojedinačnih komponenti. Analizom mehaničkih svojstava tableta izvršena je analiza tabletabilnosti, kompaktilnosti i kompresibilnosti formulacija sa svakim od ispitivanih polimera. Korišćenjem Heckel-dijagrama analizirane su karakteristike formulacija smeša praškova pri kompresiji. Utvrđeno je da profili tabletabilnosti pokazuju sličnost između različitih polimera u tom smislu da se jasno mogu podeliti na dva dela, deo sa linearnom zavisnošću zatezne čvrstine tableta u odnosu na primenjeni pritisak kompresije koji polako prelazi u plato fazu. Oblast prevoja se razlikuje kod polimera i to kod HPMC je u nivou pritiska kompresije ~150 MPa, dok je kod POE između 150 i 200 MPa, mada izuzetno blagi, a kod HPC je u oblasti oko 200 MPa. Kod sva tri ispitivana polimera postoji odstupanje kod formulacija u kojima je visok nivo kompaktilnog punioca MCC gde je plato faza pomerena ka višim pritisacima kompresije. Postoji značajna razlika između mehaničkih karakteristika tableta u kojima su korišćeni različiti polimeri i to su tablete u kojima je korišćen POE značajno inferiorne u pogledu mehaničkih karakteristika u odnosu na formulacije u kojima se koriste HPC i HPMC. Nešto bolje mehaničke karakteristike imaju formulacije sa HPMC u odnosu na HPC.

Profili kompaktilnosti potvrđuju mehanička svojstva materijala i u zavisnosti od tipa punioca postiže se maksimum mehaničkih svojstava sa preko 90 % udela čvrste faze kod polimera derivata celuloze u kombinaciji sa MCC kao puniocem, dok su maksimalna mehanička svojstva pri korišćenju elastičnog punioca Starch 1500 postignuta na udelu čvrste frakcije 80-85%. Kod formulacija sa POE postoji kod većine formulacija jako uzak opseg pritisaka u kojem može doći do formiranja tablete kao koherentnog sistema sa adekvatnim mehaničkim svojstvima. Izuzetak predstavljaju formulacije sa visokim udelom kompaktilnog punioca MCC.

Profili kompresibilnosti i Heckel-dijagrami pokazuju jako veliku zavisnost ponašanja formulacija od oblika čestica koje ulaze u sastav formulacije. Tako formulacije sa visokim udelom čestica filamentozne strukture, derivati celuloze, prvenstveno MCC, kao i HPMC i HPC imaju visoke nagibe i u linearnom delu Heckel-dijagrama, odnosno niskoj oblasti pritiska kompresije. Ovo ukazuje na kompresibilna svojstva i dobro pakovanje čestica što u

kombinaciji sa dobrim mehaničkim svojstvima ukazuje na dobro pakovanje čestica i izraženu interpartikularnu interakciju koja se manifestuje u dobrim mehaničkim svojstvima tableta. Nasuprot ovom, formulacije sa visokim udelom sfernih i ekvantnih čestica, POE i Starch 1500 nemaju svojstva gustog pakovanja pri primeni pritiska kompresije što se manifestuje nižim vrednostima Heckel-koeficijenta, odnosno, višoj vrednosti poroznosti u kojoj se dostiže plato faza dalje redukcije zapremine primenom većeg pritiska kompresije.

Analizom podataka iz vremena kompresionih ciklusa zapaženo je da promena simulirane brzine najviše utiče na kontaktno vreme, odnosno vreme prenošenja pritiska. Postoji sličnost kod vremena prenošenja kompresije kod svih analognih formulacija bez obzira na polimer koji je korišćen u formulaciji.

Analizom sila-distanca dijagrama formulacija matriks tableta tramadol-HCl sa različitim polimerima zaključeno je da najveći udeo plastične deformacije postoji kod formulacija sa HPMC, nešto manje kod HPC, a značajno manje u odnosu na oba derivata celuloze kod formulacija sa POE. Energija frikcije je najveća kod formulacija sa HPMC, a manje izražena kod HPC, a kod POE najmanje, što ukazuje na najveću kohezivnost formulacija sa HPMC koja je posledica vlaknaste strukture čestica HPMC. Potenciranje kohezivnih svojstava dobija se korišćenjem punioca i ostalih komponenti formulacije koja imaju vlaknastu strukturu čestica, na primer MCC. Ekvatantne čestice POE nemaju izražen efekat trenja, a kohezivne karakteristike se mogu detektovati samo u formulacijama koje imaju visok udeo MCC. Međučestična frikcija nije tolika da ograničava protočnost i uspostavljanje homogene distribucije komponenti pri mešanju i redukovana je upotrebom koloidnog silicijum dioksida, a može se i primenom predpritiska i lubrikansa smanjiti negativan uticaj u toku faze kompresije.

Utvrđeno je da su elastična svojstva više izražena kod POE u odnosu na HPMC i HPC što je verovatno u vezi sa intrizičkim fizičkim svojstvima kao i strukturom čestica gde su zbog vlaknaste strukture HPC i HPMC nešto jače interpartikularne sile koje nastaju primenom kompresije u odnosu na približno sferne čestice POE. Ispitivani opseg simuliranih brzina ne pokazuje izražena viskoelastična svojstva formulacija.

Primenom frakcionog faktorijalnog dizajna za ispitivanje sva tri hidrofилna polimera u pogledu sposobnosti za retenciju oslobađanja tramadol-HCl dobijene su vrlo slični trendovi između polimera. Formulacije sa sva tri ispitivana polimera pokazuju uklapanje u Higučijev model kinetike oslobađanja lekovite supstance. Kod formulacija sa svakim polimerom u ispitivanim opsezima formulacijsko-procesnih promenljivih najveći uticaj ima udeo lekovite supstance, tramadol-HCl.

Kod formulacija kod kojih je korišćen HPMC kao hidrofилni matriks polimer kritičan je uticaj samo na ranim vremenskim tačkama u in-vitro testu oslobađanja lekovite supstance, dok je kod ostala dva polimera uticaj udela lekovite supstance statistički značajan i u ranim i u kasnijim vremenskim tačkama testa.

Doza leka ima uticaj na kinetiku oslobađanja lekovite supstance kod svih polimera i to preko uticaja na odnos površine i zapremine ispitivanih tableta što se može videti iz razlike u statističkom značaju ovog faktora kod izlaznih karakteristika koje su korigovane, normalizovane, sa količnikom površina/zapremina i kod uticaja na koeficijent Higučijevog modela gde nisu korišćene normalizovane vrednosti.

Pritisak kompresije nema značajan uticaj kod formulacija ni kod jednog polimera, a uzimajući u obzir vrlo širok opseg ispitivanog pritiska kompresije, 150-300 MPa, zaključeno je da u vrlo širokom opsegu udela lekovite supstance i ispitivanom opsegu udela polimera, uključujući i upotrebu različitih nerastvornih punilaca sva tri polimera pokazuju dobru

robusnost po pitanju uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od promene pritiska kompresije.

Ostali faktori u ispitivanim opsezima nemaju statistički značaj kod formulacija sa polimerima HPMC i POE, dok kod formulacija sa HPC promena tipa nerastvornog punioca u formulacijama ima značaj samo u oslobađanju na kasnijim tačkama testa oslobađanja lekovite supstance i to primena Starch 1500 ubrzava oslobađanje lekovite supstance dok na ranim tačkama smanjenje udela HPC u formulaciji ubrzava oslobađanje lekovite supstance.

Rezultati **Drugog dela istraživanja**, u kojima je ispitivan uticaj poroznosti, udela HPMC i udela tramadol-HCl na mehanička svojstva tableta ogleda se u manje izraženoj interpartikularnoj frikciji kod tableta sa većim udelom tramadol-HCl odnosno manjim udelom punilaca. Manja interpartikularna frikcija utiče i na interpartikularne veze manjeg intenziteta tako da su čvrstine dobijenih tableta 200 mg manje u odnosu na 100 mg tablete. Uzimajući u obzir istu poroznost tableta, odnosno udeo čvrste frakcije, analognih formulacija tramadol-HCl 100 mg i 200 mg zaključeno je da je kompaktilnost formulacija tramadol-HCl 100 mg veća što je posledica većeg udela multifunkcionalnih punioca sa osobinama veziva u formulaciji. Elastična relaksacija je manje izražena kod analognih tableta sa većom dozom što je posledica niže sile kompresije kojom se postiže ista poroznost i manjeg udela elastičnog punioca Starch 1500, kao i manje izraženih viskoelastičnih svojstava.

Poređenjem grafika za različite simulirane brzine zapaženo je da se sa povećanjem brzine ne potenciraju elastične karakteristike, tj., viskoelastične karakteristike su na prvi pogled zanemarljive. Dobijeni su isti rezultati i kod formulacija tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg. Ipak analizom zatezne čvrstine tableta, kao i debljine tableta zapaža se da ipak postoje izražena viskoelastična svojstva formulacija koja se potenciraju povećanjem udela Starch 1500 u formulaciji, a redukuju korišćenjem većeg udela MCC kao punioca sa izraženim plastično deformabilnim svojstvima.

Kod formulacija tramadol-HCl 100 mg sa smanjenjem udela HPMC, smanjuje se površina koja odgovara elastičnoj deformaciji zbog povećanja udela kompaktilnog punioca MCC. Analogno tome regioni koji odgovaraju energiji frikcije su manje izraženi kod formulacija sa manjim udelom MCC. Kod formulacija tramadol-HCl 200 mg ova pojava je manje izražena u skladu sa manjim udelom punilaca u analognim formulacijama.

Udeo MCC ima nivelacioni efekat na elastičnu deformaciju naročito pri izradi tableta sa visokom poroznošću, na većoj simuliranoj brzini i nižoj sili kompresije. Sa povećanjem udela MCC kod obe doze pri kraćem vremenu deformacije dijagrami sila - distanca i sila - debljina imaju gotovo identičan oblik, to jest nema značajnih razlika.

Analizom profila oslobađanja lekovite supstance i vrednosti koeficijenata Higučijevog modela dobijeni su sledeći rezultati:

- Formulacije sa manjim udelom tramadol-HCl, ~28% (w/w), imaju veću robusnost na promene udela matriks polimera. Profili oslobađanja lekovite supstance kod svih formulacija pokazuju visoku sličnost i poređenjem koeficijenata Higučijevog modela i preko f2 koeficijenta sličnosti. Higučijeva konstanta je kod svih formulacija u opsegu 4,13 – 4,32 dok je f2 koeficijent veći od 80 osim u slučaju komparacije formulacije sa 25 % HPMC sa formulacijom sa 15 % HPMC gde je 79,6.
- Promenom poroznosti kod navedenih formulacija i to značajnom redukcijom sile kompresije i ekstremnim povećanjem simulirane brzine mašine za tabletiranje dolazi do vrlo malih promena u oslobađanju lekovite supstance koje se mogu naći i u okviru devijacije u okviru jedne od formulacija kao posledica u varijaciji sadržaja lekovite



supstance. Koeficijenti sličnosti profila oslobađanja lekovite supstance,  $f_2$ , su svi veći od 80 poređenjem međusobno kod formulacija sa visokom poroznosti.

- Poređenjem profila oslobađanja sa formulacijama male i velike poroznosti matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, dobijaju se  $f_2$  koeficijenti sličnosti uglavnom veći od 70. Konstante Higučijevog modela su kod formulacija sa visokom poroznošću u opsegu 4,39 – 4,53 što je vrlo mala razlika u odnosu na opseg kod istih formulacija sa niskom poroznošću. Navedeni eksperimentalni podaci ukazuju na to da se očekuje dobra robusnost formulacije i procesa u vezi kritičnog atributa kvaliteta oslobađanja lekovite supstance sa navedenim komponentama, HPMC matriks polimerom i lekovitom supstancom u ispitivanim opsezima.

- Kod ispitivanih formulacija matriks tableta tramadol-HCl 200 mg gde je udeo lekovite supstance ~56% (w/w) postoji ujednačen trend vrednosti konstante Higučijevog modela, kao i visoka vrednost  $f_2$  koeficijenta sličnosti profila oslobađanja, veća od 70, kod formulacija kod kojih je udeo HPMC 20 % i veći. Sa daljim smanjenjem udela matriks polimera dolazi do ubrzavanja kinetike oslobađanja lekovite supstance te su i  $f_2$  koeficijenti sličnosti sa formulacijama niži. Takođe, konstanta Higučijevog modela raste i dostiže vrednosti preko 5.

- U slučaju povećanja poroznosti kod tramadol-HCl 200 mg matriks tableta kod ekstremno niske sile kompresije i visoke simulirane brzine dolazi do dodatnog smanjenja robusnosti formulacije te je  $f_2$  koeficijent sličnosti veći od 70 u odnosu na formulacije sa 25% matriks polimera samo za formulacije u kojima je udeo matriks polimera 22,5% i veći. Daljim smanjenjem udela HPMC dolazi do značajnog ubrzanja oslobađanja lekovite supstance što se može videti po porastu konstante Higučijevog modela kao i smanjenju koeficijenta sličnosti  $f_2$  komparacijom sa formulacijama sa visokim udelom matriks polimera. Formulacije sa visokim udelom lekovite supstance pokazuju značajno veću osetljivost na promenu poroznosti u ispitivanom opsegu kao i na promenu udela HPMC.

Poređenjem međusobno formulacija matriks tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg, tj., formulacija sa srednjim i visokim udelom lekovite supstance, zapaženo je da postoji adekvatna robusnost formulacije na promenu udela lekovite supstance u pogledu brzine oslobađanja lekovite supstance u formulacijama niske poroznosti i to sa udelom polimera 22,5% i više. Daljim smanjenjem udela matriks polimera u formulaciji povećanje udela lekovite supstance i povećanje poroznosti dovode sinergistički značajno do umanjenja  $f_2$  koeficijenta sličnosti sa formulacijama koje imaju viši udeo polimera što ukazuje na generalni zaključak da se postizanje visoke robusnosti formulacije za CQA, oslobađanje lekovite supstance u odnosu na kritične procesne parametre silu, odnosno, pritisak kompresije i brzinu mašine za tabletiranje postiže u formulacijama u kojima je udeo HPMC matriks polimera  $\geq$  22,5%.

Dobijene vrednosti vremena zadržavanja alata i efektivnog vremena prenošenja kompresije za različite simulirane brzine tabletiranja mogu se ekstrapolirati i na druge mašine za tabletiranje, te se sa velikim nivoom pouzdanosti može očekivati mala promena kritičnog atributa kvaliteta, profila oslobađanja lekovite supstance, pri smanjivanju vremena zadržavanja alata do 5 ms i efektivnog vremena prenošenja kompresije do 18 ms. Mali uticaji ovako kratkih vremena zadržavanja alata dovode do zaključka da „scale-up“ na mašine za tabletiranje velikih kapaciteta ne bi imao rizik za kritične karakteristike kvaliteta proizvoda.

*U trećem delu istraživanja* je utvđen linearni matematički model zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance, preko konstante Higučijevog modela, od geometrijskih karakteristika tableta,  $K_h = 4,3802 \times SA/Vol + 0,2536$  korišćenjem referentnog alata dijametra 10 mm. Dobijen je visok koeficijent korelacije,  $R^2 > 0,999$ .

Primenjivost generisanog modela proveravana je na tabletama različitih geometrijskih oblika korišćenjem alata različitih oblika pečata (okrugla i ovalna), dubine kalote (blaga, standardna, duboka i vrlo duboka) i različitih formulacija matriks tableta sa tramadol-HCl, sa udelom lekovite supstance 27–55% i udelom HPMC 22,5%.

Dobijeni rezultati ukazuju da se sve ispitivane tablete uklapaju u navedeni linearni model sa izabranim intervalima predikcije 99% i 95%

Svi eksperimentalno određivani profili oslobađanja i simulirani profili oslobađanja, koji su dobijeni kalkulacijom iz konstanti Higučijevog modela izračunatih iz razvijenog linearnog modela imaju f2 koeficijente sličnosti preko 74.

Navedeni model korišćen je za predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance za tablete sa različitim udelom lekovite supstance i dobijenim na različitim pritiscima kompresije. Svi eksperimentalno određivani profili oslobađanja lekovite supstance i simulirani profili oslobađanja, dobijeni kalkulacijom iz konstanti Higučijevog modela izračunatih iz razvijenog linearnog modela, imaju f2 veći od 60.

### **C. Upporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature**

Identifikacija i kvalifikacija rizika za kritične atribute ili karakteristike kvaliteta kod formulacija matriks tableta sa produženim delovanjem sa visoko doziranim lekovitim supstancama visoke rastvorljivosti su osnovni preduslovi za definisanje matematičkih modela koji opisuju mehanizme funkcionisanja proizvoda kao i ponašanja proizvoda pri variranju ulaznih promenljivih što je osnovni zadatak QbD (Cabelka i sar., 2010, Robertson i sar., 2012). Poznati su potencijalni rizici i formulacijska rešenja u vidu hidrofobnih i hidrofilnih formulacija matriks tableta (Tiwari i sar., 2003) kao i dodatnog oblaganja funkcionalnim filmom sa usporenim oslobađanjem lekovite supstance u cilju prevencije prevremenog oslobađanja visoke doze (Gothoskar i sar., 2005). Na reproducibilnost funkcionisanja matriks sistema koje se ogleđa u promeni brzine oslobađanja lekovite supstance mogu uticati karakteristike model lekovitih supstanci (Fu i sar., 2003; Li i sar., 2008), udeo u formulaciji (Bajwa i sar. 2006), kao i karakteristike nekih ispitivanih hidrofilnih matriks polimera (Rodriguez i sar. 2000; Durig i sar. 2004). Uticaji udela nekih hidrofilnih matriks polimera u formulaciji (Williams i sar., 2002) i karakteristika ekscipijenasa na brzinu oslobađanja ispitivani su kod formulacija matriks tableta sa nekim matriks polimerima posebno (Tajarobi i sar., 2009). Mehanizmi kontrole oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta ispitivani su i opisani kao predominantno dva tipa erozioni i difuzioni (Sung i sar., 1996; Colombo i sar. 1995/6, Koerner i sar., 2005). Opisano je više matematičkih modela koji opisuju difuziju iz matriks tableta (Korsmeyer i sar. 1986; Peppas i sar. 1989) kao i matematičkih modela koji dovode u vezu geometrijske karakteristike tableta i brzinu oslobađanja lekovite supstance (Siepmann i sar., 1999/2000; Reynolds i sar., 2002; Divi i sar., 2008) sa različitim hidrofilnim matriks polimerima. Primena perkolacione teorije u matematičkom modelovanju kinetike oslobađanja lekovite supstance ograničena je na materijale sa specifičnim oblikom čestica i formulacije sa malim brojem komponenti (Leuenberger i sar., 1992; Petrović i sar., 2008; Caraballo i sar., 2010). Farmaceutsko-tehnološke karakteristike, kompresiona svojstva i kompaktilnost, matriks polimera hipromeloze i polietilenoksida zavise od različitih karakteristika supstance kao što su i veličina čestica i tip u zavisnosti od supstitucije ili rezidualna vlaga (Yang i sar 1996). Korišćenje hidrauličnog simulatora kompakiranja za

relevantnu karakterizaciju materijala (Celik i sar., 1996; Ruegger i sar., 1996) dovelo je do primene na hipromelozu za matriks tablete sa produženim oslobađanjem lekovite supstance i rezultovalo je detekcijom izraženih viskoelastičnih svojstava (Nokodchi i sar., 1996). Primena linearnog emulatore kompaktiranja Presster™ i simuliranja proizvodnih mašina za tabletiranje u ispitivanju mehaničkih i drugih karakteristika tableta rađeno je na placebo formulacijama (Thorsten 2007) kao primeru tableta sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance (Guntermann 2008). Ispitivanje uticaja pritiska kompresije na oslobađanje lekovite supstance iz matriks tableta rađeno je na drugim model supstancama u manjem udelu (Nokodchi i sar., 1996; Dürig i sar., 2001; Levina i sar., 2006).

U ovoj disertaciji dovedeni su u vezu osnovni principi odnosa poroznosti i karakteristika tableta (Heckel i sar., 1961) na primeru matriks tableta visoko doziranom model supstancom visoke rastvorljivosti. Analizirana su i kritična vremena kompresije (de Blaey i sar. 1970) koristeći simulator kompaktiranja mehaničkog tipa, Presster™ i dovedena u vezu sa fizičkim i mehaničkim karakteristikama formulacija matriks tableta sa hipromelozom, hidrosipropilcelulozom i polietilenoksidom. Koristeći profile tabletabilnosti, kompaktilnosti, kompresibilnosti, formulacija sa različitim model puniocima, ekstremno plastičnih i ekstremno elastičnih svojstava, ispitani su uticaji i identifikovane značajne razlike između formulacija sa ispitivanim polimerima. Opisane su karakteristike i uticaji ulaznih formulacijskih i procesnih promenljivih na karakteristike praškastih smeša i matriks tableta komparabilno za sva tri ispitivana matriks polimera. Ustanovljeno je koristeći osnovne alate QbD, upravljanje rizikom i dizajn eksperimenata da u određenom dizajn prostoru iako postoje značajne razlike u pogledu mehaničkih karakteristika, razlike u pogledu sposobnosti usporavanja oslobađanja između navedenih matriks polimera sa ispitivanom lekovitom supstancom su male. Detektovani su modeli kinetike oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta i ustanovljeni kritični nivoi za udeo polimera, poroznost tableta za opseg udela lekovite supstance za reproducibilnost funkcionisanja matriks sistema. Na modelu formulacija sa hipromelozom ispitivana je robusnost formulacija na različite procesne promenljive koristeći simulator kompaktiranja. Ustanovljen je empirijski matematički model ponašanja matriks tableta sa tramadol-HCl i hipromelozom kao polimerom, koji je sposoban da predviđa kritične attribute kvaliteta matriks formulacije u pogledu brzine oslobađanja lekovite supstance u širokom opsegu udela lekovite supstance (do 55 %). Do sada ispitivani modeli (Reynolds i sar., 2002; Divi i sar., 2008) primenjivani su na model supstance sa manjim udelom u formulaciji (do 25 %) i nisu korišćeni za predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance.

### ***Literatura***

1. Bajwa G.S., Hoebler K., Sammon C., Timmins P., Melia C.D., 2006. Microstructural imaging of early gel layer formation in HPMC matrices. *J Pharm Sci.* :2145–57
2. Cabelka T.D. et al., 2010. Application of Quality by Design Principles to the Formulation of Extended-Release Propranolol Hydrochloride Hydrophilic Matrix Tablets. presented at the AAPS Annual Meeting (New Orleans)
3. Caraballo I. 2010. Factors Affecting Drug Release From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Systems In The Light Of Classical And Percolation Theories. *Expert Opin Drug Deliv* 7(11):1291–1301
4. Celik M., Ong J.T.H., Chowhan Z.T., Samuel G.J., 1996. Compaction Simulator Studies of a New Drug Substance: Effect of Particle Size and Shape, and Its Binary Mixtures with Microcrystalline Cellulose. *Pharm. Dev. Tech* 1, 119–126
5. Colombo P., Bettini R., Massimo G., Catellani P.L., Santi P., Peppas N. A., 1995. Drug Diffusion Front Movement Is Important In Drug Release Control From Swellable Matrix Tablets. *J. Pharm. Sci.*, 84: 991–997

6. Colombo P., Bettini R., Santi P., De Ascentiis A., Peppas N.A., 1996. Analysis of the Swelling and Release Mechanisms from Drug Delivery Systems with Emphasis on Drug Solubility and Water Transport. *J. Contr. Rel.*, 39, 231–237
7. de Blaey C. J., Polderman J. 1970. Compression Of Pharmaceuticals. I. The Quantitative Interpretation Of Force - Displacement Curves . *Pharm. Weekblad*, 105, 241 –250
8. Divi M.K., Dürig T., Harcum W., 2008. Drug Release from Hydroxypropylcellulose Sustained Release Matrix Tablets: Implications of Tablet Surface Area/Volume Ratio, MW and Drug Solubility. *Pharmaceutical Technology Report PTR-068 Hercules Incorp.*
9. Dürig T., Harcum W., Lusvardi K., Skinner G., 2004. Hydroxypropylcellulose (HPC) Particle Size: Robust Modified Release Matrix Systems *Pharmaceutical Technology Report PTR-027-1, Aqualon*
10. Dürig T., Skinner G., Harcum W., 2001. Compression and Drug Release Characteristics of Directly Compressible KLUCEL® Hydroxypropylcellulose Controlled Release Matrix Systems *Pharmaceutical Technology Report PTR-019-1, Aqualon*
11. Ford J.L., Rubinstein M.F., Hogan J.E., 1985. Propranolol Hydrochloride And Aminophylline Release From Matrix Tablets Containing Hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 24: 339–350
12. Fu X.C., Liang W.Q., Ma X.W. 2003. Relationships Between The Release Of Soluble Drugs From HPMC Matrices And The Physicochemical Properties Of Drugs. *Pharmazie* , 58 , 221 – 222
13. Gothoskar, A.V., Oza, K.P. & Rajabi-Siahboomi, A.R., 2005. Study of Slow Release Matrix Formulation of a Highly Soluble Drug (Venlafaxine HCl), *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioac. Mater*
14. Guntermann A., 2008. Untersuchung der Tablettiersimulation mit dem Presster™ in Abhängigkeit von der Formulierung, Chargengröße und der Tablettendrucke, PhD thesis, University of Basel
15. Hardy I.J., Baarup A. W., Neri C., Byway P.V., Booth S.W., Fitzpatrick S., 2007. Modulation Of Drug Release Kinetics From Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix Tablets Using Polyvinyl Pyrrolidone. *Int J Pharm* 337(1–2):246–253
16. Heckel R. W., 1961. An Analysis Of Powder Compaction Phenomena. *Trans. Metall.Soc. AIME* , 221 , 1001 – 1008 .
17. Heckel R. W., 1961. Density - Pressure Relationships In Powder Compaction , *Trans.Metall. Soc. AIME* , 221, 671 – 675
18. Koerner A., Larsson A., Piculell L., Wittgren B., 2005. Tuning The Polymer Release From Hydrophilic Matrix Tablets By Mixing Short And Long Matrix Polymers. *J. Pharm. Sci.*, 94, 759 – 769
19. Korsmeyer R.W., Lustig S.R., Peppas N.A., 1986. Solute And Penetrant Diffusion In Swellable Polymers. I. Mathematical Modeling. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 24, 395–408
20. Korsmeyer R.W., von Meerwall E., Peppas N.A., 1986. Solute And Penetrant Diffusion In Swellable Polymers. II. Verification Of Theoretical Models. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 24, 409–434
21. Leuenberger H., Leu R., 1992. Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon, *J. Pharm. Sci.*, 81, 976-982;
22. Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. 2006. Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.* 18(7): 20-26
23. Li H., Hardy R.J., Gu X., 2008. Effect Of Drug Solubility On Polymer Hydration And Drug Dissolution From Polyethylene Oxide (PEO) Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech.*; 9(2): 437-443
24. Nokhodchi A., Ford J.L., Rowe P.H., Rubinstein M.H., 1996. The Effect Of Compression Rate And Force On The Compaction Properties Of Different Viscosity Grades Of Hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*; 129(1–2):21–31.
25. Nokhodchi A., Rubinstein M.H., 1996. Compaction Simulators In Tableting Research. *Pharm. Tech. Suppl.—TabGran Yearbook* 6, 18
26. Peppas N. A., Sahlin J. J., 1989. A Simple Equation For The Description Of Solute Release. III.

- Coupling Of Diffusion And Relaxation. *Int. J. Pharm.*, 57, 169 – 172
27. Petrović J, Ibrić S, Jocković J, Tomić I, Antić A.M., 2008. Determination Of Percolation Threshold And Drug Release Mechanism From Polyethylene Oxide Matrix Tablets, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, CCIB, Barcelona, Spain
  28. Reynolds T.D., Mitchell S.A., Balwinski K.M. 2002. Investigation of the Effect of Tablet Surface Area/Volume on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Controlled-Release Matrix Tablets. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 28/4, 457–466
  29. Robertson I.A. , Tiwari S.B., Cabelka T.D., 2012. Applying Quality by Design for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets. *Pharmaceutical Technology*, 36/10, pp. 106-116
  30. Ruegger, C.D., 1996. An Investigation of the Effect of Compaction Profiles on the Tableting Properties of Pharmaceutical Materials. Ph.D. Thesis
  31. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N. A., 1999. HPMC - Matrices For Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, And Dissolution Mechanisms And Predicting The Release Kinetics. *Pharm. Res.*, 16, 1748 – 1756
  32. Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R., 2000. Calculation Of The Required Size And Shape Of Hydroxypropylmethylcellulose Matrices To Achieve Desired Drug Release Profiles. *Int. J. Pharm.* 201(2):151–164
  33. Siepmann J., Lecomte F., Bodmeier R., 1999. Diffusion-Controlled Drug Delivery Systems: Calculation Of The Required Composition To Achieve Desired Release Profiles. *J. Control Release* 60(2–3): 379–389
  34. Siepmann J., Peppas N.A., 2000. Hydrophilic Matrices For Controlled Drug Delivery: An Improved Mathematical Model To Predict The Resulting Drug Release Kinetics (The “Sequential Layer” Model). *Pharm Res* 17(10):1290–1298
  35. Sung K.C., Nixon P.R., Skoug J.W., Roburt Ju T., Gao P., Topp. EM, Patel MV., 1996. Effects Of Formulation Variables On Drug And Polymer Release From HPMC Based Matrix Tablets. *Int. J. Pharm.*, 142: 53-60
  36. Tajarobi F., Abrahmsen-Alami S., Hansen M., Larsson A., 2009. The Impact Of Dose And Solubility Of Additives On The Release From HPMC Matrix Tablets – Identifying Critical Conditions. *Pharm Res* 26(6):1496–1503
  37. Thorsten N., 2007. Investigation and Optimisation of the Presster – A Linear Compaction Simulator for Rotary Tablet Presses PhD thesis, University of Bonn
  38. Tiwari S., Murthy K., Pai R., Mehta P., Chowdary P., 2003. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydro-philic and Hydrophobic Matrix System. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*; 4 (3) Article 31.
  39. Williams R.O., Reynolds T.D., Cabelka T.D., Sykora M.A., Mahaguna V., 2002. Investigation Of Excipient Type And Level On Drug Release From Controlled Release Tablets Containing HPMC. *Pharm Dev Technol.* 7(2):181–193
  40. Wise D. L., 2000. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Marcel Dekker, Inc. New York, USA
  41. Yang L., Venkatesh G., Fassihi R., 1996. Characterization Of Compressibility And Compactibility Of Poly (Ethylene Oxide) Polymers For Modified Release Application By Compaction Simulator. *J. Pharm. Sci.*, 85(10):1085-90

#### ***D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije***

##### **Radovi u međunarodnim časopisima (M23)**

- [1] Nikolić N., Ibrić S., Medarević Đ., Đurić Z., Establishing design space for tramadol HCL release from hydrophilic matrix tablets (2014) *Latin American Journal of Pharmacy*, 33 (7), pp. 1131-1138.
- [2] Nikolić N., Medarević Đ., Đuriš J., Vasiljević D., Comparison of drug release and mechanical properties of tramadol-hydrochloride matrix tablets prepared with selected

hydrophilic polymers, (2015) Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly, DOI:10.2298/CICEQ140613040N

[3] Nikolić N., Medarević Đ., Ibrić S., Đurić Z., Evaluation of formulation and process parameters effects on drug release and mechanical properties of tramadol hydrochloride sustained release matrix tablets, (2015) Hemijska industrija, DOI:10.2298/HEMIND140317069N

### ***E. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije***

U disertaciji je uz primenu koncepta dizajna kvaliteta (QbD) izvršena identifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta hidrofilnih matriks tableta, izvršeno ispitivanje uticaja različitih formulacijskih komponenti i variranja kritičnih parametara proizvodnog procesa na osobine matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida kao model supstance i definisan je mehanistički model funkcionisanja matriks sistema u cilju boljeg definisanja prostora znanja i definisanja dizajn prostora kvaliteta proizvoda. U cilju identifikacije i procene rizika u eksperimentalnom dizajnu korišćeni su alati dizajna kvaliteta, procena i preispitivanje rizika, tehnike preliminarne analize opasnosti (PHA) i analize načina i efekata otkaza (FMEA) i dizajna eksperimenata, dizajn smeše i frakcioni faktorijalni dizajn za klasifikaciju i kvalifikaciju efekata. U formulacijama hidrofilnih matriks tableta su korišćeni različiti hidrofilni polimeri visokog viskoziteta, hipromeloza (HPMC), hidrokisipropilceluloza (HPC) i polietilenoksid (POE), kao i različiti punioci, mikrokristalna celuloza (MCC) i parcijalno pregelirani skrob (Starch 1500). Tablete su izrađivane direktnom kompresijom uz korišćenje simulatora kompaktiranja. Performanse ispitivanih polimera u direktno kompresibilnim formulacijama matriks tableta sa visokodoziranom model supstancom procenjivane su preko fizičkih karakteristika praškova, mehaničkih karakteristika tableta kao i uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Ispitivane su formulacije u kojima je udeo visoko doziranog, visoko rastvornog tramadol-hidrohlorida u opsegu 27 -55 %. Utvrđeno je da se korišćenjem POE u formulaciji dobijaju znatno bolje protočne osobine praškova u formulacijama sa ispitivanim opsegom udela polimera i tramadol-hidrohlorida u odnosu na praškaste smeše sa HPMC i HPC. Kritičan uticaj na protočna svojstva smeša u ispitivanom opsegu udela u formulaciji mogu da imaju udeo polimera u formulacijama sa HPMC dok u formulacijama sa POE pored udela polimera i udeo lekovite supstance ima značajan uticaj. Kompresibilnost praškastih smeša je u suprotnosti sa protočnim osobinama i bolja je kod HPMC i HPC u odnosu na POE zahvaljujućim poroznim osobinama derivata celuloze. Kompresibilnost, kao i dobre mehaničke karakteristike se mogu poboljšati upotrebom kompresibilnih, poroznih punilaca kakva je MCC. Korelacija fizičkih svojstava praškova i mehaničkih karakteristika tableta pokazana je komparabilnom analizom profila kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti praškastih smeša, kao i Hekelovih dijagrama gde su u ispitivanom eksperimentalnom prostoru dobijene bolje karakteristike formulacija sa HPMC u odnosu na HPC, dok su za ispitivani eksperimentalni prostor tablete sa POE imale značajno lošija mehanička svojstva u odnosu na derivate celuloze. Upotreba punioca sa dobrim kompresibilnim svojstvima, MCC, u visokom udelu, može značajno poboljšati mehaničke karakteristike tableta sa POE i ima nivelirajući efekat u pogledu mehaničkih karakteristika tableta. Analizom kompresionih profila sa simulatora kompaktiranja i sila-distanca dijagrama identifikuju se izražene elastične karakteristike POE u poređenju sa HPC i HPMC. Grafičkom analizom se mogu dobiti udeli korisne energije kompresije (EP), regioni energije koja se troši na elastičnu deformaciju (EE), a mogu se identifikovati i regioni koji reprezentuju energiju frikcije (EF). Identifikacijom regiona sa izraženom energijom frikcije na dijagramima sila-distanca mogu se detektovati kohezivne

karakteristike praškastih smeša koje mogu da imaju značajan uticaj na protočnost. Elastična svojstva formulacija potencirana su korišćenjem punioca sa izraženim elastičnim karakteristikama i kao rezultat dobijaju se tablete sa visokom poroznošću bez obzira na pritisak kompresije. Visoka poroznost tableta ne mora rezultovati bržim oslobađanjem lekovite supstance ili efektom preranog oslobađanja doze (“dumping dose”). Ispitivanjem uticaja formulacijskih promenljivih i varijacije parametara kompresije na brzinu oslobađanja lekovite supstance utvrđeno je da je u ispitivanim ospezima parametara kritičan uticaj udela lekovite supstance u formulaciji kod svih ispitivanih polimera u pogledu preranog oslobađanja doze dok je na brzinu oslobađanja tramadol-hidrohlorida u kasnijim vremenskim tačkama kritičan uticaj udela lekovite supstance identifikovan kod formulacija sa HPC i POE. Imajući u vidu difuzioni mehanizam oslobađanja visoko rastvorne model lekovite supstance iz hidrofilnog matriksa, gde brzina oslobađanja zavisi od brzine difuzije lekovite supstance kroz nabubreli gel formiran između fronta difuzije i fronta bubrenja u tableti, kao i od brzine penetracije fronta bubrenja u unutrašnjost tablete identifikovan je i potvrđen kritičan uticaj dimenzija tablete, površine i zapremine, na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Ispitivanjem uticaja poroznosti matriks tableta sa HPMC na oslobađanje lekovite supstance identifikovano je da poroznost tableta izazvana varijacijom parametara tabletiranja može uticati samo u kombinaciji sa visokim udelom lekovite supstance ( $\square 55\%$ ) i niskim udelom polimera na ubranu kinetiku oslobađanja lekovite supstance ( $\leq 20\%$ ). Izveden je linearni regresioni model zavisnosti konstante Higučijevog modela brzine oslobađanja lekovite supstance od geometrijskih karakteristika tableta, odnosa površine i zapremine tablete, za dizajn prostor sa varijabilnim udelom lekovite supstance 27 – 55 %, minimalnim udelom polimera 22.5 % i kombinacijom punioca MCC i Starch 1500. Dokazana je efikasnost modela za predviđanje brzine oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta na osnovu izračunatog odnosa površine i zapremine tableta.

Dobijeni rezultati ukazuju na sveobuhvatno sagledavanje i razumevanje formulacijskih i procesnih faktora u formulaciji matriks tableta sa produženim oslobađanjem visoko dozirane, lako rastvorljive lekovite supstance.

Na osnovu dobijenih rezultata i definisanog „prostora za dizajn“, moguće je formulirati matriks tablete sa produženim oslobađanjem, sa bilo kojom lekovitom supstancom koja je u visokoj dozi a lako rastvorljiva, što nije do sada opisano u literaturi, a što daje značajan naučni doprinos ovoj doktorskoj disertaciji. Pored naučnog doprinosa, ova teza ima i značajan industrijski doprinos, jer su saznanja do kojih se došlo, omogućila uvođenje novog preparata u proizvodnju i na tržište, čime se ogleda i doprinos i u široj društvenoj zajednici.

Uvidom u rezultate završene disertacije, može se konstatovati da je kandidat uspešno ostvario postavljene ciljeve, što je potkrepljeno objavljivanjem rezultata disertacije u međunarodnim časopisima sa SCI liste (Latin American Journal of Pharmacy, Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly, Hemijska Industrija).

Na osnovu svega izloženog, može se zaključiti da je kandidat ispunio postavljene ciljeve u doktorskoj disertaciji pod nazivom:

***„Primena koncepta dizajna kvaliteta u identifikaciji, kvalifikaciji i modelovanju kritičnih atributa kvaliteta matriks tableta sa tramadol-hidrochloridom sa modifikovanim oslobađanjem“***,

te predlažemo Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta da prihvati Izveštaj i uputi Veću medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na usvajanje, kako bi se stekli uslovi da kandidat dipl. farm. Nenad Nikolić odbrani doktorsku disertaciju.

Beograd, 25.05. 2015. god

ČLANOVI KOMISIJE

---

Dr sc.Zorica Đurić, redovni profesor, predsednik komisije  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

---

Dr sc. Svetlana Ibrić, redovni profesor, mentor  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

---

Dr sc.Vjera Pejanović, naučni savetnik u penziji,  
Hemofarm a.d., Vršac