

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET



KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

**UTICAJ VLAGE I SASTOJAKA
FORMULACIJE NA OSLOBAĐANJE
LAMOTRIGINA IZ TABLETA SA
TRENUTNIM OSLOBAĐANJEM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Mladena Lalić-Popović

Kandidat:

Gordana Švonja Parezanović

Novi Sad, 2020. godine

Izjava zahvalnosti

Pre svega želim najiskrenije da se zahvalim mojoj mentorki prof. dr Mladeni Lalić-Popović za profesionalnu i ljudsku pomoć kad god je to bilo potrebno, bez čijeg nesebičnog prenošenja znanja i stalne podrške, strpljivosti i poverenja ne bi bilo moguće izraditi doktorsku disertaciju.

Zahvaljujem se dr Nebojši Pavlović za nesebično pomaganje u timskom radu provedenom u laboratoriji, kao i za podršku i savete tokom sveukupnog procesa izrade disertacije.

Posebno se zahvaljujem članovima komisije prof. dr Svetlani Goločorbin-Kon, prof. dr Nataši Milić i prof. dr Silvi Dobrić na velikoj podršci, dragocenim savetima i pomoći u finalnoj fazi oblikovanja rada.

Takođe se zahvaljujem doc.dr Miri Mikulić i prof. dr Veljku Krstonošiću na korisnim savetima.

Želim da se zahvalim spec. Stevanu Simiću na stručnoj pomoći tokom kompresije tabletnih formulacija.

Zahvaljujem se kompaniji Alkaloid a.d. Skopje na pomoći u obezbeđivanju supstanci korišćenih u sprovedenim ispitivanjima.

Zahvaljujem se i svim kolegama sa Katedre za farmaciju na kolegijalnoj podršci i razumevanju.

I na kraju, najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na bezuslovnoj podršci, razumevanju i ljubavi koju su mi stalno pružali.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Vrsta dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Vrsta zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Gordana Švonja Parezanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Dr sc. Mladena Lalić-Popović, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Uticaj vlage i sastojaka formulacije na oslobađanje lamotrigina iz tableta sa trenutnim oslobađanjem
Jezik publikacije: JP	Srpski, latinica
Jezik izvoda: JI	eng. / srp.
publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 8 / stranica 160 / slika 16 / grafikona 76 / tabela 15 / referenci 157 / priloga 9
Naučna oblast: NO	Farmaceutske nauke
Naučna disciplina: ND	Farmaceutska tehnologija, farmakologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	lamotrigin; tablete; čuvanje lekova; vlaga; stabilnost leka; lubrikanti; istraživačke metode; izrada lekova; farmaceutska tehnologija; oslobađanje aktivnih supstanci
UDK	615.213.07:543.5 615.453.6.01
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>U radu je primenom eksperimentalnog dizajna urađeno ispitivanje uticaja različitih formulacijskih komponenti i njihovog variranja na karakteristike tableta sa lamotriginom (LMT) kao model supstancom. Ispitivan je uticaj faktora povišene i snižene vlage u periodu od sedam dana i četiri nedelje kao uslova čuvanja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance iz tableta LMT-a sa trenutnim oslobađanjem. Izvršeno je međusobno poređenje karakteristika tableta LMT koje se nalaze na tržištu i njihovo variranje u brzini oslobađanja lekovite supstance nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage.</p> <p>U formulacijama tableta korišćeni su različita sredstava za dopunjavanje [mikrokristalna celuloza (MKC) ili anhidrovana laktoza (LAK)]; kao sredstvo za raspadanje korišćen je natrijum-skrobglikolat (NaSG) u koncentracijama od 0,5% i 4%; kao sredstvo za klizanje i lubrikant je korišćen magnezijum-stearat (MgST) u koncentraciji od 0,25% i 5%. Za procenu uticaja sastava ispitivanih formulacija primenio se pun faktorski dizajn 2^3 gde su praćena navedena tri faktora kao sastojci formulacije, na oba udela. Tablete su izrađivane direktnom kompresijom pomoću ekscenter mašine za tabletiranje. Tabletabilnost formulacija i pojedinačnih sastojaka je ispitivana putem multifunkcionalnog uređaja za simulaciju kompakcije – Gamlen uređaj. Karakteristike ispitivanih faktora u direktno kompresibilnim formulacijama tableta procenjivane su preko fizičkih karakteristika tabletnog materijala, mehaničkih karakteristika tableta, kao i uticaja karakteristika na kinetiku oslobađanja lekovite supstance iz formulacija tableta. Pareto dijagrami su korišćeni da se prikažu procene uticaja određenih efekata na ispitivane karakteristike formulacija.</p>

Primenom multifunkcionalnog Gamlen uređaja i analizom dobijenih rezultata za formulacije tableta, značajan pozitivan uticaj na tabletabilnost pokazala je interakcija MgST sa NaSG kada se nalaze u većem udelu. Utvrđeno je da se korišćenjem MKC kao sredstva za dopunjavanje dobijaju znatno bolje protočne karakteristike tabletnog materijala u formulacijama sa ispitivanim opsegom udela lubrikanta i sredstva za dezintegraciju, u odnosu na tabletni materijal sa MKC. Potvrđeno je da dodatak LMT u placebo masu smanjuje neto rad, a povećava elastični oporavak kompresije u odnosu na placebo formulacije, čime negativno utiče na tabletabilnost formulacija. Visok udeo NaSG i veća sila kompresije uticala je na smanjenje elastičnog oporavka kod tabletnih formulacija. Značajan uticaj na protočna svojstva tabletnog materijala ima udeo MgST u formulacijama sa MKC, dok u formulacijama sa LAK pored udela MgST i udeo NaSG ima značajan uticaj.

Sve formulacije tableta sa MKC su pokazale generalno zadovoljavajuće ispitivane mehaničke karakteristike zbog dobrih tabletabilnih i kompresibilnih karakteristika MKC. Dodatak LMT u placebo tabletni materijal doveo je do značajnih promena u karakteristikama formulacija kao što je smanjena otpornost na lomljenje, povećana frijabilnost i smanjeno vreme dezintegracije.

Ispitivanjem profila oslobađanja LS kod formulacije sa MKC nakon izlaganja tableta uslovima povišene i snižene vlage, pokazale su nestabilne profile oslobađanja na osnovu čega je potvrđen značajan uticaj uslova čuvanja na formulacije tableta sa MKC. U medijumu pH 6,8 kod formulacija sa MKC, uslovi snižene, a posebno povišene vlage su uticali na usporavanje oslobađanja LMT. Na osnovu rezultata istraživanja, analizom faktora uticaja pomoću *Design-Expert* softvera zaključeno je da na oslobađanje LMT iz formulacija tableta statistički najveći uticaj ima sredstvo za dopunjavanje. U medijumu pH 6,8 statistički značajan uticaj na oslobađanje LS pokazao je i NaSG nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage, kao i njegova interakcija sa LAK i MKC. U disolucionom medijumu pH 1,2 u uslovima povišene vlage značajan uticaj

	<p>pokazuje udeo MgST, udeo NaSG i njihova međusobna interakcija. Kinetički parametri oslobađanja LMT su dobijeni matematičkom obradom podataka uz pomoć softvera <i>DDSolver</i> koristeći različite modele oslobađanja. Promena uslova izlaganja povišenoj i sniženoj vlazi uticala je na izmenjenu kinetiku oslobađanja LMT iz formulacija tableta. Značajnija promena uočena je u disolucijonom medijumu pH 6,8 u odnosu na medijum pH 1,2.</p> <p>Podaci dobijeni za profil oslobađanja LMT u komercijalnim tabletama izloženih uslovima povišene i snižene vlage su bili prema profilima oslobađanja LMT iz analiziranih formulacija sa MKC. U formulacijama tableta sa MKC je potvrđen uticaj povišene i snižene vlage u medijumu pH 6,8 koja utiče na usporavanje oslobađanja LMT. Zaključeno je da postoji značajan uticaj sastojaka formulacije na karakteristike tableta i brzinu oslobađanja LMT, posebno kada su izloženi uslovima povišene i snižene vlage. Rezultati su ukazali na potrebu za edukacijom pacijenata koji koriste tablete LMT sa trenutnim oslobađanjem vezano za način čuvanja i mogućim posledicama prilikom izdvajanja nedeljne i/ili mesečne terapije u dozatore za lekove.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	
Author: AU	Gordana Švonja Parezanović
Mentor: MN	Mladena Lalić-Popović, vanredni profesor, PhD, Associate Professor
Title: TI	Effect of Moisture and Formulation Ingredients on the Release of Lamotrigine Immediate- Release Tablet
Language of text: LT	Serbian / Latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	8 chapters / 160 pages / 16 pictures / 76 graphs / 15 tabelas / 157 references / 8 attachmants
Scientific field SF	Pharmaceutical sciences
Scientific discipline SD	Pharmaceutical technology, Pharmacology

Subject, Key words SKW	Lamotrigine; Tablets; Drug Storage; Humidity; Drug Stability; Lubricants; Research Design; Drug Compounding; Technology, Pharmaceutical; Drug Liberation
UC	615.213.07:543.5 615.453.6.01
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Using experimental design, the effects of different formulation components and their variations on the properties of lamotrigine tablets (LMT) as a drug model were investigated. The influence of increased and decreased moisture factors as storage conditions on the kinetics release of the immediate-release LMT tablets during a period of 7 days and 4 weeks was investigated. The characteristics of LMT tablets on the market and their variations in drug release rate after exposure to high and low humidity conditions were compared.</p> <p>Various types of fillers [microcrystalline cellulose (MCC) or anhydrous lactose (LAC)] were used in the tablet formulations; sodium starch glycolate (NaSG), in concentrations of 0.5% and 4%, was used as a disintegrant; Magnesium stearate (MgST), in concentrations of 0.25% and 5%, was used as a glidant and lubricant. To assess the influence of the composition of the tested formulations, a three-factor two-level full factorial design 2^3 was applied.</p> <p>The tablets were produced by direct compression using an eccentric tablet machine. The tableability of formulations and individual ingredients of tablets were analysed using a compaction simulator - Gamlen tablet press. The characteristics of the investigated factors in directly compressible tablet formulations were evaluated according to the physical characteristics of the tablet material, the mechanical characteristics of the tablets, as well as the influence of the properties on the drug release kinetics from the tablet formulations. Pareto diagrams were used to present estimates of the influence of certain effects on the examined formulation characteristics. Use of a</p>

compaction simulator - Gamlen tablet press, and the analysis of the results obtained for tablet formulations showed a significant positive effect of the interaction of MgST with NaSG on tableting, when present in a higher percentage. It was determined that the use of MCC as a filler in formulations enables significantly better flow properties of the tablet material in formulations with a tested concentration of lubricant and solvent content, compared to the MCC of tablets. It has been confirmed that the addition of LMT to placebo formulations reduces the net work of compression and the rate of elastic recovery increased relative to placebo formulations, which negatively affects the tableability of formulations. High concentration of NaSG and higher compression force reduced the elastic recovery of tablet formulations. The concentration of MgST in formulations with MCC significantly affects the flow properties of tablets, while it has a significant effect in formulations with LAC, in addition to the concentration of MgST and the concentration of NaSG.

All MCC tablet formulations showed generally satisfactory mechanical properties, due to good compressible properties of MCC. The addition of LMT to the placebo tablet material led to significant changes in the characteristics of the formulations such as reduced fracture toughness, increased brittleness, and reduced disintegration time.

Examination of the release profile of the MCC formulation after the exposure of the tablets to high and low humidity conditions showed unstable release profiles, which confirms the significant influence of storage conditions on the MCC tablet formulations. In the dissolution media pH 6.8 in formulations with MCC, conditions of reduced, and especially increased moisture, slow down the release of LMT. Based on the results of the research, the analysis of impact factors using Design-Expert software concluded that in addition to the influence of fillers on pH 6.8, NaSG has a significant impact after exposure to high and low humidity, as well as its interaction with LAC and MCC. In the dissolution media pH 1.2, under conditions of high humidity, the MgST content, the NaSG content and their interaction show a significant

	<p>influence. The kinetic parameters of release LMT tablets were obtained by mathematical data processing using DDSolver software using different release kinetic models. Changes in conditions of exposure to elevated and decreased humidity affected the kinetics of lamotrigine. The most significant change was recorded in the dissolution media pH 6.8.</p> <p>Data obtained for releasing LMT in commercial tablets exposed to high and low humidity conditions were consistent with the data on LMT release from MCC formulations where the effect of moisture in pH 6.8 medium on reducing LMT release was confirmed. The results indicate a significant impact of the formulation ingredients, especially when exposed to high and low humidity conditions, as well as the need to educate patients using direct release LMT tablets about storage and the possible consequences of weekly and/or monthly dosing therapy</p>
Accepted on Senate on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member</p>

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Farmaceutsko-tehnološke formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem	3
1.1.1. Sredstva za dopunjavanje.....	5
1.1.2. Sredstva za vezivanje	5
1.1.3. Sredstva za dezintegraciju ili dezintegratori	6
1.1.4. Lubrikanti, sredstva za klizanje, antiadhezivi, glidanti.....	6
1.2. Primena eksperimentalnog dizajna u optimizaciji formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem	7
1.2.1. Pun faktorski dizajn	11
1.3. Primena koncepta dizajna kvaliteta u optimizaciji farmaceutskih formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem.....	11
1.3.1. Ispitivanje materijala za tabletiranje	12
1.3.2. Komresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost materijala za tabletiranje.....	13
1.3.3. Ispitivanja fizičko-mehaničkih karakteristika tableta značajnih za brzinu rastvaranja farmaceutski aktivne supstance.....	21
1.3.4. Značaj ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance za procenu terapijske efikasnosti iz tableta sa trenutnim oslobađanjem.....	22
1.4. Uticaj sastava formulacije tableta koje sadrže antiepileptike na efikasnost terapije	25
1.5. Značaj ispitivanja stabilnosti formulacije tableta	27
1.5.1. Studije stabilnosti “u roku trajanja”	27
1.5.2. Čuvanje lekova u kućnim uslovima i upotreba dozatora	28
2. CILJEVI I HIPOTEZE	30
3. MATERIJALI I METODE	31
3.1. Materijali.....	31
3.1.1. Lamotrigin.....	31
3.1.2. Laktoza.....	32
3.1.3. Mikrokristalna celuloza	33
3.1.4. Magnezijum-stearat.....	34
3.1.4. Natrijum-skrobglikolat.....	34
3.1.5. Stabilnost lamotrigina	35
3.1.6. Disolucioni medijumi.....	36
3.2. Primenjene metode.....	36
3.2.1. UV/VIS spektrofotometrija.....	36
3.2.2. Postavljanje uslova povišene (75%) i snižene (30%) vlage.....	38
3.2.3. Određivanje sadržaja vlage	38
3.3. Eksperimentalni dizajn.....	38
3.4. Ispitivanje protočnosti i tabletabilnosti mase za tabletiranje	41

3.4.1. Ispitivanje nasipne i tapkane gustine	41
3.4.2. Ispitivanje nasipnog ugla	42
3.4.3. Ispitivanje tabletabilnih karakteristika materijala za tabletiranje primenom multifunkcionalnog uređaja kompakcije.....	43
3.5. Ispitivanje karakteristika placebo tableta i tableta sa LMT	45
3.5.1. Ispitivanje brzine rastvaranja/oslobađanja lamotrigina iz tableta (Disolucioni test) .	45
3.5.2. Ispitivanje frijabilnosti	46
3.5.3. Ispitivanje dezintegracije	46
3.5.4. Ispitivanje vremena kvašenja	46
3.5.5. Ispitivanje otpornosti tableta na lomljenje – mehanička čvrstoća	47
3.6. Određivanje rastvorljivosti lamotrigina	48
3.7. Određivanje particionog i distribucionog koeficijenta lamotrigina	48
3.8. Sastav gotovih formulacija tableta lamotrigina	50
3.9. Obrada i prikaz podataka	51
4. REZULTATI.....	53
4.1. Karakteristike materijala za tabletiranje	53
4.1.1. Tabletabilnost materijala za tabletiranje određena multifunkcionalnim uređajem kompakcije.....	53
4.1.2. Protočnost placebo materijala za tabletiranje - tradicionalni pristup.....	67
4.2. Uticaj vlage na protočne karakteristike materijala za tabletiranje	75
4.3. Uticaj sastojaka formulacije i vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike izrađenih tableta 81	
4.3.1. Uticaj sastojaka formulacije na farmaceutsko-tehnološka karakteristike placebo tableta	82
4.3.2. Uticaj sastojaka formulacije na farmaceutsko-tehnološka karakteristike tableta sa lamotriginom.....	88
4.4. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike tableta.....	95
4.4.1. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike placebo tableta	95
4.4.2. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike tableta sa lamotriginom.....	98
4.5. Rastvorljivost i koeficijent distribucije lamotrigina	100
4.6. Uticaj sastojaka formulacije na brzinu rastvaranja/oslobađanja lamotrigina	102
4.7. Uticaj vlage na brzinu rastvaranja lamotrigina iz tableta.....	109
4.8. Farmaceutsko-tehnološke karakteristike gotovih tableta lamotrigina	113
4.8.1. Analiza sastava gotovih tableta.....	113
4.8.2. Otpornost na lomljenje gotovih tableta.....	113
4.8.3. Frijabilnost gotovih tableta	114
4.8.4. Variranje mase, dijametra i debljine gotovih tableta	114

4.8.5. Vreme kvašenja gotovih tableta.....	115
4.8.6. Dezintegracija gotovih tableta	116
4.9. Brzina oslobađanja/rastvaranja lamotrigina iz gotovih tableta.....	116
4.10. Uticaj vlage na brzinu oslobađanja/rastvaranja lamotrigina iz gotovih tableta	118
5. DISKUSIJA.....	123
5.1. Uticaj komponenti smeše na karakteristike tabletnog materijala	123
5.2. Uticaj vlage na karakteristike materijala za tabletiranje	127
5.3. Uticaj komponenti formulacije na karakteristike tableta	129
5.4. Uticaj uslova čuvanja na tablete	135
5.5. Razlika u karakteristikama između gotovih tableta lamotrigina nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage.....	138
6. ZAKLJUČAK.....	141
7. LITERATURA	145
8. PRILOG	154

1. Uvod

Najčešći farmaceutski oblici za peroralnu upotrebu su čvrsti farmaceutski oblici doziranja. Smatra se da približno 90% svih lekova koji treba da proizvedu sistemski efekat se daje peroralnim načinom aplikacije, dok su tablete zastupljene sa više od 65% u odnosu na ostale čvrste farmaceutske oblike (1). Ovako visoka zastupljenost tableta je prisutna zbog brojnih prednosti kao što su precizno doziranje, male varijacije u sadržaju lekovite supstance, ekonomičnost, visoka stabilnost, jednostavnost transportovanja i pakovanja, pri čemu vreme i mesto delovanja lekovite supstance (LS) mogu biti regulisane (2). Tablete su našle i visoku prihvatljivost kod pacijenata jer nemaju invazivnu i neprijatnu aplikaciju za koju je potrebno stručno osoblje već se aplikuju na jednostavan način od strane samih pacijenata. Farmaceutsko-tehnološka formulacija tableta za peroralni put primene predstavlja izazov zbog velikog broja faktora koji utiču na proces resorpcije LS iz gastrointestinalnog trakta (GIT). Karakteristike farmaceutskih oblika doziranja zavise od količine i vrste LS, pomoćnih materija, tehnologije izrade i od uslova proizvodnje.

Pomoćne materije se ne mogu smatrati potpuno inertnim i neaktivnim materijama, pa je iz tog razloga potrebno dobro poznavati njihove fizičko-hemijske karakteristike i moguće interakcije pri izlaganju različitim spoljašnjim faktorima (2, 3). Do sada su mnoge studije dokazale da pomoćne materije mogu da iniciraju, propagiraju i učestvuju u hemijskim i fizičkim interakcijama, kako sa drugom pomoćnom materijom, tako i sa LS čime znatno mogu da utiču na kvalitet finalnog oblika leka, s tim u vezi da dovedu u pitanje bezbednost i efikasnost primene leka (4). Uspešno formulisanje stabilnih i efikasnih tableta zahteva pažljiv odabir pomoćnih supstanci s obzirom da varijabilnost karakteristika pomoćnih materija može imati veliki uticaj na stabilnost i na brzinu oslobađanja LS u finalnoj tabletnoj formulaciji. Za postizanje ciljane terapijske efikasnosti i bezbednosti primene tableta neophodno je poznavanje uticaja pomoćnih materija na stabilnost leka što može direktno da utiče na brzinu oslobađanja LS (5-7). Brzina rastvaranja/oslobađanja LS i permeabilnost LS iz tabletnih formulacija predstavljaju osnovne parametre koji kontrolišu brzinu i stepen resorpcije LS, dok je uticaj sastojaka formulacije najizraženiji kod tableta sa uskim terapijskim indeksom i slabom rastvorljivosti LS (8).

Antiepileptici su primer grupe lekova kod kojih mala promena u brzini rastvaranja/oslobađanja LS može da utiče na terapijsku efikasnost (pogorša kontrolu epilepsije) ili da uzrokuje neželjena dejstva. Naime, idealan antiepileptik je onaj koji može da spreči konvulzivne napade, a istovremeno nema neželjena delovanja. Problem pri formulaciji antiepileptika postaje teži ukoliko je u pitanju slabo rastvorljiva LS kao što je lamotrigin (LMT),

kada značajno dolazi do izražaja uticaj pomoćnih materija iz tablete i uticaj faktora čuvanja na terapijsku efikasnost, zbog čega je pronalaženje optimalne formulacija ovih lekova veoma komplikovano. LMT pripada klasi II prema Biofarmaceutskom Bistemu Klasifikacije (BSK) (9) koju karakteriše dobra permeabilnost i loša rastvorljivost u vodi, te je brzina rastvaranja/oslobađanja LMT ograničavajući faktor koji utiče na brzinu resorpcije i njegovu biološku raspoloživost. Na osnovu navedenog, veliki problem u razvoju farmaceutsko-tehnoloških formulacija tableta LMT predstavlja izbor i optimalni udeo pomoćnih materija čije i najmanje variranje može prouzrokovati terapijski neuspeh ili izazvati neželjenu reakciju.

Karakterizacija tabletnog materijala i povezivanje kritičnih karakteristika tabletno smeše sa fizičkim i mehaničkim karakteristikama tableta predstavlja jedan od zadataka neophodnih da bi se formulisala optimalna tableta (10). Ispitivanje fizičkih osobina tabletnog materijala omogućava predviđanje uticaja karakteristika praška na kritične karakteristike tableta kao finalnog oblika leka (11). Jedan od ograničavajućih faktora na početku razvoja formulacije tableta je ograničena količina i visoka cena LS i pomoćnih materija koji su dostupni za izvođenje neophodnih eksperimenata. Zbog toga su „štedljivi materijali“, kao što su alati za dizajniranje eksperimenata i alati za karakterizaciju tabletnog materijala i tableta, poput simulatora kompakcije, ključni za efikasan i isplativ razvoj tableta. Primena eksperimentalnog dizajna (DoE) kao metode postavljanja eksperimenata i statističkog merenja uticaja određenih faktora značajno doprinosi farmaceutskoj industriji skraćujući vreme analize. Izbor odgovarajućih pomoćnih materija u tabletama kao što su količina i odnos vezivnog sredstva, sredstva za dezintegraciju i sredstva za klizanje je jedan od ključnih parametara formulacije u fazi proizvodnje tableta u cilju dobijanja odgovarajuće kinetike rastvaranja LS (12). Nakon uspešno formulisane tablete bitan je i način čuvanja kako sirovina, tako i gotovih tableta, koji u zavisnosti od različitih uslova vlage može znatno da utiče na karakteristike tableta i na taj način da promeni oslobađanje LS.

Ova doktorska disertacija bavi se analizom uticaja sastojaka tabletnih formulacija na karakteristike direktno kompresibilnih tableta LMT sa trenutnim oslobađanjem. Pored uticaja vrste i udela pomoćnih sastojaka formulacije (sredstava za dopunjavanje-mikrokristalna celuloza/anhidrovana laktoza, magnezijum-stearat kao lubrikant i natrijum-skrobglikolata kao superdezintergrator) ispitivao se i uticaj povišene ($75\pm 5\%$) i snižene ($30\pm 5\%$) vlage, kao uslova čuvanja u periodu od sedam dana i od četiri nedelje na karakteristike dobijenih tableta LMT. U radu su ispitivane fizičke karakteristike tabletnog materijala pre komprimovanja kao šta su protočnost i tabletabilnost. Protočnost tabletnog materijala je određena analizom nasipne i tapkane gustine, kao i merenjem nasipnog ugla. Tabletabilnost tabletnog materijala je ispitana

primenom tradicionalnih metoda koje su preporučene u zahtevima 9. Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 9) i putem savremenog ispitivanja multifunkcionalnim simulatorom kompakcije. Urađen je jedinstven pristup ispitivanja materijala za tabletiranje i primenjen je DoE radi utvrđivanja kritičnih atributa kvaliteta značajnih pre svega za brzinu oslobađanja LMT iz farmaceutskih formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem.

Primenom DoE izrađeno je osam formulacija tableta LMT direktnom kompresijom u cilju utvrđivanja faktora koji najviše utiču na brzinu oslobađanja LMT pri normalnim uslovima čuvanja i uslovima čuvanja sa povećanom ili smanjenom vlagom na sobnoj temperaturi ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Analizirane su fizičke i mehaničke karakteristike novih tabletnih formulacija, kao i četiri različite gotove formulacije tableta LMT prisutnih na tržištu Republike Srbije i okolini.

LMT je odabran kao model supstanca jer pripada grupi antiepileptika, a svrstava se u IIb grupu prema BSK zbog čega faktori formulacije imaju značajan efekat na njegovu brzinu oslobađanja i značajno utiču na efikasnost terapije sa LMT. Ispitivani sastojci formulacije su odabrani na osnovu postojećih gotovih formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem. Vlažnost vazduha je bila od interesa jer pacijenti često prilikom primene terapije koriste dozatore gde se može odvojiti dnevna, nedeljna ili mesečna terapija. Prilikom ovakve manipulacije farmaceutski oblici se uklanjaju iz ambalaze što je faktor koji najčešće nije uzet u obzir u okviru standardnih studija stabilnosti koje uobičajeno traju šest meseci. Značaj ovog ispitivanja je praćenje promena u brzini rastvaranja/oslobađanja LS kao što je LMT, jer promena u brzini oslobađanja može dovesti do izostanka terapijske efikasnosti, što bi u slučaju antiepileptika značilo recidiv konvulzija ili pojavu raznih neželjenih reakcija.

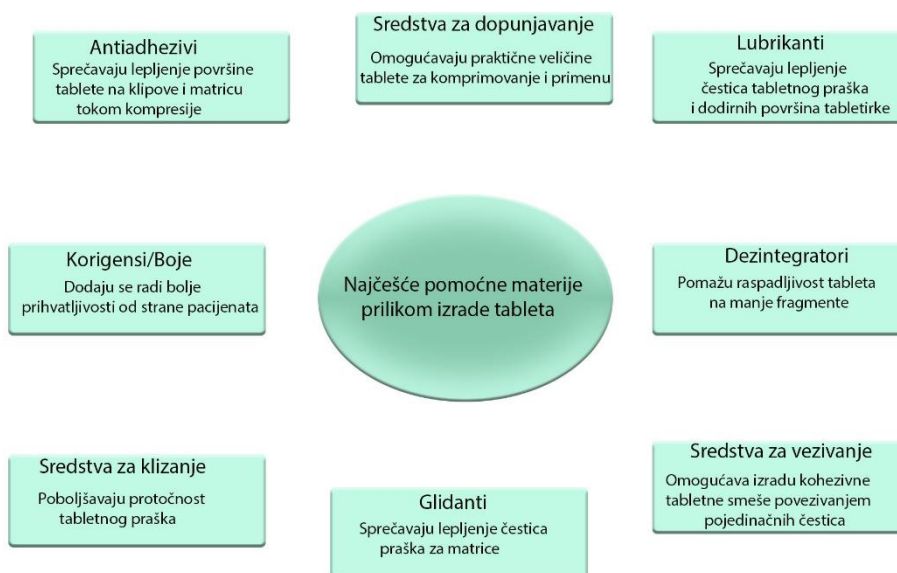
1.1. Farmaceutsko-tehnološke formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem

Tablete su čvrsti dozirani oblici koji pored LS sadrže i pomoćne materije koje su od značaja za dizajniranje bezbednog, efikasnog i sigurnog farmaceutskog oblika doziranja. Pravim izborom pomoćnih supstanci i primenom farmaceutsko-tehnoloških postupaka moguće je formulirati različite vrste farmaceutskih oblika doziranja za željenim karakteristikama. Kao što je već navedeno, pomoćne materije mogu da intereaguju u tabletnoj formulaciji i time utiču na krajnji željeni efekat leka, zbog čega izbor pomoćnih materija u optimalnom udelu zadaje poteškoće prilikom razvoja formulacije (3). Zbog međumolekulskih sila koje postoje na površinama čestica sastojaka tableta može da dođe do njihove interakcije što dovodi do stvaranja veza između čestica pomoću Van der Waals-ovih i elektrostatičkih sila, vodoničnih veza i drugih.

Ove interakcije imaju uticaja na karakteristike samog tabletnog materijala, uključujući i protočnost, što na kraju može uticati na fizičko-mehaničke karakteristike tableta.

Proces formulacije za proizvodnju prihvatljivih tableta obično uključuje nekoliko razvojnih koraka. Da bi uspešno formulisali tablete, neophodno je prvo istražiti hemijska i fizička svojstva lekovitih supstanci i pomoćnih materija koji moraju biti inkorporirani u čvrst oblik doziranja. Pomoćne supstance se uklapaju u farmaceutski oblik da bi se omogućilo njihovo oblikovanje, zaštitila aktivna supstanca i povećala stabilnost, potom da bi se osigurala željena bioraspoloživosti i time osigurala sigurnost i efikasnost tokom upotrebe i čuvanja leka (13). Pomoćne materije se grupišu u različite kategorije u zavisnosti od glavne funkcije koju imaju u tableti. Uloge najčešćih vrsta pomoćnih materija koje se koriste prilikom formulacije tableta prikazane su na slici 1.1.

U cilju postizanja odgovarajuće kinetike rastvaranja LS za tabletnu formulaciju biraju se odgovarajuće vrste i količine pomoćnih materija u tabletama kao što su: količina i odnos sredstva za dopunjavanje, količina i odnos sredstva za dezintegraciju, kao i količina i odnos lubrikanta (12). Ovaj izbor vrste i količine pomoćnih supstanci predstavlja težak zadatak imajući u vidu i sve interakcije do kojih može da dođe u različitim uslovima čuvanja tableta.



Slika 1.1. Najčešće korišćene pomoćne materije i njihova uloga u izradi tableta

1.1.1. Sredstva za dopunjavanje

Najzastupljenija pomoćna materija kod direktno kompresibilnih tableta je sredstvo za dopunjavanje (konstituent, diluent, podloga) jer čini najveći udeo u tableti. Ova pomoćna materija se dodaje u formulaciju tableta jer je često masa farmaceutski aktivnih supstanci u pojedinačnoj dozi mala i zahteva dodatak inertne supstance kako bi se izradile tablete odgovarajuće veličine. Pošto se koristi u velikim količinama treba da bude hemijski inertna, nehigroskopsna, biokompatibilna, da poseduje dobru kompaktilnost i kapacitet razblaženja, kao i da ima prihvatljiv ukus, pri čemu bi trebala da bude i ekonomična (14). Najčešće korišćena sredstva za dopunjavanje neorganskog porekla su kalcijum-fosfat-dihidroksid, kalcijum-karbonat, kalcijum-sulfat, magnezijum-oksidi, kaolin, magnezijum-karbonat i drugi. Sredstva za dopunjavanje organskog porekla se češće koriste i obuhvataju: skrob, laktoza, mikrokristalna celuloza, glukoza, saharoza, stearati, manitol, sorbitol, dekstrin, maltodekstrin (15).

1.1.2. Sredstva za vezivanje

Sredstva za vezivanje su materijali koji deluju kao lepkovi za spajanje pojedinačnih čestica. Većina sredstava za vezivanje imaju polimerne karakteristike i predstavljaju derivate celuloze ili skroba (16). Ove pomoćne materije vezuju fine čestice LS i ostale čestice pomoćnih materija u aglomerate tj. granule. Dodatak sredstva za vezivanje omogućava izradu kohezivne tabletne smeše koja se manje oštećuje prilikom kompresije pri čemu dolazi do poboljšanja protočnih osobina smeše i dobijaju se tablete željene veličine i otpornosti na lomljenje (2).

Najčešće korišćena vezivna sredstva su polimeri prirodnog ili sintetskog porekla kao što su skrobovi, želatin ili gume (akacija, natrijum-alginat i dr), polivinilpirolidon (PVP) i derivati celuloze (karboksipropilmetilceluloza, metilceluloza). Osim polimera, kao vezivna sredstva mogu se koristiti i mono- i disaharidi: saharoza, glukoza, LAK i dekstroza (17).

Navedena sredstva mogu da se upotrebljavaju u čvrstom obliku ili rastvoreni u alkoholu ili vodi, zavisno od drugih sastojaka formulacije i metoda izrade tableta.

1.1.3. Sredstva za dezintegraciju ili dezintegratori

Dezintegratori ili sredstva za dezintegraciju su pomoćne materije koji se dodaju u tablete, granule i neke formulacije kapsula da bi se podstakla dezintegracija tableta i kapsula na manje fragmente i na taj način omogućilo brže oslobađanja LS. Dezintegratori podstiču prodor vlage u matricu tablete. Dezintegracija tableta pod uticajem dezintegratora ima veliki značaj kod tableta sa trenutnim oslobađanjem u cilju dobijanja brzog oslobađanja LS. Dezintegratori imaju glavnu funkciju da se suprotstave efikasnosti veziva tableta i fizičkih sila koje deluju pod kompresijom u cilju formiranja tableta. Što je vezivo jače, sredstva za dezintegraciju moraju da budu efikasniji da bi tableta mogla da oslobodi LS. Sposobnost snažne interakcije sa tečnim medijumom je od suštinskog značaja za dezintegraciju. Kombinacije bubrenja i/ili upijanja i/ili deformacije su mehanizmi delovanja sredstva za dezintegraciju. U procesu direktne kompresije, LS se meša sa različitim pomoćnim materijama, zatim podmazuje i direktno komprimuje u tabletu. Dezintegratori koji se koriste u ovoj vrsti formulacije moraju da razlože tabletu na čestice praška ili granula iz kojih je izrađen komprimat i na taj način oslobode LS koja će iskazati svoje dejstvo. Klasifikuju se u dve grupe:

1. dezintegratori koji apsorbuju vodu mehanizmom bubrenja ili putem kapilarnih sila;
2. dezintegratori koji će omogućiti dezintegraciju tablete putem povratne deformacije (18).

Dezintegratori koji olakšavaju akumulaciju vode kao i transport tečnosti u poroznu strukturu ciljano dele tablete u manje fragmente. Najčešće korišćeni dezintegranti su skrob i njegovi derivati, mikrokristalna celuloza, glina, algini, guma i surfaktanti (14).

Izuzetno brza dezintegracija tableta omogućena je razvojem takozvanih superdezintegratora, kao što su natrijum-skrobglikolat, kroskarmeloza (natrijum karboksimetilceluloza povezana unakrsnim vezama između polimernih lanaca), krosповidon i drugi, dok njihov izbor zavisi od osobina LS i ostalih pomoćnih supstanci koje se koriste za tabletnu formulaciju. Superdezintegratori se koriste u nižim koncentracijama i pogodni su za tablete sa trenutnim oslobađanjem LS izrađene direktnom kompresijom (19).

1.1.4. Lubrikanti, sredstva za klizanje, antiadhezivi, glidanti

Lubrikanti (mazila) su pomoćne materije koje se dodaju prilikom formulisanja tableta u cilju smanjenja trenja tabletnog praška i dodirnih površina tabletirke. Na ovaj način se obezbeđuje da se formiranje i izbacivanje tableta iz kalupa vrši bez ili sa minimalnim trenjem.

Ukoliko se tokom procesa tabletiranja nailazi na visoko trenje, može se pojaviti niz problema koji dovode do slabog kvaliteta tableta, kao šta su hrapave površine tableta. Kada se lubrikanti dodaju u tabletnu masu, oni formiraju sloj oko pojedinačnih čestica sastojaka tabletno smeše koji ostaje više ili manje netaknut tokom kompresije (20).

Navedenoj grupi pripadaju sredstva za klizanje, lubrikanti i antiadhezivi koji su uglavnom hidrofobna jedinjenja sa dužim ugljovodoničnim nizom. Sredstva za klizanje su materije koje poboljšavaju protočnost tabletnog praška. Lubrikanti su pomoćne materije koje sprečavaju lepljenje čestica praška za matrice, dok antiadhezivi sprečavaju lepljenje mase na površinu klipa. Prisustvo ovih materija zbog svoje hidrofobnosti može izazvati povećanje vremena dezintegracije i smanjenje brzine rastvaranja leka. Izbor zavisi od vrste tablete koja se proizvodi, rastvaranja, karakteristika protočnosti i zahteva formulacije u smislu otpornosti na lomljenje, lomljivosti i kompaktilnosti (21).

Lubrikanti smanjuju trenje na dva načina u zavisnosti od vrste lubrikanta. Tečni lubrikant (ređe korišćen) formira tanki, kontinuirani sloj fluida između tablete i površine metalne matrice, dok čestice praškastog lubrikanta formiraju granični sloj na česticama formulacije ili metalnim površinama. Postoji šest grupa najčešće korišćenih lubrikanata za izradu tableta: (a) metalne soli masnih kiselina; (b) masne kiseline, ugljovodonici i masni alkoholi; (c) estri masnih kiselina; (d) alkil sulfati; (e) polimeri; i (f) neorganski lubrikanti (22).

1.2. Primena eksperimentalnog dizajna u optimizaciji formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem

Prilikom razvoja tabletno formulacije sprovodi se veliki broj eksperimenata da bi se formulisala optimalna tableta sa željenim karakteristikama. Tradicionalna metoda promene jednog parametra i analize njegovog uticaja na ostale karakteristike formulacije je pristup kod kojeg je potrebno da ostali parametri ostanu konstantni u cilju procene uticaja ispitivanog parametra (COST pristup). Navedeni pristup ima dosta ograničenja jer ne zahteva samo veliki broj zapažanja, već i ne otkriva potencijalne interakcije između faktora, što je od suštinskog značaja za razumevanje ponašanje sistema. Ovakvo istraživanje iziskuje veliki broj eksperimenata koje je često nemoguće napraviti u kraćem vremenskom periodu, a zahtevaju i visoke materijalne troškove. COST pristup nije u stanju da identifikuje optimalnu kombinaciju parametara koji vode do željenih odgovora. Navedena problematika dovela je do potrebe stvaranja statističkog pristupa planiranja efikasnih eksperimenata gde se sa manjim brojem

eksperimenata dobijaju relevantni podaci za obradu dobijenih podataka, kao i predviđanja drugih i stvaranje optimalne formulacije leka (23).

Hemometrija je naučna disciplina koja koristi matematičke, statističke, grafičke ili simboličke metode za obradu, modelovanje i multikriterijumsku procenu podataka. Hemometrija obuhvata sistem koji se sastoji od spoljnih ulaza, izlaza (rezultati), kao i transformacije koje se dešavaju unutar sistema i koje se statistički procenjuju. Ulazi su kvalitativne i/ili kvantitativne veličine koje mogu, ali i ne moraju imati uticaja na sistem. Intenzitet ulaza (nivoi) mogu predstavljati varijable ili faktore. Varijable se definišu kao kvalitativne ili kvantitativne nezavisno promenljive koje mogu preuzeti jednu od beskonačnog broja ponuđenih vrednosti, a faktori kao varijable koje utiču na određeni rezultat ili proces. U početnoj fazi istraživanja vrši se ispitivanje velikog broja ulaznih varijabli kako bi se procenilo koje od njih predstavljaju faktore. Izlazi su kvalitativne i/ili kvantitativne veličine na koje može, a ne mora da utiče sistem. Izlazi na koje sistem ima uticaja nazivaju se odgovori sistema, a intenzitet izlaza je nivo. Transformacija je deo sistema koji povezuje nivoe faktora i nivoe odgovora sistema. Opis ponašanja jednog sistema predstavljen je modelom, odnosno matematičkom vezom među varijablama (nezavisno promenljivih, $x_1, x_2, x_3 \dots$) i odgovora sistema (zavisno promenljive, y). Najjednostavniji matematički model je polinom prvog reda, koji sadrži odsečak i linearne članove:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n + \varepsilon$$

pri čemu je b_0 srednja vrednost odgovora sistema, b_1, b_2, \dots, b_n su koeficijenti modela (parametri modela), dok ε predstavlja grešku.

Polinom drugog reda (interakcioni model) je složeniji sistem koji sadrži odsečak, linearne članove i članove interakcija:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + \dots + b_{(n-1)n}x_{n-1}x_n + \varepsilon$$

pri čemu su $b_{12}x_1x_2, b_{13}x_1x_3, b_{23}x_2x_3, \dots, b_{(n-1)n}x_{n-1}x_n$ članovi interakcija.

Dva gore opisana matematička modela se najčešće koriste u početnim fazama istraživanja i formulaciji farmaceutskih oblika doziranja.

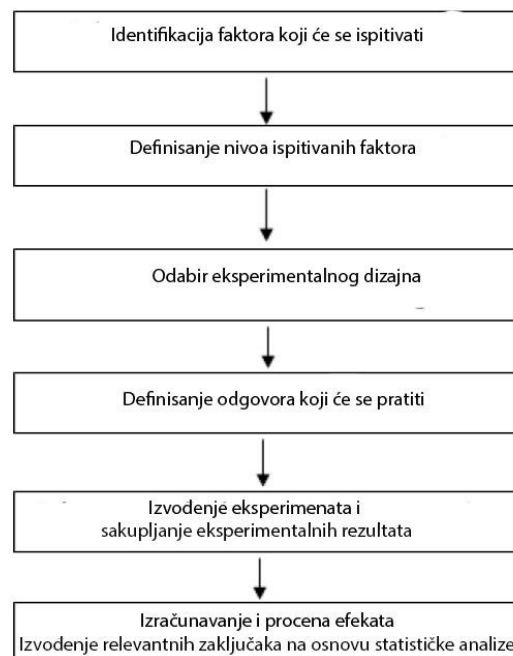
Koeficijenti linearnih članova modela služe za uspostavljanje direktne veze između

ispitivanih faktora i odgovora sistema, dok su koeficijenti kvadratnih članova modela odgovorni za zakrivljenost površine odgovora i pojavu minimuma i maksimuma kod optimizacionih vrsta dizajna, što omogućava određivanje optimalnih udela ispitivanih faktora. Koeficijenti članova interakcija govore o mogućim interakcijama između faktora, pri čemu se ne sme zanemariti ni faktor koji ne pokazuje uticaj na sistem, ukoliko je u interakciji sa drugim faktorom. Koeficijenti modela nose pozitivan ili negativan predznak, u zavisnosti od toga da li su faktor i odgovor sistema u direktnoj ili obrnutoj srazmeri. Da bi se njihova značajnost mogla porediti, oni moraju biti na uporednoj skali. Zbog toga su nivoi faktora kodirani matematički, tako da se niži, viši i srednji nivo kodiraju oznakama -1, +1 i 0 (23, 24).

Statističke metode kojima se određuje značajnost faktora, odnosno da li on ima statistički značajan uticaj na odgovor sistema su *Student t*-test, *F*-test i grafik verovatnoće normalne raspodele. Parametri od značaja za validaciju matematičkog modela su regresija i ostatak, neslaganje matematičkog modela i eksperimentalno dobijenih podataka i čista eksperimentalna neizvesnost. Grafik verovatnoće normalne raspodele koristi se za procenu značajnosti faktora u eksperimentu kod koga nema ponovljenih merenja. Teorija na kojoj se zasniva navedeni metod je da serija slučajno izabranih brojeva prati Gausovu krivu normalne raspodele. Kada se vrednosti ispitivanih parametara podjednako pojavljuju na krivi normalne raspodele, zaključuje se da oni nisu statistički značajni. Parametri sa veoma velikom ili malom vrednošću govore o statistički značajnom uticaju na odgovor sistema (24).

Zbog velike količine procesnih parametara koji mogu biti raznovrsni i njihovih interakcija, potreban je racionalan i koncipiran pristup za sprovođenje eksperimenata koji pružaju maksimalnu količinu relevantnih informacija (o parametrima procesa, njihovom odnosu jednih prema drugima i njihovom uticaju na attribute proizvoda), na najefikasniji način. DoE je pristup u kome se kontrolisani ulazni faktori procesa sistemski i istovremeno menjaju kako bi se dobio maksimalan broj informacija, sa samo ograničenim brojem eksperimenata (25). Uticaji na izlazne varijable i najuticajni faktori se mogu identifikovati. DoE ima matematičku osnovu koja stoji iza eksperimentalnih procedura i daje maksimalne informacije za datu količinu podataka. Navedni pristup ne samo da omogućava ispitivanje eksperimentalnog prostora (tj. područja koja obuhvata parametar u rasponu od kojeg se informacije trebaju prikupljati) na strukturiran način (skrining), već i donošenje utemeljenih odluka o tome koje vrednosti faktori trebaju osigurati da je odziv blizu ciljane vrednosti (optimizacija) uz minimum nesigurnosti (robusnost). DoE je način da se unapred isplaniraju eksperimenti tako da rezultati budu objektivni, validni i

primenjivi za predviđanje drugih eksperimenata. Planiranje promena u nezavisnim (ulaznim) promenljivama i efekat na zavisne promenljive ili odgovore analiziraju se rezultati primenom odgovarajućih statističkih principa, pri čemu se prati uticaj svakog faktora, kao i međusobna interakcija. DoE podrazumeva planiranje i izvođenje bloka eksperimenata organizovanih tako da se vrši promena više parametara eksperimenta istovremeno, sa matematičkom interpretacijom dobijenih rezultata, što omogućava definisanje uticaja svakog parametra pojedinačno i u interakciji sa ostalim parametrima (24). Prednosti DoE su što se daju informacije o ključnim parametrima procesa, smanjuje se varijabilnost faktora, a istovremeno poboljšava kvalitet istraživanja. DoE metod je pronašao praktičnu primenu u raznim sferama nauke, između ostalog prilikom formulisanja i optimizacije farmaceutskog oblika doziranja. Obuhvata faze predstavljene slikom 1.2.



Slika 1.2. Faze eksperimentalnog dizajna

Da bi se iz malog broja eksperimenata dobilo što više značajnih informacija potrebno je definisati eksperimentalne faktore za koje se zna da imaju uticaja na željeni rezultat. U okviru DoE, *screening* dizajn služi za određivanje faktora koji su za dalje, detaljnije ispitivanje. Cilj je da se isključe iz eksperimenta faktori koji nemaju značajan uticaj na odgovor sistema, a njihove vrednosti će se u daljim istraživanjima držati konstantnim. *Screening* dizajn obuhvata pun faktorski dizajn na dva nivoa i fracioni faktorski dizajn, kojim se definišu faktori koji imaju uticaja na rezultat, veličinu tog uticaja i faktorske interakcije.

1.2.1. Pun faktorski dizajn

Pun faktorski dizajn se koristi za postavku eksperimenata u cilju procene uticaja faktora, kao i interakcije među faktorima na posmatrani odgovor sistema. Faktori u slučaju izrade farmaceutskih oblika predstavljaju ili sastojke formulacije ili neke druge neophodne postupke u izradi koje mogu imati određene varijacije. Faktorski nivoi predstavljaju vrednosti faktora koje variramo, odnosno pri kojima ispitujemo uticaje datog faktora ili interakcije. Radi praćenja veličine uticaja nivoi imaju kodiranu oznaku, pri čemu gornji predstavlja kod +1, a donji -1. Svako kodiranoj vrednosti odgovara stvarna, realna vrednost faktora koja se definiše pre izvođenja eksperimenta. Izuzetno je bitno izabrati odgovarajući faktor i odgovarajući nivo. Nivoi bi trebalo biti takvi da interval obuhvata pretpostavljeni optimalan nivo, pri čemu nije dobro da interval gornjeg i donjeg nivoa bude isuviše širok jer se može steći lažna slika o optimalnoj vrednosti. Pun faktorski dizajn sa dva nivoa se označava kao 2^n , gde n predstavlja broj faktora. Rešenjem ove jednačine dobija se broj potrebnih eksperimenata.

DoE zasniva na korišćenju matematičkih modela, a generisani modeli se evaluiraju kroz analizu varijansi. Statistička značajnost svakog ispitivanog faktora određuje se primenom Student-ovog t-testa (za verovatnoću od 95%, $p = 0.05$). Izračunata t-vrednost za svaki od faktora upoređuje se sa kritičnom t-vrednošću izračunatom na osnovu zadanog nivoa značajnosti i broja stepena slobode. Faktori čija je izračunata t-vrednost veća od kritične t-vrednosti se smatraju statistički značajnim. Procena adekvatnosti uklapanja matematičkog modela u eksperimentalne podatke vrši se primenom analize varijanse (ANOVA). Grafički rezultati se mogu prikazati i u vidu Pareto dijagrama na kojem se prikazuje statistički značajan uticaj određenih faktora i njihovih interakcija (26).

1.3. Primena koncepta dizajna kvaliteta u optimizaciji farmaceutskih formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem

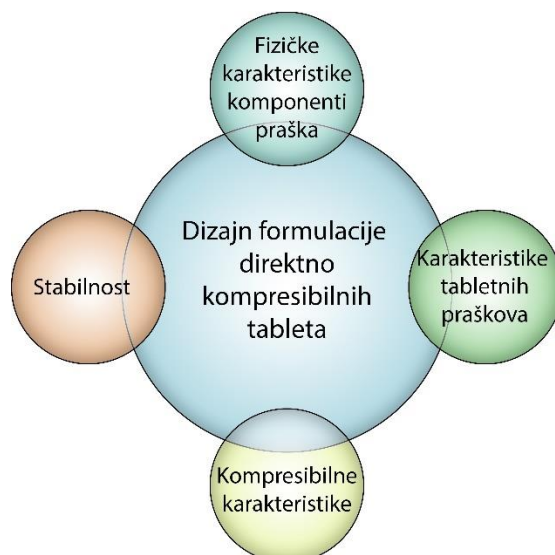
Savremeni pristup razvoja formulacije rukovodi se konceptom dizajna kvaliteta (*Quality by design, QbD*) koji obuhvata koncept farmaceutskog dizajna, razvoja i istraživanja bazirajući se na ciljanom profilu kvaliteta proizvoda. Razvoj farmaceutske formulacije i dizajn proizvodnog procesa u okviru koncepta dizajna kvaliteta paralelno se razvijaju sa definisanjem kritičnih atributa kvaliteta proizvoda. Razumevanje uticaja faktora formulacije i faktora procesa proizvodnje koji mogu da utiču na kvalitet gotove formulacije omogućava definisanje kritičnih

atributa materijala i parametara procesa farmaceutske formulacije (27). Za razvoj farmaceutske formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem u cilju proizvodnje konstantnog kvaliteta, neophodna je analiza i kontrola varijabilnosti koji potiču od pomoćnih materija i LS kao sastojaka formulacije i proizvodnog procesa.

Proizvodnja farmaceutskih proizvoda primenom koncepta dizajna kvaliteta omogućava strogu kontrolu procesa proizvodnje čime se dobija lek sa konstantnim kvalitetom. Alati koncepta dizajna kvaliteta uključuju prethodno znanje bazirano na iskustvu, analizi rizika, eksperimentalnog dizajna i procesnu analitičku tehnologiju (28). Da bi se mogla izvršiti analiza rizika i definisati atributi kvaliteta tableta potrebno je prethodno izvršiti karakterizaciju sastojaka formulacije, materijala za tabletiranje i finalnih tableta.

1.3.1. Ispitivanje materijala za tabletiranje

Proizvodnja tableta u velikoj meri zavisi od karakteristika sastojaka mase za tabletiranje, kao i postupka izrade tableta. Materijal za tabletiranje se uopšteno posmatra kao grupa čestica sa interakcijama između gasa i čvrstih unutrašnjih površina, a može biti u obliku praška ili granulata. Praškovi predstavljaju polidisperzni sistem, nehomogeni su po prirodi, a sastoje se od čvrstih čestica različitih oblika i dimenzija koje su razdvojene vazduhom (29). U toku komprimovanja tabletnog materijala, istiskuje se vazduh između čestica i stvaraju međučestične veze, uključujući i deformaciju čestica, a kao rezultat dobija se čvrst komprimat. Kako će teći sam proces tabletiranja, kao i kakve će se karakteristike tableta dobiti zavisi od sastojaka smeše, tako i od karakteristika gotove tabletno smeše (30). Karakterizacija praškova i povezivanje osobina tabletnog materijala sa karakteristikama dobijenih tableta predstavlja jedan od osnovnih zadataka u razvoju formulacije prema konceptom dizajna kvaliteta formulacije. Prilikom dizajna formulacije tableta treba se voditi računa o svim kritičnim osobinama tabletnog praška i sastojaka smeše prikazanih na slici 1.3.



Slika 1.3. Dizajn formulacije direktno kompresibilnih tableta

Važno je ispitati čestice praška zbog predviđanja uticaja njihovih karakteristika na kritične karakteristike tableta. Raspodela veličine čestica, oblik, površina, prisustvo adsorbovane i apsorbovane vlage i druge karakteristike lekovitih supstanci i pomoćnih materija mogu direktno ili indirektno uticati na karakteristike tableta.

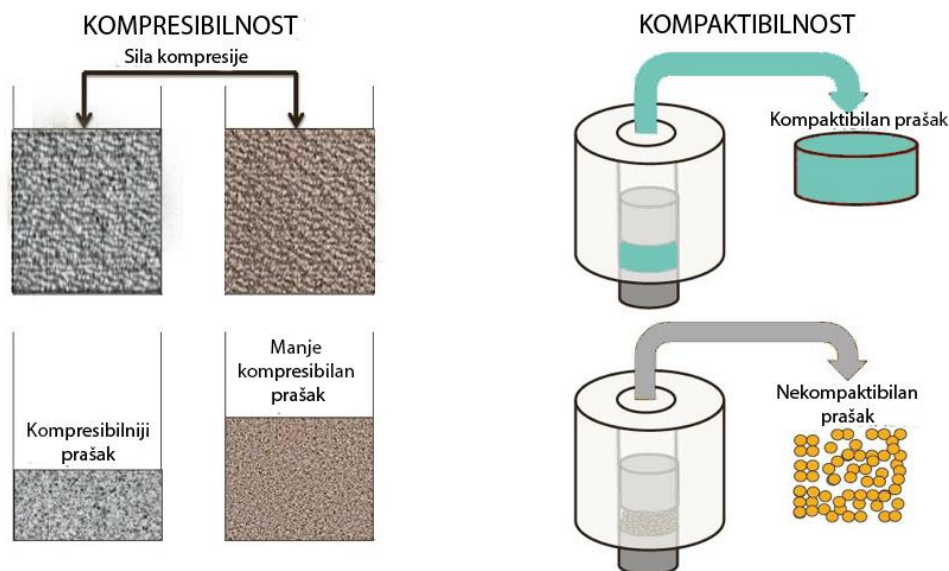
Farmakopeje daju veliki broj farmaceutsko-tehnoloških metoda za karakterizaciju praška kojima se mogu ispitivati određena svojstva praška i dovesti u vezu sa kritičnim karakteristikama kvaliteta lekovitih proizvoda. Da bi se uticalo na kvalitet proizvodnog procesa potrebno je odrediti parametre koji definišu homogenizaciju i protočnost praška kao što su: nasipna gustina, nasipni ugao, tapkana gustina, Hausner indeks, itd. (31).

1.3.2. Komresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost materijala za tabletiranje

Kompresibilnost i kompaktilnost su osnovne mehaničke karakteristike praškova. Kompresibilnost praškova predstavlja promenu relativne gustine u funkciji primenjene sile kompresije, a može se proceniti na osnovu Indeksa kompresibilnosti i okarakterisati primenom Heckel-ove jednačine i modifikovanih Valker-ovih modela (32). Komprimovanje tabletnog praška je komplikovan proces koji zahteva razumevanje osnovnih svojstava pomoćnih sastojaka, LS i smeše, uključujući moguće interakcije (31). Tokom komprimovanja površine čestica se približavaju jedna drugoj i međučestično privlače ili se formiraju veze između čestica (33), pri čemu se javlja plastična deformacija. Plastična deformacija je trajna vrsta deformacije materijala.

Na nivou čestica plastična deformacija može se opisati kao promena oblika čestica. U česticama plastična deformacija uključuje lomljenje ograničenog broja atomskih veza kretanjem ili dislokacijom kristalnih ravni (34). Plastična deformacija kontroliše se primenjenom silom kompresije. Nakon uklanjanja pritiska, započinje dekompresijska faza, pri čemu kompakti obično prolaze određeni stepen elastičnoog oporavka (34). Elastična deformacija vremenski je neovisna i reverzibilna. Svi materijali su podvrgnuti određenom stepenu elastične deformacije pod pritiskom (35). Elastičnost materijala koji se koristi u tabletiranju važan je faktor koji treba uzeti u obzir. Visok stepen elastičnosti nije poželjan kvalitet materijala jer elastična ekspanzija ukoliko je kompaktna nakon uklanjanja pritiska može dovesti do slabijih tableta zbog prekida veze između čestica (34). Elastičnost kompakta se eksperimentalno najčešće određuje savijanjem u tri tačke kada se meri sila lomljenja tablete po jedinici površine. Lomljenje tablete započinje na mestu zvanom Grifitova pukotina gde tableta ima površinskih nedostataka (36). Fragmentacija nastaje kada zbog primenjene sile naprezanje unutar čestica raste sve dok se ne postigne kritični stres (37).

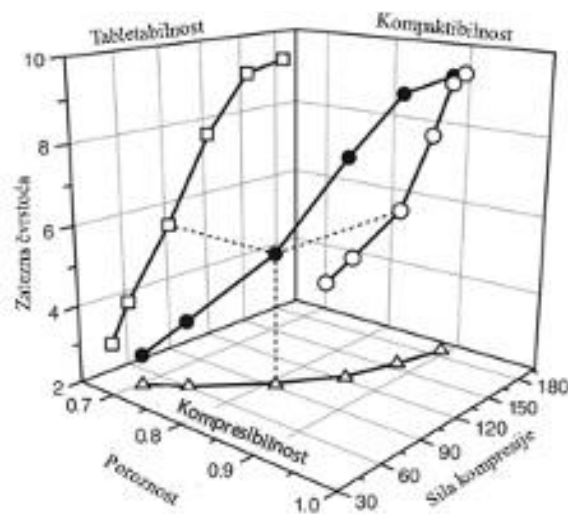
Kompresibilnost je sposobnost praška da pod pritiskom smanjuje volumen. Proces i stepen smanjenja volumena praška zavise od mehaničkih svojstava i od karakteristika mehanizma za smanjenje zapremine tabletnog materijala (slika 1.4.).



Slika 1.4. Šematski prikaz kompresibilnosti i kompaktilnosti praška (38)

Kompaktibilnost se obično smatra sposobnošću praška da formira kompaktni adekvatne čvrstoće (39) i okarakterisana je zateznom čvrstoćom tablete (N/mm^2), dok se elastični oporavak (%) koristi za opisivanje kompresibilnosti praška (39). Mnogi problemi u izradi su direktna posledica

ekspanzije tableta, koja je uzrokovana elastičnim ponašanjem materijala (40, 41). U fazi dekompanzije, prilikom podizanja gornjeg klipa na mašini za tabletiranje, materijali počinju da prolaze kroz proces elastične deformacije i nakon izbacivanja tableta iz matrice. Za odvajanje i izbacivanje tablete iz matrice potrebna je određena sila koja je uzrokovana silama koje se primenjuju na komprimovanu tabletu i koje proizlaze iz rezidualnog pritiska zida matrice duž aksijalnog i radijalnog smera tablete (42). Dodatni faktori koji utiču na silu izbacivanja tablete su dimenzije tablete, koeficijent trenja zida tablete, kompaktilnost praška i njegov mehanizam kompaktcije. Visok pritisak kompaktcije može povećati silu izbacivanja povećanjem rezidualnog stresa i trenja u odnosu na zid matrice. Visoke sile kompaktcije i izbacivanja nisu poželjne jer izlažu tablete visokom stresu i mogu dovesti do pucanja veza između čestica unutar tablete (43), laminacije i lepljenja za površinu klipova (44). Elastičnost je usko povezana sa zateznom čvrstoćom kao i sa kompaktilnošću. Elastična deformacija prilikom kompaktcije tableta negativno utiču na kompaktilnost tabletnog materijala, čime negativno utiče i na stabilnost gotovih oblika (45). Za razliku od kompaktibilnosti, kompaktilnost je teško odrediti unapred i određuje se nakon primenjene kompaktcije merenjem zatezne čvrstoće tableta.



Slika 1.5. Trodimenzionalni prikaz kompaktilnosti, tabletabilnosti i kompaktibilnosti (46)

Tabletabilnost je još jedan termin koji predstavlja kapacitet tabletnog materijala da se transformiše u tabletu specifične zatezne čvrstoće pod uticajem pritiska kompaktcije. Tabletabilnost se predstavlja grafikom zavisnosti zatezne čvrstoće tableta prema sili kompaktcije (Slika 1.5.).

Odnosi između zatezne čvrstoće, sile kompresije i čvrste frakcije (poroznosti) mogu se predstaviti trodimenzijalno kao što je prikazano na slici 1.5., gde tri lica trodimenzionalne ploče predstavljaju tabletabilnost, kompresibilnost i kompaktilnost (46).

1.3.2.1. Protočnost materijala za tabletiranje

Protočnost podrazumeva lakoću kojom materijal za tabletiranje protiče kroz ili iz određenih uređaja. Faktori koji mogu uticati na karakteristike protoka materijala za tabletiranje su raspodela veličine čestica, specifična površina čestica, oblik čestica, kohezija, čvrstoća i adhezija, karakteristike pakovanja, brzina i stišljivost pakovanja, segregacija i ugao unutrašnjeg trenja (47). Karakteristike protoka tabletnog materijala kojeg čine LS i pomoćne materije imaju veliki uticaj na proces tabletiranja jer praškasta smeša treba da izlazi iz skladišnog kontejnera do punjenja u matrice. Dobro svojstvo protoka tabletnog praška je od suštinskog značaja za obezbeđivanje pravilnog punjenja tokom komprimovanja, posebno u postupku direktne kompresije.

Protočnost prilikom izrade tableta određuje kako će se tabletni materijal kretati kroz mašinu za tabletiranje iz levka za punjenje u matrice, čime utiče na variranje mase, ujednačenost sadržaja i čvrstoću proizvedenih tableta. Protočnost ima direktan uticaj na uniformnost doziranja tableta jer ukoliko protočnost nije adekvatna, doziranje praška u matrice, u toku procesa tabletiranja neće biti prema propisima. Takođe karakteristike protoka praška utiču na mešanje i homogenizaciju sastojaka praška pre nego što se tabletiranje započne. Različiti uslovi kao što su vlažnost vazduha, temperatura, veličine i oblika čestica, gustine praška i karakteristike uređaja koji se upotrebljavaju utiču na protočnost materijala za tabletiranje i samim tim na kvalitet gotovog farmaceutskog oblika doziranja (48). Uticaj vlage na protočnost zavisi od njenog sadržaja u prašku. U određenom opsegu povećanje sadržaja vlage povećava kohezivne sile u prašku, čime povećava nasipni ugao i smanjuje protočnost praška (2). Kada sadržaj vode dosegne kritični nivo, nasipni ugao opada. Ovo se objašnjava lubrikantnim efektom vode tj. popunjavanjem praznina između čestica čime se postiže bolja protočnost. Interakcije pomoćnih materija i LS mogu da izazovu promene u protočnosti praška tako što će se protočnost praška menjati sa promenom udela određenih pomoćnih materija u formulaciji, šta može dalje uticati i na samu tabletu. Veličina čestica utiče na protočnost praška tako da praškovi sa česticama većim od 200 μm imaju dobru protočnost, dok kod praškova sa česticama manjih od 200 μm usled porasta kohezije i trenja opada protočnost, a može doći i do aglomeracije (49). Nepravilan oblik

čestica i veća hrapavost povećavaju silu trenja među česticama i smanjuju protočnost praškova (50).

Slab protok praška u velikoj meri utiče i na karakteristike tableta kao što su neadekvatna čvrstoća koja za posledicu ima i vreme dezintegracije koje nije prema propisima, čime se direktno utiče na brzina rastvaranja i otpuštanja LS, a time i na efikasnost tablete.

Praškovi mogu imati protočnost u granicama od slobodnog protoka do nestacionarnog protoka (51). Određivanje protočnosti praškova je složen proces i ne postoji nijedan pojedinačni test za tačno definisanje karakteristika protoka praška, već obuhvata seriju testova na osnovu kojih se tumači protočnost. Protočnost zavisi od fizičkih osobina supstanci, aparature koja se koristi tokom eksperimenata, vlažnosti temperature i ambalaže u kojoj se čuvaju praškovi. Protočnost tabletnog praška igra ključnu ulogu u izradi tableta i predstavlja jednu od fundamentalnih osobina koja ima kritičan uticaj na proces tabletiranja. Zato je neophodno ispitati protočne karakteristike tabletnog materijala prilikom optimizacije i karakterizacije tableta. Zbog uticaja velikog broja faktora na protočnost u različitim naučnim radovima često se nailazi na odstupanja u rezultatima, što predstavlja poteškoću prilikom poređenja rezultata.

Karakteristike protoka mogu se tumačiti na više načina, dok se poboljšanje protočnosti omogućava granulacijom praška, kao i upotrebom određenih pomoćnih materija. Sredstva za klizanje dodata u propisanoj količini imaju ulogu da povećavaju protočnost praškova tako što popunjavaju prostore između ivica čestica i smanjuju trenje. Treba biti obazriv prilikom dodatka ovih pomoćnih materija jer je dokazano da prevelika količina smanjujući protočnost (20).

U farmakopejama se nalazi više metoda karakterisanja protoka praška. Istovremeno se preporučuje testiranje protočnosti različitim metodama, kako bi se stekla sveobuhvatna karakterizacija jer ne postoji ni jedna metoda, koja sama može da definiše adekvatnu protočnost. Određivanje nasipnog ugla, indeksa kompresibilnosti ili Hausnerovog odnosa, brzine protoka praška kroz otvor i određivanje otpora smicanja su najčešće korišćene metode analize protočnosti.

Metode određivanja protočnosti se dele na direktne i indirektne metode. Direktna metoda određivanja protočnosti podrazumeva vertikalno proticanje praškova kroz levak propisanih karakteristika, dok su indirektne metode: određivanje nasipnog ugla, indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog odnosa (52).

Nasipni ugao se definiše kao ugao koji se formira između horizontalne površine i nagiba kupe koju formira prašak. Kupa praška se formira slobodnim padom praška kroz levak. Nasipni ugao se koristi kao jednostavna metoda indirektne karakterizacije protočnosti praškova. U Američkoj (USP) i Ph. Eur. 9, nasipni ugao se navodi kao metoda ispitivanja funkcionalnih

karakteristika praška. Nasipni ugao je proporcionalan sili trenja između čestica praška stoga ukazuje na otpornost kretanja praška tj. na njegovu protočnost. Čestice praška počinju da se pomeraju kada je ugao nagiba dovoljan da se savlada sila trenja, dok će čestice praška prestati da klizaju kada je ugao nagiba manji od onog koji je potreban za prevazilaženje adhezije ili kohezije. Ove sile utiču na kretanje praška koji se sipa iz kontejnera na horizontalnu površinu kako bi se napravila kupasta gomila praška. Ova kupa praška se inicijalno formira kao gomila čestica sve dok ugao za spajanje čestica nije dovoljno velik da savlada silu trenja što dovodi do klizanja i kotrljanja čestica sve dok se gravitaciona sila se ne izjednači sa silom između čestica.

Nasipni ugao će biti visok za kohezivni i nizak za nekohezivni prašak. Zbog toga, visok nasipni ugao pokazaće slabu protočnost praška, dok će nizak nasipni ugao biti indikator za dobru protočnost praška (53).

1.3.2.2. Gustina materijala za tabletiranje

Gustina praška predstavlja odnos mase i zapremine koju prašak zauzima, uključujući zapreminu vazduha u kojem su čestice raspoređene. Gustina zavisi od više faktora, kao što su raspored čestica, njihov oblik, morfologija i veličina. Pošto se zapremina gasovite faze pod uticajem mehaničke sile može menjati i uticati na raspored čestica postoje različite vrste gustine koje definišu određeno stanje praška.

Evropska Farmakopeja definiše sledeće vrste gustina praška (Ph. Eur. 9; 2.2.42; 2.2.34.) (54):

1. realna gustina
2. čestična gustina
3. nasipna gustina
4. tapkana gustina

Realna gustina predstavlja gustinu samo čvrste faze, isključujući pore vazduha koje se nalaze između čestica koja se još naziva i kristalna gustina. Realna gustina je veoma slična gustini tablete jer pod uticajem sile kompresije istiskuje se inkorporiran vazduh i dobija čvrst komprimat tj. tableta. Pod uticajem sile kompresije pored reorganizacije čestica može da dođe do deformacija čestica, što nije slučaj kod realne gustine praška. Čestična gustina se odnosi na gustinu samo čestica uključujući i zapreminu intračestičnih pora, dok nasipna gustina predstavlja gustinu praška uključujući i međučestičnu zapreminu vazduha tj. pore. Nasipna gustina, koja se takođe naziva i prividna gustina ili zapreminska gustina, a definiše se kao masa čestica praška

podeljena s ukupnom zapreminom koju zauzimaju. Ukupna zapremina uključuje zapreminu čestica, zapreminu praznina između čestica i unutrašnju zapreminu pora (54).

Dokazano je da nasipna gustina praška nelinearno opada sa smanjenjem veličine čestica. Ova pojava dovodi do smanjenja gustine praškastih supstanci, zapremine i specifične površine čestica i povećanja broja čestica unutar definisane zapremine. Na ovaj način se povećava poroznost smeše, tj sprečava se gušće pakovanje čestica i poboljšava njihova protočnost (55). Nasipna gustina zavisi od čestične gustine praška i orijentacije i pakovanja čestica. Određuje se prenošenjem određene mase praška u graduisani cilindar i predstavlja količnik mase i očitane zapremine.

Nasipna i realna gustina su u funkciji poroznosti praška predstavljeni jednačinom:

$$\varepsilon_t = 1 - \frac{\rho_0}{\rho_r}$$

gde je ε_t poroznost praška, ρ_0 je nasipna gustina, ρ_r je realna gustina.

Poroznost se definiše kao mera ili zapreminski udeo intra- i inter-partikularnih šupljina u čvrstim praškastim supstancama ili komprimovanim tabletama. Poroznost praškova može se određivati indirektno iz nasipne i realne gustine ili direktnim merenjem pomoću živinog porozimetra (Ph. Eur 9, 2.9.32.). Ispitivanje poroznosti praškova i tableta ima važnu ulogu u uspostavljanju funkcionalne zavisnosti poroznosti i pritiska kompresije, prema različitim matematičkim modelima kompresibilnosti (Heckel, Kawakita, itd.), poroznosti i zatezne čvrstoće tableta (kompaktibilnost materijala) kao i sa drugim kritičnim svojstvima tableta, brzinom oslobađanja LS, frijabilnošću tableta itd.

Tapkana gustina je maksimalna gustina pakovanja praška, koja se dobija kada se materijal podvrgne definisanoj spoljašnjoj sili, čime se smanjuju pore i povećava gustina što predstavlja tendenciju za redukciju poroznosti pod dejstvom spoljašnje sile kao maksimalne gustine pakovanja. Ova veličina zavisi od prečnika i oblika čestica, gustine i vlažnosti materijala. Faktor pakovanja praška je bezdimenzionalna veličina i predstavlja količnik nasipne i realne gustine praška (34).

Na osnovu navedenih gustina može da se odredi faktor pakovanja praška, poroznost, indeks kompresibilnosti i Hausnerov odnos, na osnovu kojih mogu da se tumače protočne karakteristike.

Hausnerov odnos i indeks kompresibilnosti (Karov indeks) se koriste za karakterizaciju protočnosti i kohezivnosti praškova na osnovu odnosa nasipne i tapkane gustine. Ovi parametri se mogu koristiti i za predviđanje sklonosti određenog praška za komprimovanje. Hausnerov odnos predstavlja količnik gustine praška nakon tapkanja i gustine pre tapkanja, izražava se u procentima. Indeks kompresibilnosti predstavlja merilo tendencije praška da se konsoliduje kao

rezultat međučestičnih interakcija tj. sposobnost praška da se sleže, odnosno menja zapreminu usled mehaničkog delovanja čime se može objasniti ponašanje tabletno-mase prilikom tabletiranja (56). Indeks kompresibilnosti i Hausnerov odnos su usko povezani, a predstavljaju jednostavne i brze postupke za karakterizaciju protočnosti. Navedeni parametri zavise od gustine praškova, veličine, oblika i površine čestica, kao i od sadržaja vlage (56). Što su Hausnerov odnos i indeks kompresibilnosti manji, to je protočnost veća i obrnuto (53). Ova metoda, kao i ostali parametri protočnosti, zavise od uslova izvođenja eksperimenta, te se koriste kao smernica za procenu protočnosti praška u kombinaciji sa drugim metodama.

1.3.2.3. Primena multifunkcionalnog uređaja za simulaciju kompaktacije

Poslednjih godina multifunkcionalni simulatori kompaktacije veoma su popularni zbog svoje efikasnosti i sposobnosti prikupljanja velikih količina podataka o ispitivanim formulacijama tableta. Primena multifunkcionalnih simulatora je omogućila dodatnu karakterizaciju materijala za tabletiranje kao i bolje razumevanje procesa kompaktacije i stresa prilikom izbacivanja tableta iz matrice. Simulatori kompaktacije se sve više koriste u razvoju farmaceutsko-tehnoloških formulacija tableta jer mogu da kopiraju profile kompaktacije određenih tabletirki koristeći malu količinu sirovina. Ove mašine su idealne za proučavanje osnovnog ponašanja kompaktacije materijala, procenu i optimizaciju pomoćnih materija kao što su sredstva za klizanje, sredstva za dezintegraciju i sredstva za dopunjavanje u odnosu na željena svojstva tableta jer daju podatke o pritisku i smicanju u toku kompaktacije, trenju koje nastaje u toku procesa izbacivanja kao i tvrdoći tableta. Primena uređaja za simulaciju kompaktacije predstavlja nezaobilazan alat za uvođenje koncepta dizajna kvaliteta u cilju podizanja nivoa znanja i razumevanja uticaja sastojaka formulacija na željene karakteristike tableta. Međutim, još uvek je teško u potpunosti simulirati faktore poput punjenja matrice, pomeranja klipa i variranje temperature u toku rada zbog dugog perioda kompaktacije pri velikim brzinama na industrijskim tabletirkama. Podaci dobijeni pomoću simulatora kompaktacije su veoma korisni, ali za potpuno razumevanje ponašanja tabletnog materijala u toku kompaktacije potrebno ih je upotpuniti sa podacima dobijenim primenom preporučenih tradicionalnih metoda ispitivanja tableta.

1.3.3. Ispitivanja fizičko-mehaničkih karakteristika tableta značajnih za brzinu rastvaranja farmaceutski aktivne supstance

Karakteristike tableta se procenjuju pomoću fizičkih i mehaničkih standardnih parametara kvaliteta kao što su dijametar i debljina, zatim variranje mase, otpornost na lomljenje, frijabilnost, dezintegracija, vreme kvašenja, određivanje sadržaja i/ili ujednačenosti sadržaja i brzina oslobađanja LS. Ispitivanje kvaliteta tableta pomoću navedenih parametara je od suštinskog značaja za verifikaciju prihvatljive proizvodnje tableta sa željenom kinetikom oslobađanja LS.

Farmakopejski zahtevi su: ispitivanje variranja mase tableta, ujednačenosti sadržaja LS, ispitivanje dezintegracije tableta, ispitivanje brzine rastvaranja LS iz tableta, ispitivanje otpornosti na lomljenje, ispitivanje frijabilnosti tableta (57). Testovi koji se izvode rutinski, a nisu obavezani zahtevi u farmakopejama su: merenje dijametra tableta i određivanje vremena kvašenja.

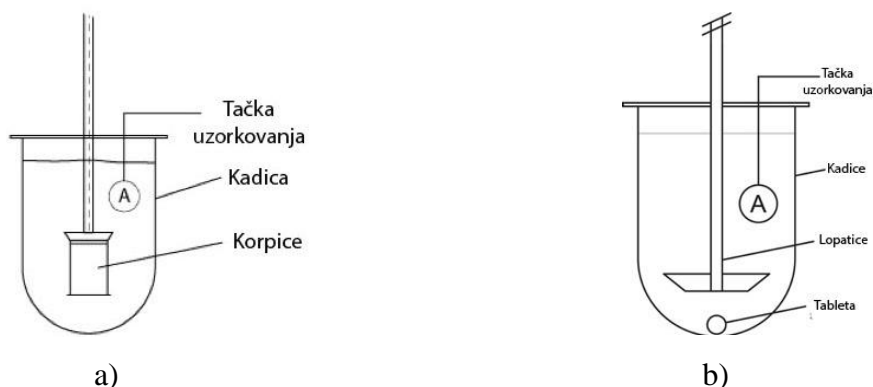
Otpornost na lomljenje, frijabilnost, dezintegracija tableta, kao i rastvaranje/oslobađanje LS su važni i široko korišćeni parametri koji su u direktnoj vezi sa proizvodnim procesima izrade (58). Otpornost na lomljenje tableta se koristi kao surogat mera sile kompresije tokom proizvodnje tableta jer neke tabletirke nemaju mogućnost merenja sile kompresije (59). Sila kompresije utiče na mehaničke karakteristike tableta (otpornost na lomljenje, frijabilnost, dezintegracija) i brzinu oslobađanja LS (58). Konstantna sila kompresije će osigurati da se tablete komprimuju sa istom debljinom i istom čvrstoćom zbog čega sila kompresije ima uticaja i na fizičke karakteristike gotovih tableta. Marais i saradnici pokazali su da intezitet sile kompresije utiče kako na čvrstoću, tako i na vreme dezintegracije tablete (60). Povećanje sile kompresije dovodi do povećanja ili smanjivanja vremena raspada u zavisnosti od formulacije i do povećanja čvrstoće tableta, dok dezintegracija tableta direktno utiče na brzinu oslobađanja LS (61). Dakle, mehaničke karakteristike tableta kao što su čvrstoća, dezintegracija i frijabilnost imaju vrlo važnu ulogu kao kritični atributi kvaliteta. Mnoge studije su potvrdile da ove mehaničke karakteristike imaju presudan uticaj na brzinu oslobađanja LS, na variranje mase tableta, određivanje sadržaja LS i održivost izgleda tableta tokom procesa proizvodnje, transporta i čuvanja (58, 62). Međusobni uticaj fizičkih osobina tabletnog materijala sa mehaničkim osobinama tableta i njihovo ispitivanje omogućava predviđanje faktora rizika koji mogu da utiču na brzinu oslobađanja LS.

1.3.4. Značaj ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance za procenu terapijske efikasnosti iz tableta sa trenutnim oslobađanjem

Tokom razvoja nauke o formulaciji tableta, test dezintegracije tableta u nekom trenutku je bio jedini test koji se koristio za procenu otpuštanja lekova iz matrice tableta, međutim shvatilo se da korišćenje testa dezintegracije samo za određivanje otpuštanja lekova nije dovoljno što je uskoro dovelo do uvođenja i razvoja testa ispitivanja brzine rastvaranja/oslobađanja LS iz tableta (63). Ispitivanje brzine rastvaranja/oslobađanja LS je proces kojim molekuli prelaze iz stanja čvrste faze i ulaze u stanje rastvora. Takva ispitivanja potvrđuju da je tableta otpustila označenu količinu LS u medijum u određenom vremenskom intervalu. Takođe, ovo pokazuje brzinu kojom će LS biti dostupna za resorpciju nakon oralne primene.

Tačno tumačenje rezultata oslobađanja LS takođe omogućuje naučnicima da koreliraju i predvide performanse leka pod uslovima *in vivo* (64).

Različite farmakopeje opisuju četiri glavne vrste aparata za ispitivanje rastvaranja: pomoću korpica, lopatica, cilindra sa povratnim udarima i uz pomoć protoka (57). Japanska, USP i Ph. Eur. 9 su usaglašene povodom testa rastvaranja/oslobađanja LS, mada postoje neki aspekti koji su jedinstveni za pojedinačne farmakopeje. Metode pomoću korpica i lopatica su najčešće korišćene, pa se rutinski usvajaju za procenu oslobađanja leka za više različitih čvrstih peroralnih oblika doziranja kao što su tablete i kapsule (slika 1.6.).



Slika 1.6. Aparat za ispitivanje rastvaranja a) sa korpicama, b) sa lopaticama (57)

Kako je preduslov da lek stupi u proces apsorpcije, odnosno prolazak kroz biološke membrane, da bude u rastvorenom stanju, testovi rastvaranja imaju naročit značaj. Cilj ispitivanja brzine rastvaranja LS je potvrda kvaliteta ispitivanih doziranih oblika kroz simuliranje *in vivo* uslova. U farmaceutskoj industriji test brzine rastvaranja/oslobađanja aktivne supstance iz farmaceutskog oblika je veoma važan u razvoju novog leka i u kontroli kvaliteta

lekova. Različiti medijumi za rastvaranje dizajnirani su tako da imitiraju pH GIT-a. Tradicionalno, najčešće korišćeni medijumi su simulirana želudačna tečnost (pH 1,2) i simulirana crevna tečnost (pH 6,8). Međutim, danas se češće koriste 0.01M HCl (pH 1,2) i, u manjoj meri, medijumi sa neutralnim pH (6,8 - 7,4). Uprava za hranu i lekove (FDA) opisuje veliki broj različitih medijuma, od vode ili jednostavnih puferskih rastvora sa različitim vrednostima pH do rastvora sa dodatkom površinski aktivne materije, organska rastvarača i enzimima. Najčešći medijumi za rastvaranje imaju pH vrednosti u opsegu od 1-7,5 (tj. 1,2, 2, 4, 4,5, 5, 6, 6,8, 7.2 i 7.5) (65). Ove pH vrednosti nalaze se u GIT-u i smatraju se fiziološki relevantnim. Prema FDA bazi podataka, nekoliko vodenih rastvora kiselina može se koristiti kao medijumi za rastvaranje. Najviše se koriste kiseli medijumi kao rastvori hlorovodonične kiseline: 0,1 M, 0,01 M, i 0,001 M HCl. Različiti puferski rastvori (acetat, citrat i fosfat) preporučuju se za ispitivanje rastvaranja u blago niskoj pH vrednosti. Za lekove BSK klase II ili IV može se upotrebiti dodatak surfaktanata kao što su natrijum-lauril-sulfat, Tween 20 i 80, Brij 35 i drugi (66). Za lekove sa direktnim oslobađanjem profili rastvaranja/oslobađanja u jednom medijumu su obično dovoljni da omogući izuzetak od *in vivo* testiranja ako je uspostavljena odgovarajuća regulatorna metoda rastvaranja i ako rezultati rastvaranja pokazuju da karakteristike rastvaranja lekova ne zavise od jačine tj. razne jačine imaju sličnu kinetiku rastvaranja/oslobađanja LS. Ukoliko nije uspostavljena odgovarajuća metoda rastvaranja, preporučuju se podaci o rastvaranju u tri medijuma (pH 1,2, 4,5 i 6,8) (67).

Ideja da se ispitivanjem brzine rastvaranja LS *in vitro* može predvideti ponašanje iste supstance *in vivo* i kasnije uspostavljanje *in vivo* - *in vitro* korelacije (IVIVK) doveli su do osetnijeg razvoja testa rastvaranja (*Dissolution test*). IVIVK je biofarmaceutski alat koji se preporučuje da se koristi u razvoju formulacije. Kada se potvrdi, može ubrzati razvoj formulacije, koristiti se za utvrđivanje granica rastvaranja i takođe kao surogat *in vivo* studije.

Uvođenje generičkih lekova na tržište ne zahteva stalno ispitivanje *in vivo* bioraspoloživosti i bioekvivalencije, već su za određene grupe lekova dozvoljene „*biowaiver*“ metode (*in vitro* metode) sa kojima se potvrđuje bioekvivalentnost prema smernicama koje odobrava Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i FDA. Da bi se olakšalo uspostavljanje ove IVIVK izvršena je sistematizacija lekova prema rastvorljivosti LS i njenoj permeabilnost koja se, kao što je već pomenuto naziva BSK (68).

„*Biowaiver*“ tj. izostavljanje *in vivo* ispitivanja je dozvoljeno za grupu lekova koje pripadaju BSK klasi I i III grupe lekova koji su primenjive za sve preparate sa trenutnim

oslobađanjem LS, a nemaju uzak terapijski indeks (69). BSK klasa II je najinteresantnija jer se u nju svrstava najveći broj lekovitih supstanci, uključujući veliki broj antiepileptika gde se nalazi i LMT. U ovoj klasi lekova brzina rastvaranja je ograničavajući faktor za biološku raspoloživost zbog čega je prisutna velika verovatnoća da se može uspostaviti značajna korelacija između *in vitro* i *in vivo* podataka, međutim „*biowaiver*“ metode nisu ovde prihvatljive (70).

Bioekvivalentnost kod generičkih formulacija antiepileptika sa referentnom formulacijom koji pripadaju I i III BSK klasi vrši se *in vitro* ispitivanjem brzine rastvaranja LS, dok se razmatra isti postupak i za slabe kiseline koje pripadaju II BSK klasi.

Većina antiepileptika se nalaze u I i II BSK klasi, koji su prikazani nevedenom tabelom (tabela 1.1.).

Tabela 1.1. BSK klase antiepileptika (71)

BSK klasa	Antiepileptici	Rastvorljivost	Permeabilnost
Klasa I	Etosuksimid Levetiracetam Pregabalin Tiagabin Topiramamat Zonisamid	Visoka	Visoka
Klasa II	Karbamazepin Klonazepam Fenobarbital Fenitoin Lamotrigin Primidon Felbamat Okskarbazepin	Niska	Visoka
Klasa III	Gabapentin	Visoka	Niska

Da bi se omogućila primena laboratorijskih (*in vitro*) i računarskih (*in silico*) metoda za predviđanje resorpcije LS nakon oralne primene, kao i uspostavila korelacija kombinovanjem *in vivo* istraživanja i poređenjem sa *in vitro* dobijenim podacima uz pomoć odgovarajućih softvera, neophodno je prethodno identifikovati *in vivo* profil oslobađanja LS iz preparata. Ovakva sveobuhvatna analiza naziva se *in vivo in vitro* korelacija (IVIVK) koja ima cilj da smanji broj ponovljenih *in vivo* ispitivanja i na taj način smanji vreme i troškovi potrebni za razvoj

formulacije i olakša registracija generičkih lekova. Mogućnost da se *in vivo* ponašanje lekovitog oblika predvidi na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem brzine rastvaranja *in vitro* omogućava farmaceutskoj industriji da u relativno kratkom periodu i uz manje troškova razvije optimalnu formulaciju (72).

1.4. Uticaj sastava formulacije tableta koje sadrže antiepileptike na efikasnost terapije

Na tržištu se sve više nalaze generički lekovi antiepileptika, te se postavlja pitanje da li se primenom različitih formulacija ovih lekova mogu očekivati isti efekti i koliki je rizik njihove upotrebe. S jedne strane, generičke formulacije antiepileptika pružaju uštedu pacijentima i društvu, a sa druge strane, pacijenti sa epilepsijom kao i lekari oprezniji su u pogledu adekvatnosti i efikasnosti zamene originatorskog (inovativni) antiepileptika sa generičkim. Danas su aktuelna istraživanja iskustava lekara i pacijenata prilikom zamene originatorskog antiepileptika sa generičkim lekovima (73-76). Multinacionalno istraživanje iskustva i mišljenje pacijenata povodom supstitucije originalne formulacije antiepileptika sa genericima otkrilo je da 23% veruje da su generički lekovi povezani sa napadima, dok je 58% pacijenata imalo neprijatnosti u vidu pojave nekih neželjenih dejstava prilikom primene ovih zamenskih lekova za epilepsiju (20). Ispitivanje koje je sprovedeno kod 1354 pacijenta kod kojih je izvršena supstitucija originalne formulacije LMT sa generičko pokazalo je da 12,9% pacijenata se vratilo na originalni lek, dok je značajno povećanje doze potvrđeno kod pacijenata koji su ostali na zamenskom generičkom leku (77). Kod pacijenata koji su zamenjivali originalni lek sa generičkim ne-antiepileptičnim lekovima, učestalost vraćanja na originalne lekove je bila deset puta manja. Prijavljeni su i slučajevi gde je došlo do relapsa epileptičnih napada kod pacijenata koji su prethodno bili u stabilnom stanju, usled prelaska sa originalne na generičku formulaciju antiepileptika što kod pacijenata kod kojih je postignuto dugoročno odsustvo epileptičkih napada, pojava čak i jednog epileptičkog napada može imati teške kliničke posledice (73). Ovim se nameće posebna pažnja razvoju generičke formulacije antiepileptika i postavlja se pitanje da li uopštena pravila kojima podleže razvoj generičkih lekova može u potpunosti da se primeni i na ovu grupu lekova.

Generički lekovi su ekvivalentni formulaciji originatora ako imaju istu aktivnu supstancu (sa razlikom od $\pm 5\%$), isti farmaceutski oblik, iste terapijske indikacije i sličnu bioekvivalenciju

($\pm 20\%$) u odnosu na originalni lek (73). Za razliku od originatorskih lekova, kod kojih su potrebna detaljna farmakokinetička ispitivanja apsolutne biološke raspoloživosti, kod generičkih lekova se vrši procena relativne biološke raspoloživosti, odnosno biološke ekvivalentnosti, poređenjem sa odgovarajućim referentnim preparatom. Biološka ekvivalentnost preparata ispitivanog generičkog leka se postiže ako se njegova brzina i stepen resorpcije ne razlikuju značajno od brzine i stepena resorpcije referentnog preparata koji se primenjuje istim putem u istoj dozi (78). Na ovaj način uspostavljena je razlika u konceptu dizajna kvaliteta kod generičkih lekova i originatorskih lekova u fazi kliničkih i farmakoloških ispitivanja. Dozvoljeno variranje u bioekvivalenciji, kao i uticaj različitih pomoćnih sastojaka, može uticati na kliničku efikasnost i bezbednosti tokom prelaska sa originatorskih na generičke formulacije, što može dovesti do terapijskog neuspeha ili dovesti do povećanog rizika od neželjenih reakcija leka.

Efikasnost generičkih lekova određena je mogućnošću dobijanja odgovarajućih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih vrednosti kao kod referentnog leka (79). Zbog toga, smanjenje bioekvivalencije između generičkih i originatorskih lekova, između ostalih i LMT mogu izazvati smanjenje kliničke efikasnosti. Važno je naglasiti da je prema propisima farmakopeje razlika od 20% u bioekvivalenciji između originatorskog leka i njegove generičke formulacije, što ne garantuje ovu bioekvivalentnost između generičkih lekova. Na osnovu navedenog, dozvoljena razlika u bioekvivalenciji između originatorskih i generičkih lekova može imati značajnu ulogu kod efikasnosti antiepileptika i veoma je relevantna tokom lečenja lamotriginom.

Sličnost između generičke i originatorske formulacije nije strogo definisana u sastavu pomoćnih materija, što može izazvati variranje u brzini oslobađanja LS i stabilnosti leka. Različiti proizvođači za izradu tableta koriste različite pomoćne materije, na koje uslovi čuvanja kao što su uslovi povećane ili snižene vlage različito utiču. Nekoliko studija je dokumentovalo da je razlika u pomoćnim sastojcima povezana sa gubitkom reakcije tokom lečenja generičkim formulacijama (80, 81). Zaključno, poželjno je dobro proceniti efekte generičkih formulacija tokom terapijskog tretmana i čuvanja leka što uspešnije kako bi novoformulisani generički lek mogao da zameni inovativni.

1.5. Značaj ispitivanja stabilnosti formulacije tableta

Stabilnost leka ukazuje na otpornost prema različitim hemijskim, fizičkim i mikrobiološkim uticajima, koje bi mogle da promene njegove početne karakteristike u toku transporta, čuvanja i/ili upotrebe. Faktori okoline kao što su temperatura, vlažnost i ultraljubičasto zračenje odgovorni su za procese degradacije leka (82). Pod studijom stabilnosti podrazumeva se serija testova vezana za stabilnost lekova u cilju definisanja njegovog roka trajanja i perioda korišćenja pod specifičnim uslovima pakovanja i čuvanja. FDA nema uspostavljen protokol za testiranje stabilnosti i preporučuje smernicu Q1A(R2). Internacionalna konferencija o harmonizaciji (ICH), u opšteprihvaćenoj smernici za testiranje stabilnosti novih supstanci i proizvoda za lekove (83) za procenu stabilnosti LS i preparata navodi studije roka trajanja, studije ubrzanog starenja i „stres“ studije stabilnosti (84).

1.5.1. Studije stabilnosti “u roku trajanja”

Ispitivanje “u roku trajanja” podrazumeva da se preparat koji se ispituje čuva pod normalnim uslovima skladištenja, na sobnoj temperaturi od $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ i pri relativnoj vlažnosti vazduha od $60\% \pm 5\%$. U određenim vremenskim intervalima se uzimaju uzorci za ispitivanje na određene fizičko-hemijske i mikrobiološke parametre (84). Ispitivanje “u uslovima skladištenja” u predviđenom roku trajanja predstavlja dug proces. Da bi se u kratkom vremenskom periodu došlo do podataka o stabilnosti i odredio rok trajanja, koriste se studije ubrzanog starenja. Kod ubrzanog testa starenja, faktor vreme, zamenjuje se faktorom povišena temperatura. Preparat se pored temperaturnih promena izlaže i uslovima povećane vlažnosti, a ako je potrebno i jakom izvoru svetlosti.

Studije forsirane degradacije se izvode sa ciljem definisanja suštinske stabilnosti aktivne supstance (čime se olakšava razvoj formulacije leka, proizvodnja i pakovanje), identifikacije potencijalnih degradacionih proizvoda i mogućih puteva degradacije leka, kao i razvoja i validacije metode za praćenje stabilnosti farmaceutske aktivne supstance ili farmaceutskog doziranog oblika. Pri tome se za ispitivanje koriste tzv. “komore za stabilnost” u kojima postoji mogućnost regulisanja i održavanja određene temperature i vlage, a u nekim modelima i svetlosnog zračenja ili zatvoreni sistemi u kojima se mogu postaviti traženi uslovi. Ispitivanja se kod studije ubrzanog starenja izvode u periodu od šest meseci na temperaturi od $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ i pri relativnoj vlažnosti vazduha od $75\% \pm 5\%$ (84).

1.5.2. Čuvanje lekova u kućnim uslovima i upotreba dozatora

Ekstremna stresna okruženja kojima lekovi mogu biti izloženi u toku čuvanja leka od strane pacijenta u različitim klimatskim sredinama, pokreću nastajanje značajnih promena u formulaciji koje mogu uticati na terapijski efekat (85). Iz navedenih razloga, potrebno je lekove čuvati u uslovima koji obezbeđuju njihovu stabilnost jer u suprotnom mogu da se izazovu različite promene, kao što su: smanjenje količine LS, promene biorasploživosti, formiranje toksičnih degradacionih produkata, promene na ambalaži, mikrobiološka kontaminacija, kao i promena izgleda. Čuvanje lekova u različitim klimatskim uslovima, često i bez primarne ambalaže, izdvojenim u dozatorima za nedeljnu ili mesečnu terapiju, uzrokuje izlaganje leka povećanoj ili sniženoj vlažnosti u odnosu na standardnu vlagu čime se stabilnost leka i sigurnost upotrebe istog dovodi u pitanje. Dokazano je da na stabilnost leka mogu da utiču udeo i izbor pomoćnih materija (85), pa je samim tim bitan pravi izbor i odnos svih sastojaka leka. Stabilnost lekova se obavezno prati za nove lekove, kao i pri uvođenju novog doziranog oblika, a obavezno je dodatno ispitivanje stabilnosti u slučajevima ako se promeni: mesto proizvodnje; mesto pakovanja; formulacija; tehnološki proces ili oprema za proizvodnju, veličina serije, primarno pakovanje, proizvođač aktivne supstance.

Bez obzira na stabilnost LS, uzrok nestabilnosti mogu biti pomoćne materije koje uzrokuju određene promene na gotovom farmaceutskom obliku. Ispitivanje ponašanja formulacija sa različitim odnosima pomoćnih materija pod uticajem spoljašnjih faktora kao što su različita temperatura i vlaga tokom čuvanja znatno doprinosi otkrivanju različitih interakcija između sastojaka smeše. Same pomoćne materije mogu biti pod uticajem hemijske, fizičke ili mikrobiološke nestabilnosti. Fizička nestabilnost uključuje faznu transformaciju pomoćnih materija, koja može biti uzrokovana polimorfnim promenama, hidratacijom i dehidracijom, taloženjem ili promenama amorfne ili kristalne prirode. Hemijska nestabilnost može nastati usled termolitičke, oksidativne ili fotolitičke razgradnje (86).

Zbog navedenog, studije forsirane degradacije potrebno je sprovesti i na farmaceutskom doziranom obliku. Stres uslovi koji se u tom slučaju preporučuju su delovanje temperature, vlažnosti i foto-degradacije u vremenu trajanja koje može biti i duplo duže od onog za farmaceutski aktivnu supstancu. Na taj način će se utvrditi i poreklo eventualnog degradacionog proizvoda, odnosno da li je on posledica nestabilnosti farmaceutski aktivne supstance, pomoćne materije ili se javlja kao posledica njihove interakcije. Da bi se testirala osetljivost tableta na vlagu, tablete se mogu analizirati u različitim uslovima relativne vlažnosti tokom određenog

vremenskog perioda (85). Kompatibilnost lekova i pomoćnih supstanci je bitan faktor u formulaciji proizvoda koji se često zanemaruje. Veoma često se nekompatibilnost odnosi na vlažnost prisutnu u jednoj ili više sastojaka. Studije kompatibilnosti lekova sa pomoćnim supstancama obično se obavljaju na visokoj temperaturi i vlažnosti i na mešavinama čistih lekova i pomoćnih supstanci u odnosima sličnim onim koji će se koristiti u finalnom obliku tabletiranja (87, 88).

2. Ciljevi i hipoteze

Ciljevi istraživanja su:

I. Izraditi smeše praškova (n=8) različitog sastava i udela pomoćnih materija (laktoze, mikrokristalna celuloze, natrijum-skrobglikolata, magnezijum-stearata) kao i odrediti uticaj sastava smeše praškova na sadržaj vlage i protočne karakteristike, kada su izložene povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj ($30\% \pm 5\%$) vlažnosti na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) primenom eksperimentalnog dizajna.

II. Izraditi tablete sa trenutnim oslobađanjem lamotrigina (n=8) različitog sastava i udela pomoćnih materija (laktoze, mikrokristalne celuloze, natrijum-skrobglikolata, magnezijum-stearata), kao i odrediti uticaj sastava pomoćnih materija na karakteristike tableta (raspadljivost, variranje mase, čvrstina, sadržaj vlage) i profil brzine oslobađanja lamotrigina, kada su izložene povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj vlažnosti ($30\% \pm 5\%$) na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) primenom eksperimentalnog dizajna.

III. Ispitati da li postoji razlika između originalne formulacije tableta lamotrigina sa trenutnim oslobađanjem (originalna formulacija) i odabranih generičkih formulacija (n=3) u pogledu karakteristika tableta (raspadljivost, čvrstine, sadržaja vlage i variranje mase) i profila brzine oslobađanja lamotrigina kada su izložene povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj vlažnosti ($30\% \pm 5\%$) na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

Hipoteze istraživanja su:

I. Izbor pomoćnih materija u praškovima (n=8), različitog sastava i udela pomoćnih materija (laktoze, mikrokristalna celuloze, natrijum-skrobglikolata, magnezijum-stearata) u značajnoj meri utiče na sadržaj vlage i protočnost, kada su izloženi povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj vlažnosti ($30\% \pm 5\%$) na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

II. Izbor pomoćnih materija u tabletama lamotrigina (n=8), različitog sastava i udela pomoćnih materija (laktoze, mikrokristalna celuloze, natrijum-skrobglikolata, magnezijum stearata) u značajnoj meri utiče na karakteristike tableta (raspadljivost, variranje mase, čvrstine, sadržaja vlage) i promenu profila brzine oslobađanja lamotrigina, kada su izložene povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj vlažnosti ($30\% \pm 5\%$) na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

III. Izbor pomoćnih materija u odabranim registrovanim formulacijama tableta sa trenutnim oslobađanjem (n=3+1) u značajnoj meri utiče na karakteristike tableta (raspadljivost, variranje mase, sadržaja vlage i čvrstine) i promenu profila brzine oslobađanja lamotrigina kada su izložene povišenoj ($75\% \pm 5\%$) i sniženoj vlažnosti ($30\% \pm 5\%$) na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

3. Materijali i metode

3.1. Materijali

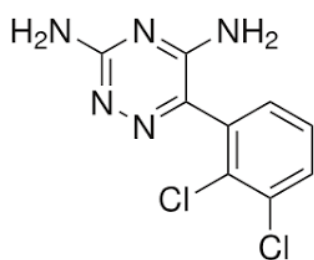
U radu je za izradu formulacija tableta korišćen lamotrigin [6-(2,3-dihlorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamin] (donacija Alkaloida, Severna Makedonija, Jubilan Generics Limited) kao farmaceutski aktivna supstanca. Pored aktivne farmaceutske supstance LMT za formulacije su upotrebljene i sledeće pomoćne materije:

- anhidrovana laktoza (Super Tab 21AN, Nemačka, donacija Galenike, Srbija);
- mirokristalna celuloza (Vivapur[®]101, Nemačka);
- magnezijum-stearat (Magnesium steart, Mosselman, Nemačka);
- natrijum-skrobglikolat (Primojel[®], donacija: Alkaloid, Severna Makedonija).

Medijumi za određivanje brzine rastvaranja/oslobađanja su pravljani prema zahtevima USP (57).

3.1.1. Lamotrigin

Prema Ph. Eur. 9 LMT je beo do bledo bež prašak koji je vrlo slabo rastvorljiv u vodi i slabo rastvorljiv u apsolutnom etanolu (54, 89). Pored monografije u Ph. Eur. 9, LMT ima monografiju u USP i Britanskoj farmakopeji. Hemijsko ime LMT-a je: [6- (2,3-dihlorofenil) -1,2,4-triazin-3,5-diamin], molekulske formule C₉H₇Cl₂N₅ (90). Veoma je slabo rastvorljiv u vodi (0,17 mg/ml na 25 °C i slabo rastvorljiv u 0,1 M HCl (4,1 mg/ml na 25°C) (91). LMT predstavlja lipofilnu bazu sa pKa = 5,7, dok je LogP (n-oktanol/voda) 1.497 (91).



a)

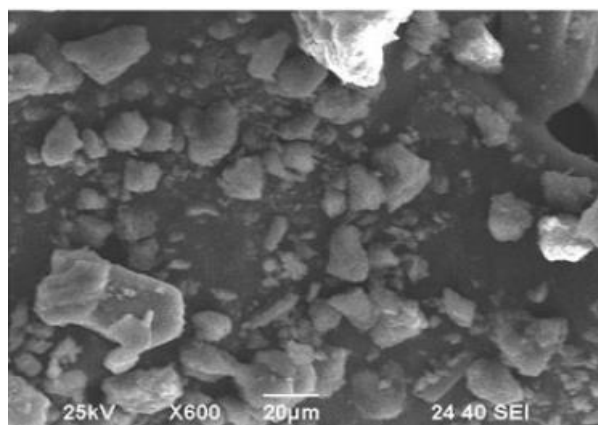


b)

Slika 3.1.1. a) Hemijska struktura LMT (90), b) izgled praška LMT

Preporučene početne doze za odrasle su od 12,5 do 25 mg/dan i povećavaju se postepeno (svake dve do četiri nedelje), sa dozama održavanja 100 do 400 mg/dan, dok stariji bolesnici

zahtevaju manje doze. Kod dece ekvivalentna doza je 0,15 mg/kg/dan, koja se treba postepeno povećavati do doze održavanja od oko 1 do 8 mg/kg/dan (92). Utvrđeno je da se rastvorljivost LMT u medijumu pH 1,2 kreće u opsegu 1,09-2,72 mg/ml i u medijumu pH 6,8 0,21-0,39 mg/ml na 37 °C. Biološka raspoloživost LMT je veća od 90% (93). LMT ima relativno male čestice, veličine oko 12-26 µm nepravilnog oblika, pokazuje dobre kompresibilne karakteristike i ima loše protočne karakteristike (Slika 3.1.2.) (94, 95).



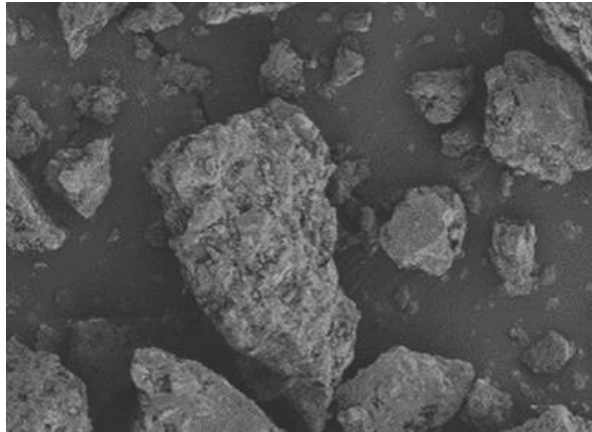
Slika 3.1.2. Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) LMT (94)

3.1.2. Laktoza

U monografiji laktoze (LAK) prema Ph. Eur. 9 čestice LAK su bele boje u obliku kristala ili praška, bez mirisa i malo slatkog ukusa. LAK ima dva anomera (α i β) koji se razlikuju samo u konfiguraciji hidroksilne grupe na anomernom hemiacetalnom ugljeniku.

Bezvodna LAK se često koristi kao sredstvo za dopunjavanje kod direktno kompresibilnih formulacija tableta. U zavisnosti od sadržaja amorfnе laktoze modifikuju se fizičke karakteristike (57). Danas se na tržištu nalaze različite vrste gotove laktoze koje imaju različite fizičke karakteristike kao što su raspodela veličine čestica i karakteristike protočnosti.

Anhidrovana LAK poseduje dobru kompaktilnost i daje tvrđe tablete u odnosu na ostale vrste laktoza. Relativno spora dezintegracija tableta koje sadrže bezvodnu laktozu je glavni nedostatak (38). Komercijalni proizvodi anhidrovane LAK se sastoje od aglomerata izuzetno finih kristala. Korišćena anhidrovana laktoza sa komercijalnim nazivom Super Tab 21AN sadrži 70–80% anhidrovane β -laktoze i 20–30% bezvodne α -laktoze, pri čemu ima dobru kompaktilnost pogodnu za direktnu kompresiju, što je prikladno za lekove osetljive na vlagu (96).

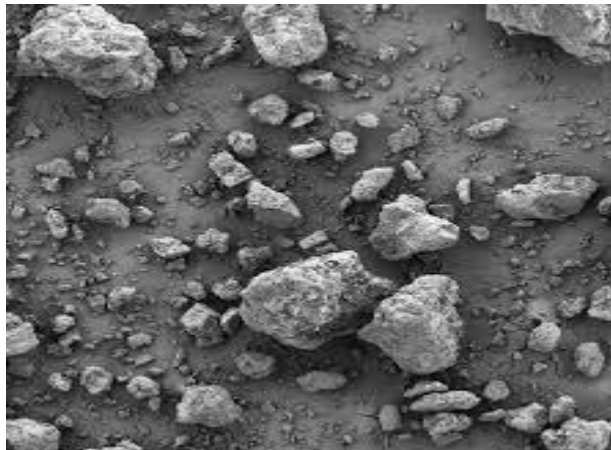


Slika 3.1.3. SEM izgled Super Tab 21AN (97)

Super Tab 21AN LAK ima 40–65% čestice veličine manje od 150 μm , a oko 20% čestica ima veličinu manju od 45 μm koji predstavljaju mikrokristalne agregate monohidrat laktoze (96) (slika 3.1.3.).

3.1.3. Mikrokristalna celuloza

MKC se generalno smatra pomoćnom materijom koja ima najbolja vezivna svojstva, zbog čega je značajno direktno kompresibilno sredstvo za dopunjavanje (15).



Slika 3.1.4. SEM izgled Vivapur 101 (97)

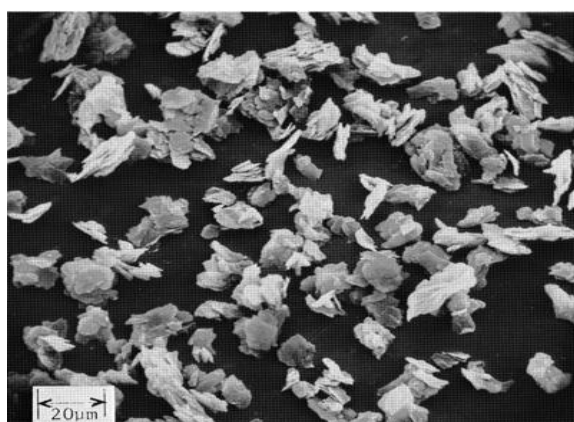
MKC se nalazi u skoro svim svetskim farmakopejama. Po Ph. Eur. 9 definiše se kao prečišćena, delimično depolimerizovana celuloza pripremljena tretiranjem mineralnim kiselinama na alfa-celulozu dobijenu od pulpe biljaka (54).

MKC (Vivapur 101) ima čestice uglavnom nepravilnog i štapićastog izgleda veličine 45-120 μm (slika 3.1.4.). Zbog veličine i oblika čestica očekivana je i dobra protočnost same praškaste

supstance. MKC ima veoma veliku poroznost koja je posledica morfologije čestica čiji je oblik i tekstura takva da omogućava nepravilno pozicioniranje čestica i pakovanje sa dosta praznog prostora između čestica.

3.1.4. Magnezijum-stearat

Prema Ph. Eur. 9, MgST je so stearinske kiseline i magnezijuma. MgST se obično pojavljuje kao beli prašak koji nije rastvorljiv u alkoholu i vodi (54). MgST ima veoma sitne čestice veličine 10-50 μm . Čestice su nepravilnog oblika što se može uočiti i na slici 3.1.5.



Slika 3.1.5. SEM izgled magnezijum-stearata (97)

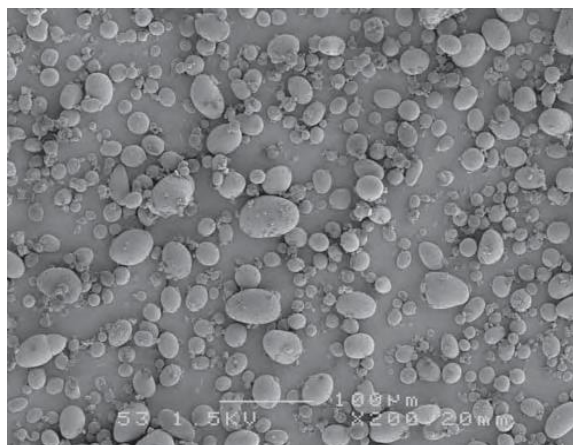
Ukoliko je veličina čestica manja specifična površina je veća i prašak ima bolji efekat lubrikanta, što je i uloga MgST u čvrstim farmaceutskim oblicima. Prašak je kohezivan jer su čestice sitne i zbog toga MgST uobičajeno pokazuje loše protočne karakteristike.

3.1.4. Natrijum-skrobglikolat

Natrijum-skrobglikolat (NaSG) je natrijumova so umreženog karboksimetilovanog skroba, koji se koristi kao superdezintegrator u farmaceutskim tabletama i kapsulama (98).

Svojstva dezintegracije NaSG mogu biti posledica supstituisanih polimera skroba, ali i drugih važnih svojstava praška, kao što su protok i kompaktilnost koje zavise od oblika, veličine i morfologije čestica. NaSG deluje kao superdezintegrator zbog brzog bubrenja kao i zbog adsorpcije veće količina vode zbog čega dolazi do brže dezintegracije (99).

Različite vrste NaSG-a su dostupne na tržištu i zavise od raspodele veličine čestica, udela natrijum-hlorida i pH vrednosti. Veličina čestica utiče i na funkcionalnost NaSG-a, pri čemu su veće čestice efikasnije (100). Sastoji se od ovalnih ili sfernih granula, prečnika 25-120 μm u kombinaciji sa manjim, takođe sfernim granulama dimenzije prečnika 10-35 μm (slika 3.1.6.).



Slika 3.1.6. SEM izgled Primojel (54)

3.1.5. Stabilnost lamotrigina

Do sada je za LMT dokazano da se degradira u alkalnoj sredini, dok povišena temperatura, vlaga, i svetlosti nemaju značajan uticaj na samu supstancu (101), ali mogu imati uticaj na kinetiku oslobađanja LMT iz tablete (npr. promenom otpornosti na lomljenje tableta ili uticajem na pomoćne materije i na dezintegraciju).

Predhodna istraživanja su pokazala da pomoćne materije i kontaktna ambalaža kod nekih lekovitih supstanci mogu imati uticaj na kinetiku i profil oslobađanja LS iz farmaceutsko-tehnoloških formulacija, dok za LMT ovakva istraživanja još nisu sprovedena. Takođe, druga istraživanja su pokazala da ukoliko pomoćne materije apsorbuju vlagu kod BSK klase II kojoj pripada LMT može doći do usporenja brzine rastvaranja/oslobađanja LS (102). Razlike u stabilnosti pod uticajem povišene temperature, vlage i ultraljubičastog zračenja često su povezane sa brzinom otpuštanja LS, a samim tim dolazi do varijacije u bioraspoloživosti. Iako generički lekovi prilikom registracije zadovoljavaju uslove stabilnosti u odnosu na referentni lek, često su te varijacije u odnosu na drugi generički lek veće od dozvoljenih što može biti značajno za njegovu efikasnost i bezbednost (82). Zbog terapijske relevantnosti LMT i njegove dokazane prednosti u odnosu na druge antiepileptike važno je razviti stabilne formulacije kroz

nova istraživanja sa ciljem da doprinosu vrednovanju kvaliteta farmaceutskih oblika koji sadrže ovu LS.

Na osnovu dosadašnjih studija u vezi sa ispitivanjem LMT može se zaključiti da LMT predstavlja nedovoljno istraženu LS, posebno u vezi sa formulisanjem farmaceutskog oblika i doziranja LMT i njegovim potencijalnim interakcijama sa pomoćnim materijama ili uticajem uslova čuvanja na promene u formulaciji koje utiču na brzinu rastvaranja/oslobađanja LS.

3.1.6. Disolucioni medijumi

Disolucioni medijumi su izrađeni prema propisima USP. Medijum pH 1,2 (hlorovodonična kiselina, 0,1 M) je pripremljen pomoću koncentrovane hlorovodonične kiseline (37%, PanReac, p.a., Španija) i kalijum-hlorida (Centrohem, p.a., Srbija). Medijum pH 6,8 (fosfatni pufer, 0,1M) je pravljen korišćenjem kalijum-dihidrogenfosfata (Lachner, p.a., Češka) i natrijum-hidroksida (PanReac, p.a. Španija). Natrijum-hlorid (JTBaker, p.a., SAD) i magnezijum-hlorid (JTBaker, p.a., SAD) korišćeni su za pravljenje rastvora za postavljanje uslova povišene i snižene vlage.

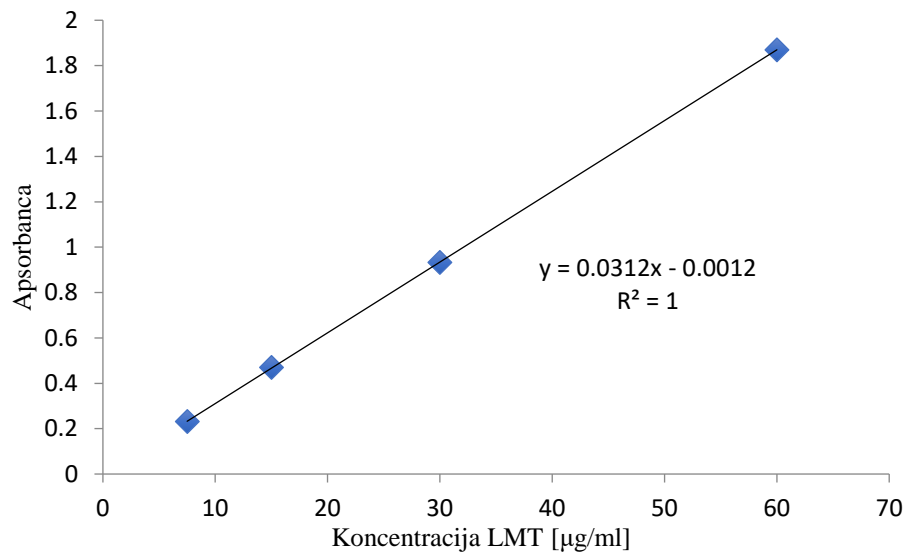
3.2. Primenjene metode

3.2.1. UV/VIS spektrofotometrija

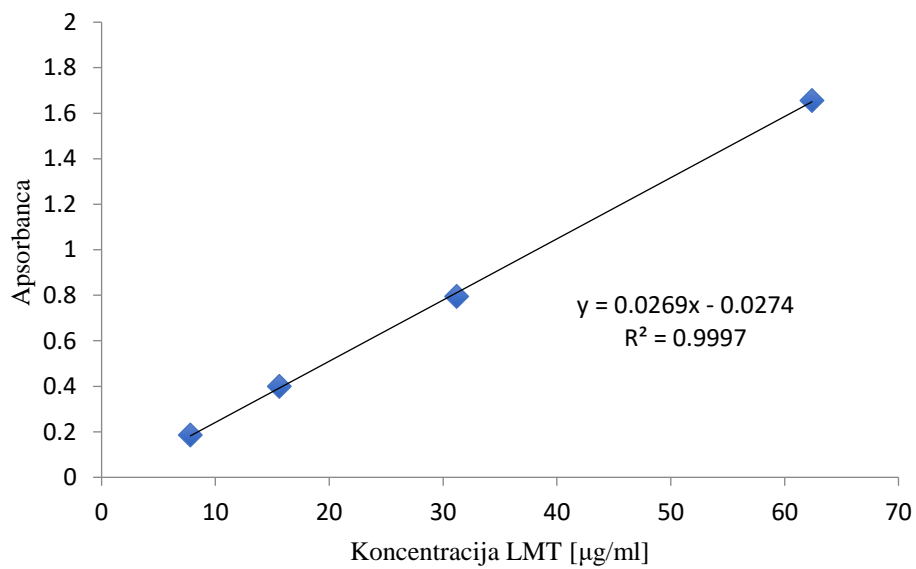
Sadržaj LMT u tabletama određeni je merenjem apsorbance UV/VIS spektrofotometrijskom metodom ranije publikovanom i validiranom (103, 104). Apsorbanca LMT merena je na talasnoj dužini od 267 nm u disolucionom medijumu pH vrednosti 1,2 (103) i 304 nm u disolucionom medijumu pH vrednosti 6,8 (104).

3.2.1.1. Kalibracija UV/VIS metode

Za kalibraciju uređaja pripremljen je primarni standardni rastvor LMT koncentracije 0,5 mg/ml iz koga su potom dobijeni sekundarni standardi. Pripremana su dva primarna rastvora u disolucionom medijumu pH 1,2 i pH 6,8. Razblaživanjem primarnih rastvora odgovarajućim disolucionim medijumom pravljeni su rastvori za kalibraciju tj. sekundarni standardni rastvori LMT. Kalibracione krive su bile linearne u datom opsegu u oba ispitana medijuma (Grafikon 3.2.1., a i b).



a)



b)

Grafikon 3.2.1. Kalibraciona kriva LMT u disolucionom medijumu a) pH vrednosti 1,2 i b) pH vrednosti 6,8

3.2.2. Postavljanje uslova povišene (75%) i snižene (30%) vlage

Svi uzorci tableta su izlagani uslovima povišene ($75\% \pm 5\%$) i snižene ($30\% \pm 5\%$) vlage, na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$). Uzorci tableta su izabrani u zavisnosti od formulacija. Uslovi povišene vlage su postignuti u zatvorenom sistemu (eksikatoru) pomoću zasićenog vodenog rastvora natrijum-hlorida (JTBaker, p.a.), dok su uslovi snižene vlage postignuti pomoću zasićenog vodenog rastvora magnezijum-hlorida na uslovima sobne temperature (25 °C) prema ranije publikovanoj metodi (105, 106). Uslovi u eksikatoru su praćeni primenom hidrometra sa termometrom (HTC288ATH).

3.2.3. Određivanje sadržaja vlage

Sadržaj vlage (gubitak sušenjem) određen je termogravimetrijski na temperaturi 105 °C sa po tri uzorka prema zahtevima Ph. Eur. 9 (54). Određivanje vlage sušenjem je rađeno u sušnici (Memmert, Nemačka). Merenje vlage je rađeno za masu za tabletiranje kao i za placebo formulacije i formulacije tableta sa LMT. Sadržaj vlage je određivana za sve uzorke pre i nakon izlaganja povišenim, odnosno sniženim uslovima vlage. Svaka tableta/formulacija tabletnog materijala je pojedinačno merena i potom prenetu u vegeglase osušene do konstantne mase i ohlađene u eksikatoru, koji su potom stavljeni u sušnicu da se suše na 105 °C . Nakon sušenja do konstantne mase (3 h) vegeglasi sa uzorkom su vađeni iz sušnice, a potom preneti u eksikator do hlađenja. Nakon hlađenja, merena je masa vegeglasa sa tabletom/tabletnim materijalom i izračunat je gubitak vlage sušenjem (54).

3.3. Eksperimentalni dizajn

Za procenu uticaja sastava ispitivanih formulacija korišćen je pun faktroski dizajn 2^3 gde su praćena tri faktora (vrsta sredstva za dopunjavanje, udeo sredstvo za dezintegraciju i udeo lubrikanta) na dva nivoa označena sa +1 i -1.

Matrica eksperimentalnog dizajna sa vrednostima ulaznih promenljivih prikazana je u tabeli 3.3.1., gde su predstavljeni nivoi -1 i +1. Za sredstvo za dopunjavanje nivoi su kategorični (-1 je anhidrovana laktoza, nivo +1 je mikrokristalna celuloza), dok za sredstvo za dezintegraciju (dezintegrator) koristi se NaSG, a lubrikant/sredstvo za klizanje MgST sa numeričkim nivoima (tabela 3.3.1).

Tabela 3.3.1. Matrica eksperimentalnog dizajna sa vrednostima ulaznih promenljivih

Oznaka faktora	Naziv promenljive	Nivo -1	Nivo +1
X1	Vrsta sredstva za dopunjavanje	Anhidrovana laktoza	Mikrokristalna celuloza
X2	Udeo sredstva za dezintegraciju	0,5%	4%
X3	Udeo lubrikanta	0,25%	5%

Eksperimentalni dizajn primenjen na tabletni materijal prati uticaj sastojaka formulacija na karakteristike protočnosti, kao i na sadržaj vlage u formulacijama pre tabletiranja. Kod tableta praćen je uticaj promenljivih faktora na otpornost na lomljenje tableta, frijabilnost i dezintegraciju, kao i sadržaj vlage i procenat oslobođenog LMT u disolucionim medijumima. Uticaj faktora je rađen kako za početne uslove, tako i za formulacije izložene uslovima povišene i snižene vlage.

U tabeli 3.3.2. je prikazana matrica eksperimenata za izabrani dizajn zajedno sa vrednostima izabranih nezavisno promenljivih. Na osnovu prikazane matrice izrađivano je osam formulacija tabletnih praškova sa LMT (T1-T8) i osam placebo formulacija (F1-F8), koje su komprimovane direktnom kompresijom.

Sastav svih fomulacija je predstavljen tabelama 3.3.2. i 3.3.3.

Tabela 3.3.2. Matrica za pun faktorijalni dizajn 2^3

Formulacija	X1	X2	X3
1	-1	-1	-1
2	-1	+1	+1
3	-1	-1	+1
4	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1
6	+1	+1	+1
7	+1	-1	+1
8	+1	+1	-1

Tabela 3.3.3. Sastav formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem LMT

Formulacije	LAK	MKC	MgST [%]	NaSG [%]	LMT [mg]
T1	<i>q.s.*</i>	/	0,25	0,5	25
T2	<i>q.s.</i>	/	5	4	25
T3	<i>q.s.</i>	/	5	0,5	25
T4	<i>q.s.</i>	/	0,25	4	25
T5	/	<i>q.s.</i>	0,25	0,5	25
T6	/	<i>q.s.</i>	5	4	25
T7	/	<i>q.s.</i>	5	0,5	25
T8	/	<i>q.s.</i>	0,25	4	25

**q.s.* od lat. *quantum satis* ili koliko treba

Tabletiranje je rađeno korišćenjem laboratorijske ekscenter prese, a korišćena je matrica prečnika 12 mm. U radu je izrađeno 16 formulacija tableta (8 placebo formulacije F1-F8, i 8 formulacija sa LMT T1-T8). Četiri formulacije koje sadrže LAK kao sredstvo za dopunjavanje imale su istu dubinu punjenja i položaj gornjeg klipa prilikom tabletiranja, dok je za preostale četiri formulacije koje su imale MKC, položaj klipa i punjenje matrice se menjao. Položaj klipova se morao uskladiti radi podešavanja pritiska kompresije da bi se dobile tablete odgovarajuće otpornosti na lomljenje.

Tabletni materijal pripreman je mešanjem u tarioniku sa pistilom. Sve komponente su prethodno prosejane na situ otvora 0,15 mm i odmeravane prema rastućim masama. Mešanje je izvedeno po principu izrade složenog praška, mešajući s desna u levo u trajanju od 10-15 min. MgST je dodat na kraju, gde je mešanje nakon dodatka MgST bilo 2 min.

3.4. Ispitivanje protočnosti i tabletabilnosti mase za tabletiranje

3.4.1. Ispitivanje nasipne i tapkane gustine

Za ispitivanje protočnosti mase za tabletiranje korišćene su metode određivanja nasipne i tapkane gustine i određivanje nasipnog ugla.

Nasipna i tapkana gustina uzoraka smeše materijala za tabletiranje ispitane su prema opisu ispitivanja iz USP (57) i Ph. Eur. 9 (54).

Nasipna gustina je određena tako što je 100 g (m) prethodno prosejanog praška (sito 0.15 mm) pažljivo preneto u graduisanu menzuru od 250 ml (sa podeocima očitavanja do 1 ml), do zapremine (V_0) a nasipna gustina (ρ_0) se računa jednačini:

$$\rho_0 = \frac{m}{V_0}$$

Postupak ispitivanja tapkane gustine sastoji se od horizontalnog podizanja menzure fiksirane na aparaturu na udaljenosti od 14 ± 2 mm od podloge, a zatim tapkanjem do podloge. Tapkanje se ponavlja 300 ± 15 puta. Tapkana gustina (ρ_t) se računa prema jednačini:

$$\rho_t = \frac{m}{V_t}$$

gde su: masa praška (m; g), zapremina nakon tapkanja V_t

Na osnovu vrednosti nasipne (V_0) i tapkane (V_t) zapremine računati su Karov indeks (Indeks kompresibilnosti, CI) i Hausnerov odnos (HR) prema jednačinama:

$$CI (\%) = 100 \times \frac{(V_0 - V_t)}{V_0}$$

$$HR = \frac{V_0}{V_t}$$

Svaki test je ponavljan tri puta.

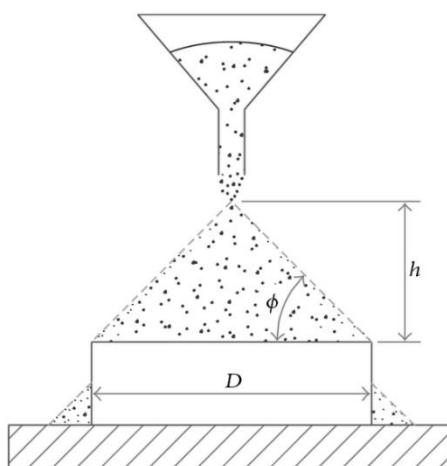
Kategorizacija protočnosti data je tabeli 3.4.1. preko skale protočnosti prema monografijom iz USP.

Tabela 3.4.1. Protočnost praška na osnovu vrednosti Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa (54)

Karov indeks	Protočnost praška	Hausnerov odnos
1-10%	Odlična	1,00-1,11
11-15%	Dobra	1,12-1,18
16-20%	Umerena	1,1 -1,25
21-25%	Prihvatljiva	1,26-1,34
26-31%	Loša	1,35-1,45
32-37%	Veoma loša	1,46-1,59
>38%	Izuzetno loša	>1,60

3.4.2. Ispitivanje nasipnog ugla

Nasipni ugao se merio prema propisom iz Ph. Eur. 9 (54) korišćenjem levka sa otvorom prečnika 20 mm čiji zid se nalazi pod uglom od 65° u odnosu na horizontalnu ravan. Levak se nalazio na visini od 3 cm iznad ravni dna, dok se prašak sipa kroz njega, kao što je pokazano na slici 3.4.1. Prečnik baze i visine kupaste gomile praška formirane na površini su računati na osnovu visine i širine kupaste gomile praška. Svaki test je ponavljan tri puta.



Slika 3.4.1. Šema merenja nasipnog ugla

3.4.3. Ispitivanje tabletabilnih karakteristika materijala za tabletiranje primenom multifunkcionalnog uređaja kompakcije

Za ispitivanje karakteristika mase za tabletiranje u toku kompresije korišćen je simulator kompresije (GTP-1, Gamlen® Tableting Ltd, Nottingham). Ispitivanje je ponovljeno tri puta. Za ispitivanje je odmereno 100 mg uzorka na analitičkoj vagi. Korišćena je sila pritiska od 250 i 500 kg. Brzina tabletiranja je bila 30 mm/min. Uređaj je beležio vrednosti promene opterećenja/sile (eng. *load*, kg) sa promenom položaja klipa (eng. *position*, mm) u toku kompresije.

Masa tableta je bila fiksna (0,1g) i korišćene su dve sile kompresije od 250 kg i 500 kg, pri čemu je komprimat MKC imao najveću otpornost na lomljenje prilikom primene obe sile kompresije.

U tabeli 3.4.2. su predstavljene vrednosti debljine, dijametra i otpornost na lomljenje komprimata sastojaka formulacije izrađenih Gamlen uređajem. Najveću debljinu pri sili kompresije od 250 kg pokazao je komprimat LAK, a najmanju komprimat LMT, međutim razlika nije bila statistički značajna. Pri sili od 500 kg, najveću debljinu je takođe imao komprimat LAK, dok je najmanja debljina bila zabeležena kod komprimata MKC. Dijametar komprimata MKC je bio statistički značajno različit u odnosu na ostala dva komprimata.

Tablela 3.4.2. Vrednosti debljine, dijametar i otpornost na lomljenje sastojaka tabletnih smeša dobijenih Gamlen uređajem pri sili kompresije od 250 kg i 500 kg

Karakteristike		SV±SD (250 kg)	SV±SD (500 kg)
LMT	Debljina [mm]	2,77±0,06	2,63±0,03
	Dijametar [mm]	5,96±0,02	5,95±0,07
	Otpornost na lomljenje [N]	15,67±2,08	24,67±1,15
MKC	Debljina [mm]	2,83±0,06	2,55±0,05
	Dijametar [mm]	5,96±0,03	5,87±0,05
	Otpornost na lomljenje [N]	130±5,19	212±13
LAK	Debljina [mm]	2,87±0,03	2,65±0,00
	Dijametar [mm]	5,97±0,02	5,93±0,06
	Otpornost na lomljenje [N]	20,33±1,53	37,33±5,77

Na osnovu profila sila kompresije položaja klipa dobijene su informacije o plastičnim i elastičnim osobinama mase za tabletiranje. Ukupan rad tokom kompresije (AUC_{ABC}) je računat

gde su: F_{\max} -maksimalna sila u toku izbacivanja tablete iz matrice, D -dijametar tablete, t -debljina tablete.

Stres u toku odvajanja (eng. *detachment stress*) je računat navedenom formulom.

$$\text{Stres odvajanja (Nxmm}^2\text{)} = \frac{4xF_{\max}}{d^2x\pi}$$

gde su: F_{\max} -maksimalna sila u toku odvajanja tablete sa donjeg klipa, d -poluprečnik tablete.

Tabletabilnost predstavlja funkcionalnu zavisnost između primenjenog pritiska i zatezne čvrstoće formiranih tableta. Kompresibilnost predstavlja meru sposobnosti čvrstog materijala da redukuje svoju zapreminu pod uticajem primenjenog mehaničkog pritiska, te se grafik kompresibilnosti dobija povezivanjem pritiska i poroznosti ili udela čvrste frakcije. Kompaktibilnost je sposobnost materijala da pod pritiskom pravi čvrste kompakte i predstavlja funkcionalnu zavisnost poroznosti ili udela čvrste faze i zatezne čvrstoće.

3.5. Ispitivanje karakteristika placebo tableta i tableta sa LMT

3.5.1. Ispitivanje brzine rastvaranja/oslobađanja lamotrigina iz tableta (Disolucioni test)

Brzina rastvaranja/oslobađanja LMT iz različitih formulacija ispitana je u aparaturi sa lopaticama prema Američkoj farmakopeji (57) pri brzini od 50 obrtaja u minuti. Brzina oslobađanja merena je korišćenjem aparature 2 (lopatice) na uređaju marke Erweka (model DT800, Nemačka).

Kao medijum korišćeni su rastvori dve pH vrednosti, izrađeni prema zahtevima USP, (57) rastvor hlorovodonične kiseline pH 1,2 i fosfatni pufer pH 6,8, pri temperaturi od $37 \pm 0,5$ °C. Korišćeno je 900 ml disolucionog medijuma. Za ispitivanje brzine rastvaranja korišćeno je 6 uzoraka tableta. Brzina rastvaranja LMT ispitana je tokom 30 minuta u medijumu pH 1,2 odnosno 60 minuta u medijumu pH 6,8. Koncentracije LMT u uzorcima merena je nakon 3, 10, 20 i 30 minuta za pH 1,2 odnosno 5, 10, 15, 20, 30 i 60 minuta za pH 6,8. Koncentracija LMT je određena UV-VIS metodom (Poglavlje 3.2.1.). Odmerilo se 1 ml disolucionog uzorka i prenesen je u normalni sud od 10 ml koji je dopunjen do crte medijumom pH 1,2 (rastvor hlorovodonične kiseline) odnosno fosfatnim puferom za medijum pH 6,8. Rastvori su preneti u kvarcnu kivetu i merena je apsorbanca na 267 nm (pH 1,2) i 304 nm (pH 6,8). Slepu probu je

činio čist disolucioni medijum, odnosno rastvor hlorovodonične kiseline pH 1,2 i fosfatni pufer pH 6,8.

3.5.2. Ispitivanje frijabilnosti

Ispitivanje frijabilnosti tableta je rađeno prema zahtevima Ph. Eur. 9 (54). Frijabilnost je određena na standardnom uređaju sa bubnjem (Erweka TA, Nemačka). Za merenje je korišćeno po 10 uzoraka tableta. Ispitivanje frijabilnosti tableta je izvedeno u bubnju koji rotira brzinom 25 ± 1 obr/min. Izmerena je ukupna masa tableta i zatim su tablete stavljane u bubanj. Tablete su rotirane 100 puta (4 min), nakon čega su izvađene iz bubnja, četkicom je skinut prah nastao prilikom rotacije i masa tableta je ponovo merena. Dozvoljeni gubitak mase uzorka tableta prema zahtevima Ph. Eur. 9 iznosi 1% (54).

3.5.3. Ispitivanje dezintegracije

Ispitivanje dezintegracije tableta je rađeno prema zahtevom Ph. Eur. 9 (54). Dezintegracija je merena primenom standardnog uređaja za određivanje dezintegracije (Erweka ZT54, Nemačka). Ispitivanje dezintegracije je rađeno sa šest uzoraka tableta. Tablete su pojedinačno postavljane u svaki cilindar i nosač sa cilindrima je uranjan u čašu sa medijumom. Pri ispitivanju kao medijum je korišćena destilovana voda koja je bila zagrejana na temperaturu $37 \pm 0,5$ °C. Dezintegracija tableta je vizuelno praćena i završetak ispitivanja je računat kao moment kada se poslednja tableta od 6 uzoraka raspadne (propadne kroz sito na dnu cilindra). Prema zahtevu Ph. Eur. 9 (54) neobložene tablete sa trenutnim oslobađanjem se trebaju raspasti za 15 minuta.

3.5.4. Ispitivanje vremena kvašenja

Ispitivanje vremena kvašenja nije farmakopejski parametar i radilo u skladu sa prethodno publikovanom radu (109). Ispitivanje vremena kvašenja je rađeno tako što se filter papir dva puta savijao i stavljao u petri posudu prečnika 5 cm koja je sadržala 5 ml vode sa par kapi rastvora Sudana III. Uzorci su stavljani na filter-papir. Vreme potrebno da površina tablete postane crvena zabeleženo je kao vreme kvašenja. Test je ponovljen tri puta.

3.5.5. Ispitivanje otpornosti tableta na lomljenje – mehanička čvrstoća

Otpornost tableta na lomljenje tj. mehanička čvrstoća tableta je ispitivana dijametarskom kompresijom (Erweka TBH 28, Nemačka) prema zahtevima Ph. Eur.9 (54). Merenje je rađeno sa po deset uzoraka. Tableta je stavljena u ležište između dva metalna dela i na nju je dijametralno primenjen pritisak koji je u jednom trenutku lomio tabletu. Rezultati merenja se izražavaju kao srednja vrednost svih izmerenih sila potrebnih za lomljenje tableta. Svi rezultati su se izražavali u njutnima (N).

3.5.6. Ujednačenost sadržaja lamotrigina

Ispitivanje ujednačenosti sadržaja LMT je rađeno prema zahtevima Ph. Eur. 9 (54). Pojedinačno je sprašeno 10 uzoraka tableta i preneseno u normalne odmerne sudove od 100 ml, potom je do crte dodavan medijum pH 1,2 (jer je u njemu LMT najbolje rastvorljiv). Odmerni sudovi su stavljeni u ultrazvučno kupatilo 15 min (Clifton, Velika Britanija). Rastvor je potom filtriran kroz membranski filter (Agilent technology, 0,45 μm). Od svakog filtriranog 1 ml rastvora je prenesen u osmerni sud od 10 ml, potom je dopunjen do crte. Apsorbanca je merena na talasnoj dužini od 267 nm UV/VIS spektrofotometrijskom metodom (opisano u Poglavlju 3.2.1.) Prema zahtevima sadržaj LS može da varira u rasponu od 85 do 115% od prosečne vrednosti sadržaja (54).

3.5.7. Variranje mase

Variranje mase je rađeno tako što je pojedinačno odmereno 20 slučajno izabranih tableta čija masa je poređena sa izračunatom prosečnom masom tableta. Ispitivanje je izvedeno prema Ph. Eur. 9 (54). Masa svih izrađenih tableta je bila preko 300 mg, pri čemu su tablete sa LAK imale veću masu zbog veće gustine. Prema zahtevima farmakopeje, za tablete preko 250 mg mase dozvoljeno je da masa dve tablete odstupa više od $\pm 5\%$ u odnosu na srednju masu, a nijedna masa ne sme da odstupa više od $\pm 10\%$ u odnosu na srednju masu.

3.5.8. Ispitivanje variranja debljine i dijametra tablete

Merenje se radi pomoću nonijusa, tako što se tableta postavi između dva kraka uređaja i očita se vrednost u mm. Dijametar tableta je izražen u mm i iskazan kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD), dok je variranje dijametra iskazano u % u odnosu na srednju vrednost. Ispitivanje variranja dijametra tablete ne nalazi se u Ph. Eur. 9, već je ispitivanje urađeno prema Britanskom farmakopejom (110). Tablete dijametra do 12,5 mm ne bi smele imati variranje veće od 5%, dok tablete dijametra većeg od 12,5 mm ne bi smele imati variranje veće od 3%. Za razliku od ispitivanja dijametra, ispitivanje variranja debljine nije farmakopejska metoda, ali u praksi se koristi dozvoljeno variranje do 5%.

3.6. Određivanje rastvorljivosti lamotrigina

Rastvorljivost LMT je određena u vodenom medijumu pri fiziološkoj pH vrednosti (1,2; 4,5; 6,8; 7,4). Određivanje je rađeno nakon 1h i nakon 24 h. Odmereno je 100 mg LMT i dodato u 10 ml medijuma. Uzorci su mešani na vodenom kupatilu magnetom mešalicom 1 h, a potom je merena apsorbanca. Uzorci koji su bili predviđeni za određivanje rastvorljivosti nakon 24 h su mešani na vodenom kupatilu magnetom mešalicom 6h na 37 °C, zatim su 12 h inkubirani u pećnici na 37 °C, potom su uzorci opet mešani 6h na vodenom kupatilu na temperaturi 37 °C i merene su apsorbanca na 267 nm za pH 1,2, 279 nm za pH 4,5, 304 nm za pH 6,8 i 362 nm na pH 7,4.

3.7. Određivanje particionog i distribucionog koeficijenta lamotrigina

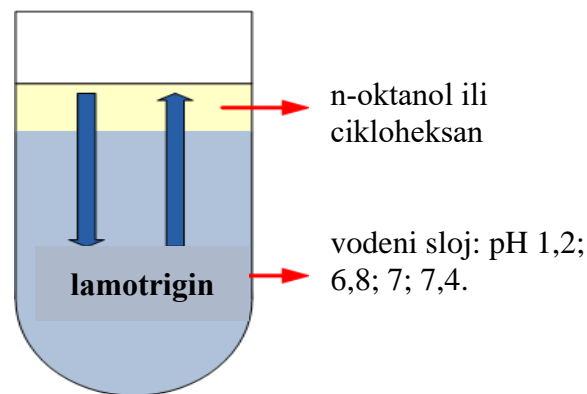
Particioni i distribicioni koeficijent kao mera lipofilnosti, trenutno se najviše koriste za predviđanje prolaska leka kroz biološke membrane. Na osnovu eksperimentalno određenih i teorijski izračunatih vrednosti particionog i distribucionog koeficijenta predviđa se apsorpcija ispitivanih lekovitih supstanci. Ukoliko je vrednost particionog koeficijenta (LogP) = $2 \pm 0,7$ predviđa se optimalna penetracija u CNS. Optimalna oralna apsorpcija za LogP bi iznosila oko 1,8, dok bi kod intestinalne i apsorpcija u debelom crevu bile poželjne niže vrednosti (oko 1,3).

Radi potpunijeg tumačenja rezultata brzine rastvaranja LMT, a i usled neusaglašenih literaturnih podataka vezanih za vrednosti particionog koeficijenta određeni su particioni i

distribucionni koeficijenti u fiziološkom rasponu pH vrednosti (1,2-7,4). Određivanje particionog, odnosno distribucionog koeficijenta je urađeno metodom mućkanja (eng. *Flask shake*), pri čemu je odmereno 1 ml n-oktanola i 5 ml vodene faze.

Vodenu fazu činili su vodeni medijumi: pH 1,2 (podešeno sa koncentrovanom HCl), pH 4,5 (acetatni pufer), pH 6,8 (fosfatni pufer), pH 7 (destilovana voda) i pH 7,4 (fosfatni pufer). Puferi su napravljeni prema propisu USP (54). Jonska jačina u svim rastvorima, osim u destilovanoj vodi je podešena dodatkom 0,15 mol/l natrijum-hlorida (NaCl).

Sve kombinacije n-oktanola i vodene faze (slika 3.7.1.) su ponovljene tri puta. Pre dodavanja organske faze u vodenoj fazi je rastvaran LMT kako bi se napravila koncentracija od 10 µg/ml odakle je zatim uzeto 500 µl za UV analizu radi određivanja početne koncentracije (C_0). Epruvete su mešane ručno, pomeranjem za 180 ° na jednu pa na drugu stranu oko 1 h.



Slika 3.7.1. Određivanje particionog koeficijenta

Nakon toga 500 µl donjeg vodenog sloja za određivanje koncentracija LMT nakon 1 sata (C_1). Takođe je određena koncentracija u vodenom sloju nakon 24 h (C_{24}) da bi se utvrdilo da li postoji razlika u određivanju particionog i distribucionog koeficijenta nakon 1 h i nakon 24 h. Navedeni postupak i vremenski okvir je u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse (GMP) (111-113).

Particioni koeficijent je izračunat pomoću formule:

$$P_{\text{n-oktanol/voda}} = \frac{C_{\text{oktanol}}}{C_{\text{voda}}}$$

Gde je: C_{oktanol} - koncentracija (nejonizovanog) molekula u oktanolu, C_{voda} - koncentracija nejonizovanog molekula u vodenom sloju i P - particioni koeficijent. Formula za izračunavanje particionog koeficijenta u destilovanoj vodi na pH 7 treba da ima sledeći oblik:

$$\log P_{n\text{-oktanol/voda}} = \log \frac{C_n - \text{oktanol}}{(1 - \alpha) \times C_{\text{voda}}}$$

Ukoliko se particija ispituje u sistemu gde vodeni sloj sadrži pufer i uzima se u obzir disocijacija slabih kiselina i baza tada se određuje koeficijent distribucije (logD), što je slučaj kod LMT. Uobičajeno se logD određuje u fiziološkom rasponu pH (pH 1,20-7,4). Ovaj sistem daje dobre informacije o mogućnosti resorpcije iz GIT-a.

Pošto nije merena koncentracija direktno u n-oktanolu već samo u vodenom sloju, koncentracija u organskom sloju je računata kao smanjenje koncentracije vodenog sloja uzimajući u obzir razliku u zapremini, gde je C_0 koncentracija pre mešanja faza, a C_1 je koncentracija 1 h nakon particije odnosno C_{24} 24 h nakon mešanja faza. Koeficijent distribucije računat je prema navedenoj jednačini.

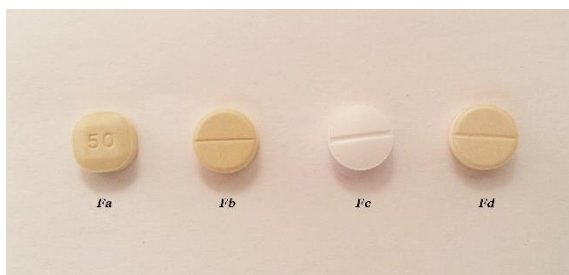
$$\log D_{n\text{-oktanol/voda}} = \log \frac{C_{n \text{ oktanol}}}{(C_{\text{jonizovan}} + C_{\text{nejonizovan}})}$$

3.8. Sastav gotovih formulacija tableta lamotrigina

LMT u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem se u Srbiji nalazi se na tržištu u jačinama od 25, 50 i 100 mg pod zaštićenim imenima Lamal[®], Lamect[®], Lamictal[®], Lamotrix[®], Lamox[®], Solaban[®].

U drugom delu rada su korišćene četiri formulacije tableta sa trenutnim oslobađanjem, zastupljene na tržištu Srbije, koje sadrže 50 mg LMT. Formulacija Fa je originalna, dok su formulacije Fb, Fc i Fd generičke formulacije (tabela 3.8.1.). Za kalibraciju je korišćena čista supstanca LMT (donacija Alkaloida, Jubilant Generics Limited, 99,9% čistoća, Severna kalibija). Medijumi za određivanje brzine rastvaranja su pravljani prema zahtevima USP (57).

Tablete formulacije Fa su blede-žučkaste boje, oblika zaobljenog četvorougla sa više faseta sa utisnutim oznakama na obe strane. Formulacija Fb ima tablete svetlo-žute boje koje su ravne površine i okrugle, sa podeonom crtom na jednoj strani. Tablete formulacije Fc su bele, okrugle i bikonveksne, sa podeonom crtom na jednoj strani. Tablete formulacije Fd najbližije su formulaciji Fb, jer su ravne i okrugle, svetlo-smeđe boje sa podeonom crtom na jednoj strani (slika 3.8.1.).



Slika 3.8.1. Izgled gotovih tableta

Sastav pomoćnih materija ispitivanih formulacija dat je u tabeli 3.8.1. Svaki dozirani oblik je sadržao 50 mg LMT, kao lekovite supstance.

Tabela 3.8.1. Sastav gotovih formulacija LMT tableta sa trenutnim oslobađanjem

Uzorci	Pomoćne materije			
	Sredstvo za dopunjavanje	Sredstvo za dezintegraciju	Lubrikant	Ostalo
Formulacija Fa Lamictal® GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A	laktoza monohidrat; mikrokristalna celuloza	natrijum-skrobglikolat vrsta A	magnezijum-stearat	povidon; gvožđe(III)-oksid žuti (E172)
Formulacija Fb Arvind® Farmavita Sarajevo	laktoza hidrat, mikrokristalna celuloza	natrijum-skrobglikolat vrsta A	magnezijum-stearat	povidon; silicijum-dioksid; talk
Formulacija Fc Lamal® Alkaloid d.o.o.	kalcijum-karbonat, aluminijum-magnezijum silikat, mikrokristalna celuloza	natrijum-skrobglikolat	magnezijum-stearat	povidon, koloidni bezvodni silicijum-dioksid, saharin-natrijum, aroma crne ribizle
Formulacija Fd Lamotral® Galenika a.d.	laktoza monohidrat; mikrokristalna celuloza;	natrijum-skrobglikolat vrsta A	magnezijum-stearat	povidon; gvožđe(III)-oksid žuti (E172)

3.9. Obrada i prikaz podataka

U obradi rezultata korišćena je deskriptivna statistika: određivanje srednje vrednosti, standardne devijacije i koeficijenta varijacije. Proračuni su urađeni pomoću softverskog paketa *Microsoft Excel for Windows*, 2016. Statistički testovi izvedeni su korićenjem SPSS® programa.

Razlike su smatrane značajnim za vrednost $p < 0,05$. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna devijacija i prikazani su tabelarno i grafički.

Disolucioni profili su poređeni korišćenjem model nezavisne metode (faktor sličnosti i faktor razlike) i statističke metode (ANOVA test i T-test parova). Kinetički parametri rastvaranja/oslobađanja LMT su dobijeni matematičkom obradom podataka uz pomoć softvera *DDSolver* koristeći različite modele rastvaranja/oslobađanja. Prema smernicama FDA za poređenje disolucionih profila tableta sa trenutnim oslobađanjem preporučuje se korišćenje faktora razlike f_1 (jednačina 15) i faktora sličnosti f_2 (jednačina 16) (114). Ukoliko je vrednost $0 < f_1 < 15$, a vrednost $50 < f_2 < 100$, poređeni profili se mogu smatrati sličnim.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \left(\left[1 + \frac{1}{n} \sum_{n=1}^t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right)$$

U navedenim jednačinama i i n predstavlja broj uzoraka (u ovom istraživanju $n=6$), a vrednosti R_t i T_t su procenti oslobođene lekovite supstance u različitim vremenskim intervalima. Kao referentni profil (R) korišćene su sve formulacije, jer je urađeno međusobno poređenje svih profila.

Za ispitivanje normalnosti raspodele korišćen je Šapiro-Vilk test. Ukoliko je p -vrednost testa bila manja od praga značajnosti p (0,05), tada se smatralo da naši podaci ne odgovaraju normalnoj raspodeli. U suprotnom, ukoliko je p -vrednost testa veća od praga značajnosti p , podaci odgovaraju normalnoj raspodeli. Grafički metod se sastoji od konstruisanja grafika polunormalne raspodele. U ovom grafiku, neznačajni efekti se nalaze na pravoj liniji i prolaze kroz nulu, dok značajni odstupaju od prave. Interaktivni statistički model prvog reda, kao i grafik, generiše se automatski pri čemu je X1–A, X2 –B i X3–C. Procene uticaja određenih efekata na protočnost formulacija je predstavljena Pareto dijagramom. Svaka vrednost veća od t kritično ukazuje na značajnost efekta i obrnuto, vrednosti manje od t kritično pokazuje da efekat faktora nije značajan.

4. Rezultati

4.1. Karakteristike materijala za tabletiranje

Ukupno je ispitano 16 formulacija koji su podeljene u dve grupe:

- placebo materijal za tabletiranje;
- materijal za tabletiranje koji sadrži LMT kao LS.

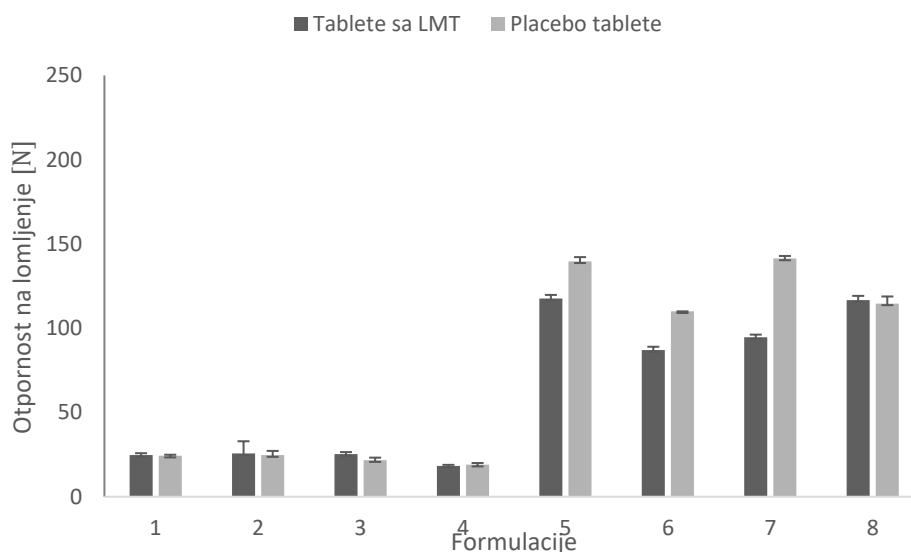
4.1.1. Tabletabilnost materijala za tabletiranje određena multifunkcionalnim uređajem kompakcije

Primenom multifunkcionalnog uređaja kompakcije sakupljeni su podaci koji se koriste za predviđanje tabletabilnih karakteristika materijala. Ovi rezultati su od značaja za kompletnu analizu karakteristika formulacija kao i procenu uticaja sastava formulacije na tabletabilnost i karakteristike tableta koje utiču na brzinu osobađanja/rastvaranja LMT iz formulacije tableta.

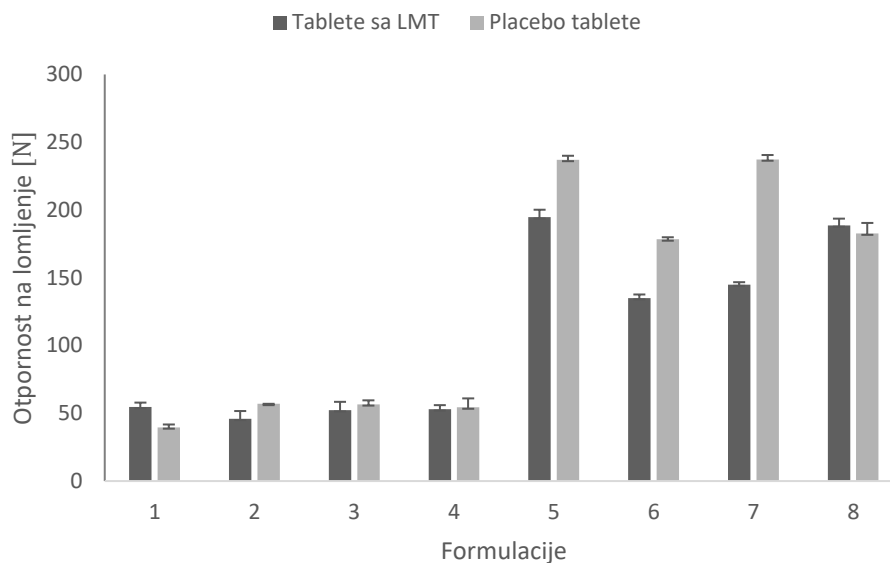
Podaci su sakupljeni za placebo materijal za tabletiranje i tabletni materijal koji sadrži LMT u cilju dobijanja informacije da li LMT utiče na tabletabilnost materijala. Prilikom analize uticaja LMT na tabletabilnost postoji ograničenje jer nije urađeno testiranja praga perkolacije, tj. određivanje minimalne količine LMT koja ne utiče na tabletabilnost mase za tabletiranje.

Komprimat čiste LAK je imao oko šest puta manju otpornosti na lomljenje, a komprimat LMT supstance oko osam puta manju u odnosu na komprimat MKC. Dakle najmanja upotrebljena sila prilikom loma je bila kod LMT komprimata.

Otpornost na lomljenje formulacija placebo tableta i tableta sa LMT je prikazana grafikonom 4.1.1.



a)



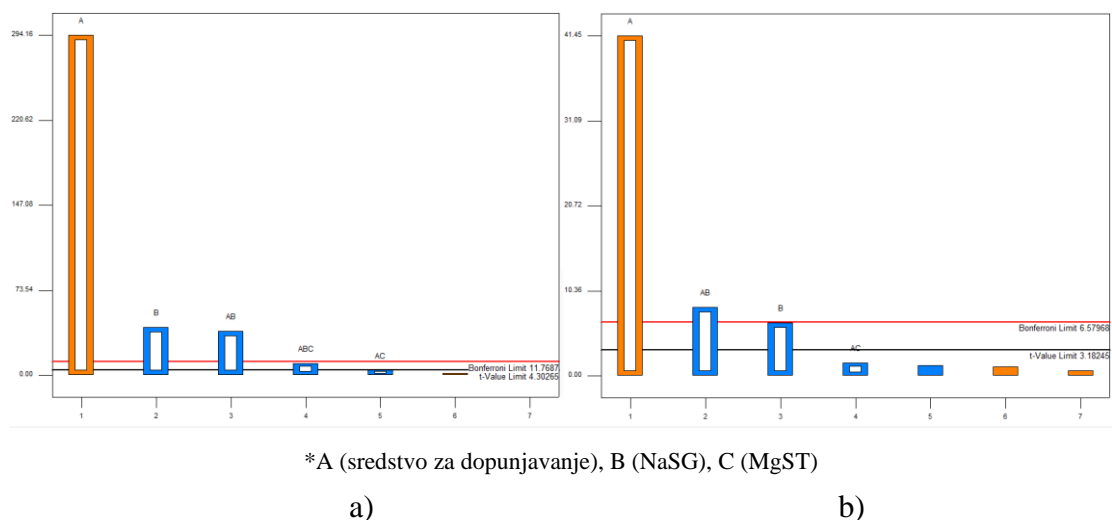
b)

Grafikon 4.1.1. Otpornost na lomljenje placebo i LMT tableta izrađenih Gamlen uređajem silom kompresije od a) 250 kg i b) 500 kg

Otpornost na lomljenje tableta sa MKC kao sredstvom za dopunjavanje bila je skoro šest puta veća u odnosu na otpornost tableta kojima je kao sredstvo za dopunjavanje korišćena LAK. Najveću otpornosti na lomljenje su pokazale formulacije F5 i F7 koje su sadržale manji nivo NaSG.

Posmatrajući povećanje otpornosti na lomljenje kod placebo tableta prilikom upotrebe sile kompresije od 500 kg u odnosu na silu kompresije od 250 kg uočava se da veći procenat povećanja otpornosti na lomljenje pri upotrebi jače sile kompresije pokazuju formulacije sa LAK (grafikon 4.1.2.). U formulacijama sa MKC, sa povećanjem udela NaSG došlo je do smanjenja otpornosti na lomljenje tableta, dok MgST nije imao značajan uticaj. Kod formulacija sa LAK jedino statistički značajno odstupanje pri sili kompresije od 250 kg ima formulacija F4, kod koje je najmanja vrednost otpornosti na lomljenje, a istovremeno ima viši udeo NaSG i niži MgST. Pri sili kompresije od 500 kg najnižu otpornost na lomljenje pokazuje formulacija F1 kod koje je udeo MgST i NaSG na najnižem udelu. Najveće povećanje otpornosti na lomljenje uočeno je kod formulacije F4 koja ima viši udeo NaSG, a manji MgST u odnosu na ostale formulacije. Placebo tablete sa MKC sa povećanjem sile kompresije nisu imale statistički značajno povećanje. Jedino povećanje koje je odstupalo od ostalih formulacija sa MKC imala je formulacija F7 sa višim udelom MgST.

Analizom uticaja faktora na otpornost na lomljenje pomoću *Design-Expert* softvera dobijaju se Pareto dijagrami (grafikon 4.1.2.). Prilikom tabletiranja silom kompresije od 250 kg, pored uticaja sredstva za dopunjavanje, statistički značajan uticaj prikazuje NaSG (faktor B), interakcija sredstva za dopunjavanje i NaSG (AB), kao interakcija sve tri pomoćne materije (ABC). Prilikom tabletiranja silom kompresije od 500 kg, interakcija NaSG i sredstva za dopunjavanje postaje izraženije, ali se interakcija sva tri faktora smanjuju, zbog čega postaje statistički neznačajna.



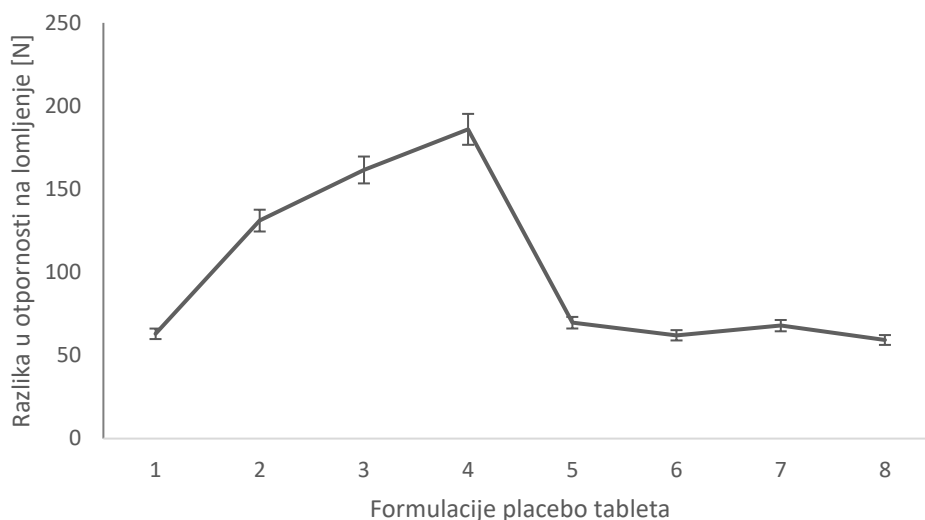
Grafikon 4.1.2. Uticaj sastojaka placebo formulacija na otpornosti na lomljenje pri sili kompresije od a) 250 kg i b) 500 kg prikazanih Pareto dijagramima

Dodavanjem LS LMT u placebo tabletnu masu koja se komprimovala Gamlen uređajem došlo je do statistički značajnog smanjenja otpornosti na lomljenje tableta kod formulacija u kojima je korišćena MKC kao sredstvo za dopunjavanje. Jedino odstupanje je pokazala formulacija T8, kod koje nije bilo statistički značajne promene u ovom parametru pre i nakon dodatka LMT u tabletnu masu (grafikon 4.1.1.).

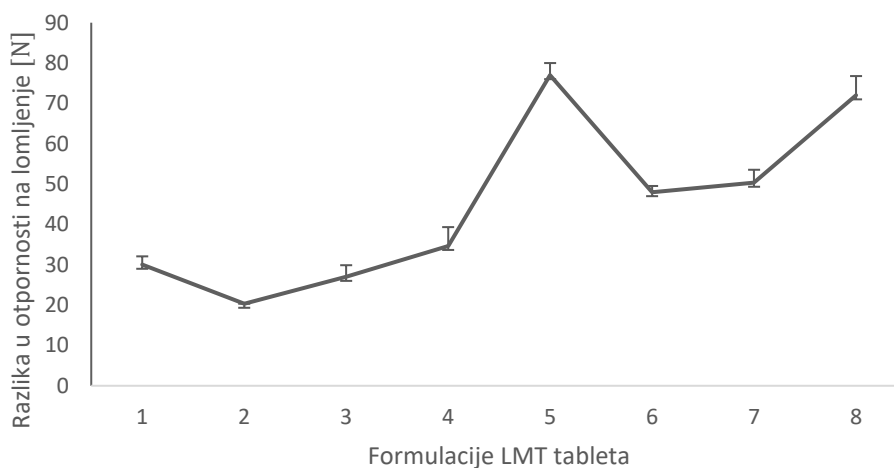
Kod formulacija sa LAK nije bilo značajnih promena u otpornosti na lomljenje nakon dodatka LMT, jedino statistički značajno odstupanje je pokazala formulacija T3 kod koje se povećala otpornosti na lomljenje nakon dodatka LMT. Između placebo formulacija sa MKC (F5-F8) nije bilo statistički značajnih razlika u povećanju otpornosti na lomljenje. Nakon dodatka LMT u iste formulacije uočene su statistički značajne razlike kod merenog parametra u odnosu na placebo formulacije.

Sve formulacije su tabletirane silom kompresije od 250 kg i od 500 kg da bi se uočila promena karakteristika formulacija prilikom primene veće sile kompresije. Statistički značajna razlika je uočena u povećanju otpornosti na lomljenje prilikom primene veće sile kompresije

(500 kg) u odnosu na manju (250 kg) između placebo formulacija i formulacija sa LMT (grafikon 4.1.3.).



a)



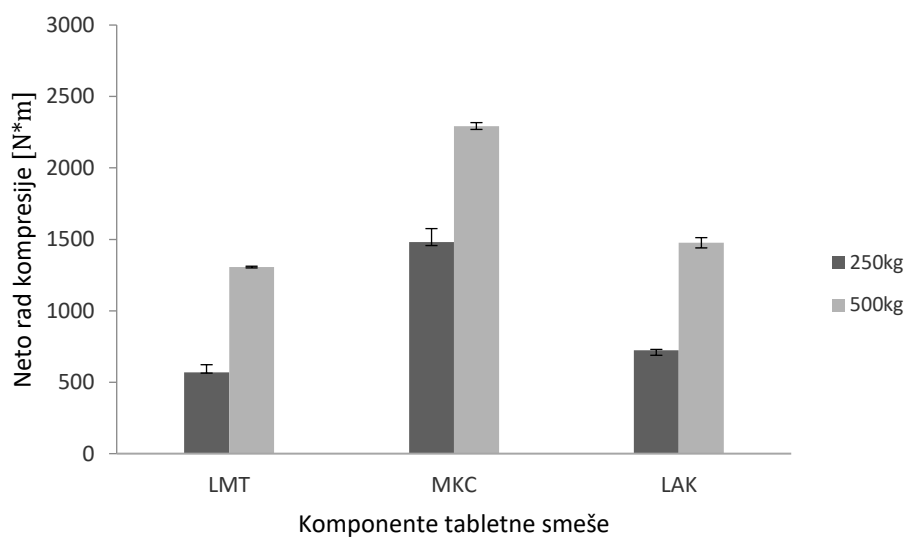
b)

Grafikon 4.1.3. Variranje otpornosti na lomljenje kod a) placebo formulacija, b) formulacija sa LMT pri sili kompresije od 500 kg u odnosu na silu kompresije od 250 kg

Formulacije T5 i T8 su imale značajan porast otpornosti na lomljenje nakon povećanje sile kompresije na 500 kg. Na osnovu sastava uviđa se da su to formulacije u kojima se MgST nalazi u nižem udelu.

Neto rad kompresije prilikom primene obe sile kompresije (250 kg i 500 kg) je bio najveći kod komprimata sa MKC. Posmatrajući vrednosti neto rada kompresije potrebnog za kompresiju MKC i LAK, uočavaju se skoro dvostruko veće vrednosti kod MKC nego kod LAK

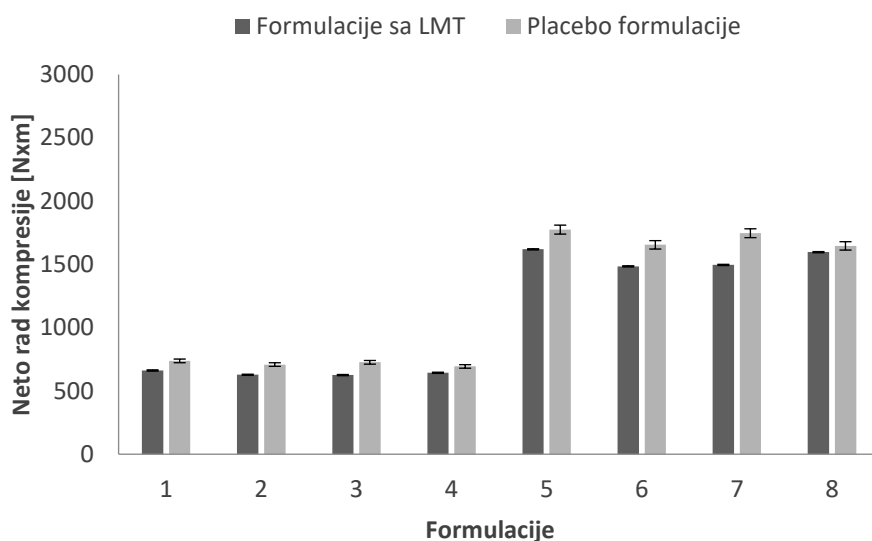
(grafikon 4.1.4.). Neto rad prilikom kompresije komprimata LMT je statistički značajno niži od komprimata LAK i MKC pri sili kompresije od 250 kg, dok je pri sili od 500 kg statistički značajno niži samo od komprimata MKC.



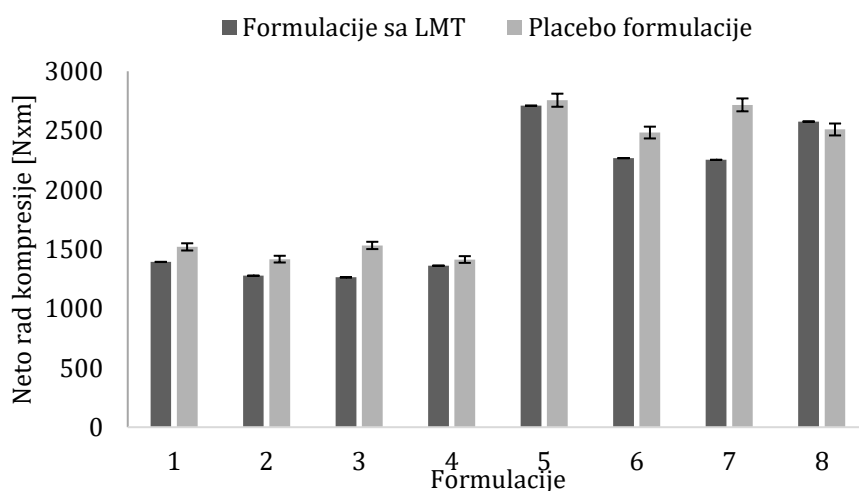
Grafikon 4.1.4. Neto rad kompresije pri sili kompresije od 250 kg i 500 kg za LMT, MKC i LAK

Neto rad kompresije za izradu formulacija tableta sa LAK je skoro trostruko veći u odnosu na neto rad kompresije tableta sa MKC (grafikon 4.1.5.). Formulacije 1 i 5 u kojima je minimalan udeo i MgST i NaSG pokazivale su u svojoj grupi najveći neto rad kompresije.

Poređenjem utrošenog neto rada kompresije pri izradi placebo formulacija i formulacija sa LMT uočena je statistički značajna razlika (grafikon 4.1.5.). Najveću razliku su pokazale formulacije 7, gde se razlika povećala sa povećanjem sile kompresije. Dodatak LMT u formulaciju uzrokovao je smanjenje neto rada kompresije. Jedino odstupanje su pokazale formulacije F8 i T8 i to pri sili kompresije od 500 kg. Formulacija T8 imala je statistički značajno manji neto rad kompresije u odnosu na formulaciju F8. Dodatak većeg udela NaSG utiče na smanjenje merenog parametra. LMT pokazuje nisku vrednost neto rada kompresije (grafikon 4.1.4.) u odnosu na komprimata MKC i LAK.



a)

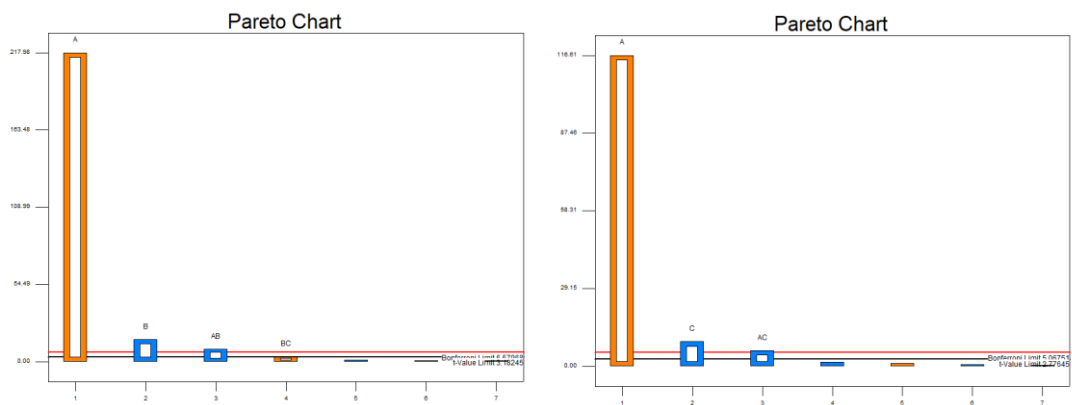


b)

Grafikon 4.1.5. Neto rad kompresije pri sili kompresije od a) 250 kg i b) 500 kg

Poređenjem neto rada kompresije pri upotrebi sila kompresije od 250 kg i 500 kg, došlo je do ravnomernog porasta kod placebo formulacija i formulacija sa LMT. Kod formulacija T4 i F4 nema statistički značajne razlike između izmerenih vrednosti prilikom kompresije tableta.

Uticaj sastojaka smeše pri sili kompresije od 250 kg i 500 kg nije pokazivao značajnu razliku na neto rad kompresije. Statistički značajan uticaj sastojaka na neto rad kompresije se razlikuje između placebo formulacija i formulacija sa LMT (grafikon 4.1.6.).



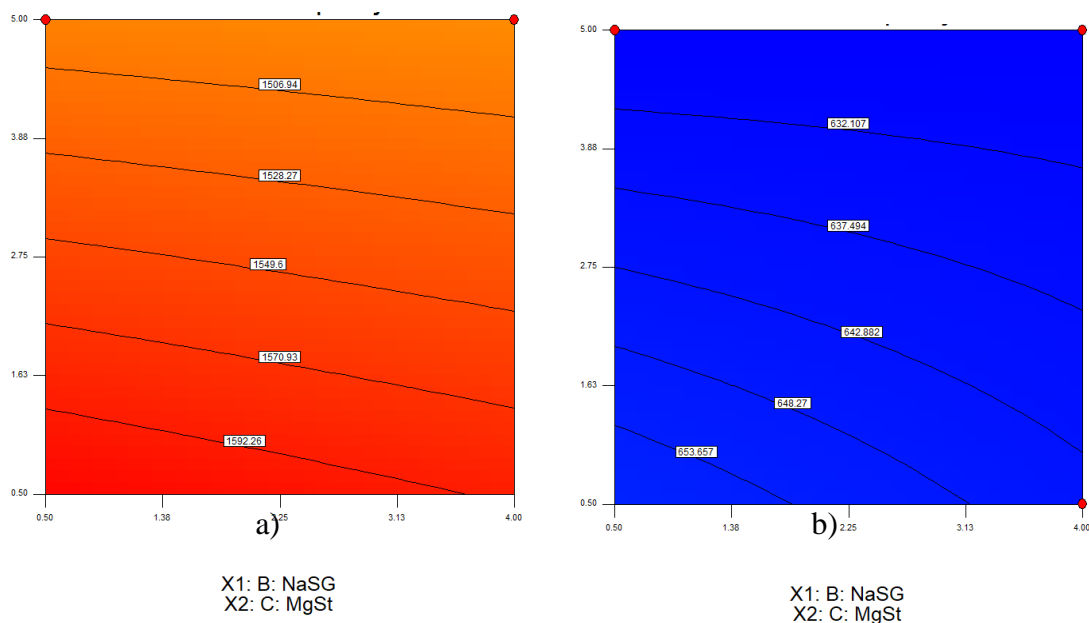
*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

a)

b)

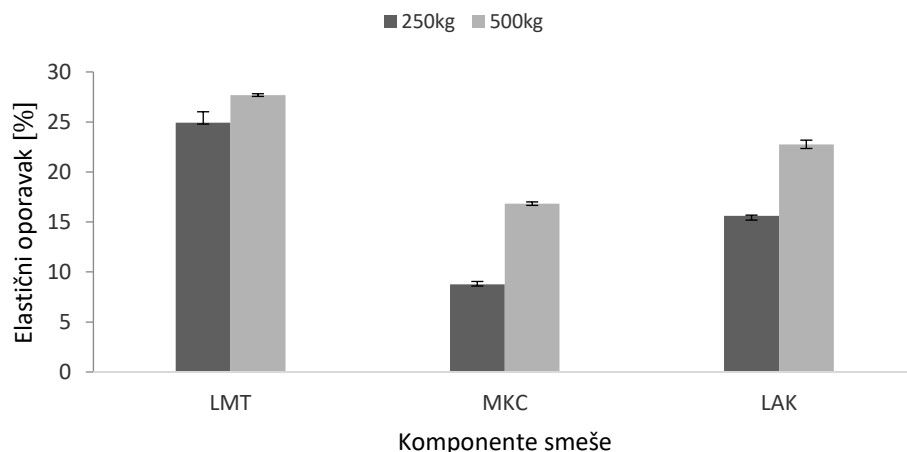
Grafikon 4.1.6. Uticaj sastojaka formulacije na neto rad kompresije za a) placebo, b) formulacije sa LMT

Kod placebo praškova značajan uticaj ima sredstvo za dopunjavanje, NaSG, interakcija sredstva za dopunjavanje i NaSG, kao i interakcija NaSG i MgST. Kod formulacija sa LMT pored uticaja sredstva za dopunjavanje, značajan uticaj ima udeo MgST, kao i interakcija sredstva za dopunjavanje i MgST.



Grafikon 4.1.7. Plotovi kontura s vrednostima odgovora za neto rad kompresije pri dvofaktorskoj interakciji MgST i NaSG kod formulacija sa a) LAK i b) MKC

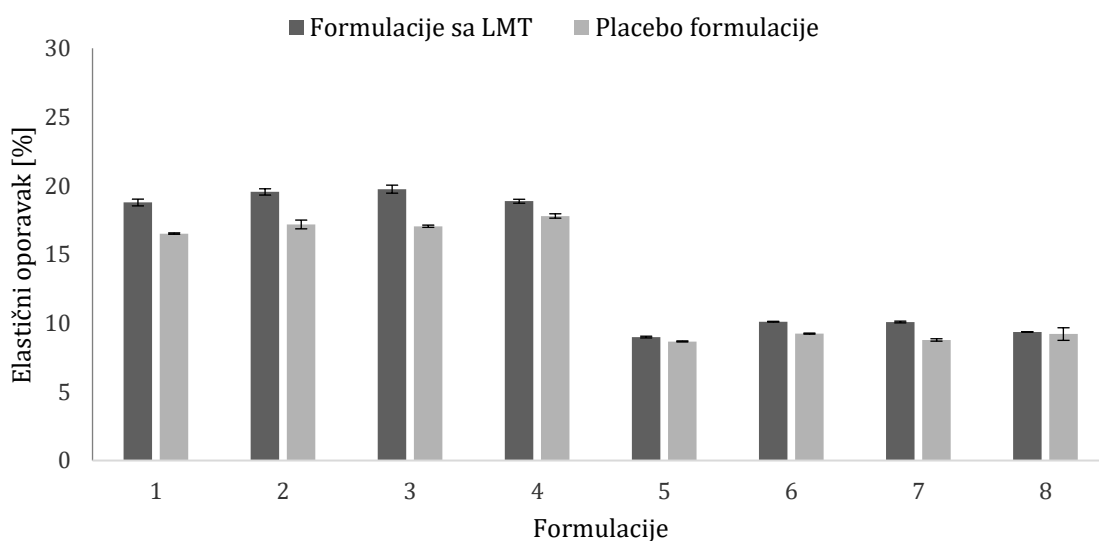
Sama supstanca LAK pokazuje veće vrednosti elastičnog oporavka u odnosu na MKC (grafikon 4.1.8.). Pri sili kompresije od 500 kg u odnosu na silu kompresije od 250 kg kod LAK elastični oporavak se povećava za oko 50%, dok se kod MKC povećava za oko 100%, zato se povezuje elastičnost MKC sa silom kompresije.



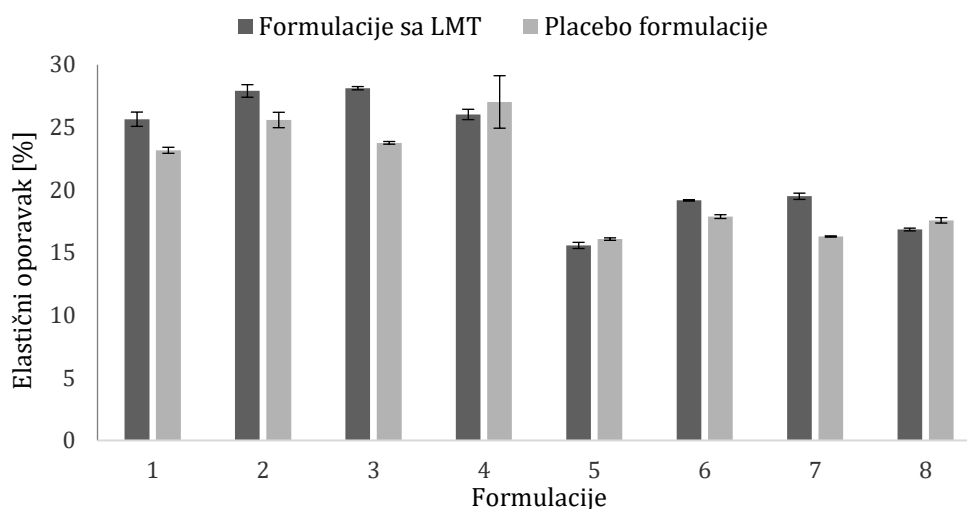
Grafikon 4.1.8. Elastični oporavak za LMT, MKC, LAK pri sili kompresije od 250 kg i 500 kg

Elastični oporavak je bio statistički veći kod formulacija tableta kojima se kao sredstvo za dopunjavanje dodavala LAK, za razliku od placebo formulacija kod kojih je sredstvo za dopunjavanje bilo MKC. Kod tabletnih formulacija sa MKC, formulacije F5 i F8 nisu pokazivale statističku značajnu razliku prilikom dodatka LMT. Pri sili kompresije od 500 kg formulacija LAK F4 pokazuju odstupanje jer elastični oporavak u toj formulaciji prilikom dodatka LMT se smanjio. Formulacije koje su imale veći udeo MgST imale su izraženo veći elastični oporavak kod obe grupe formulacija.

Sa Grafikona 4.1.9. se uočava da najmanji elastični oporavak imaju formulacije sa MKC i to u kojima je najmanji udeo MgST. Na osnovi vrednosti elastičnog oporavka, tablete sa manjim vrednostima bi trebalo da imaju i manji problem sa listanjem i kapingovanjem.



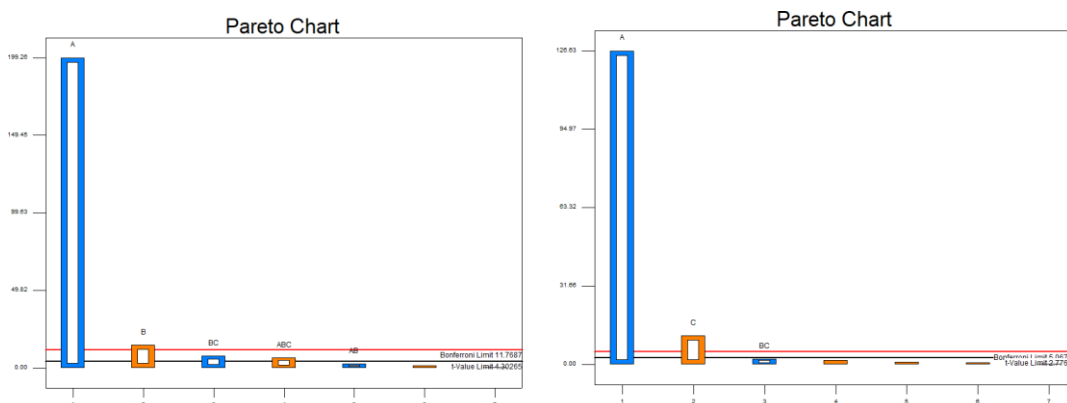
a)



b)

Grafikon 4.1.9. Elastični oporavak placebo formulacija i formulacija sa LMT pri sili kompresije od a) 250 kg, b) 500 kg

Statistički značajan uticaj na elastični oporavak pored sredstva za dopunjavanje kod placebo formulacija pokazuje NaSG, kao i interakcija MgST i NaSG koji imaju pozitivan efekat, za razliku od NaSG koji je pokazao negativan uticaj (grafikon 4.1.10.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

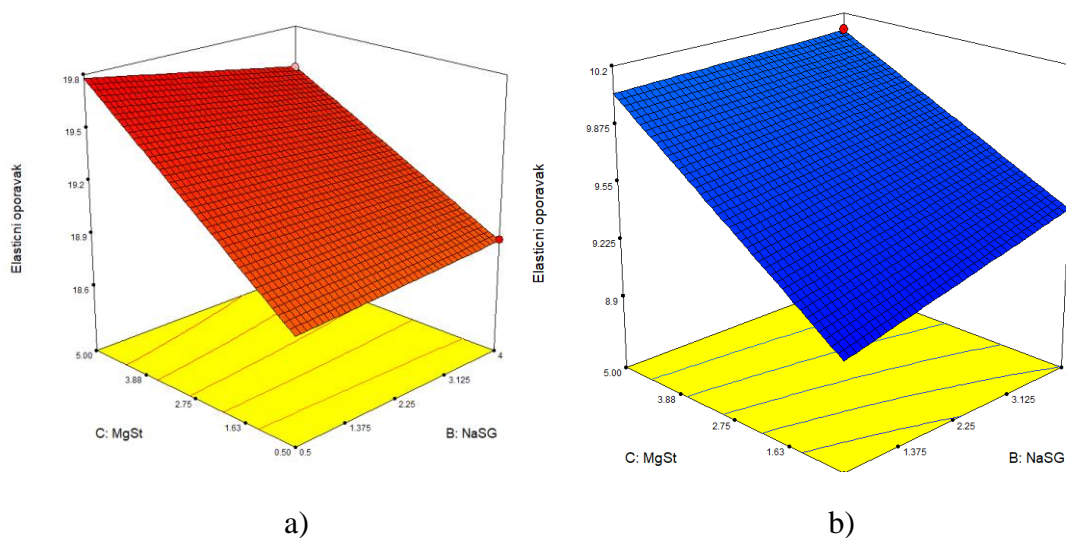
a)

b)

Grafikon 4.1.10. Uticaj sastojaka formulacije na elastični oporavak a) placebo formulacija, b) formulacija sa LMT

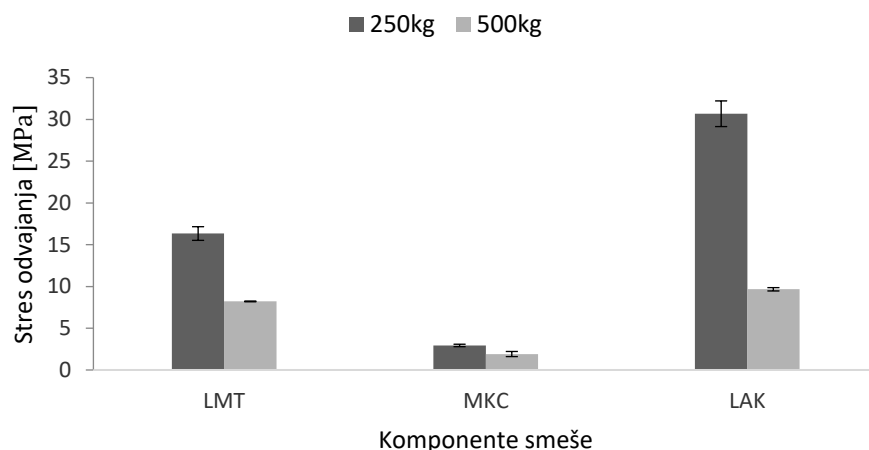
Formulacije sa LMT pokazuju statistički značajan pozitivan uticaj MgST, dok statistički značajan uticaj na smanjenje elastičnog oporavka pokazuje interakcija NaSG i MgST. Uticaj faktora formulacije na elastični oporavak bio je isti prilikom primene sile kompresije od 250 kg i od 500 kg.

Na 3D dijagramima (grafikon 4.1.11.) uočava se razlika u porastu elastičnog oporavka kada se istovremeno povećava koncentracija MgST i NaSG kod formulacija sa LAK (a) u odnosu na formulacija sa MKC (b). Kod formulacija sa MKC povećanje koncentracije NaSG ima veći uticaj u odnosu na formulacije sa LAK.



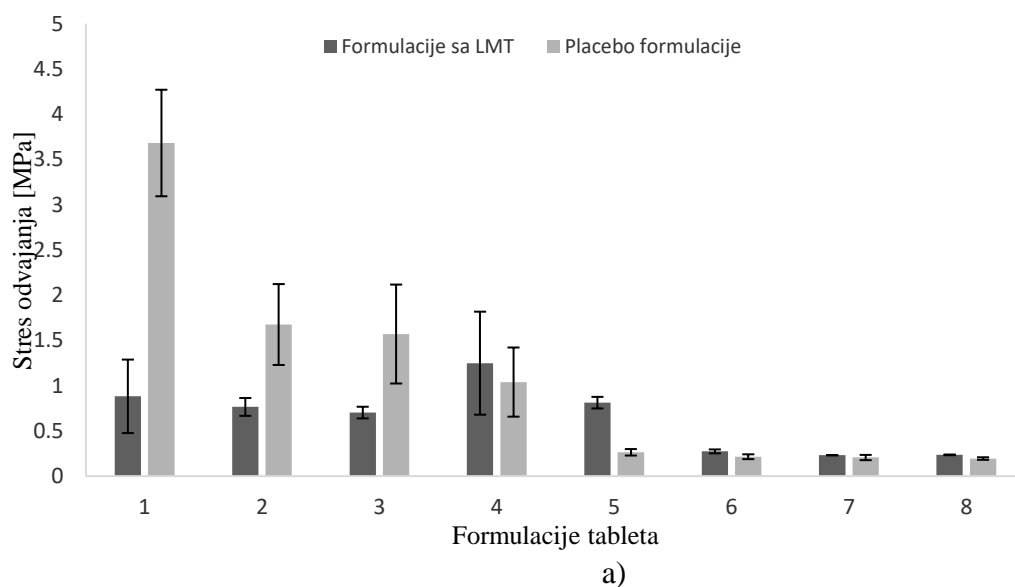
Grafikon 4.1.11. 3D dijagrami uticaja udela MgST i NaSG na elastični oporavak a) LAK, b) MKC

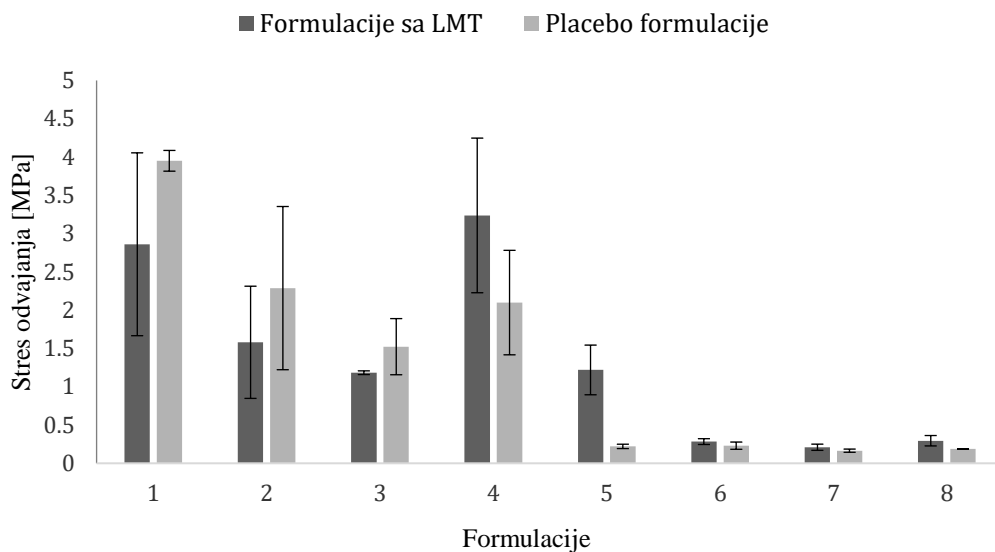
Stres odvajanja najviše je bio izražen kod komprimata LAK pri sili kompresije od 250 kg. Interesantno je istaći da se nakon primenjene sile kompresije od 500 kg stres odvajanja kod LAK smanjio se za 70% (grafikon 4.1.12.). Stres odvajanja kod MKC je bio višestuko niži od LAK.



Grafikon 4.1.12. Stres odvajanja pri sili kompresije od 250 kg i 500 kg za komponente tabletnog materijala: LMT, MKC i LAK

Rezultati merenja stres odvajanja od matrice pokazuju da placebo formulacija F1 ima najveću vrednost, pri čemu i placebo F2 i F3 pokazuju statistički značajno veće vrednosti od formulacija sa LMT tj. redom formulacija T1, T2 i T3 (grafikon 4.1.13.). Razlike u stres odvajanju navedenih formulacija smanjuju se sa povećanjem pritiska. Formulacije F4 i F5 imaju veći stres odvajanja kod formulacija sa dodatkom LMT (T4 i T5), pri čemu je ta razlika izraženija pri sili kompresije od 500 kg (grafikon 4.1.14.).

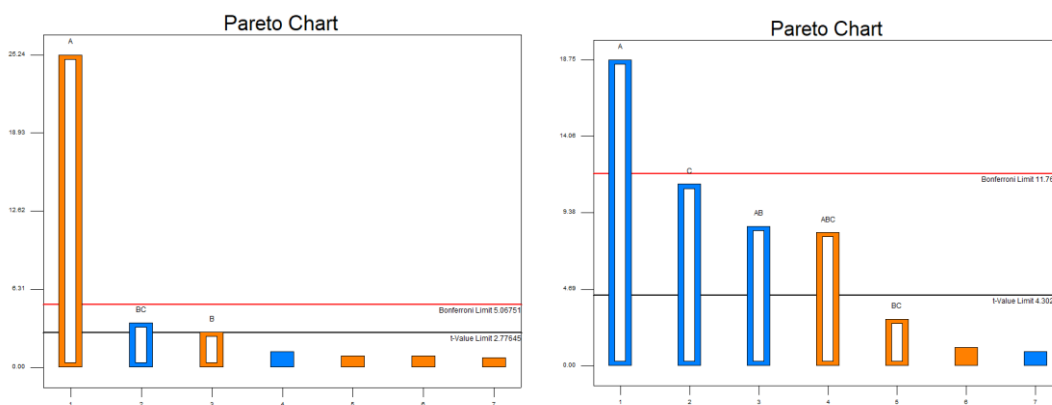




b)

Grafikon 4.1.13. Stres odvajanja pri sili kompresije od a) 250 kg, b) 500 kg

Statistički značajno manji stres odvajanja je utvrđen za formulacije izrađene sa MKC, u odnosu na formulacije sa LAK. Kod placebo tableta izrazito najveću vrednost je imala F1 formulacija, međutim kod formulacija sa LMT najveći stres odvajanja je imala T4 formulacija. Stres odvajanja kod placebo formulacije sa MKC nije statistički značajno varirao.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

a)

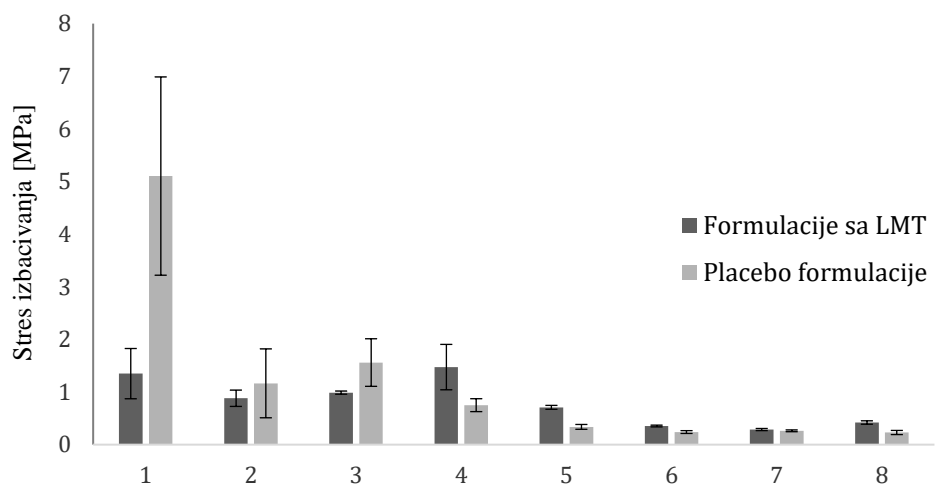
b)

Grafikon 4.1.14. Uticaj sastojaka formulacije na stres odvajanja a) placebo formulacija, b) formulacija sa LMT

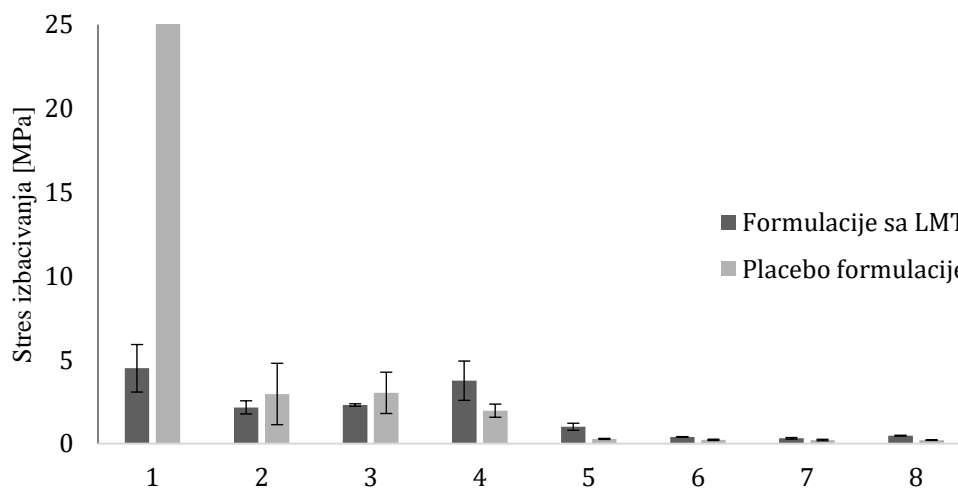
Na osnovu analize uticaja faktora na stres odvajanja uočava se značajna razlika prilikom dodatka LMT u formulacije (grafikon 4.1.14.). Kod formulacija sa LMT statistički značajan

uticaj na stres odvajanja pokazuje izbor sredstva za dopunjavanje, udeo MgST, interakcija sredstva za dopunjavanje i NaSG, kao i interakcija sve tri komponente. Kod placebo formulacija uočen je najveći uticaj sredstva za dopunjavanje, interakcija NaSG i MgST, potom udeo NaSG.

Stres odvajanja placebo formulacija je imao veću vrednost kod formulacija 1, 2 i 3, dok su ostale formulacije imale manje vrednosti od formulacija sa LMT (grafikon 4.1.15.). Formulacije sa MKC su pokazale statistički niže vrednosti za stres odvajanja od formulacija sa LAK, dok je F1 formulacija je imala ubedljivo najveći stres odvajanja.



a)

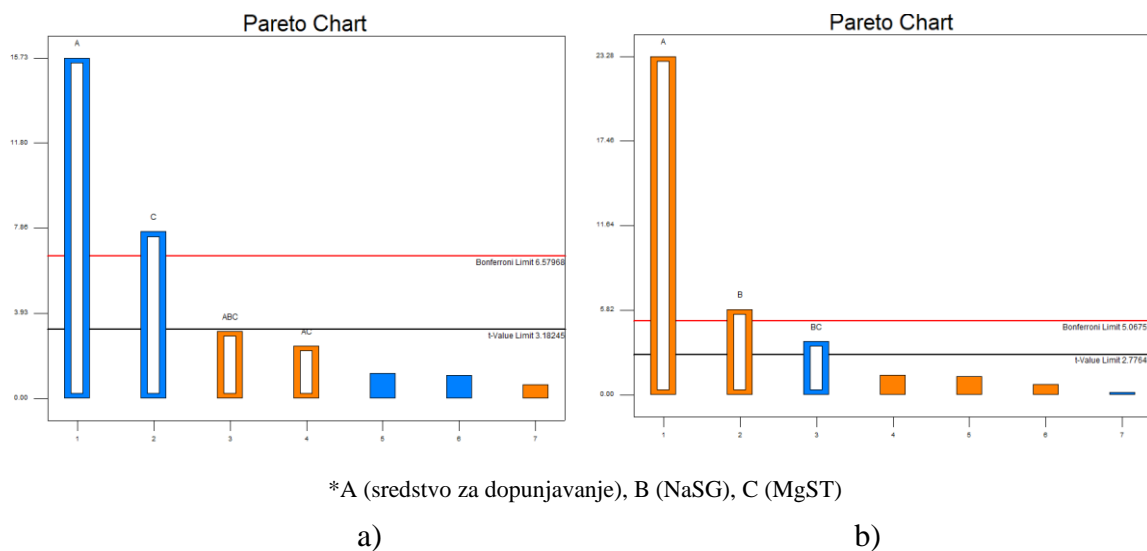


b)

Grafikon 4.1.15. Stres izbacivanja pri sili kompresije od a) 250 kg, b) 500 kg

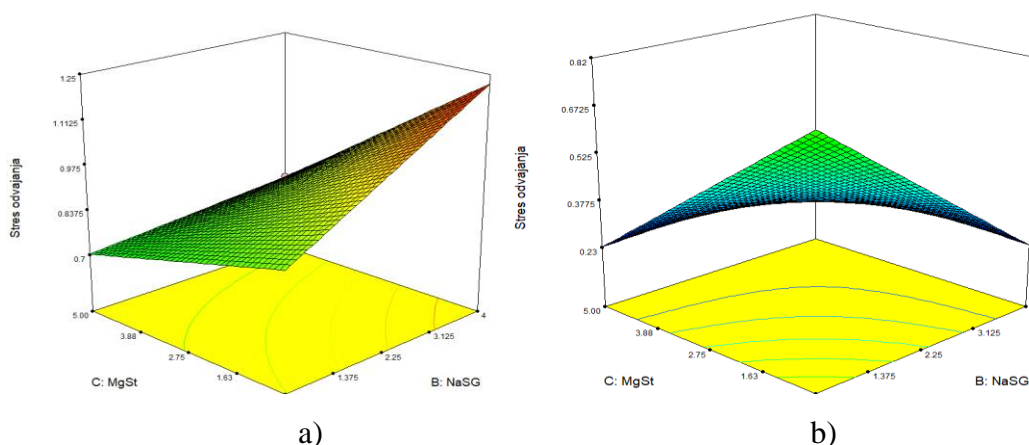
Sve formulacije sa LMT pri sili kompresije od 500 kg imale su vrednosti niže od 5 MPa i zbog toga su zadovoljile preporuke za izradu tableta. Formulacije F1 i F4 nisu zadovoljile ove preporuke pri sili kompresije od 250 kg. Najveći uticaj na stres odvajanja tableta iz matrice kod formulacija sa LMT, kao i kod placebo formulacija pokazalo je sredstvo za dopunjavanje, dok

statistički značajan uticaj kod placebo formulacija pokazuje MgST i interakcija sve tri komponente (grafikon 4.1.16.).



Grafikon 4.1.16. Uticaj sastojaka formulacije na stres odvajanja kod a) placebo formulacija, b) formulacija sa LMT

Kod formulacija sa LMT značajan uticaj pokazuju NaSG i interakcija NaSG i MgST, što nije slučaj kod placebo formulacija. Predstavljanjem 3D dijagramima, uticaj udela MgST i NaSG na stres odvajanja kod formulacija sa LAK i formulacija sa MKC jasno se uočava da se sa povećanjem udela NaSG stres odvajanja značajno povećava kod formulacija sa LAK, ali ne i kod formulacija sa MKC (grafikon 4.1.17.).



Grafikon 4.1.17. 3D dijagram uticaja koncentracije MgST i NaSG na stres odvajanja kod formulacija a) sa LAK, b) sa MKC

4.1.2. Protočnost placebo materijala za tabletiranje - tradicionalni pristup

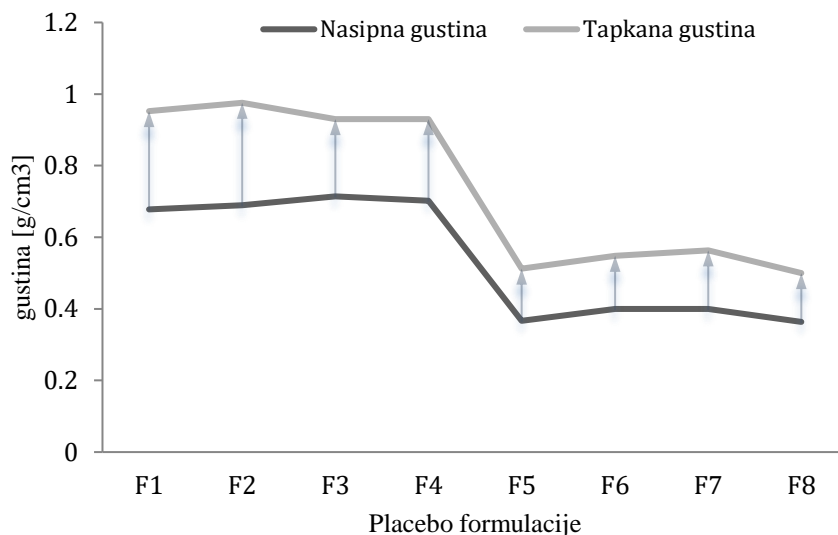
Protočnost materijala za tabletiranje je kritičan faktor tokom komprimovanja jer utiče na uniformnost punjenja matrice, kao i na mehaničke karakteristike izrađenih tableta što posledično utiče na brzinu rastvaranja jedinjenja. Ovo je naročito bitno kod jedinjenja koja su slabo rastvorljiva, kao šta je LMT.

Ispitivanjem vrednosti nasipne gustine utvrđeno je da najmanju nasipnu gustinu ima MgST (0,28 g/cm³), LMT (0,29 g/cm³), potom MKC (0,37 g/cm³), a najveću gustinu ima LAK (0,71 g/cm³) i NaSG (0,79 g/cm³). Nakon konsolidacije praška tapkanjem najveću gustinu ima NaSG (0,94 g/cm³), zatim LAK (0,91 g/cm³) potom LMT sa tapkanom gustinom 0,50 g/cm³, koji je pokazao najizraženije povećanje gustine konsolidacijom u odnosu na sve ispitane formulacije. MKC i MgST su imali najmanju vrednost tapkane gustine (redom 0,46 i 0,47 g/cm³), kao i nasipne gustine (redom 0,37 i 0,38 g/cm³).

Na osnovu HR i CI vrednosti MKC i MgST imaju dobru protočnost (MKC HR-1,32 i CI-24,07% MgST HR-1,23 i CI-19,23%) dok LAK i NaSG imaju lošu protočnost (LAK HR-1,36 i CI-26,6 7%; NaSG HR-1,39 i CI-28,33%), a LMT izuzetno lošu protočnost (LMT HR-1,75 i CI-42,86 %).

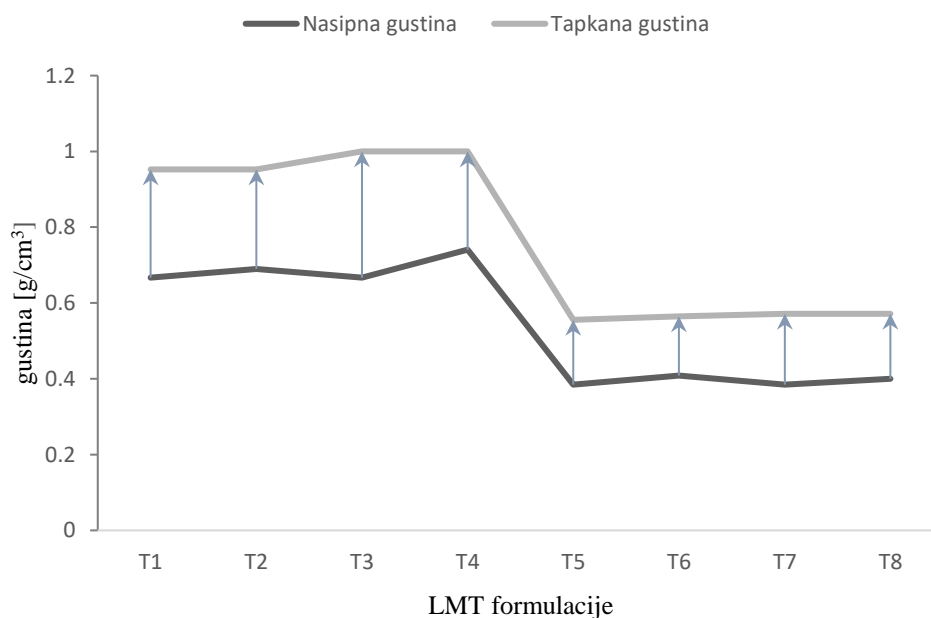
Posmatranjem poredbenog dijagrama (grafikon 4.1.18.) za nasipnu i tapkanu gustinu uočava se razlika između formulacija. Najveću razliku između nasipne i tapkane gustine imala je formulacija F2, pri čemu ima i najveći CI od 29,3%. CI formulacija sa LAK (T1-T4) je u opsegu od 23,2% do 29,3%; odnosno HR od 1,30 do 1,41, dok kod formulacija sa MKC (T5-T8) CI ima vrednost od 26,0% do 28,4%, a HR od 1,35 do 1,40. Ove vrednosti ukazuju uglavnom na lošu protočnost. F2 formulacija pokazala je najviše vrednosti CI i HR, samim tim najslabiju protočnost. Formulacija F2 ima visoke udele MgST i NaSG, zato se mora naglasiti da zbog visokog udela MgST nije očekivana ovako loša protočnost navedene formulacije.

Prema vrednostima CI, prolazne protočne karakteristike imale su formulacije F3 i F4, dok je kod ostalih formulacija CI bio preko 25%. Međutim, ovaj parametar služi samo kao smernica za procenu protočnosti praška i mora se kombinovati sa drugim metodama.



Grafikon 4.1.18. Poredbeni dijagram nasipne i tapkane gustine placebo formulacija

Svaka tableta sadrži 25 mg LS LMT. Zbog razlike u gustini sredstva za dopunjavanja i mase tableta udeo LMT je bio 5% kod formulacija sa LAK, a 7% kod formulacija sa MKC. Nasipna gustina formulacija sa LMT (T1-T8) je u opsegu od 0,38-0,74 g/cm³; tapkana gustina između 0,56 i 1 g/cm³, CI 25,9-32,69%, odnosno HR od 1,35 do 1,5. Poredbeni dijagram (slika 4.1.19.) nasipne i tapkane gustine formulacija sa LMT, ukazuje na najveću razliku kod formulacije T3, sami tim i najveći CI.

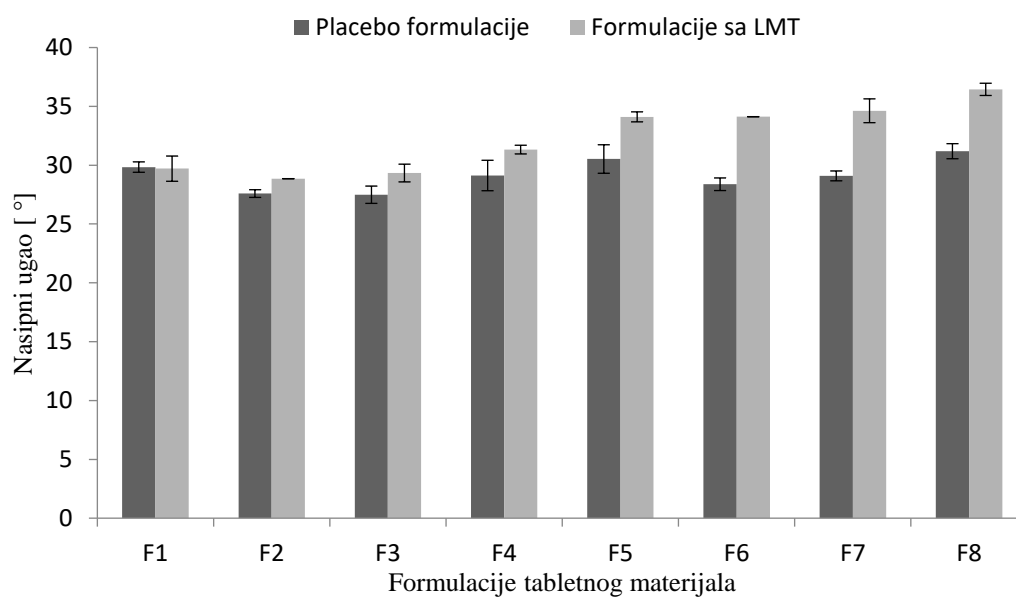


Grafikon 4.1.19. Poredbeni dijagram nasipne i tapkane gustine formulacija sa LMT

Pored procene protočnosti metodom tapkanja urađeno je i merenje nasipnog ugla (grafikon 4.1.20.). Dobra sposobnost protoka materijala za tabletiranje je takođe okarakterisana nasipnim uglom, koji je u opsegu od 29-36°.

Nasipni uglovi korišćenih pomoćnih materija pokazali su da najmanji nasipni ugao ima MgST (27,4°), a najveći NaSG (41,32°). Od sredstava za dopunjavanje, LAK je imala nešto lošiju protočnost (36,66°), dok MKC bolju (28,4°), mada obe pripadaju grupi sa dobrom protočnošću prema Ph.Jug.9. LMT je jedini imao nasipni ugao od 42,86° i samim tim pokazao lošu protočnost. Rezultati merenja nasipnog ugla za komponente smeše su prema procenjenom protočnošću metodom tapkanja.

Vrednosti nasipnog ugla kod placebo formulacija kreću se u rasponu od 26° do 36°, što ukazuje na odličnu i dobru protočnost (Ph. Eur. 9, poglavlje 2.9.36.) (54). Na osnovu vrednosti nasipnog ugla, slabija protočnost zapažena je kod formulacija sa najvećim udelom NaSG i najmanjim udelom MgST (F4, F8). Formulacije sa MKC F5-F8 pokazuju manji nasipni ugao u odnosu na formulacije sa LAK koji nije statistički značajan ($p > 0,05$). LAK ima nasipni ugao 36,66°, dok se nasipni uglovi placebo formulacija sa LAK kreću od 27,49° (F3) do 29,84° (F1) jer se protočnost poboljšava dodavanjem lubrikanta MgST.



Grafikon 4.1.20. Nasipni ugao placebo formulacija i formulacija sa LMT

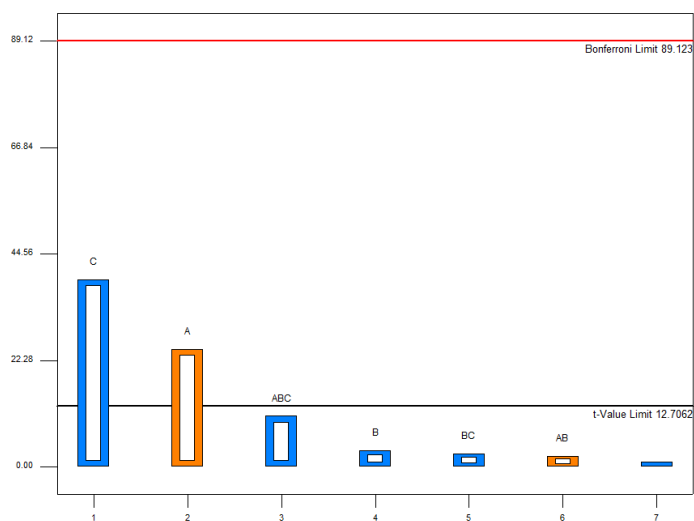
Posmatranjem grafikona 4.1.20. uočava se da je dodatak LMT značajno uticao na smanjenje protočnosti kod materijala za tabletiranje sa MKC u odnosu na formulacije sa LAK. Dodatak LMT jedino nije uticao na promenu nasipnog ugla kod formulacije 1. Jednofaktorskom analizom ANOVA potvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) kod vrednosti nasipnog ugla

između placebo formulacija i formulacija sa LMT kada se kao sredstvo za dopunjavanje koristi MKC. Na osnovu navedenih rezultata uočava se da su se svi parametri protočnosti statistički značajno povećani kod formulacija nakon dodatka LMT.

4.1.1.3. Analiza uticaja komponenti smeše na protočne karakteristike materijala za tabletiranje

Analiza uticaja tri nezavisne promenljive (udela lubrikanta MgST, udela sredstva za dezintegraciju NaSG i vrsta sredstva za dopunjavanje MKC ili LAK) na HR, CI i nasipne uglove, odnosno na protočnost, urađena je primenom punog faktorijalnog dizajna 2^3 .

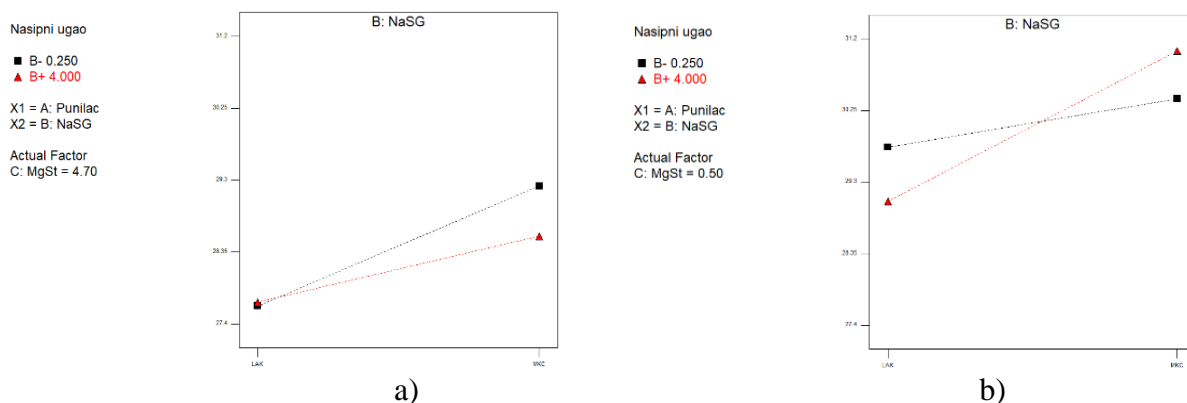
Značajnost faktora na nasipni ugao može se grafički prikazati upotrebom Pareto dijagrama. Sa Grafikona 4.1.26. može se uočiti da na smanjene protočnosti tj. povećanje nasipnog ugla statistički značajno utiče sredstvo za dopunjavanje, dok ostali faktori ne pokazuju statistički značajan uticaj.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

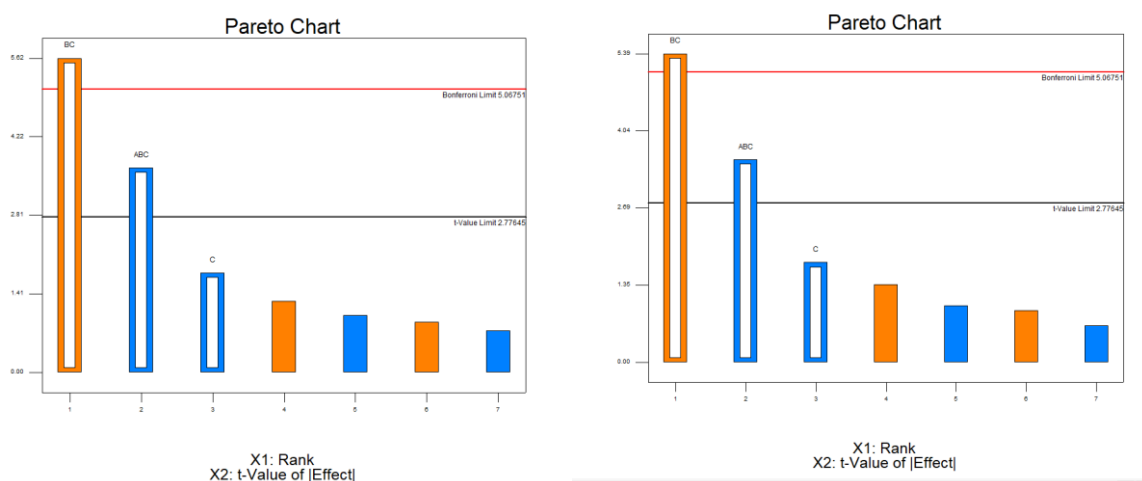
Grafikon 4.1.21. Uticaj komponenti placebo formulacije na nasipni ugao prikazan Pareto dijagramom

Na Pareto dijagramu (grafikon 4.1.21.) uočava se da najveći uticaj na nasipni ugao ima udeo MgST, potom vrsta sredstva za dopunjavanje i na kraju interakcija sve tri komponente smeše. Dodatak MgST i interakcija komponenti smeše dovode do smanjenja nasipnog ugla, dok samo sredstvo za dopunjavanje dovodi do povećanja nasipnog ugla i slabije protočnosti.



Grafikon 4.1.22. Interakcija NaSG, MgST i sredstva za dopunjavanje na nasipni ugao pri koncentraciji MgST a) 0.5%; b) 5%.

Analizom grafikona interakcije (grafikon 4.1.22.) uočava se da promena koncentracije NaSG pri koncentraciji MgST od 0,5% u formulacijama ima značajan uticaj na nasipni ugao i kod LAK i MKC, pri čemu je taj uticaj obrnut. Kod MKC dolazi do povećanja nasipnog ugla sa povećanjem koncentracije NaSG, dok je kod LAK obrnuto. Pri maksimalnoj koncentraciji MgST, promena koncentracije NaSG kod LAK neće imati uticaj na nasipni ugao, dok će kod MKC ta interakcija uticati na poboljšanje protočnosti tj. sa povećanjem koncentracije NaSG će doći do smanjenja nasipnog ugla.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

a)

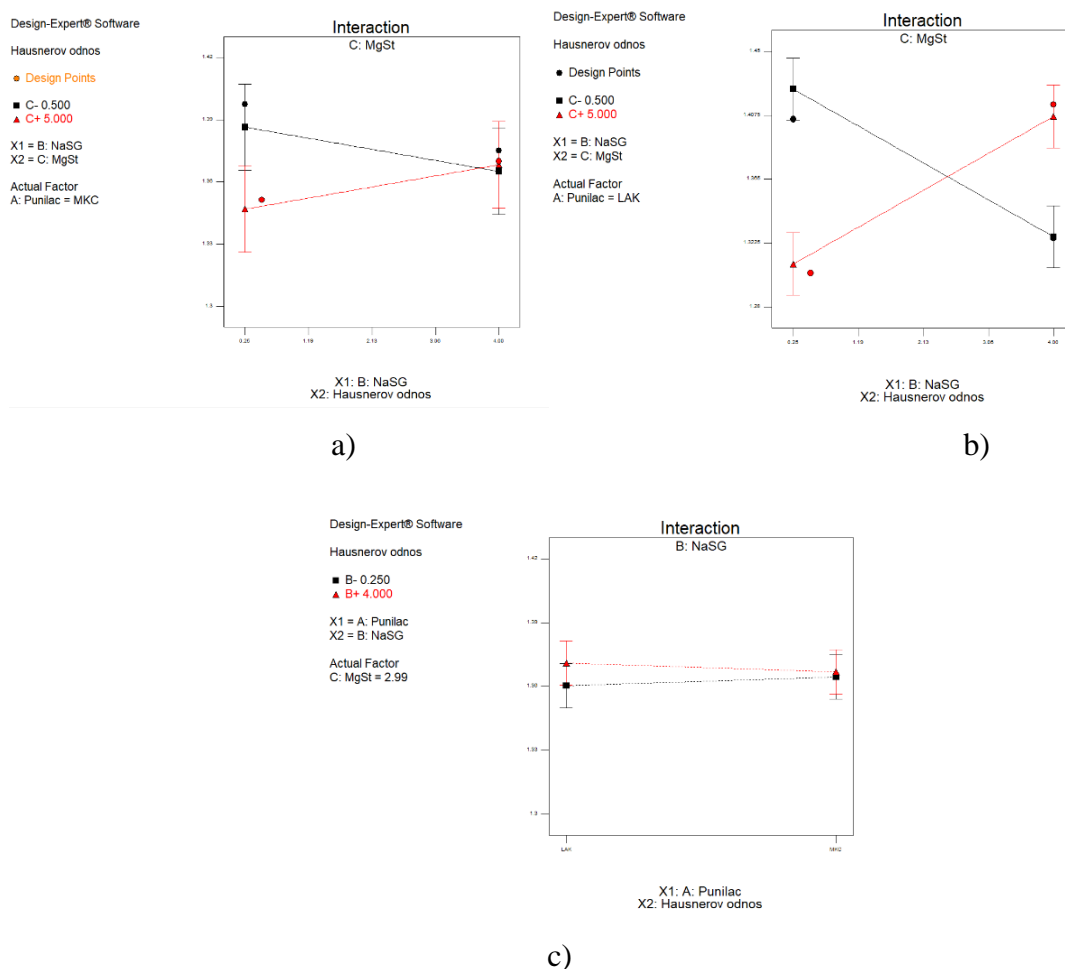
b)

Grafikon 4.1.23. Uticaj komponenti placebo formulacija za a) HR i b) CI

Zbog srazmernosti HR i CI, Pareto dijagram je isti za oba parametra. Pozitivan uticaj na HR i CI pokazuje interakcija NaSG i MgST, dok negativan uticaj tj. uticaj na smanjenje HR i CI ima interakcija svih komponenti (grafikon 4.1.23.).

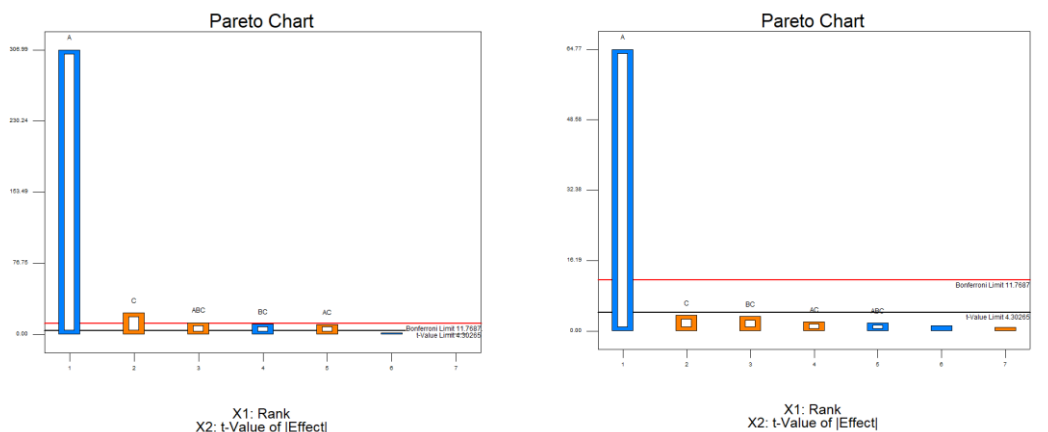
Analizom grafikona interakcije (grafikon 4.1.24.) kod formulacija sa MKC uočava se da udeo MgST nema uticaj na HR pri koncentraciji NaSG od 4%, međutim pri smanjenju koncentracije NaSG ovaj uticaj je izražen. Veća koncentracija NaSG značajno utiče na smanjenje HR, samim tim i na poboljšanje protočnosti. Interakcija MgST i NaSG pri koncentraciji MgST od 0.25% će smanjiti HR sa povećanjem koncentracije NaSG. Pri empirijskoj srednjoj vrednosti MgST (grafikon 4.1.24.c), uočava se da NaSG nema uticaja na HR kod formulacija sa MKC, ali ima uticaj kod formulacija sa LAK.

Interakcija NaSG i MgST je izraženija kod formulacija sa LAK, gde pri povećanju koncentracije MgST i NaSG raste HR, dok pri koncentraciji MgST od 0,25% i smanjenjem koncentracije NaSG dolazi do pada HR vrednost.



Grafikon 4.1.24. Interakcija MgST i NaSG i uticaj na HR kod a) formulacija sa MKC, b) formulacija sa LAK, c) razlika u interakciji MKC i LAK sa NaSG, pri srednjoj vrednosti MgST

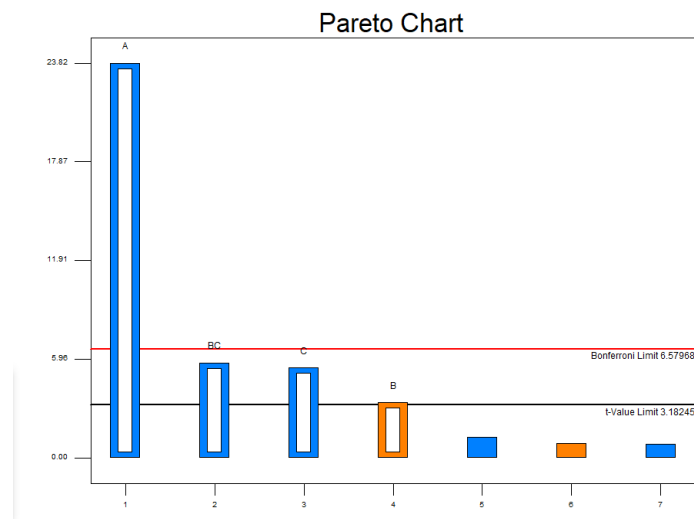
Za razliku od nasipne, na tapkanu gustinu statistički značajan faktor uticaja je samo sredstvo za dopunjavanje, dok uticaji interakcija ovde nemaju statističku značajnost.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.1.25. Uticaj komponenti formulacije na a) nasipnu i b) tapkanu gustinu placebo tabletnog materijala

Faktori uticaja na nasipnu gustinu su: sredstvo za dopunjavanje, MgST, kao i interakcije sve tri pomoćne materije, interakcija MgST i NaSG, interakcija sredstva za dopunjavanje i MgST (grafikon 4.1.25.). Nakon dodatka LS LMT dolazi do značajnih promena u rezultatima fizičkih karakteristika tabletnih formulacija, kao i faktorima uticaja na ispitivane parametre protočnosti.

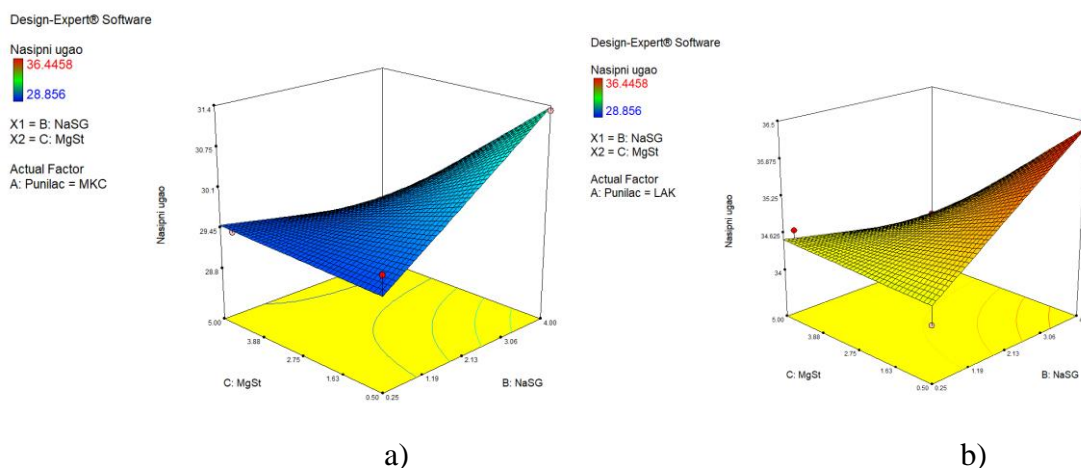


*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.1.26. Uticaj komponenti formulacije na nasipni ugao tabletnog materijala nakon dodatka LMT

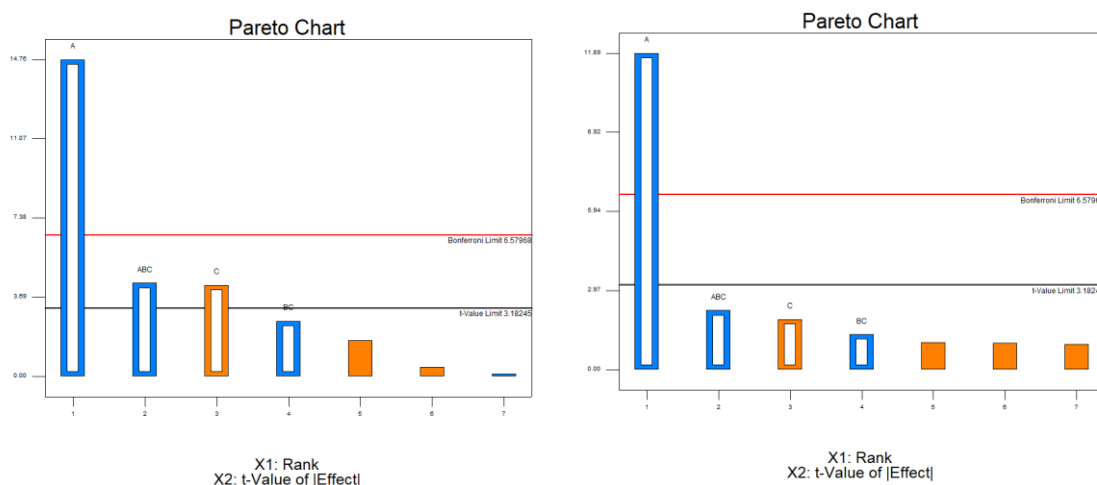
Analizom eksperimentalnog dizajna uočeno je da na nasipni ugao pored sredstva za dopunjavanje i MgST javlja se statistički značajan uticaj interakcije NaSG i MgST, kao i udela NaSG (grafikon 4.1.26.). Iako je MgST ostao značajan faktor nakon dodatka LMT u placebo formulacije, ipak je njegov uticaj veći kod placebo formulacija.

Na 3D dijagramu (grafikon 4.1.27.) predstavljen je uticaj NaSG na nasipni ugao. Ovaj uticaj je isti i kod formulacija sa MKC, i sa LAK. Porastom koncentracije NaSG raste i nasipni ugao, čime se protočnost smanjuje.



Grafikon 4.1.27. 3D dijagram uticaja faktora MgST i NaSG na nasipni ugao tabletnog materijala sa LMT a) kod formulacija sa MKC, b) kod formulacija sa LAK

Pareto dijagram za tapkanu gustinu za razliku od nasipne gustine pokazuje samo statistički značajan uticaj sredstva za dopunjavanje, kao i kod placebo tabletnih praškova (4.1.28.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.1.28. Uticaj komponenti formulacije tabletnog materijala sa LMT na a) nasipnu i b) tapkanu gustinu

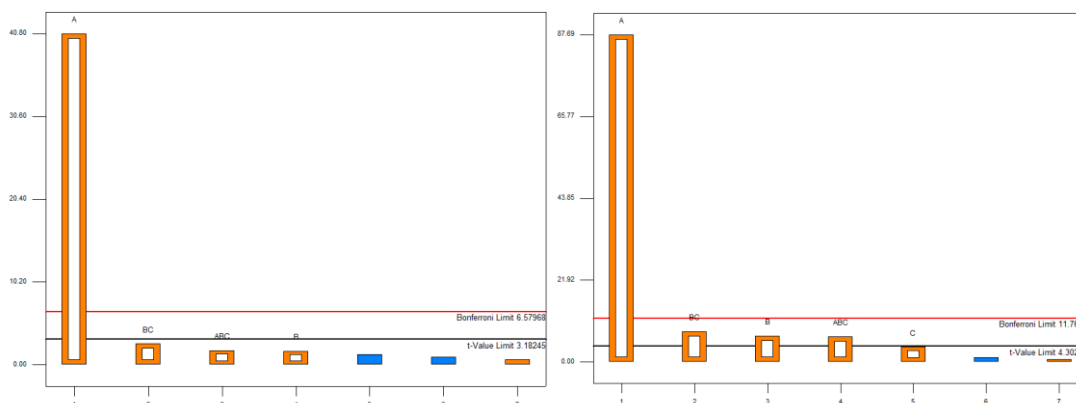
Na osnovu Pareto dijagrama za nasipnu i tapkanu gustinu uočava se da najveći uticaj ima sredstvo za dopunjavanje što je očekivano jer čini najveći udeo formulacija, međutim statistički značajan uticaj za nasipnu gustinu ima NaSG, kao i interakcije sve tri komponente u smeši, dok taj uticaj na tapkanu gustinu nije uočen.

4.2. Uticaj vlage na protočne karakteristike materijala za tabletiranje

Protočnost praškova je pod uticajem faktora okoline, naročito vlage. Praškovi mogu biti izložene povišenoj ili sniženoj vlazi tokom skladištenja što može imati uticaja na sadržaj vlage u smeši praškova ili sledstveno na protočnost praškova i kvalitet izrađenih tableta. Stoga je ispitan uticaj vlage u uslovima povišene vlage od $75\pm 5\%$, kao i u uslovima snižene ($30\pm 5\%$) vlage u vremenskom periodu od sedam dana i četiri nedelje.

U uslovima snižene ($30\pm 5\%$) vlage izvršeno je poređenje uticaja komponenta smeše i njihovih interakcija u vremenskom periodu od jedne, i od četiri nedelje.

Na sadržaj vlage u formulacijama najveći uticaj nakon sedam dana i četiri nedelje u uslovima snižene vlage imalo je sredstvo za dopunjavanje. Nakon četiri nedelje, uticaj su imali udeo NaSG, MgST, interakcija ove dve komponente i interakcija sve tri komponente, dok taj uticaj nije bio izražen nakon sedam dana čuvanja u navedenim uslovima (grafikon 4.2.1).

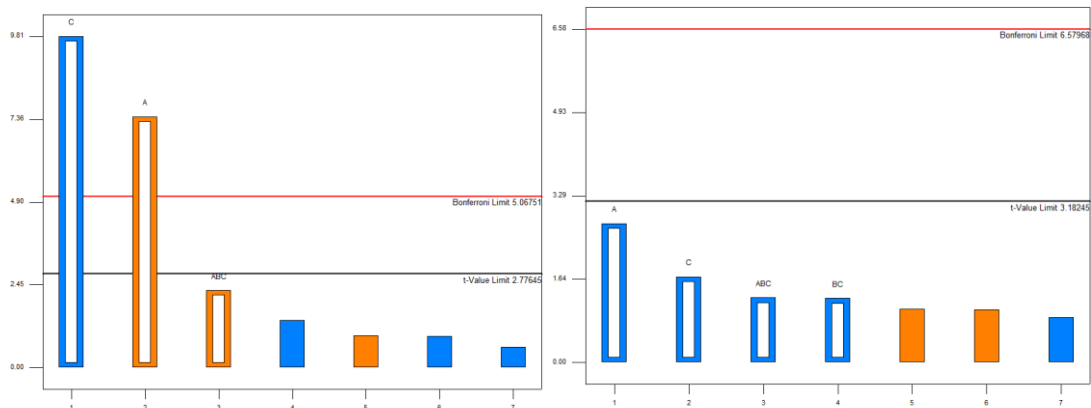


*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.1. Uticaj sastojaka formulacije tabletnog materijala na sadržaj vlage u uslovima snižene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

Ni jedna komponenta nakon izlaganja uslovima snižene vlage od četiri nedelje nije pokazala statistički značajan uticaj na nasipni ugao, dok su nakon sedam dana najveći uticaj

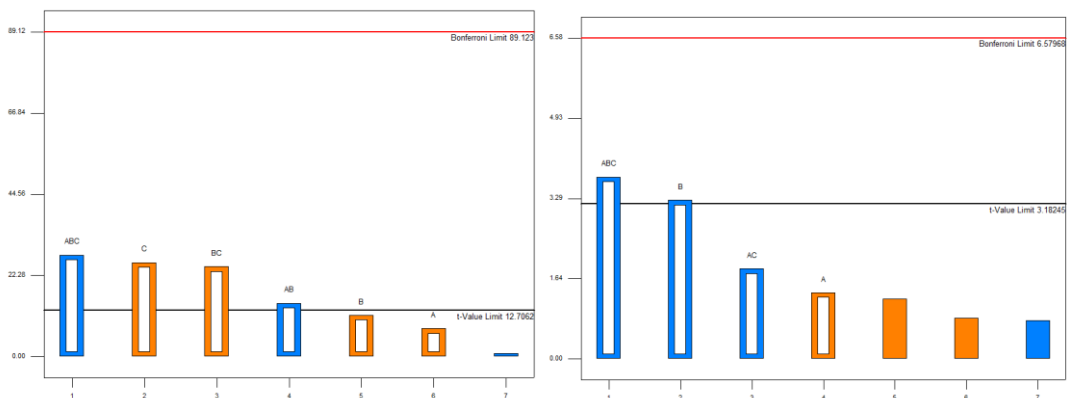
imali udeo MgST i vrsta sredstva za dopunjavanje. U uslovima snižene vlažnosti, statistički značajan uticaj na poboljšanje protočnosti nakon jedne nedelje pokazuje MgST, dok je negativan uticaj opet pokazan sredstvom za dopunjavanje (grafikon 4.2.2.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.2. Uticaj sastojaka formulacije tabletnog materijala na nasipni ugao u uslovima snižene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

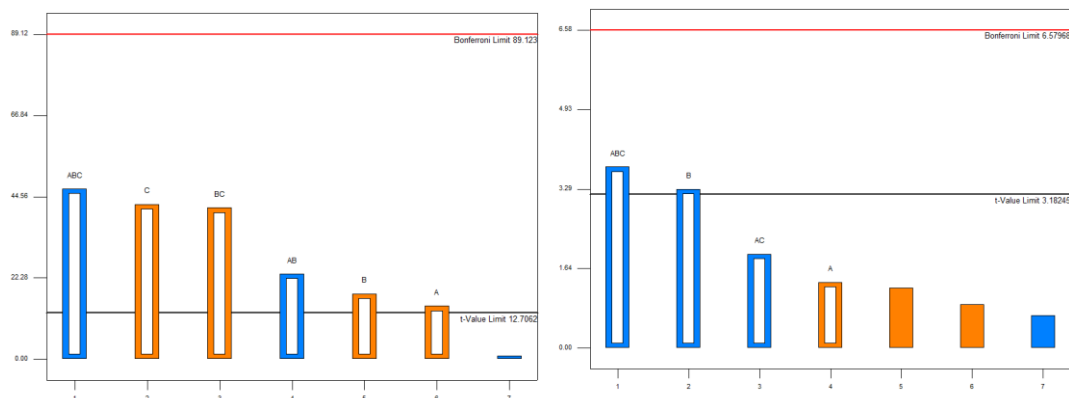
Uticaj komponenti na HR je takođe bio različit nakon sedam dana i četiri nedelje. Nakon sedam dana izlaganja uslovima snižene vlage, uticaj na ovu karakteristiku je imao udeo MgST, interakcija MgST i NaSG, dok je najveći uticaj pokazala interakcija sve tri komponente. Nakon četiri nedelje najveći uticaj je imala interakcija sve tri komponente, a potom udeo NaSG šta nije bio slučaj nakon izlaganja uslovima u periodu od sedam dana. (grafikon 4.2.2.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.3. Uticaj sastojaka formulacije tabletnog materijala na HR u uslovima snižene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

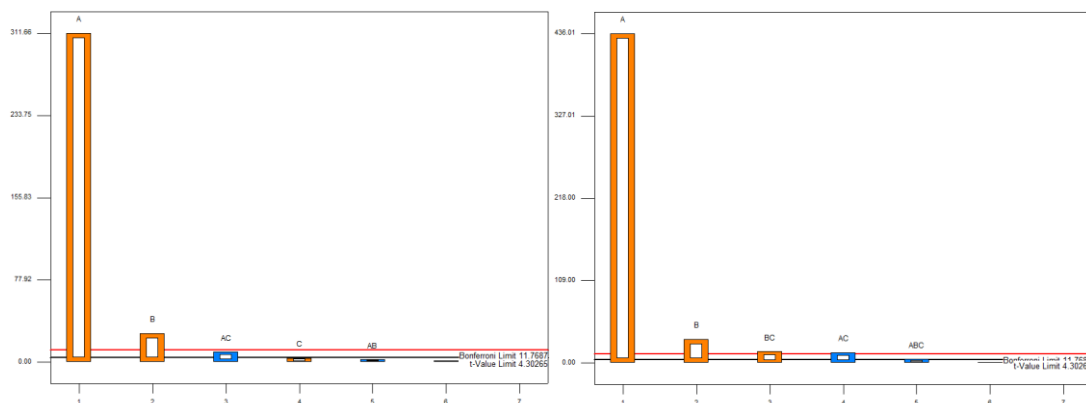
Prema Pareto dijagramima 4.2.3. i 4.2.4. uočava se da faktori koji su imali značajan uticaj na HR nakon četiri nedelje su bili isti i za CI, međutim nakon izlaganja uslovima u periodu od sedam dana, uticaj komponenti na CI je bio izraženiji od uticaja na HR, pri čemu su statistički značaj dobili i udeo NaSG i vrsta sredstva za dopunjavanje.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.4. Uticaj sastojaka formulacije tabletnog materijala na CI nakon izlaganja uslovima snižene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje

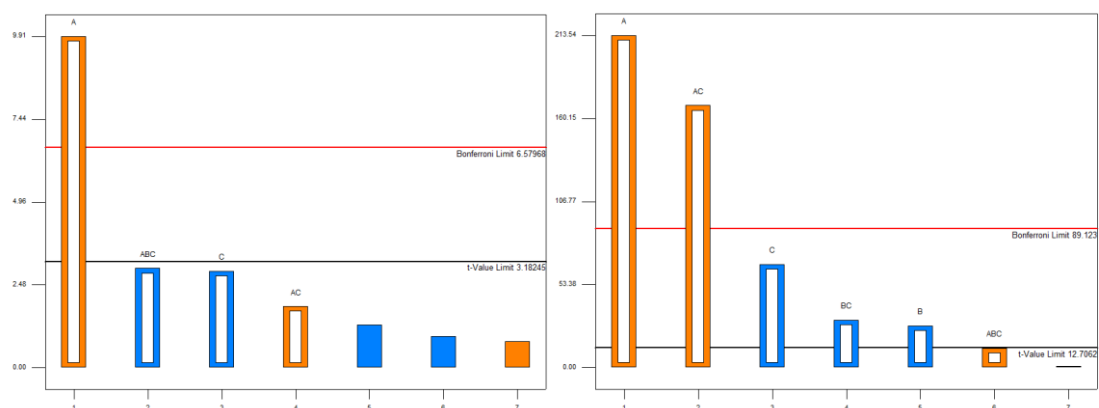
U uslovima povišene vlage $75 \pm 5\%$, kao i u uslovima snižene, najveći uticaj na udeo vlage je imalo sredstvo za dopunjavanje. Značajan pozitivan uticaj na povećanje vlage pokazuje i udeo NaSG, šta je i za očekivati zbog karakteristike brze apsorbcije vlage. Uticaj na smanjenje vlage pokazuje interakcija sredstva za dopunjavanje i udela MgST. Međutim, dužim stajanjem (nakon četiri nedelje) u navedenim uslovima uticaj se smanjuje, ali postaje izraženiji uticaj NaSG i MgST koji ima suprotan efekat (grafikon 4.2.5.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.5. Uticaj sastojaka formulacije tabletnog materijala na sadržaj vlage u uslovima povišene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

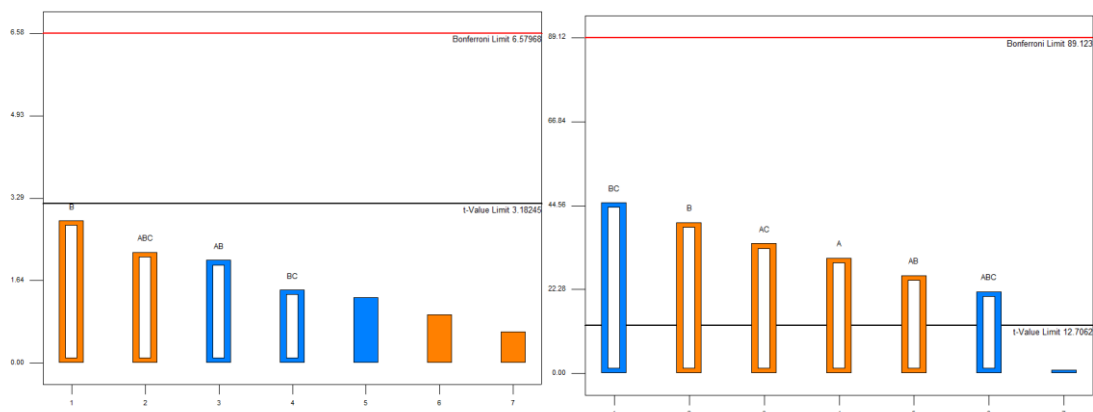
Pareto dijagram za nasipni ugao kod praškova čuvanih u uslovima povišene vlažnosti (75%) pokazuje da na povećanje nasipnog ugla tj. na smanjenje protočnosti statistički značajno najviše utiče sredstvo za dopunjavanje. Nakon sedam dana izlaganja, osim uticaja vrste sredstva za dopunjavanje, statistički značajan uticaj nisu imali drugi faktori, dok nakon četiri nedelje, značajan uticaj na smanjenje protočnosti pokazuje i interakcija svih pomoćnih materija, kao i udeo MgST i NaSG (grafikon 4.2.6). Nakon četiri nedelje izlaganja praškova u uslovima povišene vlage uočava se da kod formulacija kod kojih je sredstvo za dopunjavanje LAK, MgST poboljšava protočnost, međutim kod formulacija sa MKC ga smanjuje.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.6. Uticaj sastojaka formulacije placebo tabletnog materijala na nasipni ugao u uslovima povišene vlage u periodu od a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

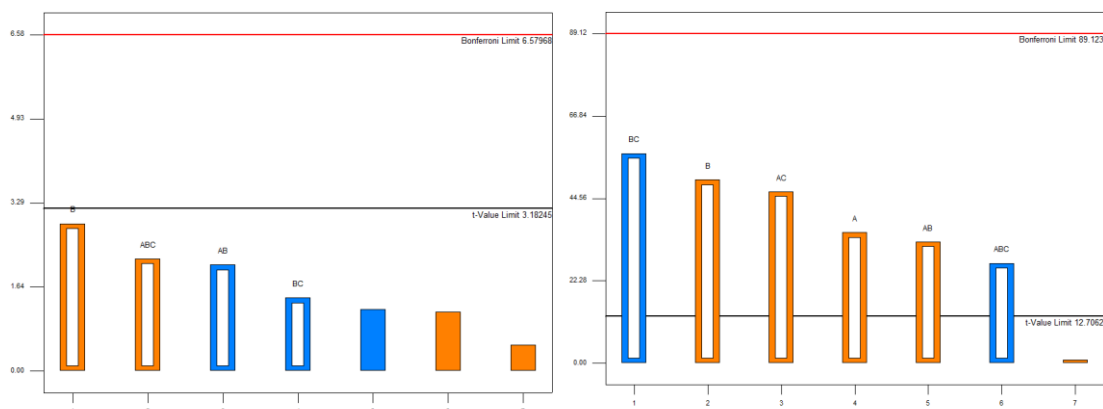
Za razliku od formulacija izloženih uslovima snižene vlage, u uslovima povišene vlage na HR vrednost nijedan pojedinačan faktor nije imao statistički značajan uticaj nakon perioda od sedam dana, međutim nakon perioda od četiri nedelje uticaj faktora sastojaka formulacije raste, pri čemu je najizraženija interakcija NaSG i MgST.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.7 Uticaj sastojaka formulacije placebo tabletnog materijala na HR u uslovima povišene vlage nakon a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

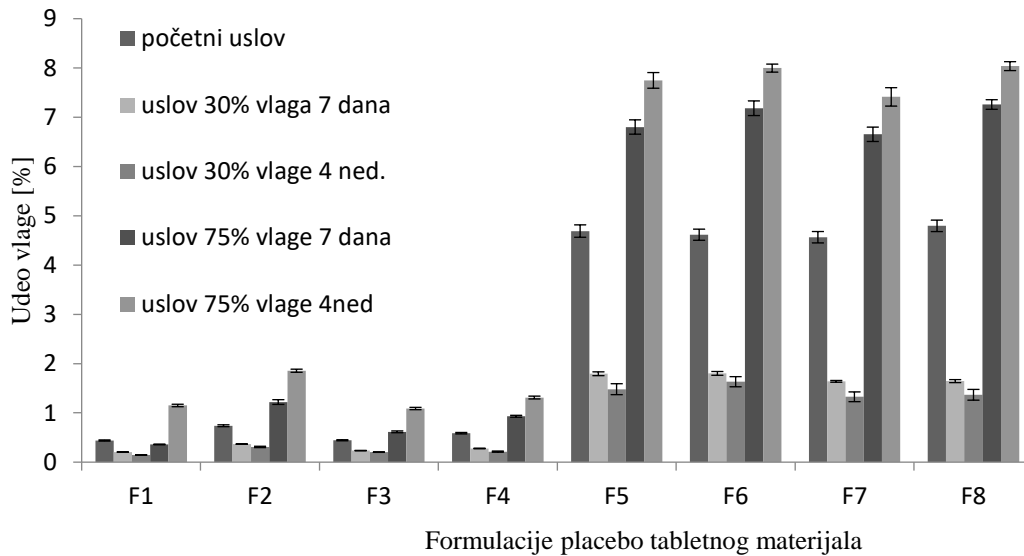
Zbog povezanosti parametara HR i CI, uticaj sastojaka formulacije na ove parametre je isti kako nakon sedam dana i nakon četiri nedelje, pri čemu je izraženiji na parametar CI u odnosu na HR (grafikon 4.2.7., 4.2.8.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.2.8. Uticaj sastojaka formulacije placebo tabletnog materijala na CI u u uslovima povišene vlage nakon a) sedam dana i b) četiri nedelje izlaganja

Sadržaj vlage je određen za placebo formulacije i za pojedinačne komponente smeše pre izlaganja uslovima i nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage (grafikon 4.2.9.). Formulacije sa većim udelom NaSG (F2, F4, F6 i F8) adsorbovale su veću količinu vlage u uslovima povišene vlage u odnosu na ostale formulacije.



Grafikon 4.2.9. Sadržaj vlage u formulacijama tabletnog materijala u uslovima povišene (75%) i snižene (30%) vlage u periodu od jedne i četiri nedelje izlaganja

Na osnovu prikazanih rezultata parametara protočnosti na slici 4.2.11. može se zaključiti da kod formulacija sa LAK u uslovima povišene vlage dolazi do značajnog poboljšanja protočnosti, posebno je izraženo kod formulacija sa većim udelom MgST. Kod formulacija sa MKC u uslovima povišene vlage protočnost se smanila, dok se u uslovima snižene vlage poboljšala (tabela 4.2.1.). Vrednosti nasipnog ugla bile su prema vrednostima IC i HR u uslovima snižene i povišene vlage.

Iz navedenog se zaključuje da je protočnost tabletnog materijala je pod uticajem faktora okoline i da veliki uticaj imaju uslovi čuvanja kako na komponente smeše tako i na gotove formulacije.

Tabela 4.2.1. Parametri protočnosti placebo formulacija u uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage izloženih u periodu od sedam dana i četiri nedelje

Formulacije sa LAK	Nasipni ugao	IC	HR	Formulacije sa MKC	Nasipni ugao	IC	HR
F1	29,84	1,34	25,42	F5	30,52	1,40	28,44
F1 (30%1ned)	27,95	1,39	27,87	F5 (30%1ned)	31,62	1,38	27,68
F1 (30%4ned)	27,07	1,30	23,33	F5 (30%4ned)	24,52	1,37	26,79
F1 (75%1ned)	29,37	1,30	23,08	F5 (75%1ned)	31,75	1,40	28,57
F1 (75%4ned)	29,08	1,36	26,67	F5 (75%4ned)	30,40	1,28	21,78
F2	27,95	1,39	27,87	F6	28,38	1,37	27,00
F2 (30%1ned)	27,95	1,39	27,87	F6 (30%1ned)	29,21	1,32	24,53
F2 (30%4ned)	26,56	1,37	26,79	F6 (30%4ned)	24,19	1,32	24,00
F2 (75%1ned)	25,87	1,37	26,79	F6 (75%1ned)	31,05	1,40	28,70
F2 (75%4ned)	23,39	1,33	24,64	F6 (75%4ned)	31,75	1,44	30,69
F3	27,49	1,27	21,43	F7	29,09	1,41	29,00
F3 (30%1ned)	28,62	1,36	26,67	F7 (30%1ned)	29,11	1,41	28,97
F3 (30%4ned)	26,55	1,33	25,00	F7 (30%4ned)	24,37	1,41	28,97
F3 (75%1ned)	25,93	1,33	25,00	F7 (75%1ned)	33,32	1,37	26,92
F3 (75%4ned)	24,39	1,34	25,42	F7 (75%4ned)	32,68	1,44	30,48
F4	29,12	1,29	22,81	F8	31,19	1,37	27,27
F4 (30%1ned)	29,58	1,29	22,41	F8 (30%1ned)	30,39	1,37	27,03
F4 (30%4ned)	27,06	1,27	21,43	F8 (30%4ned)	27,53	1,37	27,03
F4 (75%1ned)	27,46	1,50	23,33	F8 (75%1ned)	34,10	1,40	28,57
F4 (75%4ned)	29,46	1,43	30,00	F8 (75%4ned)	30,39	1,37	26,79

4.3. Uticaj sastojaka formulacije i vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike izrađenih tableta

Od materijala za tabletiranje izrađene su dve grupe formulacija tableta: placebo formulacije i tabletno formulacije sa LMT. Tablete su stavljene na čuvanje u periodu od sedam dana i četiri nedelje u uslovima snižene ($30\pm 5\%$) i povišene ($75\pm 5\%$) vlage na sobnoj temperaturi. Ispitane su karakteristike tableta pre i nakon izlaganja uslovima izmenjene vlage.

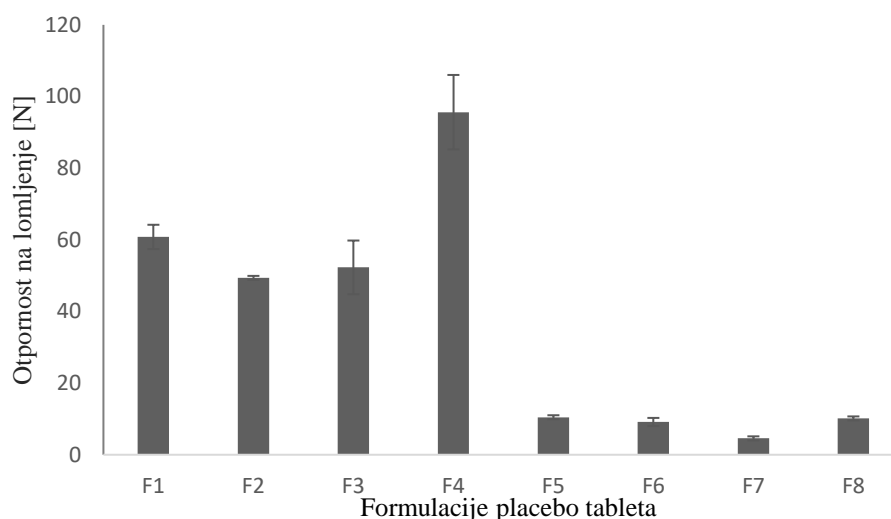
4.3.1. Uticaj sastojaka formulacije na farmaceutsko-tehnološka karakteristike placebo tableta

Preliminarne placebo tablete su rađene tako da je dubina punjenja matrice i pritisak kompresije podešen za formulaciju F1. Posmatran je uticaj sastava formulacije na otpornost na lomljenje pri istoj dubini punjenja matrice i pod istim pritiskom kompresije. Ovo ispitivanje uslova tabletiranja ukazalo je na potrebu regulisanja dubina punjenja matrice formulacija sa LAK u odnosu na formulacije sa MKC u cilju dobijanja tableta čija je otpornost na lomljenje od 40-60 N.

4.3.1.1. Otpornost na lomljenje placebo tableta

Kod tableta izrađenih ekscentričnom tabletirkom, pri korišćenju istih uslova za tabletiranje za sve formulacije (dubina donjeg klipa, visina gornjeg klipa, ista sila kompresije i ista matrica), utvrđena je kao što je i očekivano statistički značajno manja otpornost na lomljenje formulacija sa MKC kao što je prikazano na grafikonu (grafikon 4.3.1.).

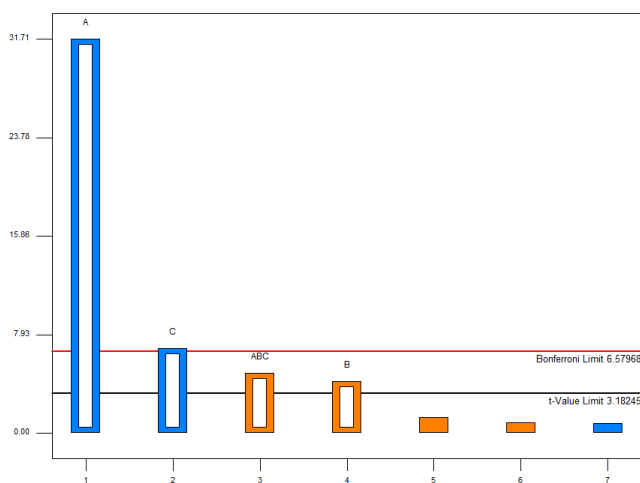
MKC ima skoro duplo manju gustinu i samim tim veću poroznost od LAK, zbog čega je potrebna veća zapremina praška za tabletiranje kako bi se dobila tableta slične mase kao i tabletne formulacije sa LAK. Postavljenjem iste dubine matrice i istog pritiska za formulacije tableta i sa MKC i LAK dobijaju se tablete koje mnogo variraju u masi i otpornost na lomljenje.



Grafikon 4.3.1. Otpornost na lomljenje placebo tableta

Kod formulacije sa LAK sa visokim udelom NaSG, uočeno je značajno povećanje otpornosti na lomljenje. Kod formulacije F4 sa većim udelom MgST, a manjim udelom NaSG, uočena je najveća otpornost na lomljenje, za razliku od formulacija sa MKC gde nije došlo do značajnog povećanja otpornosti na lomljenje tableta sa povećanjem udela NaSG. Kod formulacija F3 i F7 uočena je najmanja otpornost na lomljenje, a u okviru istog sredstva za dopunjavanje. Ove formulacije sadrže viši udeo MgST, a niži udeo NaSG, zbog čega MgST negativno utiče na otpornosti na lomljenje kod obe grupe tabletnih formulacija.

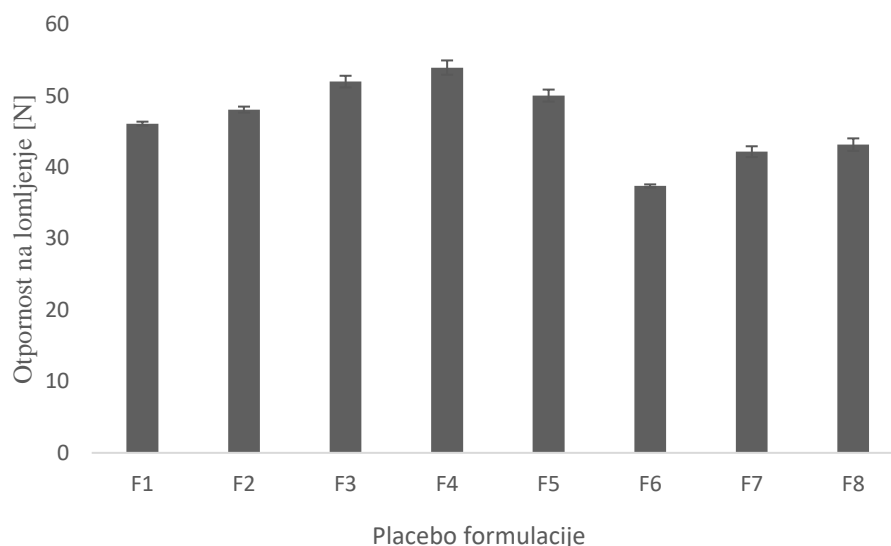
Primenom eksperimentalnog dizajna određen je uticaj sastojaka formulacije na otpornost tableta na lomljenje (grafikon 4.3.2.). Najveći uticaj imalo je sredstvo za dopunjavanje, potom značajan uticaj je pokazao MgST, ali i interakcija sve tri komponente, koja ima sličaj uticaj i sredstva za dezintegraciju NaSG. Na ovaj parametar se ističe uticaj sve tri komponente smeše, pri čemu povećanje udela MgST deluje negativno, dok se sa povećanjem udela NaSG povećava i otpornost na lomljenje formulacija tableta.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.3.2. Uticaj sastojaka formulacija placebo tableta na otpornost na lomljenje

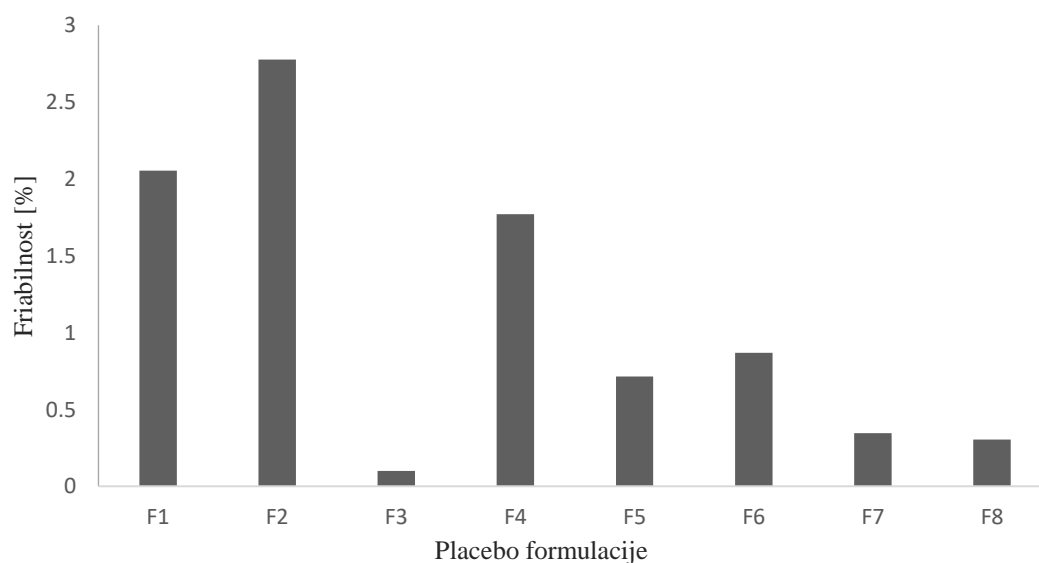
Tabletne formulacije izrađene pod navedenim uslovima služile su za delimično karakterisanje razlike između formulacija. Nedostatak je što pritisak kompresije kod formulacija F5-F8 nije bio dovoljan da bi se doneli definitivni zaključci. Kod tabletnih formulacija koje su se koristile za dalja ispitivanja urađena je korekcija gde su pritisci podešeni da svih osam formulacija imaju ujednačene otpornosti na lomljenje (40-60N) (Slika 4.3.2.).



Grafikon 4.3.2. Otpornost na lomljenje formulacija placebo tableta

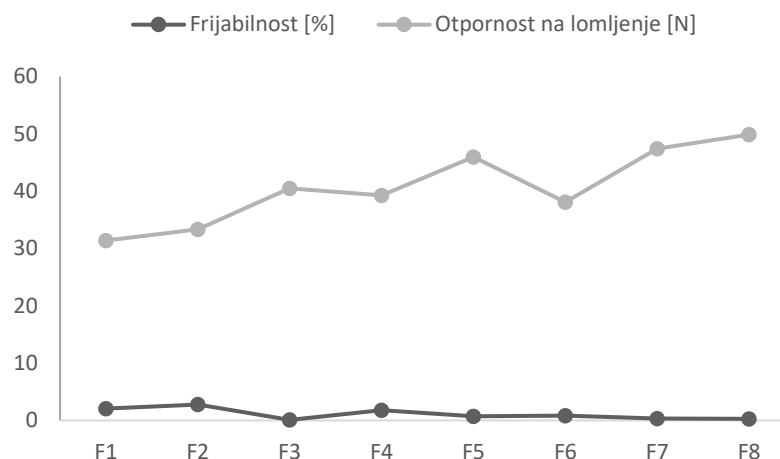
4.3.1.2. Frijabilnost placebo tableta

Frijabilnost formulacija prema zahtevima farmakopeje nije bila zadovoljavajuća kod F1, F2, F4 formulacija (Grafikon 4.3.3.). Procenat frijabilnosti je bio ispod 1% kod svih formulacija sa MKC, što ukazuje da je frijabilnost unutar prihvatljivih granica (57). Prilikom analize frijabilnosti formulacije sa LAK su se lomile. Izuzetak je bila formulacija F3 sa višim udelom MgST koji je očigledno pozitivno uticao na smanjenje habanja prilikom ispitivanja frijabilnosti. Više studija je pokazalo povezanost otpornosti na lomljenje i frijabilnosti, koje su obrnuto srazmerne. Jača otpornost na lomljenje uglavnom pokazuje nižu frijabilnost.



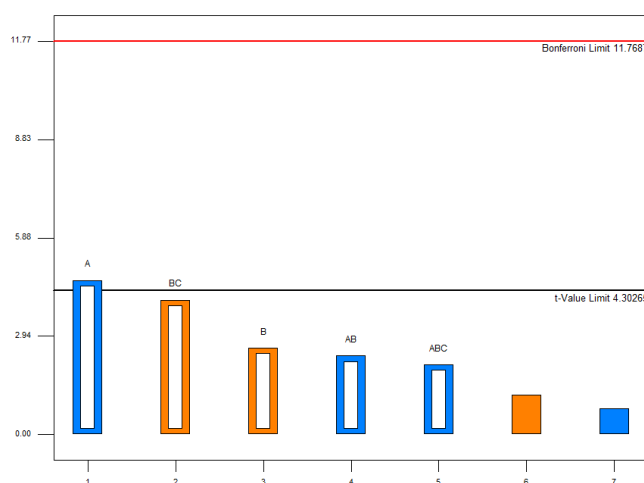
Grafikon 4.3.3. Frijabilnost formulacija placebo tableta

Iz odnosa frijabilnosti i otpornosti na lomljenje placebo formulacija, zaključuje se da je značajno ostupanje kod formulacija F2 i F6, koje predstavljaju formulacije sa višim udelom NaSG i MgST i kod kojih je uočeno odstupanje od očekivanog kao i kod drugih prethodno ispitivanih parametara (grafikon 4.3.4.).



Grafikon 4.3.4. Odnos otpornosti na lomljenje i frijabilnosti placebo tabletnih formulacija

Uticaj komponenti formulacije analiziran putem eksperimentalnog dizajna predstavljen je putem Pereto dijagrama 4.3.5. Značajan uticaj na frijabilnost imao je samo vrsta sredstva za dopunjavanje. Sledeći najveći uticaj je imala interakcija NaSG i MgST, koja iako nije imala statistički značaj, ipak može biti razlog povećanju frijabilnosti kod formulacija F2 i F6.



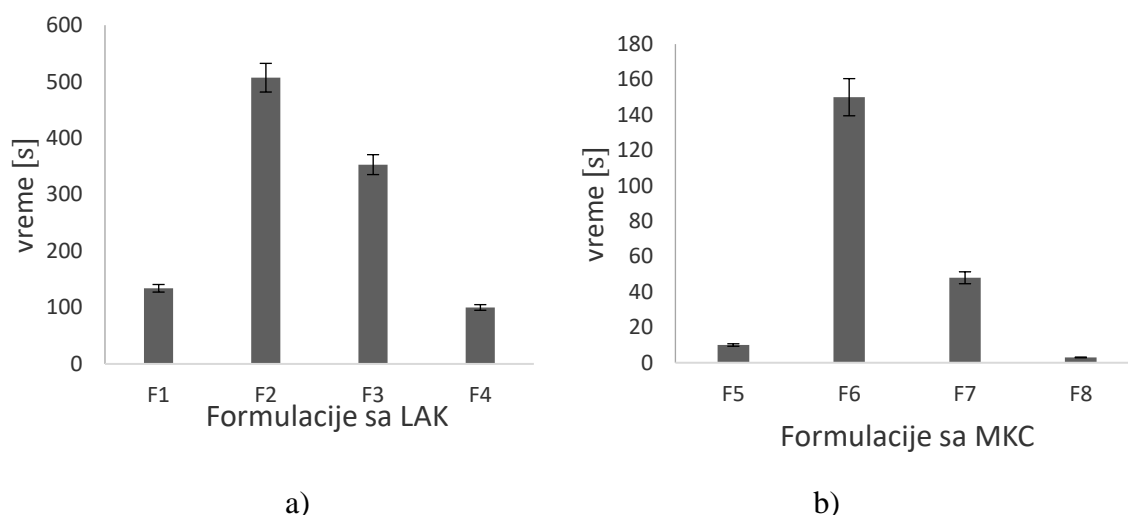
*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.3.5. Uticaj komponenti formulacija placebo tableta na frijabilnost

4.3.1.3. Vreme dezintegracije i vreme kvašenja placebo tableta

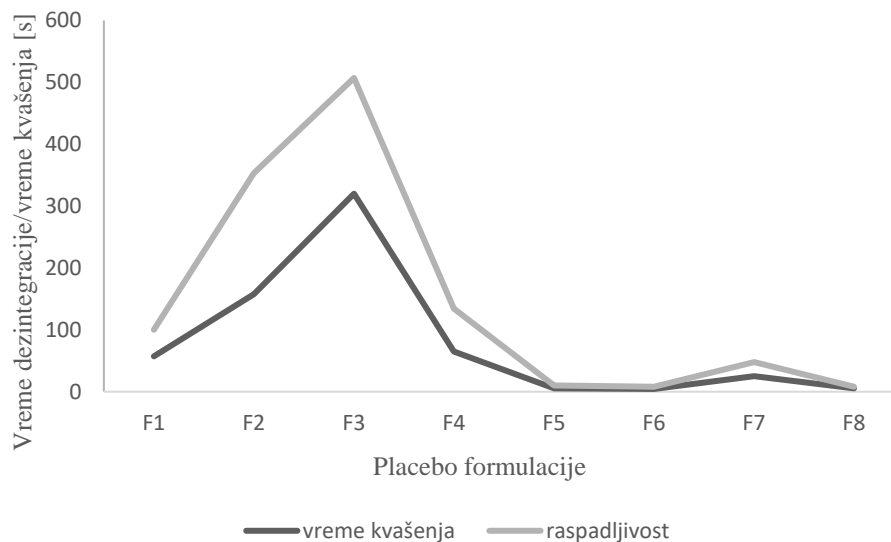
Formulacije placebo tableta sa LAK imaju sporije vreme dezintegracije u odnosu na formulacije sa MKC (grafikon 4.3.6.). Tablete sa MKC imaju brzu dezintegraciju, međutim nađeno je da formulacije sa višim udelima MgST i NaSG imaju najsporiju dezintegraciju, šta je slučaj i kod formulacija sa LAK, čime se ukazuje na moguću interakciju NaSG i MgST.

Formulacije sa višim udelom NaSG, a nižim MgST pokazale su kratko vreme dezintegracije. Najduže vreme dezintegracije imala je formulacija F2 kada je u pitanju sredstvo za dopunjavanje LAK i F6 kada se kao sredstvo za dopunjavanje koristi MKC. Najduže vreme dezintegracije imala je formulacija F3 sa LAK kao sredstvom za dopunjavanje i F7, kada se MKC koristio kao sredstvo za dopunjavanje.



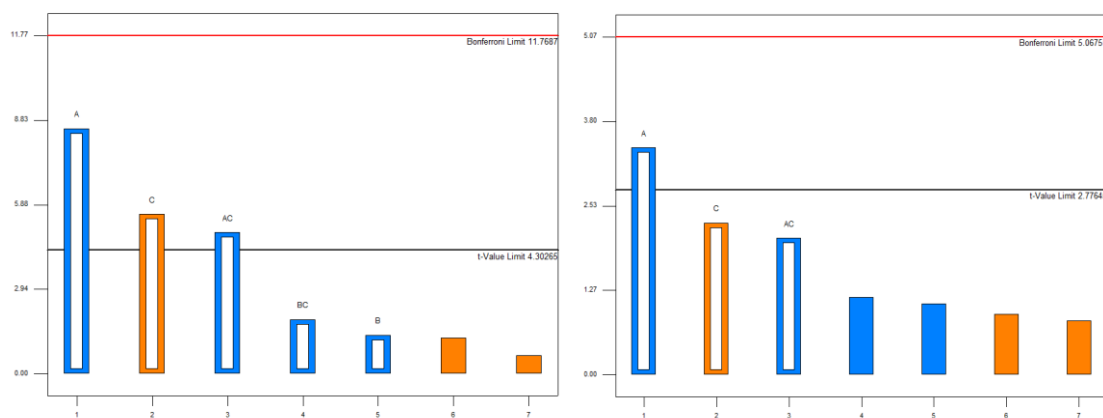
Grafikon 4.3.6. Vreme dezintegracije formulacija placebo tableta a) sa LAK, b) sa MKC

Vreme kvašenja je usko povezano sa raspadljivošću tableta i pokazatelj je unutrašnje strukture i hidrofilitnosti pomoćnih materija. Što je kraće vreme kvašenja očekuje se brža dezintegracija. Tablete sa LAK kao sredstvom za dopunjavanje imaju značajno duže vreme kvašenja od tableta sa MKC (Grafikon 4.3.7.). Formulacije sa većim udelom MgST, a manjim NaSG imaju duže vreme kvašenja. Poznato je da je MKC veoma hidrofилna i porozna čime lako uvlači u svoje pore vodu i zato se pospešuje kvašenje.



Grafikon 4.3.7. Uporodni prikaz vremena dezintegracije i vremena kvašenja placebo tableta

Eksperimentalnim dizajnom je potvrđen značajan uticaj vrste sredstva za dopunjavanje, kao i udela NaSG (grafikon 4.3.8.) na vreme kvašenja i vreme dezintegracije. Za razliku od vremena kvašenja negativan uticaj na raspadljivost pokazali su udeo MgST, kao i interakcija MgST i NaSG kada se nalaze u višem udelu u formulaciji sa LAK, zbog čega podaci u ovoj formulaciji odstupaju odnosu na očekivane. Ova interakcija nije značajna kada se kao sredstvo za dopunjavanje koristi MKC.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.3.8. Uticaj sastojaka formulacija placebo tableta na a) vreme dezintegracije, b) vreme kvašenja

4.3.1.5. Variranje mase, dijametra i debljine placebo tableta

Dimenzije tableta posmatranih kroz parametre debljine, dijametra i mase prikazani su u Tabeli 4.3.1. Mase placebo tableta sa LAK statistički su značajno veće od formulacija sa MKC.

Tabela 4.3.1. Debljina i dijametar placebo tableta u početnim uslovima

Formulacije	Masa [g]	% variranje mase	Debljina [mm]	Dijametar [mm]
F1	0,50±0,01	1,79±3,14	4,11±0,05	12,07±0,06
F2	0,52±0,02	3,79±4,97	4,17±0,09	12,02±0,03
F3	0,52±0,03	3,61±6,54	4,18±0,08	12,04±0,03
F4	0,50±0,02	3,44±4,55	4,13±0,07	12,06±0,04
F5	0,33±0,02	3,86±4,83	3,97±0,03	12,05±0,03
F6	0,36±0,02	3,89±3,76	3,94±0,02	12,05±0,03
F7	0,37±0,01	3,07±4,01	3,94±0,05	12,04±0,02
F8	0,35±0,02	3,57±5,81	3,89±0,04	12,05±0,02

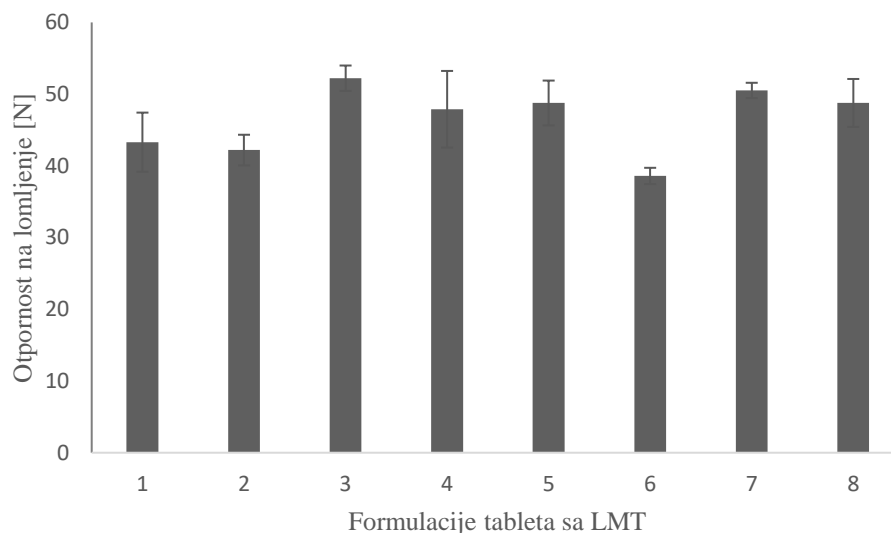
Posmatranjem dimenzija placebo tableta zaključuje se da dijametar ne odstupa značajno, dok je debljina statistički značajno veća kod tableta sa LAK. Tablete sa maksimalnim udelom MgST su imale takođe veću debljinu.

4.3.2. Uticaj sastojaka formulacije na farmaceutsko-tehnološka karakteristike tableta sa lamotiginom

4.3.2.1. Otpornost na lomljenje tableta sa lamotiginom

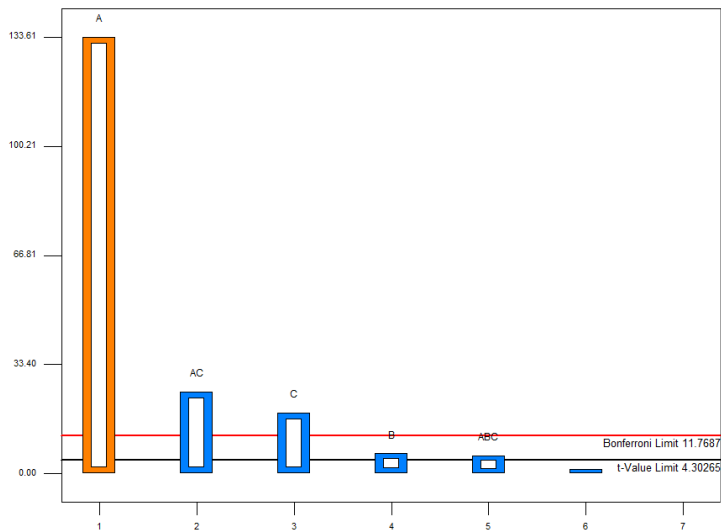
Formulacije tableta sa LAK (T1-T4) su tabletirane pod istim uslovima, kao i formulacije tableta sa MKC (T5-T8) u cilju dobijanja podjednake otpornosti na lomljenje.

Kod formulacija tableta sa dodatkom LMT najveću silu loma ima formulacija T3, što je i slučaj sa placebo tabletama (grafikon 4.3.9.). Kod formulacija tableta sa MKC, otpornost na lomljenje se nije značajno razlikovala između tabletnih formulacija osim kod T6 koja je imala manju otpornosti na lomljenje u odnosu na ostale formulacije.



Grafikon 4.3.9. Otpornost na lomljenje formulacija tableta sa LMT

Analizom uticaja sastojaka formulacije Pareto dijagramom uočava se da najveći uticaj na otpornost lomljenja tableta ima vrsta sredstva za dopunjavanje, potom interakcija sredstva za dopunjavanje i udeo MgST (grafikon 4.3.10). Dodatno je potvrđen statistički značajan negativan uticaj na otpornost na lomljenje udela MgST i interakcija sve tri pomoćne materije.

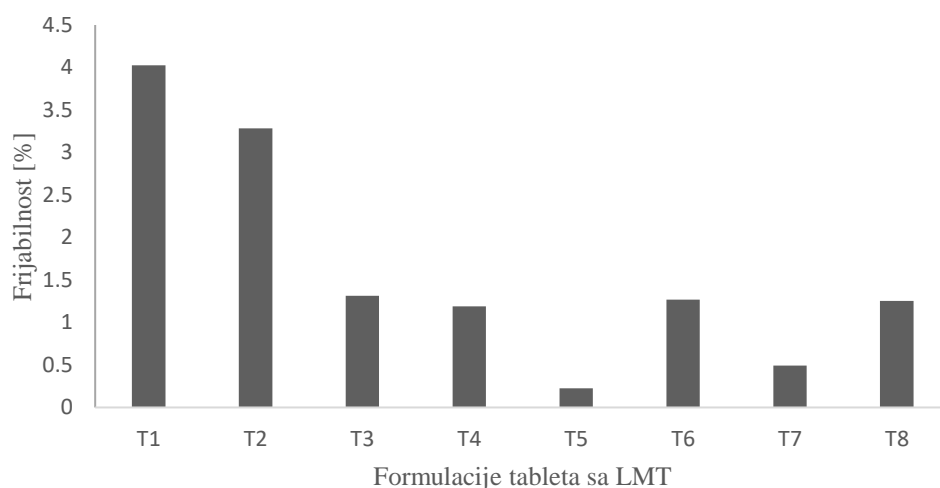


*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.3.10. Uticaj sastojaka formulacija tableta sa LMT na a) dezintegraciju, b) kvašenje

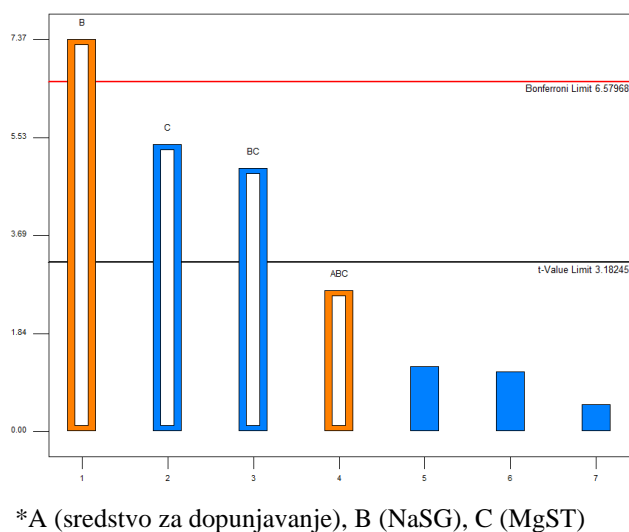
4.3.2.3. Frijabilnost tableta sa lamotriginom

Frijabilnost tableta sa LMT je prikazana grafički (grafikon 4.3.11). Prema zahtevima farmakopeje frijabilnost nije bila zadovoljavajuća kod tabletnih formulacija T1 i T2 od formulacija sa LAK, dok je kod formulacija sa MKC kod T6 i T8 bila nešto veća od 1%. Kod ostalih formulacija je bila niža ili jednaka 1%, što ukazuje da je lomljivost unutar prihvatljivih granica propisane Ph. Eur. 9.



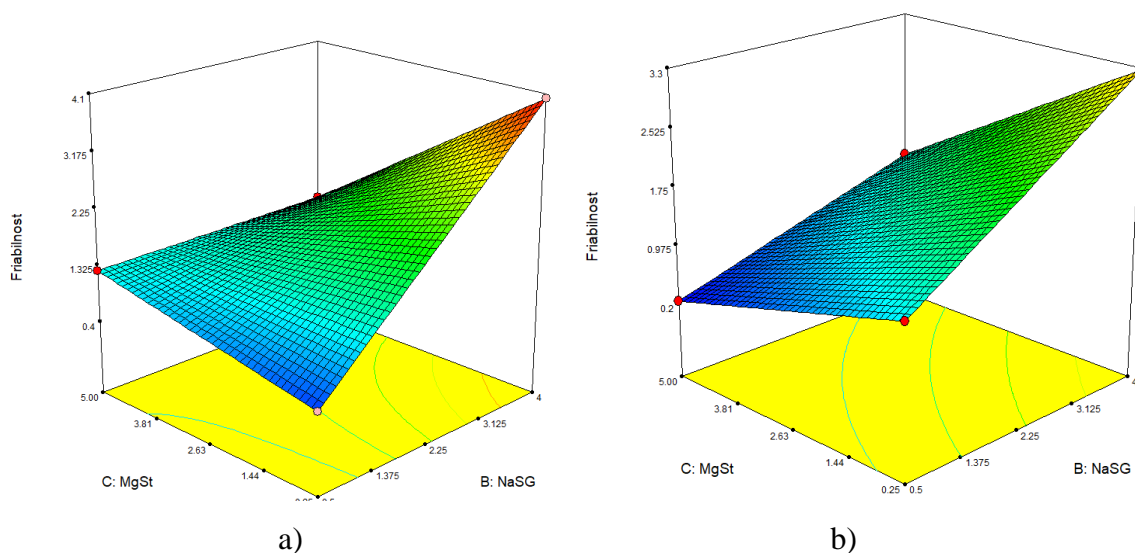
Grafikon 4.3.11. Frijabilnosti formulacija tableta sa LMT

Primenom analize uticaja faktora sastojaka formulacije utvrđeno je da na vrednost frijabilnosti najznačajniji uticaj ima udeo NaSG, potom MgST kao i interakcija NaSG i MgST (grafikon 4.3.12.).



Grafikon 4.3.12. Uticaj sastojaka formulacija tableta sa LMT na frijabilnost

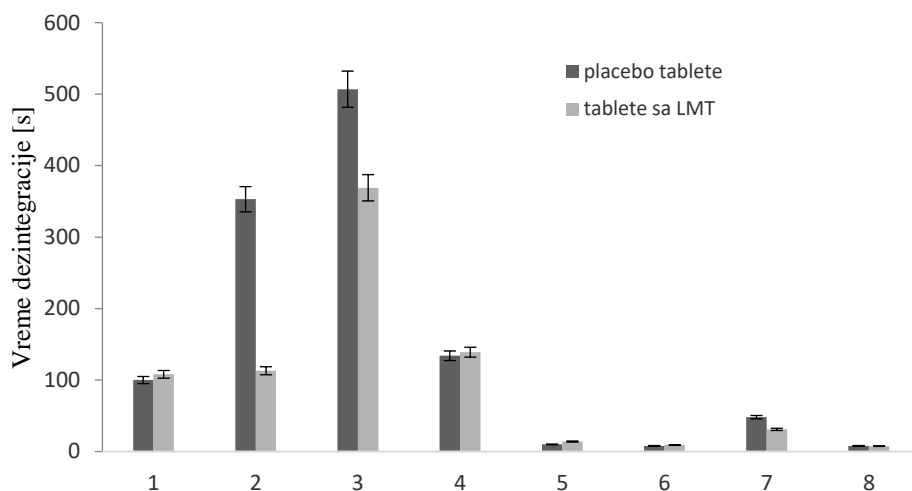
Bez obzira na udeo lubrikanta kod tableta sa LAK, povećanje MgST nije imalo značajan uticaj na frijabilnost. Međutim, kod formulacija sa MKC dovelo je da smanjenja vrednosti frijabilnosti (grafikon 4.3.13.). Kod obe grupe formulacija udeo NaSG je značajno povećao frijabilnosti .



Grafikon 4.3.13. 3D dijagram uticaja udela MgST i NaSG na frijabilnost kod formulacija tableta a) sa LAK, b) sa MKC

4.3.2.4. Vreme dezintegracije i vreme kvašenja tableta sa lamotriginom

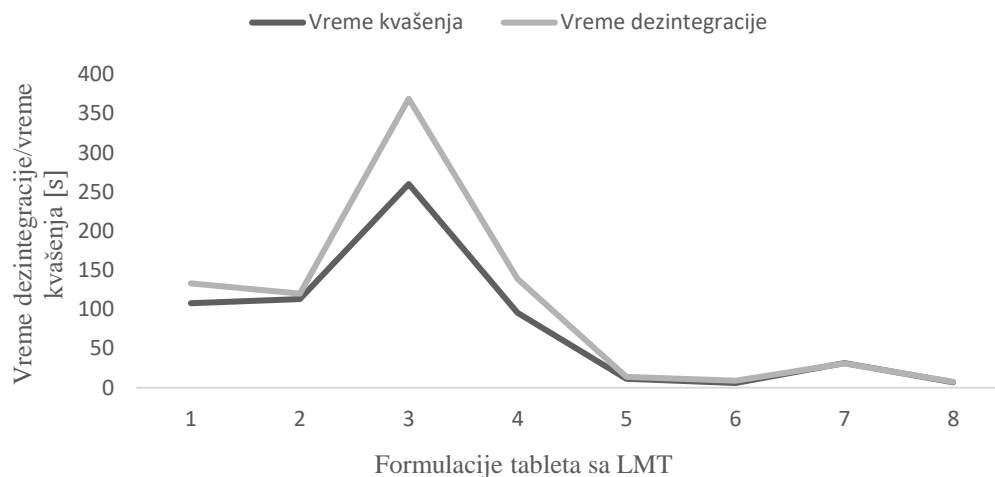
Formulacije tableta LMT sa MKC su imale znatno brže vreme dezintegracije od tableta sa LAK. Nakon ispitivanja dezintegracije tableta sa LMT nađeno je da dodatak LMT u placebo tabletu dovodi do brže dezintegracije formulacija sa LAK. Iz grafikona 4.3.14. uočava se da formulacije sa većim udelom NaSG pokazuju kraće vremena dezintegracije u poređenju sa formulacijom koja sadrži manji udeo, posebno kod formulacija sa LAK. Veći udeo MgST uzrokovao je produženo vreme dezintegracije tableta, umanjujući dejstvo NaSG kao superdezintegratora.



Grafikon 4.3.14. Odnos dezintegracije formulacija placebo tableta i tableta sa LMT

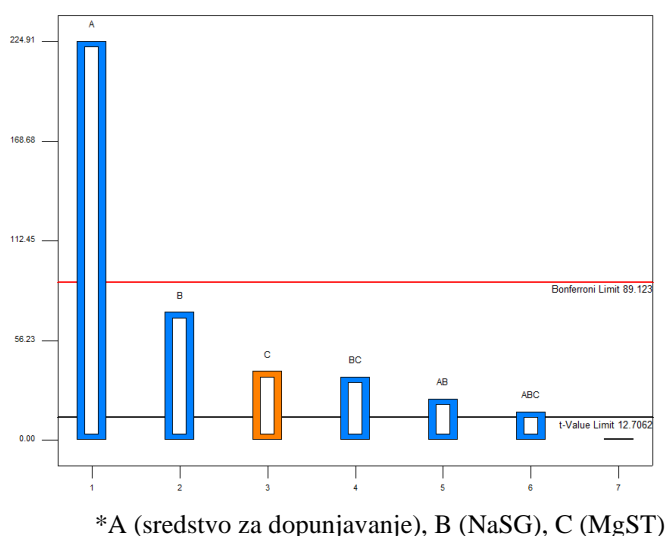
Najduže vreme dezintegracije kao i kod placebo formulacije imale su formulacije sa najvećim udelom MgST. Jedino formulacija sa LAK F4 nije pokazala očekivano najbrže vreme dezintegracije zbog većeg udela NaSG, pri čemu je niži udeo bio efikasniji kod formulacije sa LAK. Najveću razliku između placebo tableta i tableta nakon dodatka LMT je pokazala formulacija T2 kod koje se višestruko smanjilo vreme dezintegracije i zato je uloga NaSG kao superdezintegratora postala izraženija. Sve navedene promene tableta sa dodatkom LS u odnosu na placebo tablete ukazuju na moguće interakcije komponenti smeše sa LMT.

Vreme dezintegracije tableta sa LMT je bilo u korelaciji sa vremenom kvašenja (slika 4.3.15.). Formulacije sa MKC zbog velike poroznosti imale su izuzetno brzo vreme kvašenja i vreme raspadanja (<31s), pri čemu je i razlika u ovim vrednostima bila mala. Vreme kvašenja mereno kod tableta sa LMT se značajno razlikovalo kod formulacija sa MKC u odnosu na formulacije sa LAK kao sredstvom za dopunjavanje. Najbrže kvašenje je pokazala formulacija 6. Najsporije vreme kvašenja uočeno je kod formulacije 3 od formulacija sa LAK, i kod formulacije 7 od formulacija sa MKC. Ove formulacije imaju najveći udeo MgST koji svojom hidrofobnošću usporava kvašenje tableta.



Grafikon 4.3.15. Uporodni prikaz vremena dezintegracije i vremena kvašenja tableta sa LMT

Sastojci formulacije koji imaju statistički značajan uticaj na vreme dezintegracije i vreme kvašenja su prikazani Pareto dijagramom 4.3.16. Najveći uticaj je pokazalo sredstvo za dopunjavanje, potom udeo NaSG koji utiče na smanjenje vremena kvašenja i vremena dezintegracije. MgST je pokazao da ima ststistički značajan uticaj na povećavanje navedenih parametara. Interakcije svih pomoćnih materija su statistički značajno uticale na ubrzavanje kvašenja i dezintegracije tableta (BC, AB, ABC).



Grafikon 4.3.16. Uticaja sastojaka formulacija tableta sa LMT na vreme kvašenja

4.3.2.5. Variranje mase, dijametra i debljine tableta sa lamotriginom

Varijacija mase pripremljenih tableta nije pokazala značajnu razliku u masi pojedinačnih tableta od prosečne vrednosti. Formulacije sa LAK su imale veću masu u odnosu na one sa MKC (Tabela 4.3.2.).

Tabela 4.3.2. Vrednosti ispitivanja debljine, dijametra i masa tabletnih formulacija sa LMT (rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija

Formulacija	Masa [g]	% variranja mase	Debljina [mm]	Dijametar [mm]
T1	0,56 \pm 0,05	2,19 \pm 0,31	4,41 \pm 0,13	12,04 \pm 0,04
T2	0,54 \pm 0,01	2,11 \pm 0,12	4,30 \pm 0,11	12,04 \pm 0,02
T3	0,54 \pm 0,01	2,58 \pm 0,08	4,30 \pm 0,13	12,03 \pm 0,02
T4	0,57 \pm 0,06	2,22 \pm 0,38	4,47 \pm 0,12	12,02 \pm 0,02
T5	0,33 \pm 0,02	2,93 \pm 0,14	3,95 \pm 0,01	12,05 \pm 0,02
T6	0,36 \pm 0,01	3,30 \pm 0,11	3,93 \pm 0,01	12,07 \pm 0,01
T7	0,34 \pm 0,03	4,05 \pm 0,09	3,93 \pm 0,03	12,05 \pm 0,01
T8	0,34 \pm 0,01	3,22 \pm 0,21	3,95 \pm 0,07	12,00 \pm 0,02

Formulacije sa LAK i dodatkom LMT imale su statistički veću masu od placebo tableta, dok se formulacije sa MKC nisu statistički značajno razlikovale, osim formulacije T7 kod koje se značajno smanjila masu nakon dodatka LMT. Debljina formulacija sa MKC nakon dodatka LMT se takođe statistički značajno povećala, dok značajnih promena nije bilo kod formulacija sa MKC, osim formulacije T8 kod koje se povećala debljina nakon dodatka LS.

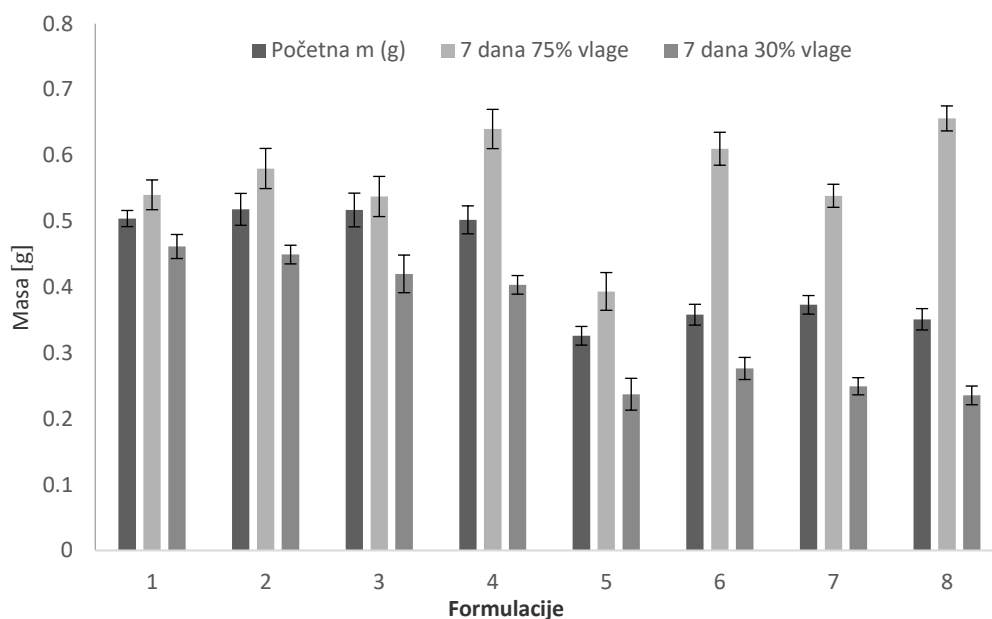
Kod tableta sa LMT, formulacija T4 je bila znatno teža u odnosu na ostale formulacije sa laktozom, što je u vezi sa činjenicom da ova formulacija ima visok udeo MgST i NaSG. Kod formulacija sa MKC formulacija T7 je isto imala više od dva uzorka koja su odstupala od srednje mase za više od 5%, ali nije bilo mase koja odstupala za više od 10%. Ovo ukazuje na problem sa protočnošću smeše za tabletiranje kod formulacije T1, T4 i T7. Ostale formulacije sa MKC imale su variranje prema zahtevima farmakopeje.

Debljina svih tableta bila je u opsegu od 3,93 \pm 0,01 do 4,47 \pm 0,12mm, dok je dijametar bio 12,02 \pm 0,02 do 12,07 \pm 0,01 mm.

4.4. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike tableta

4.4.1. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike placebo tableta

Nakon izlaganja formulacija uslovima povišene ($75\pm 5\%$) i snižene ($30\pm 5\%$) vlage u periodu od sedam dana došlo je do statistički značajnog variranja mase tableta (grafikon 4.3.9.) Pri povišenim uslovima vlage, tablete sa MKC kao sredstvom za dopunjavanje su imale značajno povećanje masu jer su apsorbirale veću količinu vlage i što je dovelo do bubrenja tableta. Tablete sa LAK su takođe u uslovima povišene vlage imale povećanu masu, ali u manjem procentu od tableta sa MKC. Kako je u pitanju anhidrovana laktoza, uslovi snižene vlage doveli su do smanjenja vlage, ali uglavnom kod tableta sa većim udelom NaSG u kojima je u početnim uslovima i bio veći udeo vlage.



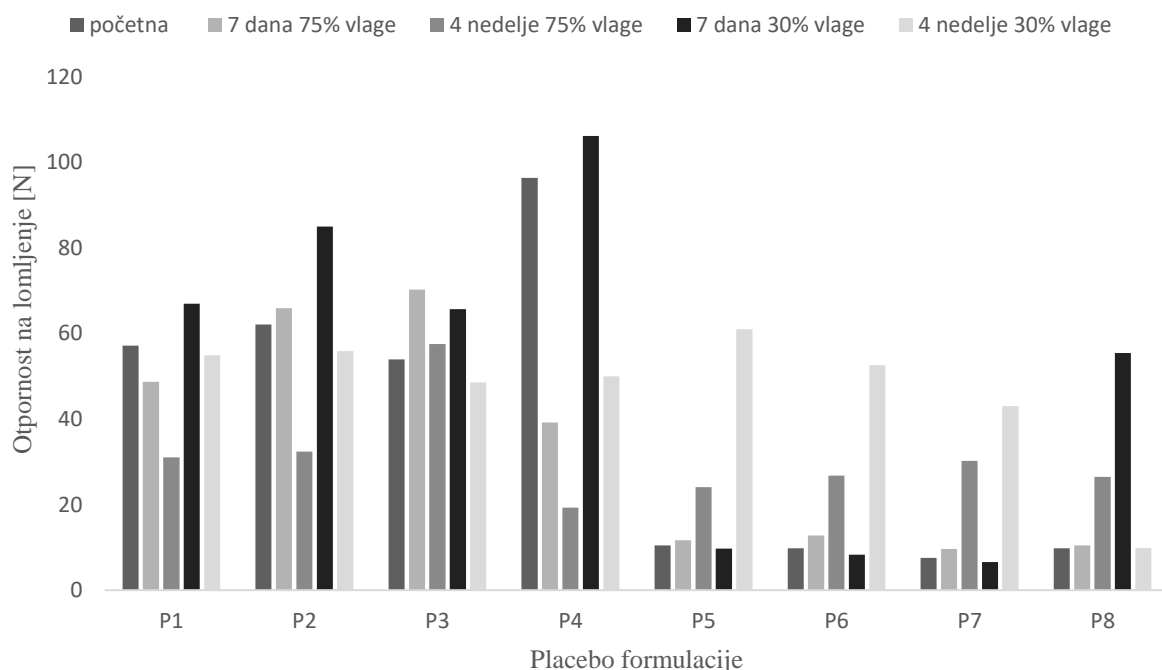
Grafikon 4.4.1. Variranja mase formulacija placebo tableta nakon izlaganja uslovima povišene (75%) i snižene (30%) vlage u period od sedam dana

Kada su formulacije placebo tabletne mase pre tabletiranja izlagane uslovima povišene i snižene vlage tokom sedam dana, a potom komprimovane, dobijeni su rezultati otpornosti tableta na lomljenje prikazani su grafikonom 4.4.2.

Formulacije u kojima se kao sredstvo za dopunjavanje koristila LAK, u uslovima povišene vlage imale su statistički značajno povećanje otpornosti na lomljenje, u odnosu na tablete koje nisu bile izlagane ovim uslovima, dok su u uslovima snižene vlage imale smanjenje

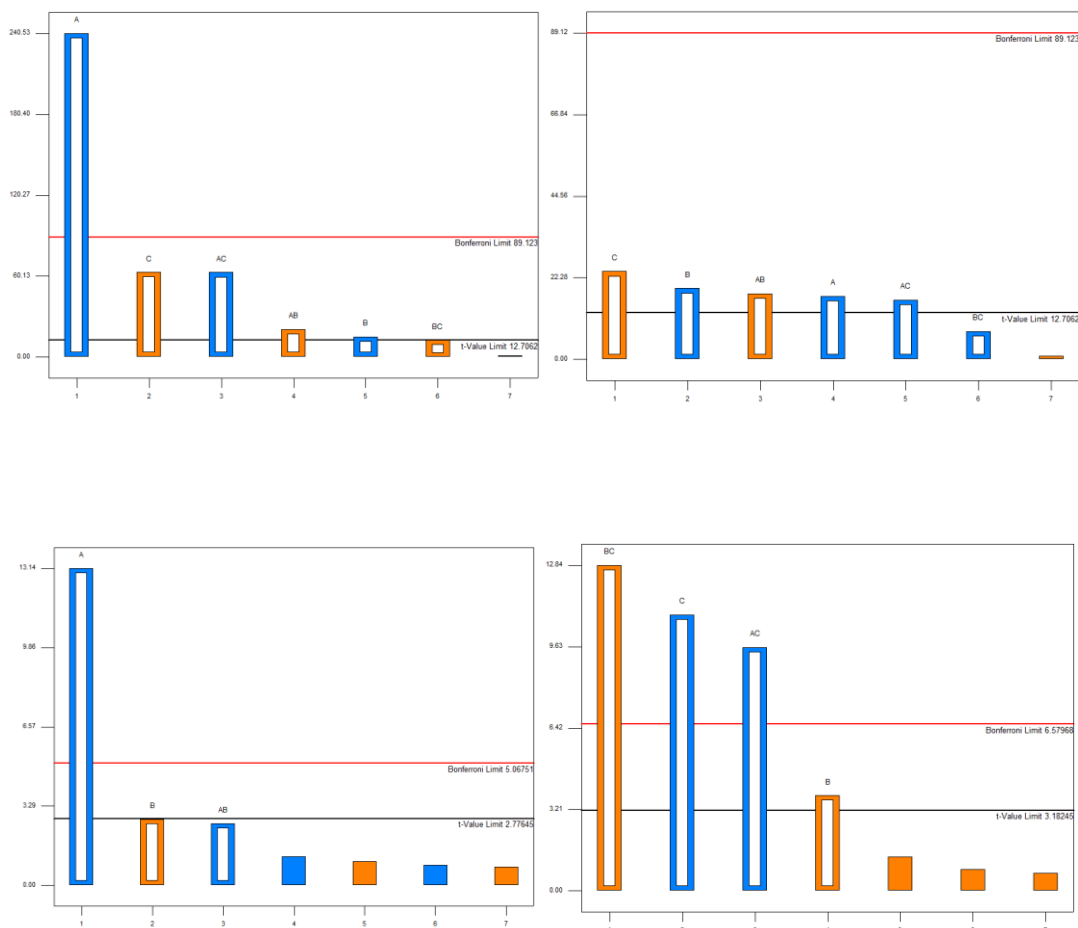
merenog parametra. Izuzetak je bila F4 koja je imala i najveću otpornost na lomljenje nakon izrade tableta, a u uslovima povišene i snižene vlage je došlo do smanjenja.

Formulacije sa MKC izrađene od tabletnog materijala izloženog uslovima povišene vlage pokazale su značajno povećanje otpornosti tableta na lomljenje nakon četiri nedelje izlaganja u odnosu na tablete izrađene od tabletnog materijala pre izlaganja ovim uslovima, dok nakon izlaganja povišenoj vlazi u periodu od sedam dana nije došlo do statistički značajnih promena u odnosu na početnu otpornost na lomljenje (grafikon 4.4.2).



Grafikon 4.4.2. Otpornost na lomljenje formulacija placebo tableta nakon izlaganja uslovima povišene (75%) i snižene (30%) vlage u period od sedam dana i četiri nedelje

Formulacije sa LAK, sa izuzetkom formulacije 4 su pokazale povećanje otpornosti na lomljenje nakon izlaganja uslovima vlage od 75% u periodu od sedam dana, a smanjenje ili statistički neznačajnu razliku nakon izlaganju tabletnog materijala u periodu od četiri nedelje.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.4.3. Uticaj komponenti formulacije na otpornost na lomljenje nakon izlaganju uslovima povišene vlage u periodu od a) sedam dana, b) četiri nedelje (gore) i uslovima snižene vlage u periodu od c) sedam dana i d) četiri nedelje (dole)

Eksperimentalnim dizajnom dokazan je veći uticaj komponenti formulacije nakon dužeg izlaganja uslovima vlage. U uslovima povišene vlage udeo MgST ima pozitivan efekat na otpornost na lomljenje, dok u uslovima snižene vlage nakon izlaganja od četiri nedelje uočava se negativan efekat na ovu karakteristiku. U uslovima snižene vlage, najveći uticaj je pokazala interakcija MgST i NaSG. Navedeni rezultati ukazuju na različit uticaj komponenti formulacije u zavisnosti od perioda izlaganja i uslova kojima su izloženi.

4.4.2. Uticaj vlage na farmaceutsko-tehnološke karakteristike tableta sa lamotriginom

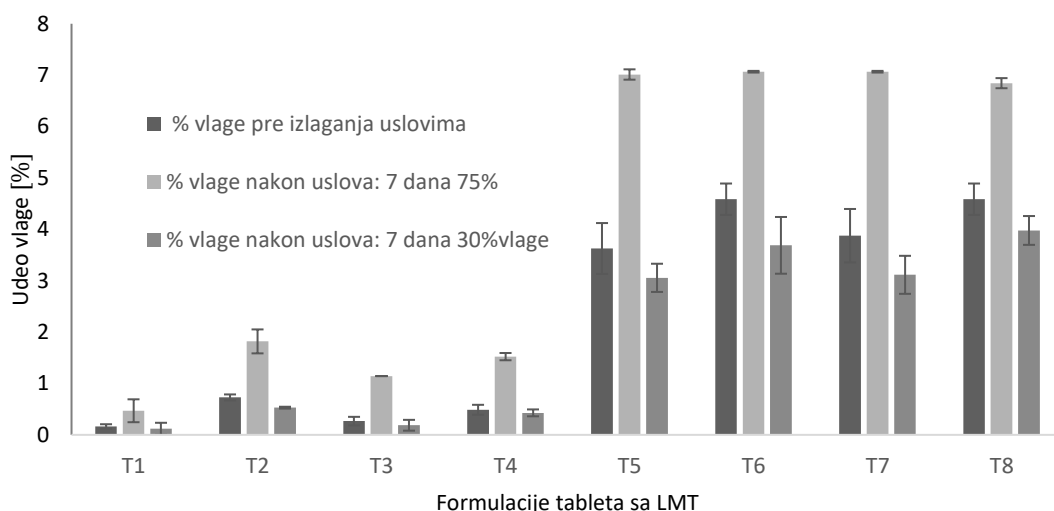
Formulacije su čuvane u uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage sedam dana i četiri nedelje, na sobnoj temperaturi ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$), u plastičnim kutijicama van blister pakovanja. Cilj ovog izlaganja je bio da se imitiraju uslovi kada pacijenti pripreme dozu za sedam dana u nedelji ili kada se drži prepakovana količina tableta za mesečnu terapiju (četiri nedelje). U navedenim slučajevima tablete se izlažu promeni vlage u zavisnosti od podneblja, godišnjeg doba i uslova čuvanja.

Pri čuvanju formulacija tokom sedam dana u uslovima povišene vlage dolazi do porasta mase, ali taj rast nije statistički značajan u odnosu na početne uslove, osim kod formulacije T5 gde se vidi statistički značajan porast, mada je ova formulacija imala i najviši porast sadržaja vlage. S druge strane kod ove formulacije nije došlo do očekivanog pada otpornosti na lomljenje tableta. Dakle, povišena vlaga je dovela do statistički značajnog sniženja otpornosti na lomljenje tableta sa MKC, osim kod formulacije T5 gde je došlo do statističkog porasta otpornosti na lomljenje tableta. Povišena vlaga je dovela do statistički značajnog povećanja otpornosti na lomljenje tableta sa laktozom, osim kod formulacije T4 gde nema promene (blago sniženje, ali ne statistički značajno).

Nakon čuvanja u ovakvim uslovima, formulacija T1 ima blago povećanje vlage, ali ne statistički značajno u odnosu na početne uslove i ova formulacija ima najniži porast vlage u formulacijama sa laktozom. Formulacije T2, T3 i T4 imaju značajno povećanje vlage. Formulacije sa MKC imaju povećanje vlage, ali ono nije statistički značajno.

Formulacije sa LAK imaju niži sadržaj vlage u odnosu na formulacije sa MKC (grafikon 4.4.4.). Sadržaj vlage je bio najviše pod uticajem sredstva za dopunjavanje, dok su drugi faktori imali mali doprinos. Niži sadržaj vlage u formulacijama sa LAK (<1%) je u okviru očekivanih vrednosti jer je korišćena anhidrovana LAK koja ima vlagu ispod 1%.

Formulacija T1 stoga i ima najniži sadržaj vlage jer je udeo MgST i NaSG nizak te nisu znatno doprineli sadržaju vlage.

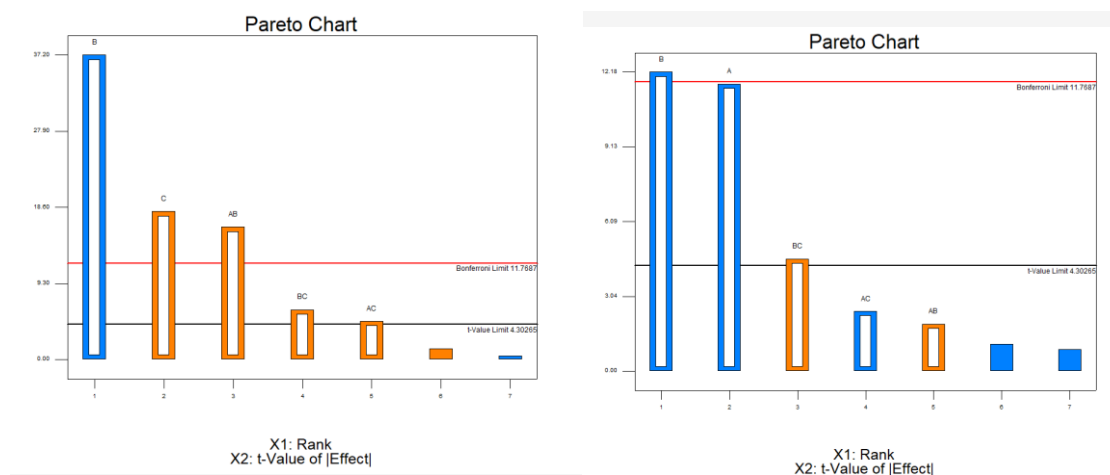


Grafikon 4.4.4. Sadržaj vlage u formulacijama tableta sa LMT

Sve formulacije nakon izrade ostavljene su da stoje u uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage sedam dana na sobnoj temperaturi (25 °C).

Pri čuvanju formulacija tokom sedam dana u uslovima snižene vlage, mase tableta su se smanjile (ne statistički značajno u poređenju sa početnim uslovima), ali je došlo do ujednačenja mase među formulacijama te više nije bilo statističke razlike u masi tabletnih formulacija sa LAK (T1-T4). Masa formulacije T4 je statistički niža. Takođe su ujednačene i mase formulacija sa MKC u odnosu na početne uslove (prilog 1). Uslovi povišene i snižene vlage su doveli i kod formulacija sa LAK do povećanja otpornosti na lomljenje, što se razlikuje od placebo formulacija. Ovo se može objasniti već pretpostavljenim tumačenjem na osnovu prethodnih rezultata da LMT deluje i kao lubrikant pri čemu sa povećanjem vlage zbog izrazite hidrofobnosti dovodi do pojačanog lubrikantnog efekta za koje su već određene studije pokazale da u uslovima povišene vlage mogu da povećaju otpornost na lomljenje u tableta. Otpornost na lomljenje tableta je ipak više povišena u uslovima snižene vlage kod formulacija sa LAK, za šta je razlog prisustvo same LAK jer je njen udeo u tabletama najveći, čime je i njen uticaj najizraženiji. Kod formulacija T1 i T3 (sa laktozom) se vidi porast otpornosti na lomljenje tableta nakon stajanja u uslovima snižene (30%) vlage tokom sedam dana (statisitički značajno), dok kod T2 nema promene, a kod T4 je došlo do blagog smanjenja, ali to nije bilo statistički značajno. Kod formulacija sa MKC T5 uočen je blag porast otpornosti na lomljenje, ali ne statistički značajan, dok je otpornost na lomljenje kod formulacije T6 gotovo nepromenjena. Kod formulacija T7 i T8 je došlo do statistički značajnog pada otpornosti na lomljenje (grafikon 4.4.2.).

Analizom uticaja faktora, uočava se značajna razlika faktora koji značajno utiču na ovu karakteristiku. U početnim uslovima statistički značajan uticaj pokazuje samo sredstvo za dopunjavanje, međutim u uslovima snižene vlage najveći uticaj ima udeo NaSG, potom MgST, dok statistički značajan uticaj pokazale su i interakcija sredstva za dopunjavanje i NaSG, kao i interakcija MgST i NaSG (grafikon 4.4.5.).



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

a)

b)

Grafikon 4.4.5. Uticaj sastojaka formulacije na otpornost na lomljenje tableta sa LMT nakon izlaganje uslovima od sedam dana u uslovima a) snižene, b) povišene vlage

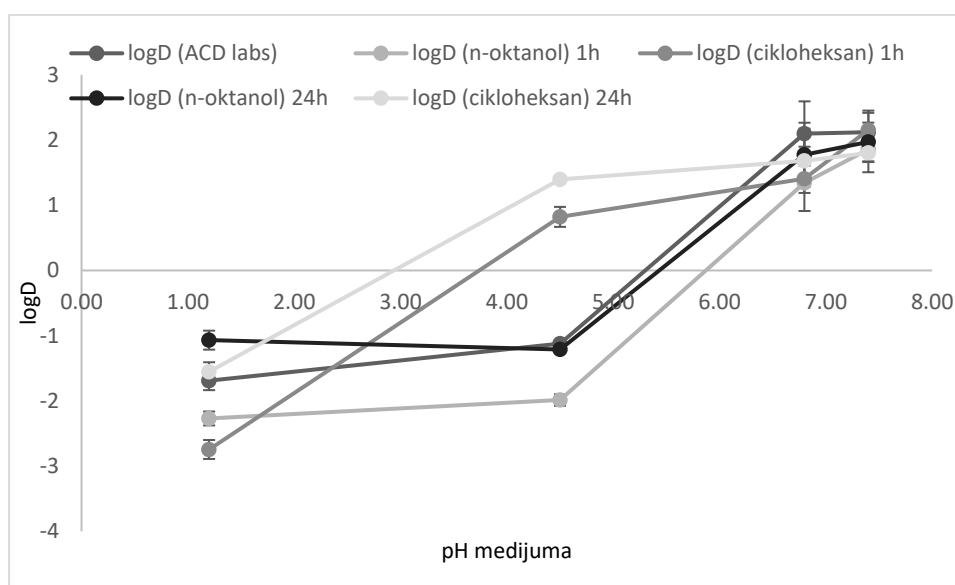
U uslovima povišene vlage, najveći uticaj pokazuje NaSG koji je nešto viši u odnosu na onaj kod sredstva za dopunjavanje. Kao i kod uslova snižene vlage statistički značajan uticaj imaju MgST i NaSG, dok interakcija sredstva za dopunjavanje i NaSG nije statistički značajna, što svakako ne znači da treba da se zanemari.

4.5. Rastvorljivost i koeficijent distribucije lamotrigina

Rastvorljivost LMT je ispitana u 5 različitih pH medijuma. Na osnovu rezultata, rastvorljivost je bila visoka pri pH 1,2 i 4,5 (6,77 i 8,55 mg/ml), dok je pri pH 6,8 bila 0,16 mg/mL, a pri pH 7,4 je imala najniže vrednosti od 0,06 mg/mL. Shodno tome, očekuje se i sporije oslobađanje LMT iz formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem u fosfatnom puferu (pH 6,8).

Lipofilnosti supstance LMT ispitana je putem određivanja koeficijenta distribucije (logD) i particionog koeficijenta (logP). Promena logD LMT u zavisnosti od pH vodenog sloja,

određivana u cikloheksanskom i n-oktanolom sloju nakon 1h i 24h, prikazana je grafikonom 4.5.1. Negativne vrednosti logD pri nižim vrednostima pH pokazuju da je LMT u tim medijumima podložniji većoj rastvorljivosti u vodenom rastvoru i nižoj lipofilnosti u telu. Kao što se uočava na grafikonu, logD je pH zavisna i povećava se sa porastom pH. U n-oktanolom sloju logD ima negativne vrednosti pri pH 1,2 i pH 4,5, međutim u cikloheksanskom rastvaraču logD ima samo na pH 1,2 negativnu vrednost, što znači da na višim pH vrednostima LMT ima veću lipofilnost, tj. nalazi se u nejonizovanom obliku.



Grafikon 4.5.1. Uticaj promene pH vrednosti na koeficijent distribucije LMT

Iz grafikona se uočava da je distribucija LMT najmanje izražena na pH 1,2; sa porastom pH vrednosti povećava se distribucija LMT, dok na pH 6,8 i 7,4 ima podjednake vrednosti. Razlika u distribuciji nakon 1h i 24h je bila najizraženija u medijumu pH 1,2, a potom na pH 4,5.

Na grafikonu su prikazane vrednosti logD dobijene softverom “ACD labs” koji predviđa parametre lipofilnosti na osnovu hemijske strukture u n-oktanolom sloju, gde se i uočava razlika u distribuciji na pH 1,2 između empirijskih i eksperimentalnih rezultata.

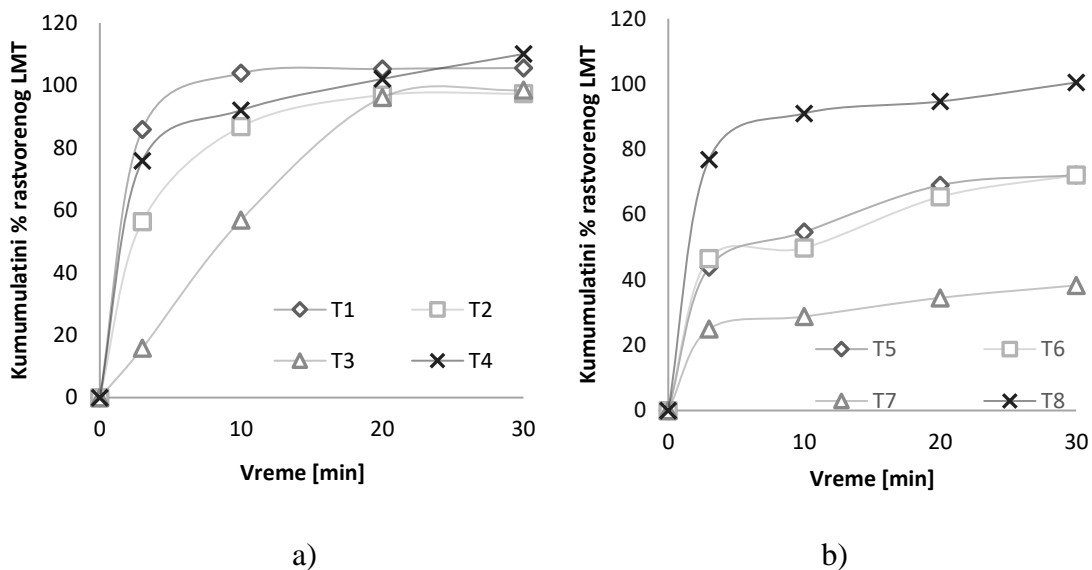
Log P je određivan u destilovanoj vodi (pH 7,0) i iznosio je 1,75, dok je softverom “ACD labs” dobijena vrednost 2,12. Na osnovu dobijenih eksperimentalnih vrednosti, logP utvrđena je optimalna oralna apsorpcija (~1,8), dok vrednost logP dobijena empirijski ukazuje i na optimalnu CNS penetraciju.

4.6. Uticaj sastojaka formulacije na brzinu rastvaranja/oslobađanja lamotrigina

Ispitivanje brzine rastvaranja/oslobađanja LMT iz tableta predstavlja veoma bitno ispitivanje jer je se može dovesti u vezu sa *in vivo* rastvaranjem/oslobađanjem. Brzina oslobađanja za lekove BSK grupe II kao što je LMT je kritičan korak u brzini pojavljivanja LMT u centralnom kompartmentu, tj. to je korak koji utiče na farmakokinetički profil ovakvih lekova i na njihovu terapijsku efikasnost. Takođe brzina rastvaranja je usko povezana sa ostalim karakteristikama tableta (otpornost na lomljenje, dezintegracija, vreme kvašenja, itd.). Brzina rastvaranja/oslobađanja se mora ispitati u fiziološkom opsegu pH vrednosti (1,2 do 6,8) za trenutno oslobađanje leka. Brzo rastvaranje leka podrazumeva kada se u roku od 15 minuta oslobodi najmanje 85% količine LS (115).

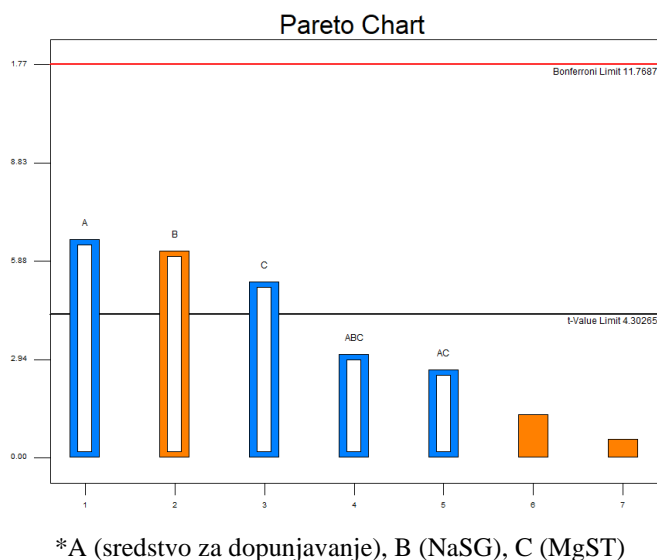
Posmatranjem profila rastvaranja/oslobađanja LMT pre izlaganja uslovima izmenjene vlage može se uočiti usporeno oslobađanje u medijumu pH 1,2 u odnosu na pH 6,8 kod formulacija T1-T4 (grafikon 4.6.1. i 4.6.3.). U medijumu pH 1,2 formulacije sa MKC su pokazale znatno lošije oslobađanje od formulacija sa LAK. Od formulacija sa LAK T3 koja ima najlošiju dezintegraciju ima i najsporije oslobađanje, ali i najveću otpornost na lomljenje. Formulacije sa MKC nisu pokazale zadovoljavajući profil oslobađanja LS za tablete sa trenutnim oslobađanjem. Jedini izuzetak je formulacija T8 koja zadovoljava uslov da nakon 15 min ima oslobađanje preko 85%. Formulacije T2 i T3 pri pH 1,2 nisu oslobodile sadržaj LMT u potpunosti. Najstabilnije oslobađanje na pH 1,2 pokazuje T1 formulacija (grafikon 4.6.1.).

Sporije oslobađanje u disolucijonome medijumu pH 6,8 je očekivano zbog slabe rastvorljivosti i dobijenih vrednosti koeficijenta distribucije (grafikon 4.5.1.) koji ukazuje na veći udeo nejonizovanog oblika LMT u ovom medijumu. LAK, kao lako rastvorljiva supstanca u vodi, dovela je do bržeg oslobađanja LMT na pH 6,8, dok MKC koja je skoro nerastvorljiva u vodi onemogućila je potpuno oslobađanje LMT pri pH 6,8. Ovim se dovodi u vezu rastvorljivost sredstva za dopunjavanje sa rastvorljivošću LS kada se formuliše u tabletu sa LS koja pripada grupama BSK II ili IV, tj. kada je slaba rastvorljivost LS.



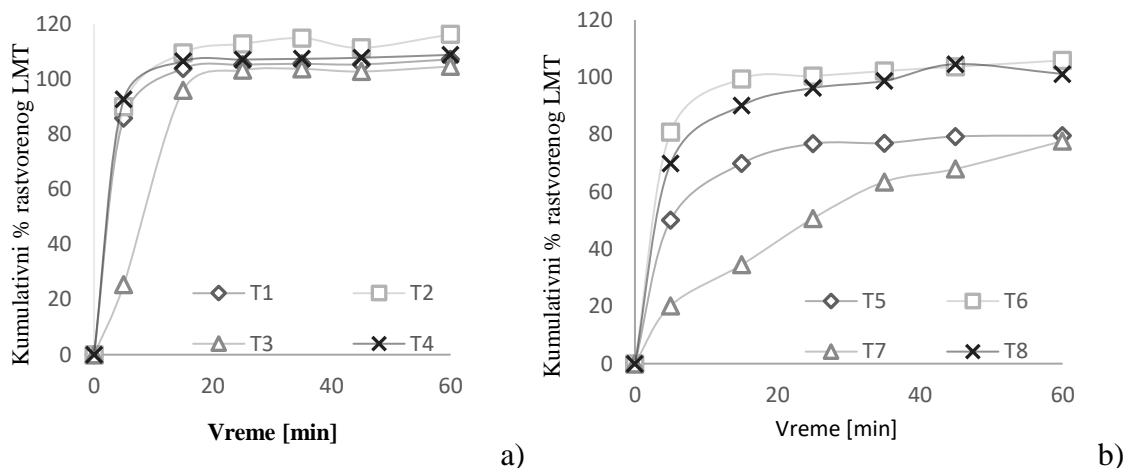
Grafikon 4.6.1. Profil oslobađanja LMT iz tableta u medijumu pH 1,2 kod formulacija a) sa LAK, b) sa MKC

Statističkom analizom u okviru korišćenog softvera potvrđeno je da na brzinu rastvaranja uticaj imaju sve tri pomoćne komponente. Interakcija postoji između sve tri pomoćne materije, kao i između sredstva za dopunjavanje i MgST (grafikon 4.6.2). Ove interakcije imaju manju vrednost od t-limit, ali svakako mogu da dovedu do promene u formulaciji. Uticaj navedenih faktora je izraženiji za formulacije sa MKC jer je oslobađanje u 15. minutu varijabilnije u odnosu na formulacije sa LAK.



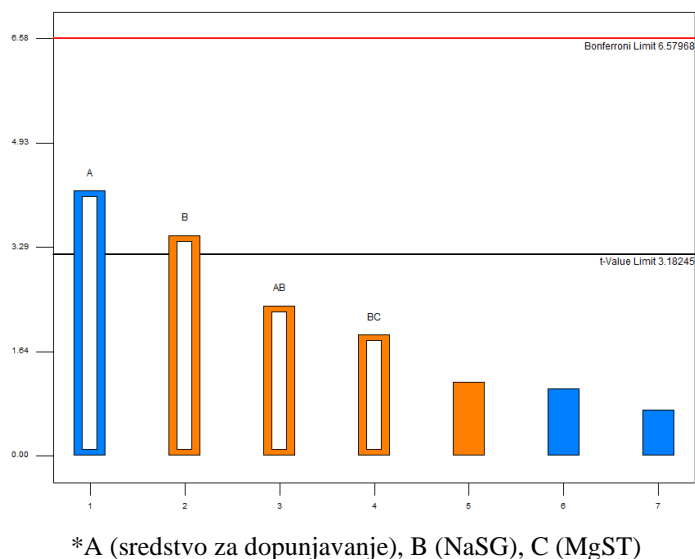
Grafikon 4.6.2. Uticaj sastojaka formulacije na profil oslobađanja LMT nakon 15min u medijumu pH 1,2

Interesantna je činjenica da formulacije T5 i T6 imaju sličan profil oslobađanja, jer te formulacije u prvom slučaju (T5) sadrže niži udeo i MgST i NaSG, dok u drugom slučaju sadrže veći udeo i MgST i NaSG



Grafikon 4.6.3 Profil oslobađanja LMT iz tableta u medijumu pH 6,8 kod formulacija a) sa LAK(T1-T4), b) sa MKC (T5-T6)

Na osnovu analize uticaja faktora, u medijumu pH 6,8 nakon 15 min statistički značajan uticaj pokazuje sredstvo za dopunjavanje (A) i NaSG (B) (grafikon 4.3.19).

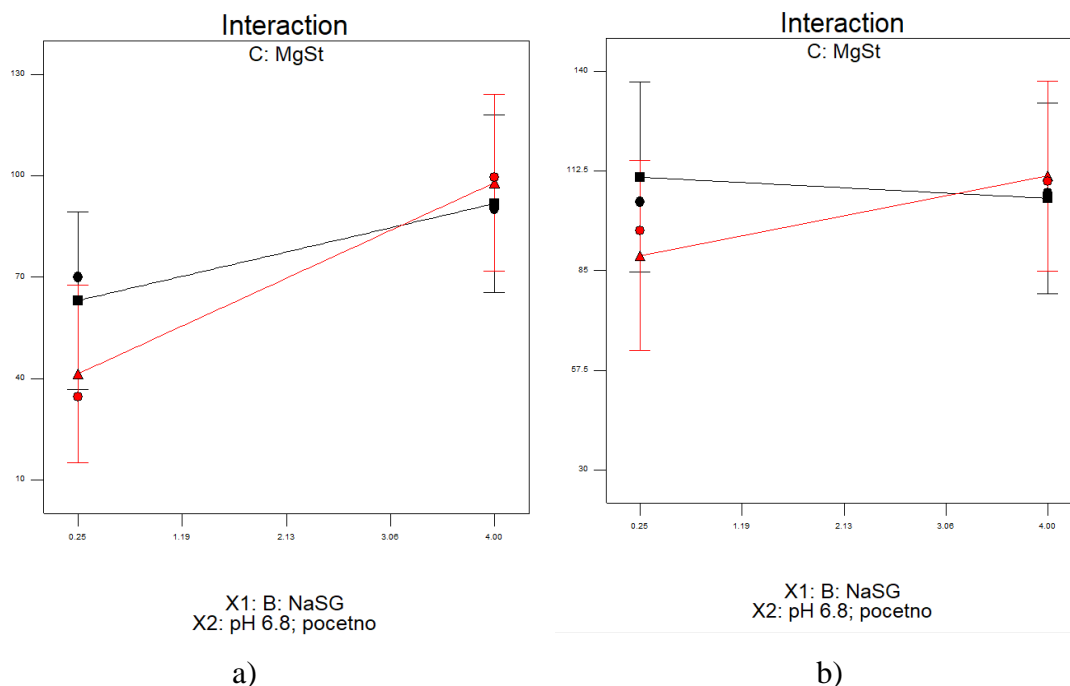


Grafikon 4.6.4. Uticaj sastojaka formulacije na profil oslobađanja LMT nakon 15min u medijumu pH 6,8

Kako postoji značajna razlika između disolucionih profila formulacija sa MKC nakon 15 min u medijumu pH 6,8, time je uticaj navedenih faktora izraženiji kod formulacija T5-T8. Najstabilnije oslobađanje u medijumu pH 6,8 pokazuju formulacije T2 i T6, tj. formulacije sa

višim udelom MgST i NaSG. Interakcija sredstva za dopunjavanja i NaSG, kao i interakcija NaSG i MgST nije statistički značajna; ipak se vidi da ta interakcija postoji i da može da bude uzrok razlici koja postoji u odnosu na očekivane rezultate. Ovo se posebno odnosi na formulaciju T7 koja pored visokog udela NaSG ima najsporije oslobađanje LS. Visok udeo MgST može da dovede do izraženije interakcije i samim tim pojave ovog fenomena.

Na osnovu grafika interakcija (grafikon 4.6.5.), uočava se uticaj visokog udela MgST (5%) na smanjenje oslobađanja LS, međutim sa povećanjem udela NaSG umanjuje se efekat MgST, gde se pri udelu NaSG od 3% već izjednačava kada se koristi niži udeo MgST (0,25%). Ovaj uticaj MgST na oslobađanje iz formulacija sa LAK nije toliko izražen, ali postoji što se može i uočiti iz prethodnog grafika.



Grafikon 4.6.5. Interakcije MgST i NaSG kod formulacija sa a) MKC, b) LAK

Formulacije sa MKC, iako su imale visoku dezintegraciju, imaju sporo i nepotpuno oslobađanje/rastvaranje LMT. Formulacija T8 (sa visokim udelom MgST i visokim udelom NaSG) ima najbolji profil oslobađanja LS u medijumima pH 1,2 i pH 6,8. Formulacija T7 ima nepotpuno oslobađanje u oba medijuma i ujedno i najsporije u odnosu na druge formulacije sa MKC, ali kao što je ranije istaknuto ova formulacija je imala najveću otpornost na lomljenje. Formulacija T5 ima bolje oslobađanje LMT od formulacije T7, međutim ni ona nije u potpunosti

oslobodila LMT ni u jednom medijumu. Formulacija T6 ima usporeno oslobađanje na pH 1,2 i nepotpuno oslobađanje LMT, ali ima potpuno i najbrže oslobađanje u medijumu pH 6,8.

Treba dodati da formulacija T1 ima nizak udeo MgST i NaSG, a u odnosu na ostale formulacije sa LAK najbolje se raspada i ima stabilan profil oslobađanja LMT. Formulacija T8 sa MKC ima visok udeo NaSG, zato ima brže oslobađanje LMT u odnosu na ostale formulacije sa MKC. Sve formulacije sa laktozom u oba medijuma oslobađaju u prvih 15 minuta više od 85% LMT, osim formulacije T3 kod koje se oslobodilo 76% (u medijumu pH 1,2). Formulacija T8 sa MKC je u oba medijuma oslobodila preko 85% LMT u prvih 15 minuta, dok je formulacija T6 u fosfatnom medijumu oslobodila preko 85%, ali je na pH 1,2 oslobodila svega 57% LMT u prvih 15 minuta. Ostale formulacije sa MKC u prvih 15 minuta nisu ni u jednom medijumu oslobodile više od 85% LMT.

Profili brzine rastvaranja LMT iz formulacija su poređeni primenom model nezavisnog metoda (faktora razlike-f1 i faktora sličnosti-f2) (tabela 4.6.1. i 4.6.2.).

Tabela 4.6.1. Faktori razlike-f1 tabletnih formulacija LMT u disolucionom medijumu pH 6,8

Formulacije	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
T1	0	6,38*	14,43	2,73*	41,61	3,46*	94,72	9,30
T2	6,82*	0	22,24	4,73*	51,27	10,51	108,0	16,76
T3	12,61	18,19	0	14,99	35,16	11,04	70,17	12,04
T4	2,80*	4,56*	17,64	0	45,58	6,36*	100	12,37
T5	29,38	33,89	28,41	31,31	0	26,94	37,51	22,81
T6	3,34*	9,51	12,21	5,98*	36,88	0	88,22	5,98*
T7	48,65	51,92	41,23	50,05	27,28	46,87	0	43,87
T8	8,51	14,35	12,60	11,01	29,56	5,66*	78,15	0

*formulacije koje su ispunile uslove f1 i f2 i potvrdile sličnost

Vrednosti faktora sličnosti (f2) veće od 50 i faktora razlike (f1) manje od 15 potvrđuju sličnost profila rastvaranja kod ispitivanih formulacija. Na osnovu rezultata uvida se sličnost profila oslobađanja LMT u medijumu pH 6,8 formulacije T1 sa T2, T4 i T6.

Tabela 4.6.2. Faktori sličnosti-f2 tabletnih formulacija LMT u disolucionom medijumu pH 6,8

Formulacije	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
T1	100	56,87*	30,13	72,64*	25,96	70,76*	14,27	49,80
T2	56,87*	100	27,45	63,13*	21,53	48,78	11,74	39,40
T3	30,13	27,45	100	27,63	29,74	32,16	19,34	36,35
T4	72,64*	63,13*	27,64	100	23,88	57,87	13,03	43,92
T5	25,96	21,53	29,74	23,88	100	28,62	32,02	33,44
T6	70,76*	48,78	32,16	57,87*	28,62	100	15,85	58,86*
T7	14,27	11,74	19,34	13,03	32,02	15,85	100	18,65
T8	49,80	39,40	36,35	43,92	33,44	58,86*	18,65	100

*formulacije koje su ispunile uslove f1 i f2 i potvrdile sličnost

Vrednosti faktora sličnosti-f2 nisu uzimane kao značajne za poređenje profila ispitivanih formulacija kada su bar dve ispitane vrednosti procenta oslobađanja bile ispod 85% od deklarisanog sadržaja. Formulacija T2 ima sličan profil oslobađanja LS sa formulacijom T4, dok T4 ima i sličan profil oslobađanja LS sa T6. Formulacije T3, T5 i T7 nemaju sličano oslobađanje ni sa jednom formulacijom, dok formulacija T6 pored formulacija T1 i T4 ima sličan profil oslobađanja LMT i sa formulacijom T8.

Radi procene kinetike oslobađanja LS pri različitim uslovim čuvanja tableta i pri različitim medijumima (pH 1,2; pH 6,8) u formulisanim tabletama, profil oslobađanja LMT je usklađen prema modelima kinetike nultog, prvog reda, Higuchievog, Korsmeyer-Pappas i Hixon Crowel-ovog modela. Modeli su opisani preko vrednosti koeficijenta korelacije (r) čije su vrednosti prikazane u tabeli u prilogu 2.

U fosfatnom puferu, profil oslobađanja LS iz ispitivanih formulacija, našao je najbolje slaganje sa modelom prvog reda što je potvrđeno visokim vrednostima koeficijenta korelacije čije su vrednosti bile u opsegu od 0,952 do 0,997 za različite formulacije (prilog 2). Formulacije su imale slaganje i sa Hixon Crowel modelom, dok se kod formulacija sa MKC uočava slaganje sa Korsmeyer-Peppas modelom (prilog 2).

Tabela 4.6.3. Faktori razlike-f1 tabletnih formulacija LMT u disolucionom medijumu pH 1,2

Formulacije	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
T1	0	10,9	27,05	11,22	40,77	44,20	166,57	8,30
T2	12,23	0	41,60	4,29	57,99	61,85	199,19	5,64
T3	21,44	29,38	0	29,64	34,97	40,56	125,7	27,16
T4	12,64	29,7	42,12	0	58,56	62,44	200,28	5,26*
T5	28,96	36,7	31,34	36,93	0	4,74*	89,37	33,98
T6	30,65	38,21	35,49	38,44	4,63*	0	84,86	35,36
T7	62,49	66,58	59,49	66,7	47,19	45,90	0	65,14
T8	8,93	5,4*	36,87	5,02*	51,47	55,17	186,85	0

*formulacije koje su ispunile uslove f1 i f2 i potvrdile sličnost

U medijumu pH 1,2 sličnost u profilima oslobađanja su pokazale formulacije T5 i T6, kao i formulacija T8 sa T2 i T4 (tabela 4.6.3.). U medijumu pH 1,2 kod svih formulacija oslobađanje LMT prate Hixon Crowel model sa vrednostima koeficijenta korelacije od 0,969 do 0,997 (prilog 3).

Tabela 4.6.4. Faktori sličnosti-f2 tabletnih formulacija LMT u disolucionom medijumu pH 1,2

Formulacije	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
T1	100	46,54	29,94	29,4	24,34	23,16	16,89	20,16
T2	46,54	100	21,93	41,55	20,32	19,39	12,97	21,14
T3	29,94	21,93	100	22,56	31,35	29,53	17,07	22,79
T4	45,58	64,01	22,56	100	22,67	21,69	9,74	60,45*
T5	29,65	22,64	31,35	22,67	100	73,15*	26,88	25,34
T6	27,79	21,51	29,53	21,69	73,15*	100	28,08	24,27
T7	13,32	9,85	17,07	9,74	26,88	28,08	100	11,36
T8	48,48	61,65*	22,79	60,45*	25,34	24,27	11,36	100

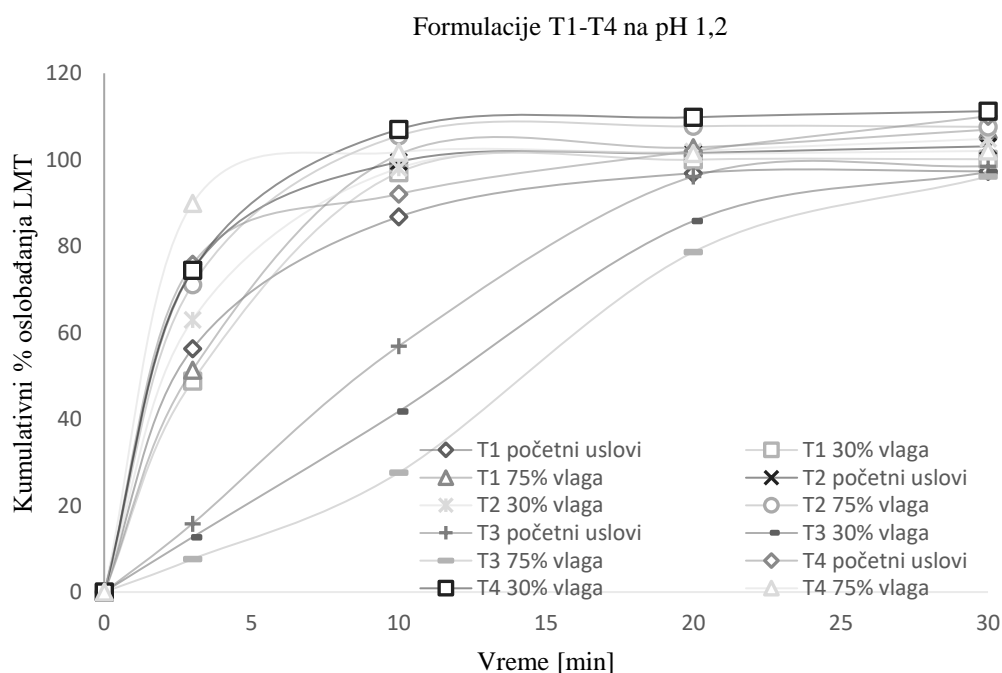
*formulacije koje su ispunile uslove f1 i f2 i potvrdile sličnost

4.7. Uticaj vlage na brzinu rastvaranja lamotrigina iz tableta

Rađeni su uporedni disolucioni profili za svaku formulaciju pri početnim uslovima i nakon izlaganja uslovima povišene (75%) i snižene (30%) vlage. Dobijeni podaci brzine oslobađanja LMT mogu ukazati na eventualne uticaje faktora formulacija, procesa proizvodnje ili uslova čuvanja na kinetiku oslobađanja LMT kao i na terapijsku efikasnost formulacije.

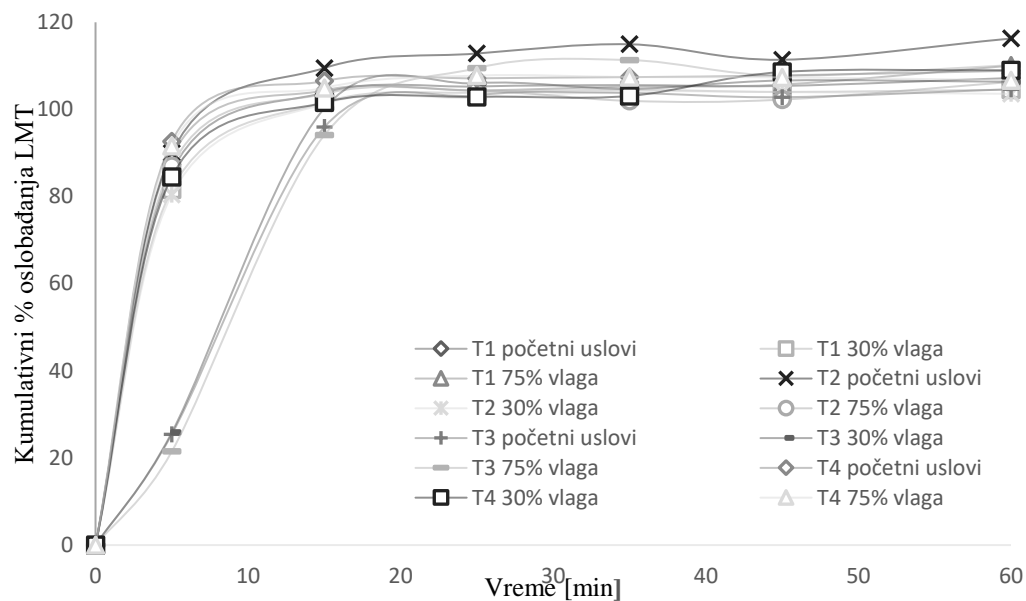
Formulacije sa LAK (T1-T4) su u disolucionom medijumu pH 6,8 pokazale stabilno oslobađanje LMT nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage (grafikon 4.7.1.). Pri pH 1,2 najsporije oslobađanje kod formulacija sa LAK je pokazala formulacija sa najvećim udelom MgST i najmanjim udelom NaSG (T3). Uticaj snižene vlage kod formulacije T4 doveo je do ubrzanog oslobađanja LMT.

Formulacije sa MKC (T5-T8) su pokazale nestabilne profile oslobađanja nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage. U disolucionom medijumu pH 6,8 najsporije oslobađanje je pokazala formulacija T7, tj. formulacija sa najvećim udelom MgST i najmanjim udelom NaSG, čime se potvrđuje efekat MgST na usporavanje oslobađanja LS. U ovom medijumu kod formulacija sa MKC, uslovi snižene, a posebno povišene vlage su uticali na usporavanje oslobađanja LMT. U disolucionom medijumu pH 1,2 najsporije oslobađanje LMT pored formulacije T7, pokazala je formulacija T5 nakon izlaganja uslovima, međutim kod formulacije T6 zapaža se da izlaganje uslovu povišene vlage značajno utiče na brže oslobađanje LMT.



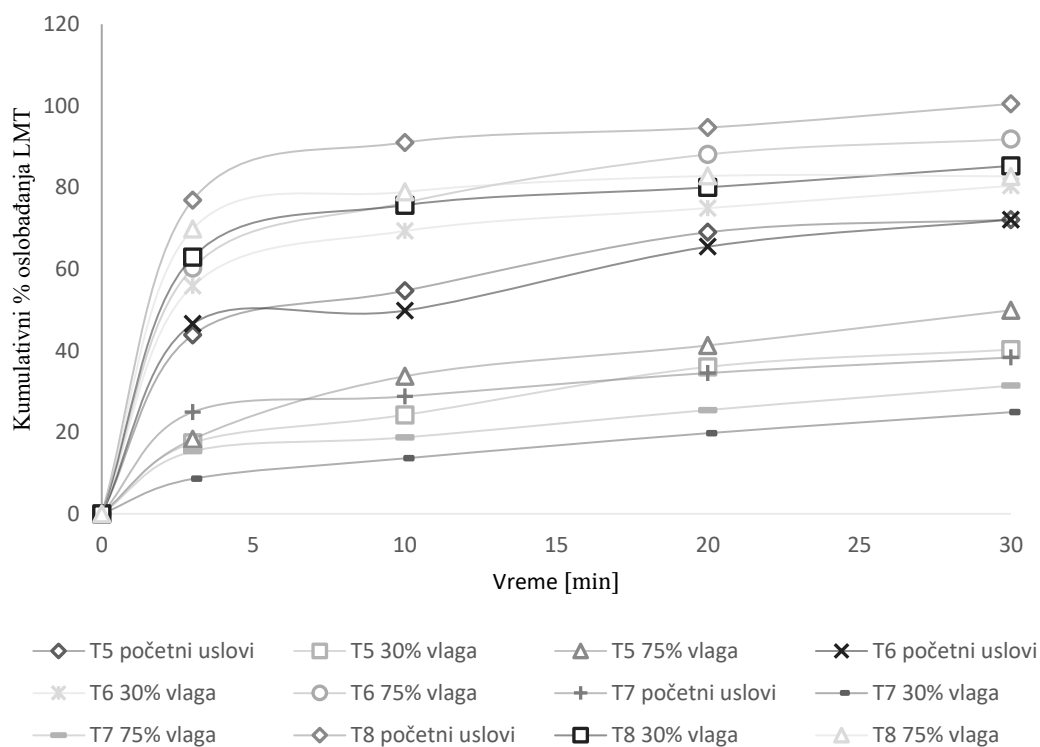
a)

Formulacije T1-T4 na pH 6,8

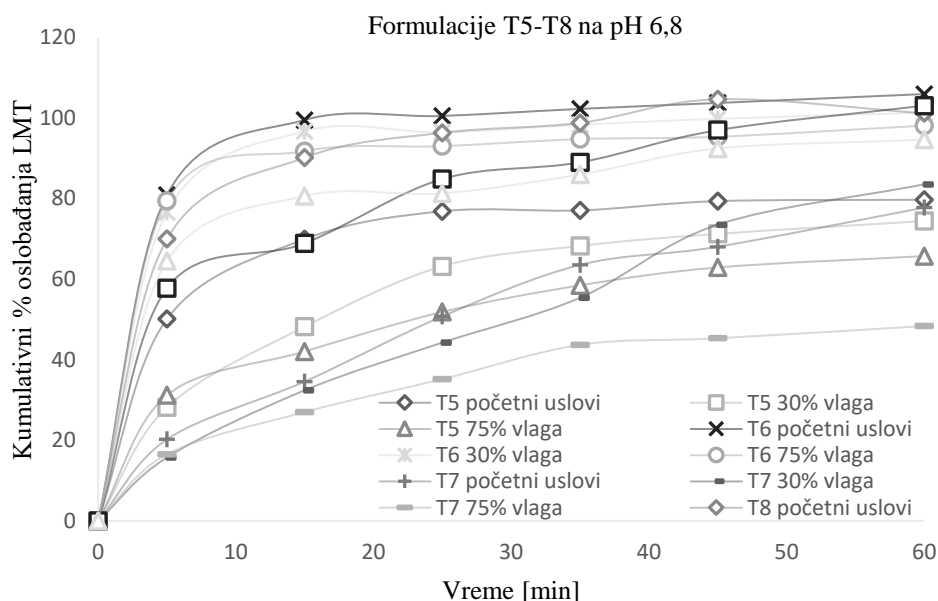


b)

Formulacije T5-T8 na pH 1,2



c)

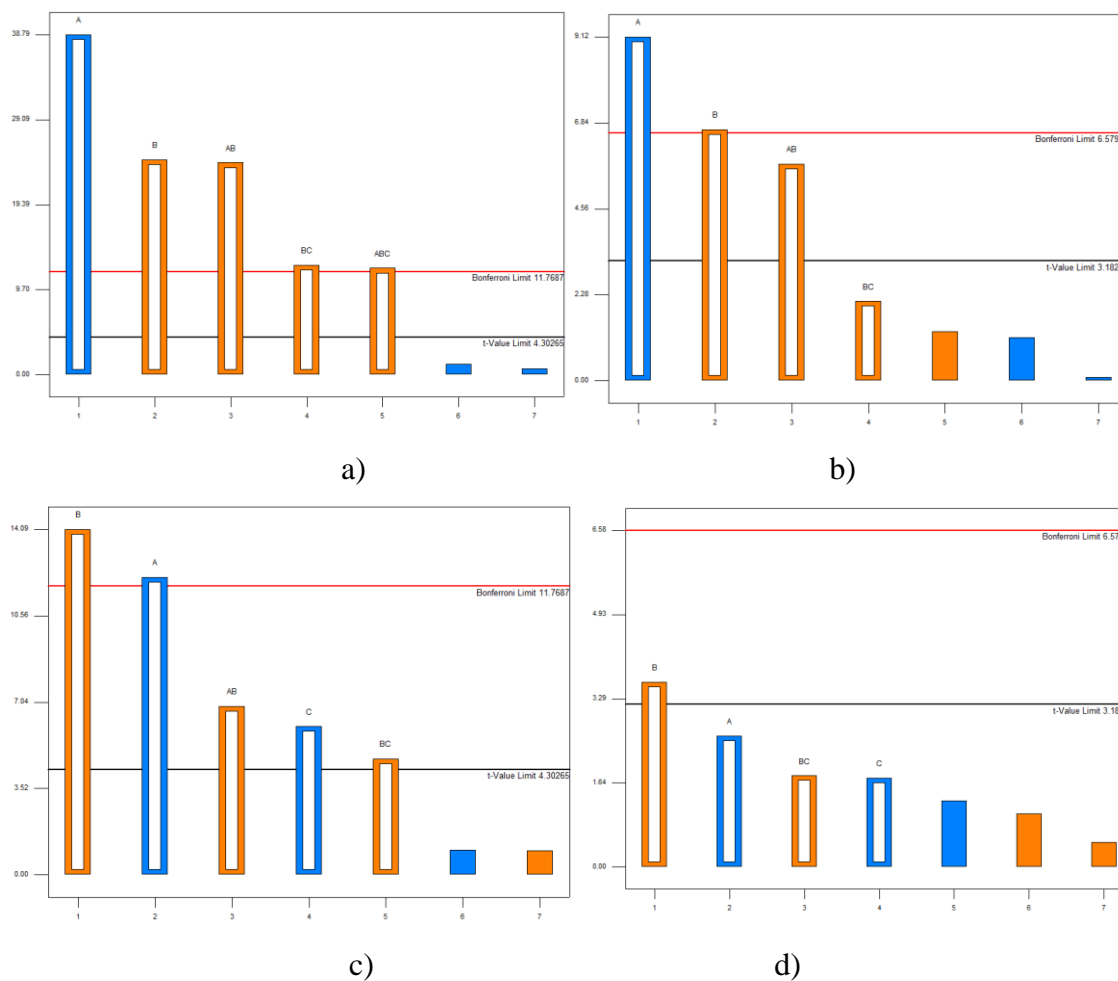


d)

Grafikon 4.7.1. Disolucioni profili formulacija tableta LMT a) T1-T4 u disolucionom medijumu pH 1,2; b) T1-T4 na pH 6,8; c) T5-T8 na pH 1,2; d) T5-T8 na pH 6,8 izloženih uslovima snižene i povišene vlage, kao i pre izlaganja

Formulacije sa MKC T5 i T7 u oba medijuma, pri svim uslovima su pokazale nepotpuno oslobađanje prema farmakopejskim propisom za tablete sa trenutnim oslobađanjem, jer u roku od 15 min nisu oslobodile 85% količine leka. Formulacija F8 kada je bila izložena uslovima snižene i povišene vlage imala je nezadovoljavajuće oslobađanje, dok je u početnim uslovima zadovoljila procenat oslobađene količine LMT u prvih 15 minuta.

Na osnovu Pareto dijagrama (grafikon 4.7.2.) najveći uticaj na rastvaranje LS u disolucionom medijumu pH 6,8 u uslovima snižene i povišene vlage pokazalo je sredstvo za dopunjavanje. Statistički značaj pokazao je i udeo NaSG, kao i njegova interakcija sa MKC i LAK. Statistički značaj u uslovima snižene vlage (30%) pokazala je i interakcija MgST i NaSG, kao i interakcija sve tri pomoćne materije.



*A (sredstvo za dopunjavanje), B (NaSG), C (MgST)

Grafikon 4.7.2. Uticaj komponenti formulacije na brzinu rastvaranja LMT u 15. min u disolucionom medijumu pH 6,8 nakon izlaganju a) uslovima povišene vlage, b) uslovima snižene vlage; disolucionom medijumu pH 1,2 nakon izlaganja, c) uslovima povišene vlage i d) uslovima snižene vlage

U disolucionom medijumu pH vrednosti 1,2 najveći uticaj na oslobađanje LMT pokazalo je sredstvo za raspadanje, koji je jedini statistički značaj pokazao kod izlaganja uslovima povišene vlage, dok kod uslova snižene vlage značajan uticaj pored NaSG, pokazuje i izbor sredstva za dopunjavanje, kao i MgST i njihova međusobna interakcija (grafikon 4.7.1.).

Rezultati linearne regresijske analize, uključujući koeficijente regresije, sumirani su u cilju poređenja kinetike oslobađanja LS iz formulacije i promene u kinetici pre i nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage (prilog 4 i prilog 5).

U fosfatnom puferu profil oslobađanja LS iz ispitivanih formulacija, našao je najbolje slaganje sa modelima Prvog reda i Hixon-Crowel modelom, što je potvrđeno visokim

vrednostima koeficijenta korelacije (prilog 4). U uslovima povišene i snižene vlage u disolucionom medijumu pH 6,8 oba modela pokazuju visoku korelaciju > 0.9 . Formulacija sa MKC prate i Korsmeyer-Peppas model oslobađanja LS, dok kod formulacija sa LAK ovaj model nije mogao da se primeni.

U medijumu pH 1,2, u početnim uslovima, u svim formulacijama oslobađanje LS prate Hixon Crowel model (prilog 5). Formulacija T4 je imala odstupanje od ostalih formulacija zbog nižeg nivoa korelacije kod modela Prvog reda, međutim pokazala je najviši nivo korelacije kod Higuchijev-og modela.

Prihvatljiv stepen korelacije između *in vivo* i *in vitro* podataka za koeficijent korelacije je vrednost $R^2 > 0.97$, tj. kada koeficijent pravca prave i odsečak teže vrednosti jedan odnosno nula (116).

4.8. Farmaceutsko-tehnološke karakteristike gotovih tableta lamotrigina

4.8.1. Analiza sastava gotovih tableta

Sve ispitane formulacije, osim formulacije Fc, kao sredstvo za dopunjavanje imaju laktozu monohidrat i mikrokristalnu celulozu koja je istovremeno i suvo sredstvo za vezivanje, dok formulacija Fc ima kalcijum-karbonat i aluminijum-magnezijum-silikat. Kao lubrikant u svim formulacijama je korišćen MgST, a kao sredstvo za dezintegraciju NaSG kao superdezintegrator. Takođe, u svim formulacijama se nalazi povidon (PVP K30), koji ima funkciju sredstva za vezivanje, ali može i povećati rastvorljivost aktivne supstance. Kao glidant i antiadheziv u formulaciji Fb je korišćen koloidni silicijum-dioksid i talk, dok se u formulaciji Fc u toj ulozi nalazi koloidni silicijum-dioksid.

4.8.2. Otpornost na lomljenje gotovih tableta

Otpornosti na lomljenje tableta bila je u opsegu od 57,8 N do preko 100 N. Najmanju otpornost na lomljenje pokazala je Fb formulacija, dok je originalna formulacija Fa imala otpornosti na lomljenje koja se nije mogla izmeriti (Tabela 4.8.1.). Formulacije su primenom ANOVA testa pokazale statistički značajnu razliku ($p < 0,05$) u analiziranom parametru.

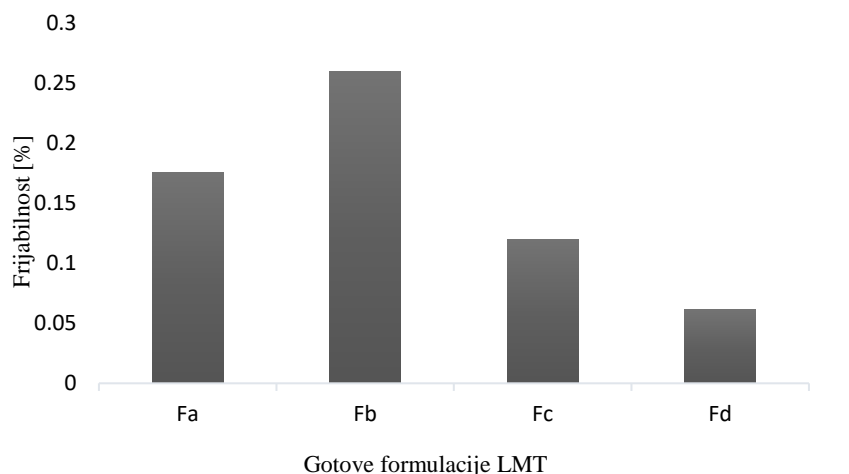
Tabela 4.8.1. Ispitivanje karakteristika gotovih formulacija tableta sa trenutnim oslobađanjem LMT

Formulacija	Otpornosti na lomljenje [N]	Frijabilnost [%]	Sadržaj LS [%]
Fa	> 100*	0,18*	98,58±6,64
Fb	57,8±1,0*	0,26*	99,41± 0,74
Fc	68,6±2,9*	0,12*	100,87±1,30
Fd	78,4±4,9*	0,06*	88,82±1,13*

*p<0,05

4.8.3. Frijabilnost gotovih tableta

Gubitak težine u testu frijabilnosti u toku 4 minuta je bio manji od 0,26% za sve formulacije, dok je formulacija Fd pokazala gubitak od samo 0,02% (grafikon 4.8.2).



Grafikon 4.8.2. Frijabilnosti gotovih formulacija tableta LMT

4.8.4. Variranje mase, dijametra i debljine gotovih tableta

Variranje mase tableta je bilo prema zahtevima farmakopeje (poglavlje iz Ph. Eur. 9;2.9.40). Formulacija Fd ima statistički značajno veću masu u odnosu na formulacije Fa, Fb i Fc. Formulacije Fa i Fc se ne razlikuju u masi, ali imaju statistički značajno nižu masu u odnosu na Fb i Fd (tabela 4.8.2.). Sve tablete su imale variranje dijametra do 5%, što je prema Britanskom farmakopejom.

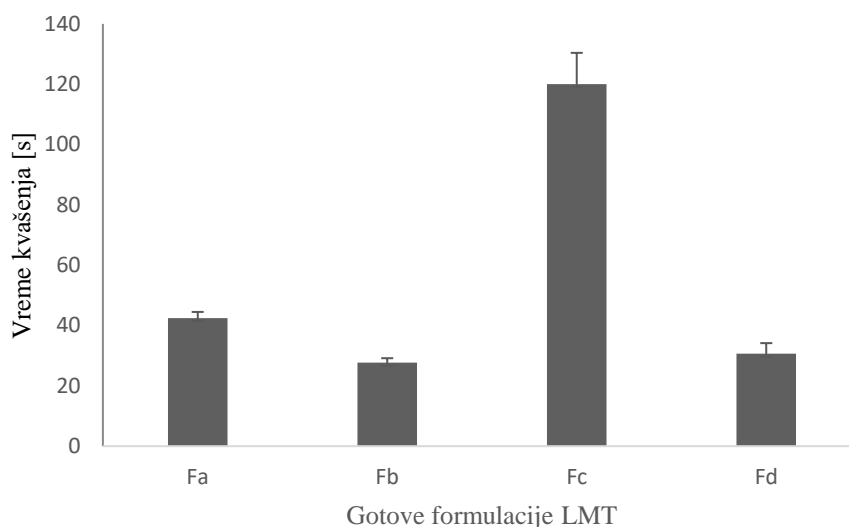
Tabela 4.8.2. Variranje mase, dijametra i debljine gotovih formulacija

Formulacije	Masa [g]	Dijametar [mm]	Debljina [mm]
Fa	0,16±0,01	7,65±0,03	2,75±0,05
Fb	0,17±0,01*	8,05±0,08	2,65±0,03
Fc	0,20±0,02*	7,9±0,11	3,20±0,15*
Fd	0,16±0,01	8,0±0,03	2,70±0,13

*p<0,05

4.8.5. Vreme kvašenja gotovih tableta

Vreme kvašenja je značajno variralo kod gotovih formulacija tableta LMT. Najduže vreme kvašenja pokazala je formulacija Fc, što je najverovatnije i povezano sa razlikom od ostalih formulacija po sredstvu za dopunjavanje (grafikon 4.4.3.).

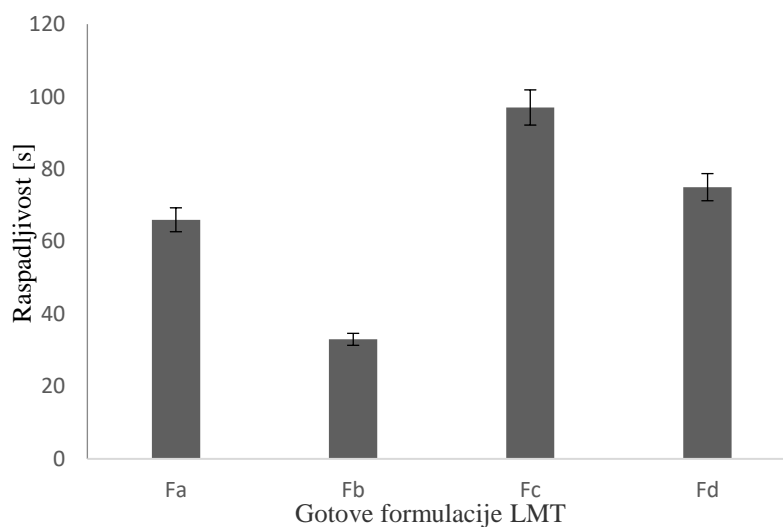


Grafikon 4.8.3. Vremena kvašenja gotovih formulacija tableta LMT

Ostale formulacije, iako imaju sličan sastav nisu pokazale značajnu razliku u vremenu kvašenja. Formulacija Fb imala je najkraće vreme kvašenja, dok najbližnje vreme kvašenja originatorskoj formulaciji (Fa) je pokazala formulacija Fd.

4.8.6. Dezintegracija gotovih tableta

Vreme dezintegracije tableta kretalo se u rasponu od 66 do 157 s. Vreme dezintegracije je uglavnom prema vremenom kvašenja. Formulacija Fb je pokazala najbržu dezintegraciju i najveću brzinu kvašenja formulacija, dok je najsporiju dezintegraciju imala formulacija Fc (grafikon 4.8.4). Formulacije Fc i Fd su pokazale statistički značajnu razliku u vremenu raspadanja u odnosu na ostale formulacije.

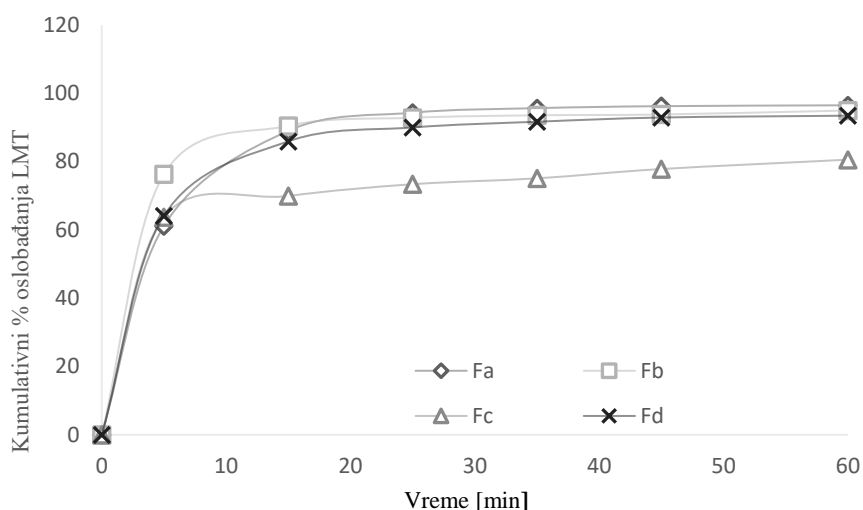
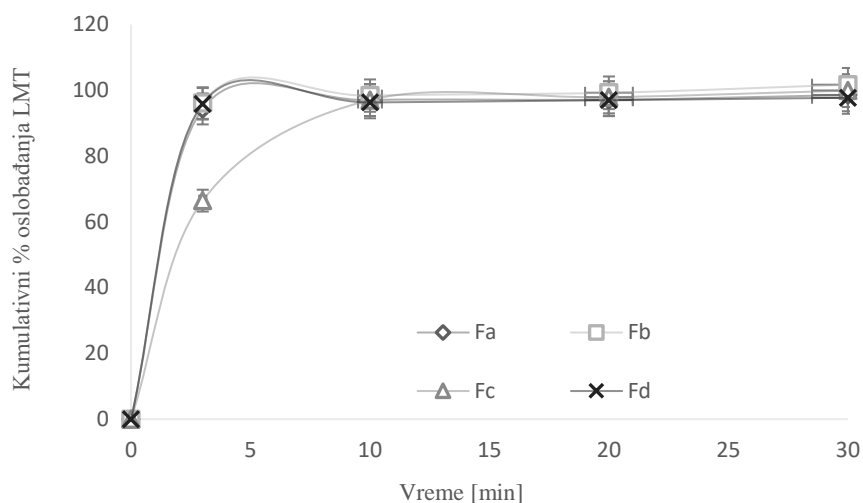


Grafikon 4.8.4. Vreme dezintegracije

4.9. Brzina oslobađanja/rastvaranja lamotrigina iz gotovih tableta

Profili rastvaranja/oslobađanja LMT iz gotovih tableta su prikazani grafikonom 4.9.1. U medijumu pH 1,2, jedino odstupanje pokazala je formulacija Fc u prvih 10 minuta jer ima statistički značajno niži procenat oslobodjenje LS u odnosu na ostale formulacije. Oslobađanje LMT iz formulacije Fc se statistički razlikuje u svim vremenskim tačkama u medijumu pH 6,8 osim u 5. minuti kada se podudara sa procentom oslobodjenog LMT sa formulacijama Fa i Fd. (grafikon 4.9.1.). Ostale formulacije su pokazale sličan profil oslobađanja LMT.

Formulacija Fc se i u sastavu razlikuje u odnosu na ostale tri ispitane formulacije zbog prisustvo kalcijum-karbonata što je navedeno u poglavlju 4.8.1. Formulacija Fb pokazuje najbrže oslobađanje u 5. minuti u medijumu pH 6,8.



a)

b)

Grafikon 4.9.1. Disolucioni profili formulacija Fa, Fb, Fc i Fd u medijumima a) pH 1,2 i b) pH 6,8

Model nezavisnim metodama izvršeno je poređenje profila rastvaranja/oslobađanja LMT. Treba napomenuti da vrednosti faktora sličnosti- f_2 , iako se nalaze u okviru zahtevanog opsega (50-100), nemaju značaja za poređenje profila ispitivanih formulacija, jer za njegovo računanje postoji zahtev da bar dve ispitane vrednosti procenta oslobađanja budu ispod 85% od deklarisanog sadržaja, što u ovom istraživanju nije imala nijedna formulacija u početnim uslovima osim formulacije Fc. Koeficijent varijacije u prvoj tački nije bio veći od 20%, a u ostalim je bio manji od 10% kod svih disolucionih profila i u oba medijuma (prilog 7 i prilog 8).

Primenom model-nezavisnog metoda utvrđeno je da se ispitani profili oslobađanja formulacija Fa, Fb, Fc i Fd statistički ne razlikuju u pH 1,2 medijumu pri početnim uslovima, dok u medijumu pH 6,8 statistički značajan razliku u profilu oslobađanja LMT pokazala je formulacija Fc.

Difuzioni eksponent (n) kod svih formulacija je <0.5 u okviru Korsmejer-Papas modela, što znači da se oslobađanja LS vrši mehanizmom Fikove difuzije, što potvrđuju i visoke vrednosti koeficijenta korelacije ($R= 0,90-1$) dobijene primenom Higučijevog modela. Pokazalo se da su vrednosti r faktorskih formulacija za Higučijev model u disolucionom medijumu pH 1,2 u opsegu od 0,84-1, što ukazuje na to da su se formulacije dobro uklopili u ovaj model. Jedino odstupanje pokazuje formulacija Fc koja bolje poklapanje sa ovim modelom pokazuje u medijumu pH 6,8.

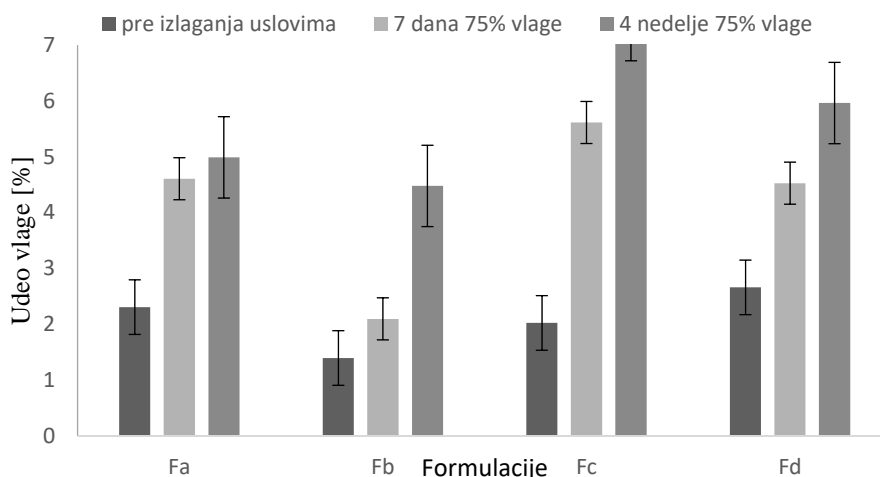
Kinetički podaci takođe tretirani za Peppasovu jednačinu, vrednosti nagiba (n) kreću se u rasponu od 0,90 do 1, što pokazuje difuzijski mehanizam oslobađanja LS.

4.10. Uticaj vlage na brzinu oslobađanja/rastvaranja lamotrigina iz gotovih tableta

Formulacije tableta su izlagane uslovima snižene (30%) i povišene vlage (75%) u periodu od sedam dana i četiri nedelje na sobnoj temperaturi (25 °C), u plastičnim kutijicama van blister pakovanja. Cilj ovog izlaganja je bio da se imitiraju uslovi kada pacijenti pripreme dozu za jednu nedelju ili kada se drži prepakovana količina tableta za mesečnu terapiju (četiri nedelje). U navedenim slučajevima tablete se izlažu promeni vlage u zavisnosti od podneblja, godišnjeg doba i uslova čuvanja.

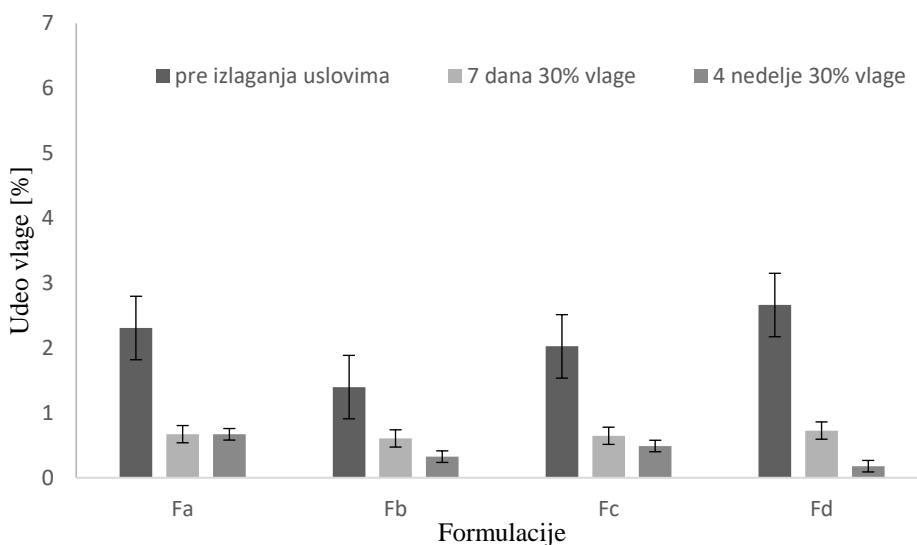
Čuvanjem u uslovima povišene vlage (75%), statistički najmanji udeo vlage je dokazan kod formulacije Fb, kako nakon sedam dana, tako i nakon četiri nedelje. Formulacija Fc imala je najmanje povećanje nakon četiri nedelje u odnosu na prvih sedam dana, dok kod formulacija Fa i Fd statistički ne postoji značajna razlika u udelu vlage nakon sedam dana u odnosu na četiri nedelje izlaganja uslovima vlage (grafikon 4.10.1.).

U uslovima snižene vlage (30%) formulacija Fd pokazala je najveće odstupanje u odnosu na početni udeo vlage i smanjenje nakon sedam dana i nakon četiri nedelje. Kod formulacije Fa ne postoji značajna promena nakon izlaganja uslovima, pri čemu je ova formulacija pokazala najveću stabilnost izlaganjem različitim uslovima vlage.



Grafikon 4.10.1. Sadržaj vlage pre i posle izlaganja uslovima povišene vlage u periodu od sedam dana i četiri nedelje

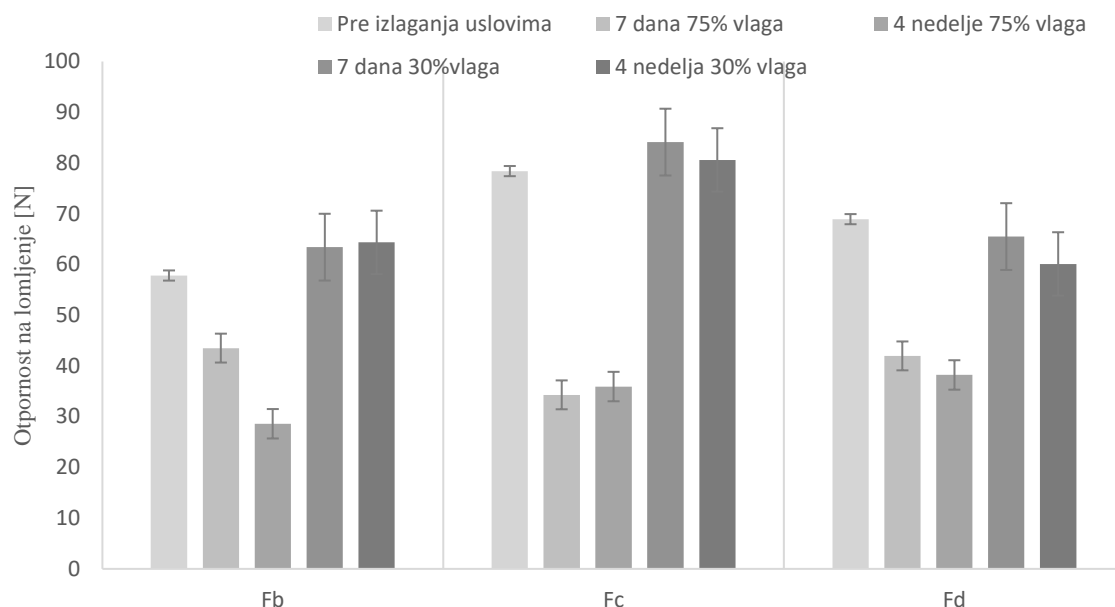
Praćena je otpornost tableta na lomljenje pri izlaganju uslovima povišene i snižene vlage u periodu od sedam dana i nakon četiri nedelje. Sve formulacije su potvrdile smanjenje otpornosti na lomljenje prilikom izlaganja uslovima povišene (75%) vlage (grafikon 4.10.2.).



Grafikon 4.10.2. Sadržaj vlage pre i posle izlaganje uslovima snižene vlage u periodu od sedam dana i četiri nedelje

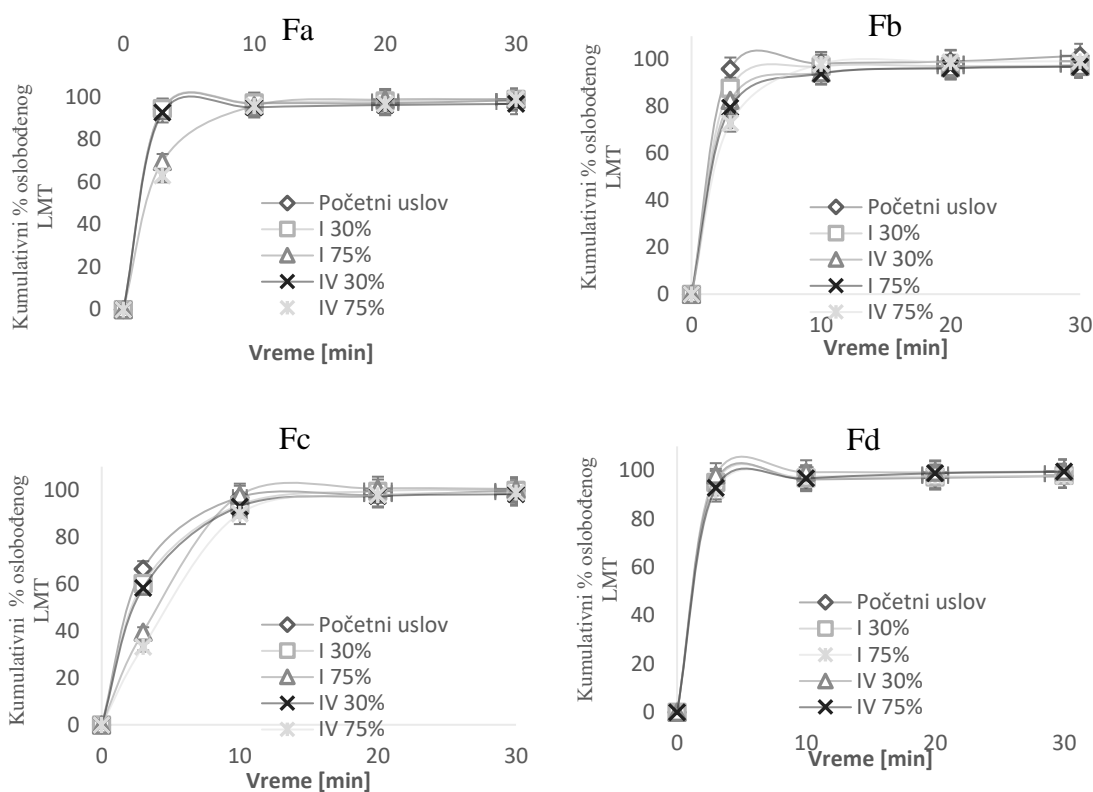
Formulacije Fc i Fd pokazale su najmanju razliku otpornosti na lomljenje nakon sedam dana u odnosu na period izlaganja od četiri nedelje. Formulacija Fa je imala na početku, kao i u uslovima snižene vlage otpornost na lomljenje koja se nije mogla izmeriti. Formulacija Fa je u uslovima povišene vlage, nakon četiri nedelje imala otpornost na lomljenje $79,7 \pm 2,3$, tako da je

njena otpornost na lomljenje bila oko dva puta veća od ostalih formulacija izlaganih istim uslovima vlage.



Grafikon 4.10.3. Otpornost na lomljenje gotovih formulacija tableta LMT pre i nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage

Ispitivan je i profil oslobađanja LMT gotovih formulacija nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage na sobnoj temperaturi. Profili oslobađanja LS LMT iz formulacija gotovih tableta, nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage u periodu od sedam dana i četiri nedelje u medijumu pH 1,2 i pH 6,8 su prikazani grafikonom 4.10.4. Na grafikonu se uočava da je LMT potpuno oslobođen iz gotovih formulacija tableta nakon 15 min. Jedino odstupanje profila oslobađanja LMT pokazuje formulacija Fc koja ima smanjenje brzine rastvaranja LMT u odnosu na ostale formulacije, međutim disolucioni profili se statistički ne razlikuju ni kod jednog uslova na pH 1,2 (grafikon 4.10.4.). Formulacija Fd je najstabilnija od svih u medijumu pH 1,2 nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage, pri čemu nema promenu ni u jednoj tački. Formulacija Fb je sledeća formulacija po stabilnosti kod koje se javlja razlika samo u prvoj tački, ali je posle disolucioni profil u svim uslovima isti. Formulacija Fa je stabilna pod uslovima snižene vlage, ali na povišenoj vlazi ima na početku sporije oslobađanje LMT. Formulacija Fc je takođe stabilna pod uslovima sniženim vlage, ali na uslovima povišene vlage dolazi do usporavanja oslobađanja LMT. Pod uslovima povišene vlage (75%) formulacije Fb i Fc imaju paralelne profile. Takođe u uslovima povišene vlage formulacija Fc za razliku od početnih uslova više ne pokazuje isti disolucioni profil kao formulacije Fb i Fd, mada ima i dalje isti profil kao formulacija Fa.

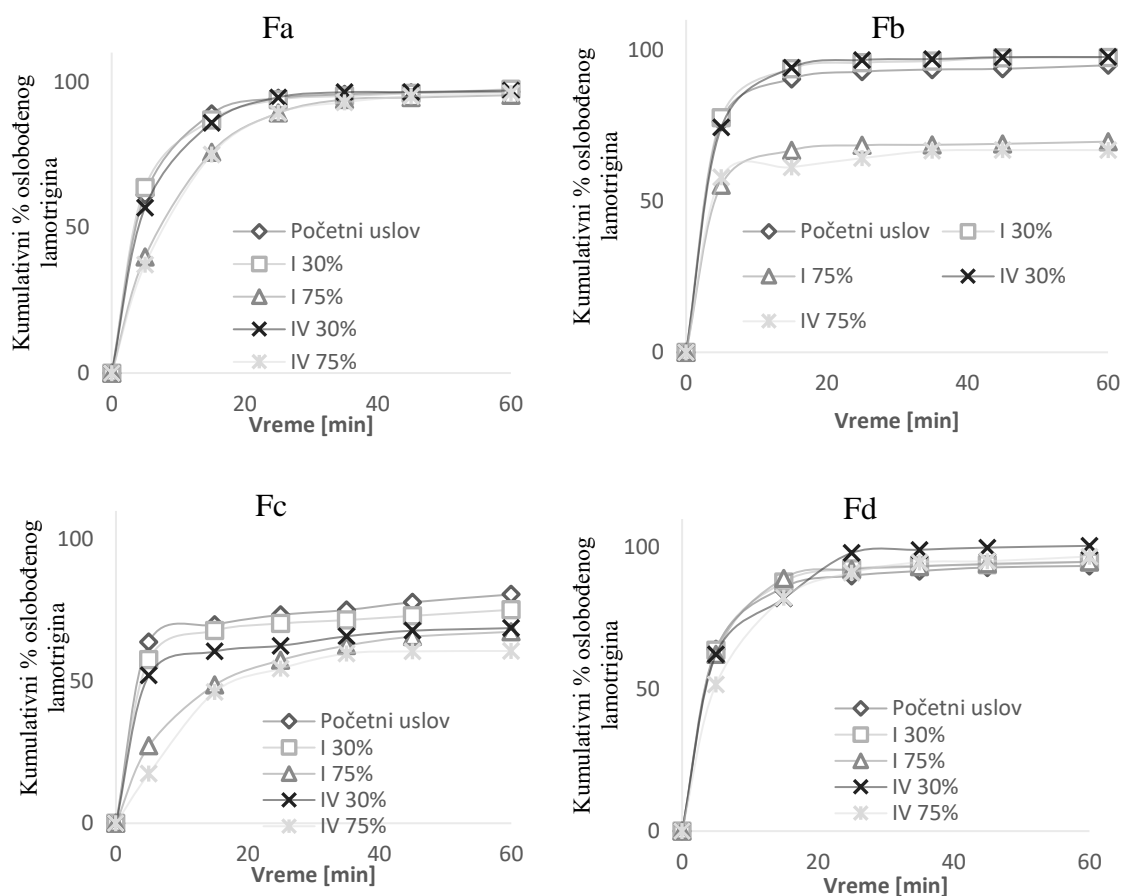


Grafikon 4.10.4. Disolucioni profili gotovih formulacija a) Fa, b) Fb, c) Fc i d) Fd pre izlaganja uslovima snižene ($30\% \pm 5$) i povišene vlage ($75\% \pm 5$), nakon jedne i četiri nedelje u disolucionom medijumu pH 1,2

U medijumu pH 6,8, uticaj povišene i snižene vlage na brzinu oslobađanja LMT iz gotovih tableta je izraženiji (grafikon 4.10.5.). Uticaj uslova povišene vlage je izraženiji na umanjeno oslobađanje LMT u odnosu na uslove snižene vlage.

Formulacija Fa u uslovima povišene vlage pri pH 6,8 je oslobodila 76% sadržaja, dok je u ostalim ispitivanim uslovima oslobodila više od 85%. Formulacija Fb je nakon izlaganja uslovima povišene vlage na pH 6,8 oslobodila 67% i 61% sadržaja, zbog čega ima nepotpuno oslobađanje. U ostalim ispitivanim uslovima vlage oslobođena količina LMT je u okviru dozvoljenih farmakopejskih granica. Formulacija Fc je pri svim uslovima vlage, nakon izlaganja u periodu od sedam dana i četiri nedelje, imala disolucioni profil koji se razlikovao od disolucionih profila kod formulacija Fa, Fb i Fd.

Pod uticajem uslova povišene vlage formulacija Fc oslobodila je u medijumu pH 6,8 nakon 15min manje od pola deklarisanog sadržaja (46%).



Grafikon 4.10.5. Disolucioni profili gotovih formulacija a) Fa, b) Fb, c) Fc i d) Fd pre izlaganja uslovima snižene ($30\% \pm 5$) i povišene vlage ($75\% \pm 5$), nakon jedne i četiri nedelje u disolucionom medijumu pH 6,8

Interesantna je činjenica da ova formulacija ni u početnim uslovima, pre izlaganja navedenim uslovima nakon 15min nije ispunila dozvoljenu vrednost oslobođenog LMT u medijumu pH 6,8. Formulacija Fd i u fosfatnom puferu pokazuje najstabilnije oslobađanje u svim uslovima. Profil oslobađanja formulacije Fb se razlikuje od formulacije Fa, Fc i Fd. Formulacija Fb u medijumu pH 6,8 pokazuje statistički značajno sporije oslobađanje u odnosu na formulacije Fa, Fc i Fd.

Izlaganje formulacija uslovima povišene i snižene vlage izazvalo je promenu u profilu oslobađanja LMT i dovelo da navedene formulacije ne otpuste u prvih 15 minuta više od 85% sadržaja, što je prema propisu farmakopeje dozvoljeno odstupanje.

Navedeni rezultati jasno ukazuju da čuvanje tabletnih formulacija u uslovima povišene i snižene vlage ne samo da utiču na tabletno karakteristike formulacije, već i na brzinu rastvaranja LMT. Treba istaći da je formulacija Fa originalna formulacija, a i ona sama je imala različit profil oslobađanja pod uticajem uslova izmenjene vlage.

5. Diskusija

5.1. Uticaj komponenti smeše na karakteristike tabletnog materijala

Razumevanje uticaja sastojaka smeše tabletnog materijala je od suštinskog značaja za karakterizaciju gotovih tableta. Dosadašnje studije su potvrdile da fizičke karakteristike tabletnog materijala zavise od interakcija između čestica komponenti smeše koje su uslovljene veličinom, oblikom, gustinom i rasporedom čestica u smeši (34, 117, 118). Uspeh postupka tabletiranja zavisi od interakcije ovih parametara. Primenom simulirane kompaksije multifunkcionalnim Gamlen uređajem dobijeni su podaci na osnovu kojih se može predvideti tabletabilnost materijala za tabletiranje (poglavlje 4.1.).

Na osnovu prikazanih rezultata (slika 4.1.1.) uočava se da neto rad kompresije za izradu formulacija tableta sa LAK je skoro trostruko manji u odnosu na neto rad kompresije tableta sa MKC. Visok utrošak neto rada ukazuje da materijal u toku kompresije apsorbuje najviše energije, što je u slučaju MKC materijala uglavnom utrošak na plastičnu deformaciju, mada se u manjoj meri dešava i fragmentacija materijala (119, 120). Formulacije sa LAK su pokazale manji neto rad kompresije, ali veći elastični oporavak, kao i veći stres odvajanja i izbacivanja od formulacija sa MKC (slika 4.1.6. i 4.1.10.) što je povezano sa karakteristikama LAK koja se karakteriše kao krt materijal (120). Stres odvajanja i izbacivanja prilikom tabletiranja treba da su što niži, jer ukazuju na manju mogućnost oštećenja tableta tokom odvajanja i izbacivanja kao i na manju sklonost listanju i kapingovanju tableta (108). Shodno tome, povećane vrednosti stresa odvajanja i izbacivanja kod formulacija sa LAK su bile povezane i sa pojavom kapingovanja kod formulacija 1 i 4.

Kao kod formulacija sa MKC, i u formulacijama gde je LAK korišćeno kao sredstvo za dopunjavanje ispitivane su fizičke karakteristike tabletnog materijala pri vrednosti pritiska kompresije od 250 kg i 500 kg, gde se za obe ispitivane oblasti pokazalo da vrsta sredstva za dopunjavanje ima najveći uticaj na zateznu čvrstoću tableta. Povećanje pritiska i uticaj na zateznu čvrstoću je bio najizraženiji kod formulacija LMT 5 i 8. Ovim se zaključuje da formulacije sa MKC koje imaju niži udeo MgST sa povećanjem pritiska kompresije značajno utiču na povećanje zatezne čvrstoće.

Na osnovu analize uticaja faktora pomoću softvera *Design-Expert* zaključuje se da najveći uticaj na karakteristike tabletabilnosti pored odabira vrste sredstva za dopunjavanje ima udeo lubrikanta MgST (grafikon 4.1.3., 4.1.7, 4.1.11., 4.1.15.). Dodatak MgST u većoj

koncentraciji u formulacijama sa LAK i sa MKC dovodi do značajnih promena u vidu smanjenja neto rada, smanjenja stresa odvajanja i izbacivanja. Potvrđeno je da su krti materijali poput LAK manje osetljivi na dodatak lubrikanta u formulacijama u odnosu na plastične materijale poput MKC (23), što se i ovom studijom potvrdilo. Kompaktibilnost krtih materijala poput LAK pogoduje dodatak lubrikanta jer se nakon dodatka lubrikanta plastično deformišu (34).

Značajan uticaj na tabletabilnost pokazuje interakcija MgST sa NaSG kada se nalaze u najvišim udelima (formulacije 4 i 8) pri čemu se smanjuje negativan uticaj navedenih pomoćnih materija na fizičke karakteristike tabletnog materijala. Brzorazgrađujući NaSG koji pokazuje elastična svojstva ima visoku vrednost elastičnog oporavka i, prema tome dovodi do smanjenja zatezne čvrstoće tableta nakon dodatka veće koncentracije NaSG (122), međutim kod ispitivanih formulacija koje su sadržale veći udeo NaSG i MgST došlo je do povećanja, a ne do smanjenja kao šta se očekivalo. Ova kontadiktornost se objašnjava interakcijom ove dve pomoćne materije, šta je i potvrđeno primenom softvera *Design-Expert*.

Dodatkom LMT u placebo masu smanjuje se neto rad, a povećava elastični oporavak kompresije u odnosu na placebo formulacije (grafikon 4.1.6., 4.1.10.). Na osnovu karakteristika komprimata LAM koji ima visok elastični oporavak, nizak rad kompresije u odnosu na sredstva za dopunjavanje, kao i niske vrednosti zatezne čvrstoće zaključuje se da je LMT elastičan materijal (grafikon 4.1.5., 4.1.9.), dok druge studije vezano za karakterizaciju tabletabilnosti LMT nisu pronađene. Stoga, dodatak LS LMT unutar formulacije doprinosi razlikama u fizičko-hemijskim svojstvima kako praškova, tako i proizvedenih tableta. Generalno, u ovom istraživanju, tabletna formulacije sa LAK nakon dodatka LMT u formulacije, imale su manju zatezna čvrstoću, rad kompakcije, kao i manji rad odvajanja i izbacivanja od placebo formulacija, ali veći elastični oporavak. Nasuprot navedenog, nakon dodatka LMT formulacijama sa MKC, došlo je do povećanja rada odvajanja i izbacivanja, dok se elastični oporavak kod formulacija 5 i 8 nije značajno promenio, dok se kod formulacija 6 i 7 povećao. Ovakvo ponašanje ukazuje na to da dodatak LS LMT može u pozitivnom i u negativnom smeru da promeni fizičke karakteristike placebo mase u zavisnosti od karakteristika sredstva za dopunjavanje i interakcije sa ostalim pomoćnim materijama kao što je udeo MgST koji je u formulacijama 6 i 7 najverovatnije zajedno sa LMT uticao na povećanje elastičnog oporavka.

Placebo formulacije pokazuju veću kompaktibilnost, ali i nižu tabletabilnost jer je stres izbacivanja tableta značajno veći u poređenju sa tabletama nakon dodatka LS LMT. Ova pojava

može da se objasni hidrofobnim karakterom LMT i veoma sitnim česticama kojim dodatno ostvaruje lubrikantni efekat i time smanjuje stres izbacivanja.

Da bi se utvrdilo da li će formulacije smeše tabletnog materijala sa lekovitom supstancom LMT imati svojstva koja im omogućavaju lako tabletiranje direktnom kompresijom, procenjeni su i funkcionalni parametri koji utiču na protočnost praška. Analizirao se uticaj svake komponente i njihovih međusobnih interakcija na fizičke karakteristike formulacija pre tabletiranja. Protočnost tabletnog materijala predstavlja jednu od fundamentalnih osobina praškova koja ima kritičan uticaj na proces tabletiranja (121). Protočnost ima direktan uticaj na uniformnost doziranja lekovitih oblika jer ukoliko protočnost nije adekvatna doziranje praška u matrice u toku procesa tabletiranja neće biti adekvatno i postojaće varijacija mase tableta koja nije prihvatljiva sa aspekta kvaliteta proizvoda (51). Stoga, protočnost intermedijera materijala za tabletiranje predstavlja kritičnu karakteristiku kvaliteta materijala koja ima uticaj na kvalitet gotovih tableta. Dominantan uticaj na protočnost formulacija ima vrsta sredstva za dopunjavanje (MKC i LAK) što se može uočiti iz parametara za karakterisanje protočnosti kao što su nasipni ugao, HR i CI ocenjivana prema skali protočnosti prikazanoj u tabeli 3.3.1.

Formulacije sa MKC imaju bolju protočnost od formulacija sa LAK, što se podudara sa podatkom da MKC kao supstanca ima bolju protočnost od supstance LAK. Formulacije u većinskom delu (preko 84%) sadrže sredstvo za dopunjavanje i to je razlog što se očekuje najveći uticaj vrste sredstva za dopunjavanje na karakteristike tabletnog materijala. Mnoga dosadašnja istraživanja su potvrdila povezanost protočnosti materijala sa veličinom i oblikom čestica, pa se i u ovom slučaju protočnost tabletnog materijala na taj način može objasniti. Mikrokristalna celuloza (Vivapur 101) ima čestice uglavnom štapičastog izgleda, veličine 45-120 μm (grafikon 3.1.4, prilog 9), nepravilnog oblika čestica koje se mogu svrstati u kategoriju stubastih čestica. Takođe, zbog veličine i oblika čestica očekivana je i dobra protočnost same praškaste supstance, što je i potvrđeno određivanjem parametara protočnosti (grafikon 4.1.10.) Zbog morfologije čestica MKC čiji je oblik i tekstura takva da omogućava izraženo interlokiranje i nepravilno pakovanje sa dosta praznog prostora između čestica, MKC ima poroznu strukturu i dobru kompresibilnost (122). Za razliku od MKC, anhidrovana laktoza ima veće čestice veličine 200-600 nm koji predstavljaju mikrokristalne agregate monohidrat laktoze (grafikon 3.1.3). Oblik čestica LAK je sličan i približno jednak u sve tri dimenzije zbog čega ima malu poroznost, zato su nasipna i tapkana gustina prilikom kompresije veće nego kod MKC. Poređenjem oblika, veličine i morfologije sredstava za dopunjavanje koji su korišćeni

(LAK i MKC) zaključuje se da imaju različite karakteristike u pogledu izgleda i veličine čestica, zbog čega i formulacije tabletnih praškova sa ova dva sredstva za dopunjavanje pokazuju različite protočne karakteristike.

Doelker i saradnici su dokazali da protočnost MKC varira u zavisnosti od sadržaja oblika čestice i raspodele veličine čestica, dok je uticaj morfologije čestica zanemarljiv (123). Zbog karakteristike materijala manji elastični oporavak imale su formulacije sa MKC, u odnosu na formulacije sa LAK su prema specifikacijama farmakopeje (123, 124).

Pored ove dve komponente, na karakteristike formulacija imaju uticaj i ostale pomoćne materije, NaSG i MgST. MgST ima veoma sitne čestice veličine 10-50 μm . Čestice MgST-a su nepravilnog oblika što se može uočiti i na slici u prilogu br.9. Ukoliko je veličina čestica manja to je specifična površina veća i prašak ima bolji efekat lubrikanta, što je i uloga MgST u čvrstim farmaceutskim oblicima. Prašak je kohezivan jer su čestice sitne i stoga magnezijum-stearat uobičajeno pokazuje loše protočne karakteristike, ali poboljšava protočne karakteristike dodatkom u druge praškove, posebno one koji imaju u smeši ostale čestice koje su krupnije i nepravilnog oblika (125).

Kod ispitivanja protočnosti statistički značaj negativnog uticaja udela NaSG na protočnost smeše za tabletiranje povezan je sa oblikom i veličinom čestica NaSG. Kako je kompresibilnost MKC nešto manja u odnosu na LAK može se pretpostaviti da je kod MKC udeo čestica sa približno istim dimenzijama nešto veći, pri čemu je i uticaj NaSG veći. Formulacije sa većim udelom NaSG pokazuju da značajan uticaj na smanjenje protočnosti ima NaSG. U formulaciji sa maksimalno preporučenim udelom MgST ne dolazi značajno do poboljšanja protočnosti ukoliko se i NaSG nalazi u gornjem nivou u analiziranoj formulaciji.

Na osnovu istraživanja analizom faktora uticaja pomoću *Design-Expert* softvera, zaključeno je da postoji interakcija između pomoćnih sastojaka. Pokazano je da postoji interakcija MgST i NaSG, koja ima veliki uticaj na CI, HR i nasipni ugao. Interakcija između sve tri dodate pomoćne komponente ima isto statistički značajan uticaj na protočnost praškova. Studije su potvrdile postojanje interakcija između MgST i LAK koja varira sa koncentracijom MgST.

Posmatrajući rezultate placebo formulacija zaključuje se da se dodavanjem veće količine MgST smanjuje statički nasipni ugao, ali ne i HR. Ove pojave utiču na poboljšanje protočnosti mereći je kroz nasipni ugao, ali nemaju značajan uticaj na nasipnu i tapkanu gustinu. Ovo se može objasniti pojavom da se nakon mešanja MgST sa ostalim komponentama smeše formira film izolacionog sloja MgST koji pokriva površinu čestica (126). Formirani film

oko drugih čestica komponenti praškova može biti: monomolekularni film čestica MgST vezanih za druge čestice smeše svojim apolarnim glavama; monokartilarni film čestica MgST koji pokriva površinu drugih čestica; slojevi čestica koji prvo popunjavaju sve šupljine između drugih čestica pre formirajući kontinuiran sloj. Na osnovu ovih karakteristika MgST poboljšava se protočnost tabletnog materijala smanjujući trenje i kohezivne sile utičući i na povećanje elastičnosti praška. Ova pojava se odražava u vidu poboljšanja protočnosti kroz poređenje nasipnih uglova u ispitivanoj tabletnoj masi.

Dodatkom LMT u placebo formulacije smanjuje se protočnost tabletno mase i menja se uticaj komponenti na protočnost, pri čemu se umanjuje uticaj MgST, posebno kod formulacija sa LAK. Lamotrigin ima relativno male čestice, veličine oko 12-26 μm nepravilnog oblika, pokazuje dobre kompresibilne karakteristike i ima loše protočne karakteristike (Slika 3.1.2.) (127). Na osnovu oblika i veličine čestica LMT, ova LS prilikom dodatka u praškove može delovati i kao lubrikant, čime se može i objasniti anuliranje uticaja udela MgST na formulacije sa LMT, u odnosu na placebo praškove, ali istovremeno zbog veličine i oblika čestica smanjuje protočne karakteristike formulacija.

Stoga, može se zaključiti da u ispitivanom opsegu udela ostalih komponenti u formulaciji oblik čestica komponenti smeše ima značajan uticaj na protočnost i da je različita veličina čestica sredstva za dopunjavanje najverovatniji razlog različitih protočnih osobina formulacija smeša za tabletiranje.

5.2. Uticaj vlage na karakteristike materijala za tabletiranje

Materijal za tabletiranje može da bude izložen uslovima povišene ili snižene vlage tokom skladištenja što može imati uticaja na sadržaj vlage, a zbog toga i na promenu protočnosti (128). U ovom istraživanju ispitivan je uticaj vlage na materijal za tabletiranje u uslovima povišene ($75\pm 5\%$), kao i u uslovima snižene ($30\pm 5\%$) vlage u vremenskom periodu od jedne i od četiri nedelje.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da vlaga može imati pozitivan i negativan efekat na protok praškova (129). Pozitivan efekat nastaje zato što vlaga može eliminisati mikro-nepravilnosti čestica i elektrostatičke naboje (129), međutim veći udeo vlage stvara negativan efekat jer povećava debljinu adsorbovanog sloja tečnosti koji usporava protočnost praška (130). Shodno navedenom, prašak postaje kohezivniji i teže može da formira aglomerate (32).

Na osnovu prikazanih rezultata u ovom istraživanju zaključuje se da kod formulacija sa MKC pri čuvanju u periodu od četiri nedelje u uslovima snižene vlage dolazi do značajnog poboljšanja protočnosti. Početni sadržaj vlage u formulacijama sa MKC je višestruko veći u odnosu na sadržaj vlage u formulacije sa LAK, a nakon izlaganja uslovu snižene vlage udeo vlage se značajno smanjuje. Na osnovu studije koju su uradili Amidon i Houghton (34), može se objasniti ovakvo ponašanje formulacija. Rezultati navedene studije dokazali su da sadržaj vlage veći od 5% u MKC utiče na smanjenje protočnosti. Smanjena protočnost MKC se povezuje sa mehaničkim svojstvima kada voda deluje kao plastifikator i na taj način utiče na mehaničko svojstvo MKC povećavajući statički elektricitet formiranjem jačih kapilarnih mostova između čestica i na taj način smanjuje protočnost (34). Doelker i saradnici su sproveli istraživanje u kojem su dokazali da je protočnost MKC smanjena zbog sadržaja vlage koja utiče i na tabletabilnost materijala (131).

Rezultati nasipnog ugla kod formulacija sa LAK su pokazali poboljšanje protočnosti u uslovima povišene vlage kada je visok sadržaj MgST, a u uslovima snižene vlage za ostale formulacije i to nakon dužeg izlaganja, tj. u periodu od četiri nedelje. Dosadašnji literaturni podaci potvrđuju da se kod LAK u uslovima povišene vlage između čestica LAK formiraju kapilarni mostovi i na taj način pojačava kohezijska interakcija. Potvrđeno je da čuvanje LAK u uslovima povišene vlage iznad 65%, kapilarna sila i *Lifshitz-van der Valsova* sila obično dominiraju nad međučestičnom silom, dok u uslovima ispod 65% međučestična sila uglavnom dominira nad *Lifshitz-van der Valsovom* silom i elektrostatičkom silom (133). Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali poboljšanje protočnosti praškova u uslovima čuvanja na 75% vlage koja se javlja kod formulacija sa MKC i većim udelom MgST, a manjim udelom NaSG, dok se kod formulacija sa LAK poboljšava protočnost pri čuvanju od četiri nedelje u uslovima snižene vlažnosti. Mnogi autori su sugerisali da sadržaj vlage u formulacijama sa MgST može značajno uticati na fizičko hemijske karakteristike farmaceutskog oblika (132, 133). Uprkos hidrofobnoj prirodi MgST, u ovoj studiji je utvrđeno da se neke fizičke karakteristike MgST menjaju u uslovima povišene vlage i da je dodavanje vode rezultiralo boljim lubrikantnim efektom MgST. Analizom strukture posle povećanja vlažnosti praška zaključili su da se molekuli vode ponašaju kao ležajevi između molekula MgST i na taj način poboljšavaju njegove karakteristike kao lubrikanta (134). Studija koju su izveli Andres i saradnici (135) imala je iste rezultate povećanja specifične površine i gustine sa povećanjem sadržaja vlage.

Uslovi snižene vlage mogu takođe uticati na karakteristike praškova. Ukoliko je sadržaj vlage suviše nizak to može dovesti do problema kao što su javljanje statičkog potencijala i nekontrolisanog raspršivanja praškova, ali i problema prilikom tabletiranja (136).

Ovim se potvrđuje hipoteza da čuvanje tabletnog materijala pri različitim uslovima vlage može znatno uticati na protočne karakteristike smeše, a time i na karakteristike finalne tablete.

5.3. Uticaj komponenti formulacije na karakteristike tableta

Uticaj osobina sredstva za dopunjavanje na kvalitet tableta ispitivali su mnogi istraživači. Na primer, Naraian i Hancock proučavali su vezu između svojstva materijala za tabletiranje i hrapavosti površine tablete koristeći sredstva za dopunjavanje MKC i LAK (137). Zaključili su da mehanizmi elastične i plastične deformacije utiču na mehaničke karakteristike i površinu tableta. Tablete izrađene od MKC, kao plastičnog materijala bile su mekane, duktilne, sa hrapavom površinom. Suprotno tome, formulacije sa LAK su bile glatke, čvršće i lako lomljive tablete, što se objašnjava mehanizmom konsolidacije tabletnog materijala, a to je fragmentacija čestica. Iste karakteristike vezano za izgled tableta su zaključene i tokom ovog istraživanja. Pored uticaja sredstva za dopunjavanja na izgled tableta, potvrđen je uticaj i na ostale karakteristike tableta kao što su otpornost na lomljenje, raspadljivost, vreme kvašenja, frijabilnost i brzina oslobađanja LS (12).

Tablete sa MKC su imale veću otpornost na lomljenje u odnosu na tablete sa LAK. Visoka vrednost otpornosti na lomljenje formulacija tableta sa MKC objašnjava se pojavom da se za vreme kompresije MKC vrši plastična deformacija stvarajući vodonične veze sa susednim česticama. MKC pokazuje značajne plastične karakteristike, čime su tabletno formulacije sa MKC u odnosu na LAK izazivale manje problema prilikom tabletiranja. Formiranje brojnih vodonikovih veza utiču na čvrstoću i kohezivnost tableta, čak i pri nižoj sili kompresije (250 kg). Mehaničko povezivanje čestica nepravilnog i izduženog oblika takođe pozitivno utiče na tabletiranje, ipak plastičnost MKC-a je glavni razlog njenog izuzetnog svojstva vezivanja čestica prilikom izrade tableta direktnom kompresijom. MKC se generalno smatra diluentom koji ima najbolja vezivna svojstva, zbog čega se smatra značajnim direktno kompresibilnim sredstvom za dopunjavanje (15). Pored svojih suvih vezivnih osobina, MKC ima karakteristike i sredstva za dezintegraciju (138), a zbog niskog koeficijenta trenja zahteva malu količinu

lubrikanta (139, 140). Ova svojstva MKC ne zamenjuju u potpunosti potrebu za dodavanjem drugih pomoćnih materija za dezintegraciju i lubrikantima.

Za razliku od MKC, tabletna formulacije dobijene simuliranom kompaktijom sa sredstvom za dopunjavanje LAK su pokazale manju otpornost na lomljenje. Ovo potvrđuje činjenicu da je LAK krt materijal koji pokazuje slabo plastične karakteristike, dok je MKC duktilan materijal sa izraženim plastičnim osobinama (120). Dodavanje sredstva za dezintegraciju i lubrikanta je neophodno u formulacijama koje sadrže laktozu osušenu raspršivanjem.

Povećan udeo MgST i kod formulacija sa LAK i formulacija sa MKC pokazao je značajno smanjenje otpornosti na lomljenje, naročito primećeno kod formulacije T3. Poznato je da udeo lubrikanta kod tableta sa MKC znatno može da utiče na otpornost na lomljenje tableta sa lubrikantom, odnosno viši udeli lubrikanta dovode do smanjenja otpornosti na lomljenje tableta pri nižim pritiscima komprimovanja (141). Međutim, u poređenju sa LAK, MKC je osetljivija na lubrikante. Čestice MKC sa lubrikantom mogu se deformisati pod pritiskom i tako sprečiti stvaranje vodoničkih veza. Potvrđeno je da se dodavanjem koloidnog silicijum dioksida u tabletnu mešavinu sa MKC može sprečiti da lubrikanti oblože površinu MKC i tako se može smanjiti negativan uticaj lubrikanta na čvrstoću tableta (12). Kada se plastični materijal pomeša sa MgST, jačina tablete značajno slabi sa povećanjem udela MgST. Primećen je i negativni uticaj MgST na ostale najčešće korišćene plastično deformabilne pomoćne materije, kao što su LAK i škrob (21). Istraživanja su dokazala da se prilikom mešanja, deo MgST odvaja delaminacijom ili deagregacijom zbog čega se tokom vremena MgST dalje distribuira u tabletnoj masi i negativno utiču na svojstva tableta smanjenjem otpornosti na lomljenje i povećanjem vremena raspadanja, dodatno izazivajući kapingovanje i listanje tableta. Zbog navedene pojave, MgST se dodaje na kraju da se ne bi prekoračilo vreme mešanja i na taj način izazvale negativne posledice na karakteristike tabletnog materijala (142-144). Na osnovu rezultata ovog istraživanja potvrđeno je da povećanje udela MgST u tabletama uvek ne dovodi do smanjenja otpornosti na lomljenje. U formulacijama u kojima su se NaSG i MgST nalazili u višem udelu došlo je do interakcije sa MgST i umanjenja negativnog uticaja MgST na otpornost tableta na lomljenje.

Više studija pokazalo je povezanost vrednosti otpornosti na lomljenje sa frijabilnošću, koje su obrnuto srazmerne. Jaču otpornosti na lomljenje uglavnom pokazuje nižu frijabilnost (145). Prilikom analize frijabilnosti formulacije sa LAK su pokazale manju otpornost na lomljenje od formulacija sa MKC. Kao što je već diskutovano, MKC prilikom kompresije

podleže plastičnoj deformaciji pri čemu se formiraju brojne vodonične veze između molekula celuloze što vodi pravljenju homogenog čvrstog kompakta, koji nije sklon habanju, čime se obezbeđuje odgovarajuća frijabilnost. Od formulacija sa LAK jedini izuzetak je bila formulacija T3 sa višim udelom MgST koji je evidentno pozitivno uticao na smanjenje habanja prilikom ispitivanja frijabilnosti. MgST prilikom kompresije zbog veoma sitnih čestica istiskuje se na površinu i oblaže tablete, čime tablete dobijaju glatku površinu sa manjim trenjem, otporniju na habanje.

Mnogobrojna istraživanja potvrdila su vezu i između otpornosti na lomljenje i dezintegracije tableta. Tablete sa većom otpornosti na lomljenje uglavnom su imale duže vreme dezintegracije. Na dezintegraciju tableta značajno utiče sadržaj i vrsta pomoćnih materija. Tablete sa LAK pokazale su značajno sporiju dezintegraciju od tableta sa MKC. Ovo se može objasniti fizičkim karakteristikama MKC koja ima veliku poroznost i voda veoma brzo prodire u hidrofilni matriks kapilarnim silama uz raskidanje vodoničnih veza što dovodi do brze dezintegracije tableta. Kod ove karakteristike značajan uticaj je pokazao udeo MgST i interakcija MgST sa sredstvom za dopunjavanje. Sa udelom MgST povećavalo se vreme dezintegracije. Višestruka ispitivanja su potvrdila da su negativni efekti MgST posledica kombinacije velike površine MgST zbog sitnih čestica i hidrofobnosti (21). Udeo NaSG je imao značajan uticaja na vreme dezintegracije kod formulacija sa LAK, međutim taj uticaj nije bio izražen kod formulacija sa MKC. MKC deluje kao i dezintegrator, pa udeo NaSG i u najnižem udelu od 0,5% je dovoljan da bi se tablete sa ovim sredstvom za dopunjavanje brzo raspale. Dosadašnje studije potvrdile su da MKC i superdezintegratori mogu biti komplementarni za posizanje brze dezintegracije (146). Dokazano je da lubrikant ne utiče na sposobnost vezivanja prilikom izrade tableta kompresijom, ali utiče na vreme dezintegracije. Treba istaći da kod višeg udela lubrikanta, udeo sredstva za dezintegraciju nema znatan uticaj na dezintegraciju ni kod formulacija sa MKC, kao ni kod formulacija sa LAK. Znatno manja dezintegracija formulacija sa LAK je posledica korišćenja anhidrovane laktoze za direktnu kompresiju koja predstavlja oblik dobijen suvim raspršivanjem. Na osnovu analize dobijenih rezultata, a korišćenjem *Design-Expert* programa, uočava se interakcija MgST i NaSG, gde MgST umanjuje efekat NaSG kao sredstva za dezintegraciju. Ova pojava se može objasniti činjenicom da MgST ima veoma sitne čestice koje mogu da oblože čestice NaSG i svojom svojom visokom hidrofobnošću onemogućuje kontakt hidrofilnog NaSG sa vodom. MgST zbog hemijske strukture se polarnim delom orijentišu prema NaSG, a nepolarnim prema vodi gradeći mehaničku barijeru u obliku lamela sprečavajuću bubrenje i dezintegraciju tableta.

Vreme kvašenja nije farmakopejski parametar, međutim veoma je koristan jer se povezuje sa poroznošću tableta i ukazuje na formiranu strukturu unutar tabletno formulacije. Na osnovu vremena kvašenja zaključuje se da formulacije sa LAK imaju sitnije pore zbog čega voda u njim teže prodire što doprinosi sporijem kvašenju, ali i sporijoj dezintegraciji tableta (147). MKC ima visoku poroznost i voda veoma brzo prodire u hidrofилni matriks kapilarnim silama uz raskidanje vodoničnih veza i dovodi do brzog raspada tableta (148). Takođe, formulacija T7 kao formulacija sa većim udelima MgST i NaSG je imala najmanje vreme dezintegracije u odnosu na ostale formulacije sa MKC (T5, T6 i T8), pri čemu je imala i sporije oslobađanje/rastvaranje LMT. Kod analize vremena dezintegracije, korišćenjem *Design-Expert* programa, potvrđena je interakcija MgST i NaSG,

Dodatak LMT u placebo formulacije doveo je do smanjenja otpornosti na lomljenje, što se najbolje uočava na tabletama izrađenim simuliranom kompresijom Gamlen uređajem jer se koriste isti uslovi za kompresiju. Tablete izrađene za ostalu karakterizaciju u cilju poređenja karakteristika menjanih pod uticajem sastojaka pomoćnih materija na oslobađanje LMT iz tableta su pravljene sa ciljanom otpornošću na lomljenje od 40 do 60 N kao preporukama prakse.

Frijabilnost je bila manja nakon dodatka LMT, osim kod formulacija T1 i T8. Vreme dezintegracije i kvašenja je bilo kraće, osim kod formulacija T1, T4 i T5. Analizom različitih formulacija tableta zaključuje se da MgST jasno utiče na mehaničke i fizičke karakteristike tableta sa LMT. MgST i njegove nečistoće često izazivaju hemijsku nestabilnost LS, kao i promenu pH vrednosti mikrosredine utičući na rastvorljivost LS u odgovarajućem medijumu (149).

Sve ispitivane karakteristike tableta kao što su otpornost na lomljenje, frijabilnost, dezintegracija, vreme kvašenja povezane su sa brzinom oslobađanja FAS šta potvrđuju brojne studije (150). Analizom uticaja komponenti potvrđen je najveći uticaj vrste sredstva za dopunjavanje i udela NaSG. LAK je supstanca koja se rastvara u vodi i vodenim rastvorima i na taj način oslobađa LMT, dok se MKC u disolucionim medijuma suspenduje (151).

Na osnovu rezultata testa brzine rastvorljivosti/oslobađanja FAS primećuje se da su formulacije tableta LMT sa trenutnim oslobađanjem koje su se međusobno razlikovale po sredstvu za dopunjavanje, pokazale značajne razlike u fizičkim i mehaničkim karakteristikama, pri čemu je i udeo MgST i NaSG u formulacijama imao značajan uticaj, šta je potvrđeno analizom pomoću programa *Design Expert*.

LMT je slaba baza koja je visoko permeabilna i zbog svoje slabe rastvorljivosti pripada IIb grupu BSK (28, 29). Lamotrigin ima visoku rastvorljivost u želudačnoj sredini (pH 1-3) ali može da taloži u tankom crevu (~pH 6,8) zbog loše rastvorljivosti. Stoga je bitno da se LMT u potpunosti rastvori iz formulacije u želudačnoj sredini, jer mu se na taj način obezbeđuje apsorpcija u tankom crevu i visoka biološka raspoloživost. Oslobođanje/rastvaranje LMT iz tableta sa trenutnim oslobođanjem je kritičan korak za ostvarivanje dobre apsorpcije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da formulacije LMT koje pokazuju slične profile oslobođanja imaju i sličnu biološku raspoloživost.

FDA navodi da je za tablete LMT sa trenutnim oslobođanjem potrebno ispitati oslobođanje LS u medijumu pH 1,2 uz pomoć aparature sa lopaticama u trajanju od 30 minuta, međutim potrebno je utvrditi profil oslobođanja i u drugim medijumima, kako zbog mogućnosti da se tablete ne raspadnu u potpunosti u želudačnoj sredini, tako i zbog činjenice da se želudačna pH razlikuje od vrednosti 1,2 čime se rastvorljivost LMT menja. Spram navedenog, tablete su ispitivane u medijumima pH 1,2 i pH 6,8, pripremljeni prema propisima USP (57).

LMT u medijumu pH 1,2 je uglavnom disosovan (katjonski oblik) i moguće je da dolazi do adsorpcije na površinu MKC što vodi do nepotpunog oslobođanja LMT iz formulacija T5-T7. Razlog dobrog oslobođanja iz formulacije T8 verovatno ima veze sa smanjenjem udela pre svega MgST jer ne može lako da utiče na promenu mikrosredine povećavajući alkalnost, a s druge strane visok udeo NaSG omogućava brzu dezintegraciju tablete ubrzavajući rastvorljivost. Poznato je da je bubrenje NaSG znatno sporije u kiseloj sredini te to objašnjava zašto je potreban veći udeo NaSG u medijumu pH 1,2. Rezultat analize *Design-Expert* softverom su pokazali da na oslobođanje LMT u 15. minutu najveći uticaj ima sredstvo za dopunjavanje i magnezijum-stearat. Inače kod formulacija sa MKC samo T6 i T8 imaju slične profile oslobođanja u medijumu pH 6,8. U fosfatnom puferu lamotrigin ima manji udeo katjanskog oblika i verovatno dolazi do manje izražene adsorpcije, te sve formulacije pokazuju bolje oslobođanje LMT. Moguć razlog nepotpunog oslobođanja kod formulacije T6 i T7 je niži udeo MgST, zbog prethodno objašnjavanog mehanizma.

S obzirom da je poželjno da se u medijumu pH 1,2 oslobodi celokupna količina LMT jer je tu najbolje rastvorljiv (tj. u stomačnoj sredini) da bi se brzo i efikasno apsorbovao iz tankog creva, možemo reći da formulacije sa MKC (osim T8) ne bi pokazale optimalan terapijski efekat. S druge strane ove formulacije su imale bolju kompresibilnost i tabletabilnost, a i imale su i bolju frijabilnost i dezintegraciju.

Ovo ukazuje da sastojci formulacije MgST, NaSG, njihov udeo i njihove međusobne interakcije značajno utiču na karakteristike tabletnih formulacija LMT, kao i da najveći uticaj na karakteristike formulacija pokazuje primenjeno sredstvo za dopunjavanje. Povećan udeo MgST i kod formulacija sa LAK i formulacija sa MKC je pokazao značajno smanjenje otpornosti na lomljenje što se može uočiti i na osnovu disolucionih profila gde je u oba medijuma sporije oslobađanje, naročito formulacije 3

Poznato je da slabe baze poput LMT su u više ili manje disociranom stanju u zavisnosti od pH vrednosti. Pri pH vrednosti većoj od pKa, LMT se nalazi u neutralnom obliku koji ima tendenciju da prelazi u organski sloj, a pri nižim pH vrednostima je više disociran i očekuje se manji distribicioni koeficijent (152).

Profil distribucije koji predviđa ACD labs se odnosi na sistem oktanol/voda u kome postoji mogućnost vodoničnih interakcija sa organskim rastvaračem, za razliku od eksperimentalnog sistema cikloheksan/voda.

Eksperimentalno određena vrednost ClogP za LMT iznosila je 1,75 što ukazuje na lipofilnu molekulu koja dobro penetrira kroz biološke membrane. Smatra se ako lek ima logP oktanol/voda između 1,5 i 2,5, kao što je slučaj sa LMT, prodor u centralni nervni sistem zavisi od cerebro vaskularne propustljivosti i rastvorljivosti leka u plazmi. Međutim ove predviđene vrednosti dobro koreliraju sa apsorpcijom LMT ali ne i njegovom sposobnošću da prođe KMB.

LMT je slaba baza sa rastvorljivost na pH 1,2, na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata, iznosi 6,77 mg/ml, dok se u literaturi mogu naći podaci rastvorljivosti 1,09-2,75 mg/ml na 37 °C. Najbolju rastvorljivost je pokazao u acetatnom puferu pri pH 4,5 i to 8,546 mg/ml, dok je rastvorljivost na pH 6,8 opala na 0,16 mg/ml (fosfatni pufer). Najslabiju rastvorljivost je pokazao na pH 7,4 od 0,06 mg/ml dok je rastvorljivost u vodi iznosila 0,15 mg/ml. Literaturni podaci se međusobno dosta razlikuju za šta mogu biti razlozi medijumi koji su izrađeni prema različitim propisima, kao i supstanca koja može varirati u zavisnosti od proizvođača u vidu veličine i oblika čestica, kao i sadržaja eventualnih nečistoća.

Oslobađanje LMT je bilo sporije kod formulacija sa MKC. Razlog za razlike u profilu rastvaranja između ispitivanih tableta može biti pojava interakcija sa pomoćnim supstancama. U jednom od istraživanja primećeno je da je oslobađanje/rastvaranje leka smanjeno zbog adsorpcije LS na površini MKC, a to se moglo desiti i sa formulacijama MKC u ovom istraživanju (3). Druga mogućnost za smanjenje profila rastvaranja je fizička interakcija između LMT i MKC usled adsorpcije LMT na površini MKC. Fizičke interakcije između pomoćnih supstanci veoma je teško otkriti jer ne uključuju nikakve hemijske promene (153).

Mnoga istraživanja su otkrila mnogo primera fizičke interakcije poput interaktivnog mešanja (154). Ova pojava je specifična za manje čestice farmaceutskih proizvoda kada su u interakciji sa površinom većih čestica sastojaka u formulaciji lekova, obično pomoćnih supstanci.

Kinetika oslobađanja LS LMT u medijumu pH 1,2 u svim formulacijama pratila je u najvećem procentu Hixon Crowel model. Visoke vrednosti koeficijenta korelacije sugerisali su da sve formulacije slede kinetiku oslobađanja u medijumu pH 6,8 po modelu Korsmeier Peppas gde su koeficijenti korelacije varirali od 0,877 do 0,994. Vrednosti za model Korsmeier-Peppas su bile 0,0204 do 0.1196, što ukazuje na oslobađanje LMT Fikovom difuzijom. Niske vrednosti $n (<0,45)$ pokazale su da se mehanizam oslobađanja leka iz svih formulacija može opisati kao mehanizam difuzije Fickiana.

Na osnovu dobijene razlike između analiziranih formulacija, potvrđeno je da pomoćne materije mogu imati značajan uticaj na brzinu oslobađanja LMT iz tableta sa direktnim oslobađanjem. Iz tog razloga bitan je optimalan udeo svih komponenti smeše, kao i poznavanje potencijalnih međusobnih interakcija i njihov sveobuhvatan uticaj na karakteristike tabletno mase.

5.4. Uticaj uslova čuvanja na tablete

Uticaj vlage u kratkom period od sedam dana i četiri nedelje ispitivana je sa ciljem da se utvrdi do koje mere vlaga, snižena ili povišena, utiče na profil oslobađanja LMT ukoliko je tableta izložena ovim uslovima, što je realno moguće ako se lek izdvoji iz originalnog pakovanja u toku pripreme za nedeljnu ili mesečnu terapiju. Izlaganje tabletnih formulacija LMT uslovima povišene vlage dovelo je do promena karakteristika tableta i uticalo je na smanjenje brzine oslobađanja LMT. Čuvanje tableta LMT van originalnog pakovanja treba raditi sa oprezom jer može dovesti i do promene terapijske efikasnosti leka. Ispitivanja stabilnosti za klimatsku zonu Republike Srbije se rade na 60% vlažnosti i na 25 °C, zato su ispitivanja u slučaju promenjenih uslova vlažnosti od značaja za utvrđivanje sigurnosti primene tableta LMT ukoliko su prepakovane ili se nalaze u dozatoru.

Tablete sa MKC su pokazale da izlaganje tabletnih praškova vlazi pre komprimovanja u periodu od sedam dana, a posebno nakon četiri nedelje dovode do značajnog povećanja otpornosti na lomljenje tableta. Dobro je poznato da svojstva vode utiču na svojstva zbijanja mnogih pomoćnih materija tabletno mase. Formulacije komprimovane od tabletnog materijala izloženog različitim uslovima vlage ukoliko su imale veći udeo NaSG imale su manji porast

otpornosti na lomljenje, dok formulacije sa većim udelom MgST su pokazale veće povećanje otpornosti na lomljenje. Kod formulacija F5 verovatno je nizak sadržaj MgST i NaSG omogućio bolje povezivanje vodoničnim vezama molekula celuloze, tako da ni resorpcija vode nije dovela do smanjenja otpornosti na lomljenje. Kod formulacija T6-T8 je ispoljen očekivani efekat, gde je usled povećanja vlage došlo do smanjenja vezivanja molekula MKC i smanjenja otpornosti na lomljenje.

Pored izlaganja tabletnog materijala ovim uslovima izlagane su i tablete dobijene iz neizloženog tabletnog materijala. Kod formulacija sa MKC, povećan udeo vlage u praškovima je pozitivno uticao na otpornosti na lomljenje kod izrađenih tableta. I druga istraživanja su dobila slične podatke, na primer Reier i saradnici su zaključili povećana vlažnost vazduha (75%, sedam dana) dovode do omekšavanja tableta i bubrenja kod formulacija sa MKC (155). Vlaga unutar pora MKC može delovati kao unutrašnje mazivo, smanjuje silu trenja i olakšava klizanje, omogućava bolji prenos sile kompresije kroz kompakt i smanjuje lepljenje tableta za matricu tabletirke. Pilpel i Ingham proučavali su uticaj vlage kod MKC na gustinu, poroznost i zateznu čvrstoću. Oni su povezali promene mehaničkih svojstava MKC i zateznu čvrstoću kompaktnih materijala prema načinu apsorbovanja vode u celuloznu strukturu kroz vezivanje jednog molekula vode između dve jedinice anhidroglukoze, praćeno vezanjem jednog molekula vode na svaku jedinicu anhidroglukoze, čime se povećava molekularnu pokretljivost MKC i može objasniti zašto voda deluje kao plastifikator.

Tablete sa LAK sa većim udelom MgST (F2 i F3) nakon jedne nedelje izlaganja uslovima povišene vlage od 75% imale su povećanje otpornosti na lomljenje samo kod formulacija, međutim duže izlaganje vlazi od četiri nedelje dovelo je do smanjenja otpornosti na lomljenje. Ovo se objašnjava pojavom da se atmosferska voda apsorbuje pretežno higroskopnom amorfnom laktoznom frakcijom, a početno povećanje otpornosti na lomljenje se smatra podmazivanjem vodom. Međutim, sadržaj vode utiče na prelaz amorfne laktoze iz staklastog stanja u gumeno stanje, pri čemu dolazi do mutarotacije i kristalizacije a dokazano je i smanjenje kompresibilnosti ekscipijensa (156). Snižena vlaga je uglavom uticala na povećanje otpornosti na lomljenje kod formulacija sa LAK, posebno u formulacijama sa povećanim udelom NaSG kod kojih je i najviše smanjena vlaga nakon izlaganja uslovima od 30% vlage.

Kod formulacija sa povišenim udelom MgST prilikom izlaganja različitim uslovima vlage došlo je do značajne razlike u raspadljivosti, frijabilnosti i oslobađanje LMT. Prema tome, određivanje uticaja MgST na protočnost, kao i na raspadljivost tableta posebno u

uslovima povišene i snižene vlage značajno doprinosi da se formuliše optimalna tableta tačno definisanog vremena oslobađanja LS. Već je diskutovano o mogućem razlogu odstupanja formulacija sa visokim udelom NaSG i MgST zbog potvrđenog uticaja interakcije ove dve pomoćne materije.

Šta se tiče profila oslobađanja LMT iz tableta izloženih ovim uslovima, formulacije sa LAK (T1-T4) su u disolucionom medijumu pH 6,8 pokazale stabilno oslobađanje LMT nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage. U disolucionom medijumu 1,2 došlo je do statistički značajne razlike. Na pH 1,2 najsporije oslobađanje kod formulacija sa LAK je pokazala formulacija sa najvećim udelom MgST i najmanjim udelom NaSG (T3) i potvrđenom međusobnom interakcijom. Na formulaciju T4 uticaj snižene vlage doveo je do ubrzanog oslobađanja LMT, za šta je najverovatnije uticao visok udeo NaSG.

Za razliku od formulacija sa LAK, formulacije sa MKC su pokazale nestabilne profile oslobađanja LS nakon izlaganja različitim uslovima vlage, čime je potvrđen značajan uticaj uslova čuvanja na formulacije koje kao sredstvo za dopunjavanje koriste MKC. U medijumu pH 6,8 kod formulacija sa MKC, uslovi snižene, a posebno povišene vlage su uticali na usporavanje oslobađanja LMT. U disolucionom medijumu pH6,8 najsporije oslobađanje je pokazala formulacija T7, tj. formulacija sa najvećim udelom MgST i najmanjim udelom NaSG, čime se potvrđuje efekat MgST na usporavanje oslobađanja LS.

Dosadašnje studije su potvrdile uticaj MgST na brzinu oslobađanja kod slabih baza. MgST može da dovede do promene pH vrednosti mikrosredine i usporiti oslobađanje LMT. U disolucionom medijumu pH 1,2 najsporije oslobađanje pored formulacije T7, pokazala je formulacija T5 nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage, međutim kod formulacije T6 zapaža se da izlaganje uslovu povišene vlage značajno utiče na brže oslobađanje LMT. Formulacije sa MKC T5 i T7 u oba medijuma, pri svim uslovima vlage su pokazale nepotpuno oslobađanje prema farmakopejskim propisom za tablete sa trenutnim oslobađanjem, jer u roku od 15 min nisu oslobodile 85% količine leka. Uzrok slabijeg oslobađanja formulacija T5 i T7 je nizak udeo NaSG jer je to zajednička osobina za obe formulacije.

Potvrđene promene u karakteristikama tableta, posebno u brzini oslobađanja nakon izlaganja različitim uslovima vlage ukazuje na značajno variranje oslobođenog LMT što može izazvati neželjeni terapijski efekat.

5.5. Razlika u karakteristikama između gotovih tableta lamotrigina nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage

Radi dobijanja potpunog uvida u uticaj sastojaka formulacije, kao i uslova čuvanja na brzinu rastvaranja/oslobađanja LMT u radu su testirane gotove tablete LMT koje su registrovane na tržištu Republike Srbije.

Danas postoji veliki broj generičkih tableta sa istom aktivnom supstancom od različitih proizvođača posle isteka patentne zaštite originalnog proizvođača. Na tržištu Republike Srbije nalaze se sledeće formulacije LMT: Lamictal[®] (tablete i tablete za žvakanje/oralnu disperziju), Lamal[®] (tablete), Lamox[®] (tablete), Lamotral[®] (tablete), Lamotrix[®] (tablete), Solaban[®] (tablete za oralnu suspenziju). Za stavljanje generičkih lekova u promet dovoljno je izvršiti studije bioekvivalencije u odnosu na originalni lek. Generički lekovi prilikom registracije moraju imati terapijsku ekvivalentnost, ipak uticaji spoljašnje sredine pri promeni načina čuvanja leka mogu dovesti do značajnih varijacija u stabilnosti generičkog leka u odnosu na originalni, što može značajno uticati na njegovu efikasnost i bezbednost. Različiti proizvođači za izradu tableta koriste različite pomoćne materije na koje uslovi čuvanja kao što su uslovi povećane ili snižene vlage različito utiču. Problem u formulisanju tableta sa trenutnim oslobađanjem sa LS slabe rastvorljivosti jeste visok rizik od kašnjenja oslobađanja terapijske doze što može rezultovati terapijskim neuspehom.

Ekvivalencija između generičkih lekova i originatorskog leka je već dokazana, međutim razlika između generičkih lekova može biti problematična, posebno nakon čuvanja u uslovima povišene i snižene vlage jer može da dođe do značajnih razlika u brzini oslobađanja LS.

Sve ispitane formulacije, osim formulacije Fc, kao sredstvo za dopunjavanje imaju laktozu monohidrat i mikrokristalnu celulozu, dok formulacija Fc ima kalcijum-karbonat i aluminijum-magnezijum-silikat zbog čega formulacija Fc ima najveće i odstupanje u ispitivanim karakteristikama. Formulacija Fc je pokazala najduže vreme kvašenja, kao i raspadanja. Kod kalcijum karbonata zbog velike poroznosti nakon tabletiranja dolazi do brzog raspadanja i kvašenja, ipak je u ovoj formulaciji pokazuje sporije vreme raspadanja i kvašenja što može biti rezultat interakcije sa LMT kao hidrofobnom supstancom. Fizičke interakcije između pomoćnih supstanci veoma je teško otkriti jer ne uključuju nikakve hemijske promene. Mnoga istraživanja su otkrila mnogo primera fizičke interakcije poput interaktivnog mešanja (88). Ovo je specifično za manje čestice farmaceutskih proizvoda kada su u interakciji sa površinom većih čestica sastojaka u formulaciji lekova, obično pomoćnih supstanci.

Šta se tiče otpornosti na lomljenje, formulacija Fa je pokazala ubedljivo najveće vrednosti, međutim, jedino ova formulacija nije imala ovalan oblik već je bio četvrtast zato poređenje ove karakteristike tableta nije moglo da se u potpunosti usaglasi.

Čuvanjem u uslovima povišene vlage (75%), statistički najmanji udeo vlage je dokazan kod formulacije Fb, kako nakon sedam dana, tako i nakon četiri nedelje. Za različit udeo vlage odgovorne su razlike u sastavu i udelu pomoćnih materija, dok kod formulacija Fa i Fd statistički ne postoji značajna razlika u udelu vlage nakon sedam dana i nakon četiri nedelje, a istovremeno predstavljaju formulacije koje su pokazale najveću sličnost.

Praćena je i otpornost tableta na lomljenje na početku stavljanja na uslove povišene i snižene vlage, u periodu od sedam dana i četiri nedelje izlaganja uslovima vlage. Sve formulacije su potvrdile smanjenje otpornosti na lomljenje prilikom izlaganja uslovima povišene vlage (75%), šta je prema izrađenim formulacijama koje su sadržale LAK u ovoj studiji. Formulacije Fc i Fd pokazale su najmanju razliku u otpornosti na lomljenje i nakon izlaganju od sedam dana u odnosu na izlaganje uslovima od četiri nedelje. Fa koja je u startu imala najveću otpornost na lomljenje, u uslovima povišene vlage Fa formulacija je nakon četiri nedelje imala otpornost na lomljenje u vrednosti od $79,7 \pm 2,3N$, pri čemu je njena otpornosti na lomljenje bila oko dva puta veća od ostalih formulacija pod istim uslovima.

Primenom model nezavisnog metoda utvrđeno je da se disolucioni profili originalne i odabranih generičkih formulacija LMT statistički ne razlikuju u medijumu pH 1,2, iako formulacija Fc pokazuje sporije početno oslobađanje LMT. U medijumu pH 6,8 disolucioni profil formulacije Fc pokazuje statistički niže rastvaranje LMT u svim vremenskim tačkama u odnosu na formulacije Fa, Fb i Fc. Uzrok sporijeg oslobađanja LMT iz formulacije Fc u odnosu na ostale ispitivane formulacije je verovatno prisustvo kalcijum-karbonata u formulaciji Fc. Istraživanje je pokazalo da kalcijum-karbonat u kombinaciji sa drugim sredstvima za dopunjavanje u kiselom medijumu (157) (pH 1,2) ima nepotpuno oslobađanje, te se stoga mogao zadržavati i u formulaciji Fc i usporavati oslobađanje LMT, jer dovodi do porasta pH u mikrosredini tablete i smanjuje rastvoljivost LMT u oba medijuma.

Čuvanje tabletnih formulacija u uslovima snižene vlage nije dovelo do značajne razlike u brzini oslobađanje/rastvaranje LMT u odnosu na početne uslove. Uslovi povišene vlage su uticali na disolucione profile svih formulacija. Ovaj uticaj se najviše uočava u medijumu pH 6,8 gde je u prvih 15 minuta kod svih formulacija oslobođeno manje od 85% sadržaja LMT. Formulacija Fa je u uslovima povišene vlage, nakon izlaganja u periodu od sedam dana i četiri nedelje, u medijumu pH 6,8 u prvih 15 minuta oslobodila 76% i 75% sadržaja LMT. Pod

istimuslovima formulacija Fb je oslobodila 67% i 61% sadržaja LMT, a šta je nepotpuno oslobađanje. Formulacija Fc u medijumu pH 6,8 nakon izlaganju uslovima snižene i povišene vlage u periodu od četiri nedelje oslobodila je 82% LMT, a formulacija Fd na pH 6,8 pri svim uslovima oslobodila je manje od 85% u prvih 15 minuta.

Formulacija Fc je imala sastav koji se najviše razlikuje u odnosu na ostale formulacije i to je znatno uticalo na njen disolucioni profil, kao i na ostale karakteristike koje su se najviše promenile pod uticajem povišene vlage. Formulacije Fa i Fd imaju najsirođnji sastav i nasličnije disoluciono ponašanje.

U literaturu se uglavnom nalaze istraživanja tableta koje se izlažu uslovima vlage u primarnoj ambalaži, međutim retka su istraživanja koja prate promenu u stabilnosti tableta izvađenih iz ambalaže u dozatore koji hermetički ne štite tablete i kada uslovi čuvanja mogu da izazovu promene u tabletama.

Podaci dobijeni za oslobađanje LMT u komercijalnim tabletama izloženih uslovima povišene i snižene vlage su prema podacima oslobađanja LMT iz novo formulisanih tableta u okviru ove studije. Izrađivane formulacije nisu pratile formulacije komercijalnih tableta, ipak su imale isto usporeno oslobađanje u medijumu pH 6,8.

Navedeni podaci ukazuju na potrebu za edukacijom pacijenata koji koriste tablete LMT sa direktnim oslobađanjem o načinu čuvanja i mogućim posledicama prilikom sortiranja nedeljne i/ili mesečne terapije u dozatorima.

6. Zaključak

I.

- Tablete sa MKC dobijene simulativnim uređajem kompakcije su pokazale veći neto rad kompresije, veću zateznu čvrstoću, manji elastični oporavak, pri čemu nisu pokazivale raslojavanje i kapingovanje za razliku od formulacija sa LAK.
- Dodatkom LMT u formulacije primećeno je povećanje elastičnog oporavka i smanjenje neto rada kompresije.
- Stres u toku odvajanja je bio izrazito visok kod formulacija sa LAK kada je udeo MgST bio na nižem udelu, međutim uticaj udela MgST na stres odvajanja nije primećen kod formulacija sa MKC. Formulacije sa većim udelom MgST imale su i veći elastični oporavak, kao i manji neto rad kompresije.
- Kreirani profili tabletabilnosti novih formulacija su primenom eksperimentalnog dizajna analizirani, čime je potvrđen uticaj komponenti smeše na tabletabilnost direktno kompresibilnog tabletnog materijala. Na osnovu analize uticaja faktora pomoću softvera *Design-Expert* zaključuje se da najveći uticaj na karakteristike tabletabilnosti pored odabira vrste sredstva za dopunjavanje ima udeo lubrikanta MgST.
- Kao parametri protočnosti analizirani su nasipni ugao, HR i CI na osnovu čijih vrednosti je potvrđeno da formulacije sa LAK imaju slabiju protočnost u odnosu na formulacija sa MKC.
- Utvrđeno je da nakon dodatka LMT u placebo tabletni materijal dolazi do smanjenja protočnosti. Tapkane i nasipne gustine su pokazala da tabletni materijal nakon dodatka LMT ima manju nasipnu i tapkanu gustinu, ali je veća razlika gustina u odnosu na placebo praškove.
- Formulacija F6 je pokazala najbolje protočne karakteristike zbog čega se može zaključiti da kod formulacija sa MKC najbolje karakteristike protočnosti se postižu kada se smanji udeo NaSG, a poveća udeo MgST.
- Na osnovu analize uticaja faktora eksperimentalnim dizajnom potvrđen je značajan uticaj udela MgST na protočnost placebo formulacija, međutim dodatkom LMT u placebo masu umanjuje se uticaj MgST koji i dalje ostaje statistički značajan, ali se povećava uticaj vrste sredstva za dopunjavanje. U formulacijama nakon dodatka LMT potvrđena je interakcija MgST i NaSG koja dovodi do poboljšanja protočnosti.
- U uslovima povišene vlage u periodu od sedam dana i četiri nedelje došlo je do poboljšanja protočnosti tabletnog materijala kod formulacija sa LAK. Uticaj je posebno bio izražen kod formulacija sa većim udelom MgST, a manjim udelom NaSG. Nakon četiri nedelje izlaganja tabletnog materijala uslovima povišene vlage uočava se da kod formulacija sa LAK MgST poboljšava protočnost, međutim kod formulacija sa MKC smanjuje.

- Uticaj čuvanja u uslovima snižene vlage na protočnost kod formulacija sa MKC u periodu od sedam dana nije uočen, dok se protočnost poboljšala pri čuvanju u periodu od četiri nedelje pod istim uslovima.
- Putem eksperimentalnog dizajna potvrđeno je da u uslovima snižene vlažnosti u periodu izlaganja od sedam dana statistički značajan uticaj na protočnost pokazuje udeo MgST i interakcija MgST i NaSG. Izlaganjem uslovima snižene vlage u periodu od četiri nedelje najveći uticaj je pokazala interakcija sve tri pomoćne materije.
- U uslovima povišene vlage $75\pm 5\%$ u periodu izlaganja od sedam dana potvrđen je značajan uticaj vrste sredstva za dopunjavanje, dok nakon izlaganja u periodu od četiri nedelje značajan uticaj na smanjenje protočnosti dodatno pokazuje i interakcija svih pomoćnih materija, kao i udeo MgST i NaSG.
- Ovim se može zaključiti da čuvanje tabletnog materijala u različitim uslovima vlage može znatno uticati na krajnji proizvod, indirektno, delovanjem na protočnost.

II.

- Tabletne formulacije sa MKC su pokazale bolje mehaničke karakteristike u odnosu na tabletne formulacije sa LAK. Tablete u kojima je korišćena MKC kao sredstvo za dopunjavanje pokazale su bolju tabletabilnost i kompresibilnost, takođe su se pokazale bolje u pogledu frijabilnosti i brže je dolazilo do dezintegracije.
- Najduže vreme dezintegracije i vreme kvašenja imale su formulacije sa najvećim udelom MgST, međutim formulacija 4 nije pokazala očekivano najbrže vreme dezintegracije zbog većeg udela NaSG.
- Frijabilnost formulacija prema zahtevima farmakopeje nije bila zadovoljavajuća kod formulacija sa LAK, jedini izuzetak je bila formulacija 3 koja sadrži veći udeo MgST.
- Dodatak LMT u placebo formulacije doveo je do smanjene otpornosti na lomljenje, povećane frijabilnosti, kao i smanjenje vremena dezintegracije i kvašenja. LMT je pokazao veći uticaj na karakteristike formulacija sa većim udelom MgST.
- Kod formulacija 2 i 6, koje predstavljaju formulacije sa višim udelom i NaSG i MgST uočeno je odstupanje od očekivanih vrednosti kao što su vreme dezintegracije, vreme kvašenja i frijabilnost.
- Analiza uticaja faktora formulacije putem eksperimentalnog dizajna potvrdila je interakciju MgST i NaSG na šta je ukazalo i odstupanje karakteristika formulacija 2 i 6. Na otpornost tableta na lomljenje pored interakcije MgST i NaSG dokazan je uticaj udela MgST i interakcija sve tri pomoćne materije. Povećanje udela MgST deluje negativno, dok se sa povećanjem NaSG povećava i otpornost na lomljenje, frijabilnost, a smanjuje vreme dezintegracije i vreme kvašenja. Najveći uticaj je imalo sredstvo za dopunjavanje, što je bilo i očekivano zbog najvećeg udela u formulaciji. Bez obzira na udeo lubrikanta kod tableta sa LAK povećanje udela MgST nije značajano uticalo na frijabilnost, međutim kod formulacija sa MKC dovelo je da smanjenja vrednosti frijabilnosti.

- Ispitivanje brzine rastvaranja LMT u medijumima pH 1,2 i pH 6,8 je pokazalo da je brzina rastvaranja LMT pod uticajem sredstva za dopunjavanje kao i udela MgST i NaSG.
- Formulacije sa MKC su pokazale lošije otpuštanje LMT i to posebno u medijumu pH 1,2. Formulacije sa LAK su pokazale generalno stabilno otpuštanje lekovite supstance. Veći udeo MgST smanjivao je oslobađanje LMT dok je povećan udeo NaSG uticao na brže otpuštanje.
- Utvrđeno je da model prvog reda i Korsmejer–Peppas–ov model najbolje opisuje kinetiku rastvaranja LMT iz tableta.
- Formulacije sa LAK u oba medijuma (pH 1,2 i pH 6,8) u prvih 15 minuta oslobađaju više od 85% LMT, osim formulacije T3 kod koje se oslobodilo 76% LMT u medijumu pH 1,2. Bez obzira na bolju dezintegraciju, formulacije sa MKC pokazale su lošije oslobađanje LMT, posebno izraženo u medijumu pH 1,2, jedino je formulacija T8 (sa većim udelom NaSG i nižim udelom MgST) u prvih 15 minuta u oba medijuma oslobodila preko 85% LMT.
- Stabilno oslobađanje LS u oba medijuma pokazale su formulacije T1, T4 i T8.
- Primenjeni eksperimentalni dizajn pokazao je značajan uticaj tri izabrana nezavisna faktora (količina sredstva za klizanje MgST, količina sredstva za raspadanje NaSG i vrste sredstva za dopunjavanje) na zavisno promenljive veličine (% oslobođenog nakon 15 min). Koristeći DoE, ovo istraživanje je pokazalo da na karakteristike tableta pored uticaja udela MgST, NaSG i vrste sredstva za dopunjavanje ima i interakcija MgST i NaSG.
- Promene u karakteristikama formulacija nakon čuvanja u uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage su se ogledale u promeni otpornosti na lomljenje formulacija tako da je kod formulacija sa LAK uglavnom dolazilo do povećanja otpornosti na lomljenje (ili statistički nije bilo značajne promene), a kod tableta sa MKC do smanjenja otpornosti na lomljenje tableta (ili statistički nije bilo značajne promene).
- Putem eksperimentalnog dizajna potvrđeno je da u uslovima povišene vlage na mehaničke karakteristike tableta najveći uticaj pokazuje udeo NaSG i vrsta sredstva za dopunjavanje, a od interakcija značajan uticaj imala je interakcija sredstva za dopunjavanje i MgST. Kod uslova snižene vlage statistički značajan uticaja MgST se povećava, kao i njegova interakcija sa NaSG.
- Nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage koeficijenti korelacije Hixon-Crowell-og modela kod tableta sa MKC su bili visoki, što ukazuje na odloženo oslobađanje LMT.
- Uslovi povišene i snižene vlage nisu značajno uticali na oslobađanje LMT iz formulacija T2 i T4, dok je kod formulacija T1 i T3 došlo do smanjenog oslobađanja LMT.
- Formulacije sa LAK pokazale su stabilno oslobađanje posle izlaganja uslovima povišene i snižene vlage, osim formulacije T3 kod koje je zabeleženo smanjenje brzine oslobađanja u oba slučaja.

- Formulacije sa MKC T6 i T8 imaju najstabilnije profile oslobađanja LS nakon izlaganja uslovima povišene i snižene vlage, dok kod formulacija T5 i T7 dolazi do smanjenja procenta oslobođenog LMT u oba slučaja. Uslovi povišene i snižene vlage nisu značajno uticali na oslobađanje LMT iz formulacija T2 i T4 (formulacija sa većim udelom NaSG), dok je kod formulacija T1 i T3 (formulacije sa manjim udelom NaSG) došlo do smanjenog oslobađanja LMT.

III.

- Od gotovih formulacija LMT sa trenutnim oslobađanjem, formulacija Fc je pokazala najveću razliku u sastavu, vremenu dezintegracije i kvašenja, kao i u profilu oslobađanja LS.
- Sve gotove formulacije su potvrdile smanjenje otpornosti na lomljenje prilikom izlaganja uslovima povišene vlage (75%), šta je prema izrađenim formulacijama sa LAK.
- Primenom model nezavisnog metoda utvrđeno je da se disolucioni profili gotovih formulacija LMT statistički ne razlikuju u medijumu pH 1,2, mada formulacija Fc pokazuje sporije početno oslobađanje LMT.
- U medijumu pH 6,8 disolucioni profil formulacije Fc pokazuje statistički niže oslobađanje/rastvaranje LMT u svim vremenskim tačkama u odnosu na formulacije Fa, Fb i Fd. Uzrok sporijeg oslobađanja LMT iz formulacije Fc u odnosu na ostale ispitivane formulacije je verovatno prisustvo kalcijum-karbonata u formulaciji.
- Čuvanje gotovih formulacija LMT u uslovima snižene i povišene vlage u disolucionom medijumu pH 1,2 nije dovelo do značajne razlike u brzini oslobađanje/rastvaranje LMT u odnosu na početne uslove. U disolucionom medijumu pH 6,8 jedino je formulacije Fc pokazala oslobađanje u prvih 15 minuta manje od 85%.
- Uslovi povišene vlage su uticali na disolucione profile u medijumu pH 6,8 gde je u prvih 15 minuta oslobođeno manje od 85% sadržaja LMT kod svih formulacija osim formulacije Fb, pri čemu su najmanje promene imale formulacije Fb i Fc.
- Navedeni rezultati ukazuju da čuvanje tabletnih formulacija LMT sa trenutnim oslobađanjem u uslovima povišene i snižene vlage menja karakteristike tableta koje variraju u zavisnosti od sastava formulacije i perioda izlaganja.

7. Literatura

1. Food and Drug Administration. Drugs. Development & approval process (drugs). Available from: <https://www.fda.gov/drugs>; 2018.
2. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets: M. Dekker; 1980.
3. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2016;1(3):1131.
4. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe? *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016;105(7):2019-26.
5. Lin S-Y. Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline-tableted microcapsules under different compression forces. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1988;77(3):229-32.
6. Shaw LR, Irwin WJ, Grattan TJ, Conway BR. The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen. *Drug development and industrial pharmacy*. 2005;31(6):515-25.
7. Mah PT, Peltonen L, Novakovic D, Rades T, Strachan CJ, Laaksonen T. The effect of surfactants on the dissolution behavior of amorphous formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;103:13-22.
8. Vadlamudi MK, Dhanaraj S, editors. Significance of excipients to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs in oral solid dosage forms: A Review. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*; 2017.
9. Vaithianathan S, Raman S, Jiang W, Ting TY, Kane MA, Polli JE. Biopharmaceutic risk assessment of brand and generic lamotrigine tablets. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(7):2436-43.
10. Taylor MK, Ginsburg J, Hickey AJ, Gheyas F. Composite method to quantify powder flow as a screening method in early tablet or capsule formulation development. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2000;1(3):20-30.
11. Paus R, Hart E, Ji Y. A novel approach for predicting the dissolution profiles of pharmaceutical tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:53-64.
12. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical science & technology today*. 2000;3(2):58-63.
13. Augsburger LL, Hoag SW. *Pharmaceutical dosage forms-tablets*: CRC press; 2016.
14. Alderborn G. Particle, tablets and compaction. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*: Elsevier Ltd London; 2013. p. 534.
15. Carlin BA. Direct compression and the role of filler-binders. *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets*: CRC Press; 2008. p. 189-232.
16. Debnath S, Yadav CN, Nowjiya N, Prabhavathi M, SaiKumar A, Krishna PS, et al. A Review on Natural Binders used in Pharmacy. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;9(1):55-60.
17. Dave RH. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. *Drug Topics*, Oct. 2008;24:1-13.
18. Pabari R, Ramtoola Z. Effect of a disintegration mechanism on wetting, water absorption, and disintegration time of orodispersible tablets. *Journal of young pharmacists*. 2012;4(3):157-63.

19. Sharma SN, Sonawane RS. Role of superdisintegrants in immediate release tablets: A review. *Journal of Pharmaceutical and BioSciences*. 2017;5(1).
20. Morin G, Briens L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2013;14(3):1158-68.
21. Wang J, Wen H, Desai D. Lubrication in tablet formulations. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2010;75(1):1-15.
22. Kalasz H, Antal I. Drug excipients. *Current medicinal chemistry*. 2006;13(21):2535-63.
23. Debnath S, Aishwarya M, Babu MN. Formulation by Design: An approach to designing better Drug Delivery Systems. *Pharma Times*. 2018;50:9-14.
24. N. Politis S, Colombo P, Colombo G, M. Rekkas D. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889-901.
25. Beg S, Swain S, Rahman M, Hasnain MS, Imam SS. Application of design of experiments (DoE) in pharmaceutical product and process optimization. *Pharmaceutical quality by design: Elsevier*; 2019. p. 43-64.
26. Anderson MJ, Whitcomb PJ. *DOE simplified: practical tools for effective experimentation: CRC press*; 2016.
27. Beg S, Hasnain MS. *Pharmaceutical quality by design: principles and applications: Academic Press*; 2019.
28. Lawrence XY, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju G, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2014;16(4):771-83.
29. Jacques ER, Alexandridis P. Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps. *Applied Sciences*. 2019;9(15):3066.
30. Dai S, Xu B, Zhang Z, Yu J, Wang F, Shi X, et al. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;572:118742.
31. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2008;9(1):250-8.
32. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Compression physics in the formulation development of tablets. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2006;23(1).
33. Antikainen O, Yliruusi J. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *International journal of pharmaceutics*. 2003;252(1-2):253-61.
34. Amidon GE, Secreast PJ, Mudie D. Particle, powder, and compact characterization. *Developing solid oral dosage forms: Elsevier*; 2009. p. 163-86.
35. Mohan S. Compression physics of pharmaceutical powders: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;3(6):1580.
36. Griffith AA. VI. The phenomena of rupture and flow in solids. *Philosophical transactions of the royal society of london Series A, containing papers of a mathematical or physical character*. 1921;221(582-593):163-98.
37. Sun CC. Decoding powder tableability: roles of particle adhesion and plasticity. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 2011;25(4-5):483-99.
38. Peciar P, Eckert M, Fekete R, Hrnčiar V. Analysis of pharmaceutical excipient MCC Avicel ph102 using compaction equations. *Strojnícky časopis-Journal of Mechanical Engineering*. 2016;66(1):65-82.

39. Leuenberger H, Rohera BD. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharmaceutical research*. 1986;3(1):12-22.
40. Zuurman K, Van der Voort Maarschalk K, Bolhuis G. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International journal of pharmaceutics*. 1999;179(1):107-15.
41. Gohel M, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;8(1):76-93.
42. Uzundu B, Leung LY, Mao C, Yang C-Y. A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *International journal of pharmaceutics*. 2018;543(1-2):234-44.
43. Natoli D, Levin M, Tsygan L, Liu L. Development, optimization, and scale-up of process parameters: tablet compression. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Elsevier*; 2017. p. 917-51.
44. Dudhat SM. An investigation of the capping or lamination tendency of tablets through the study of powder rheology and tablet mechanical properties: Long Island University, The Brooklyn Center; 2016.
45. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *International journal of pharmaceutics*. 2014;473(1-2):64-72.
46. Tye CK, Sun CC, Amidon GE. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2005;94(3):465-72.
47. Jange CG, Ambrose RK. Effect of surface compositional difference on powder flow properties. *Powder Technology*. 2019;344:363-72.
48. Batra U, Higgins RJ, Katdare AV. Compressed tablet formulation. Google Patents; 2001.
49. Capece M, Silva KR, Sunkara D, Strong J, Gao P. On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behavior: Flowability of pharmaceutical powders. *International journal of pharmaceutics*. 2016;511(1):178-89.
50. Antequera MV, Ruiz AM, Perales MM, Munoz NM, Ballesteros MJ-C. Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics. *International journal of pharmaceutics*. 1994;103(2):155-61.
51. Prescott JK, Barnum RA. On powder flowability. *Pharmaceutical technology*. 2000;24(10):60-85.
52. Barletta D, Poletto M, Santomaso A. Bulk Powder Flow Characterisation Techniques. *Powder Flow: Royal Society of Chemistry Cambridge, UK*; 2019. p. 64-146.
53. Aulton ME. Powder flow. *Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines*, 4th edn edn Churchill Livingstone, China. 2013:187-99.
54. The European Pharmacopoeia 9th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2019.
55. Tomas J. Assessment of mechanical properties of cohesive particulate solids. Part 2: powder flow criteria. *Particulate science and technology*. 2001;19(2):111-29.
56. Tan G, AV Morton D, Larson I. On the methods to measure powder flow. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(40):5751-65.
57. The United States Pharmacopeia (USP 41–NF 36), Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2018.
58. Sinka I, Motazedian F, Cocks A, Pitt K. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology*. 2009;189(2):276-84.

59. Juban A, Nouguié-Lehon C, Briançon S, Hoc T, Puel F. Predictive model for tensile strength of pharmaceutical tablets based on local hardness measurements. *International journal of pharmaceutics*. 2015;490(1-2):438-45.
60. Marais AF, Song M, de Villiers MM. Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2003;2(1):125-35.
61. Patil C, Das S. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 2009;5(1):76-82.
62. Quodbach J, Kleinebudde P. A critical review on tablet disintegration. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2016;21(6):763-74.
63. Kottke MK, Rudnic EM. Tablet dosage forms. *Modern pharmaceutics*. 2002;4:291-333.
64. Emami J. In vitro-in vivo correlation: from theory to applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;9(2):169-89.
65. Shohin I, Grebenkin DY, Malashenko E, Stanishevskii YM, Ramenskaya G. A brief review of the FDA dissolution methods database. *Dissolution Technologies*. 2016;23(3):6-10.
66. Mudie DM, Samiei N, Marshall DJ, Amidon GE, Bergström CA. Selection of in vivo predictive dissolution media using drug substance and physiological properties. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2020;22(2):34.
67. Anand O, Lawrence XY, Conner DP, Davit BM. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2011;13(3):328.
68. FDA U. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. *Guidance for industry*. 2000.
69. Almukainzi M, Bou-Chacra NA, Walker RB, Löbenberg R. *Biorelevant Dissolution Testing. Therapeutic Delivery Solutions*, Wiley. 2014:335-65.
70. Polli JE. In vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2008;10(2):289-99.
71. Wu C-Y, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical research*. 2005;22(1):11-23.
72. Suarez-Sharp S, Li M, Duan J, Shah H, Seo P. Regulatory experience with in vivo in vitro correlations (IVIVC) in new drug applications. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2016;18(6):1379-90.
73. Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs—Safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia*. 2018;59(7):1273-81.
74. Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, Riva R. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Research*. 2016;122:79-83.
75. Rahman MM, Alatawi Y, Cheng N, Qian J, Plotkina AV, Peissig PL, et al. Comparison of brand versus generic antiepileptic drug adverse event reporting rates in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy research*. 2017;135:71-8.
76. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES position statement on generic substitution of antiepileptic drugs. *Epilepsy currents*. 2016;16(3):209-11.

77. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007;48(3):464-9.
78. Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*. 2004;427(6969):72-4.
79. Men P, Li H-B, Zhai S-D, Zhao R-S. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0146224.
80. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *International clinical psychopharmacology*. 2010;25(3):180-2.
81. Gallelli L, Palleria C, De Vuono A, Mumoli L, Vasapollo P, Piro B, et al. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013;4(Suppl1):S110.
82. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal Y. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2014;4(3):159-65.
83. Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Available from: <https://www.fda.gov/media/71707/download>.
84. Loftsson T. Drug stability for pharmaceutical scientists: Academic Press; 2014.
85. Baertschi SW, Alsante KM, Reed RA. Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation: CRC Press; 2016.
86. Narang AS, Desai D, Badawy S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*: Springer; 2015. p. 93-137.
87. Serajuddin AT, Thakur AB, Ghoshal RN, Fakes MG, Ranadive SA, Morris KR, et al. Selection of solid dosage form composition through drug–excipient compatibility testing. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1999;88(7):696-704.
88. Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, Mulay TD, Fatima T, Alshammari A, et al. Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2018;19(1):12-26.
89. Cohen A, Land G, Breimer D, Yuen W, Winton C, Peck A. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987;42(5):535-41.
90. S B. The Merck Index 14th edition: Merck & Co, New Jersey; 2001.
91. Beattie K, Phadke G, Novakovic J. Lamotrigine. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 37: Elsevier; 2012. p. 245-85.
92. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida*: Artmed Editora; 2015.
93. Sripalakit P, Srichaiya A, Kande R. Development and validation of a HPLC method for a dissolution test of lamotrigine tablets and its application to drug quality control studies. *Journal of liquid chromatography & related technologies*. 2008;31(6):926-39.
94. Rahman Z, Zidan AS, Samy R, Sayeed VA, Khan MA. Improvement of physicochemical properties of an antiepileptic drug by salt engineering. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2012;13(3):793-801.
95. Thipparaboina R, Kumar D, Mittapalli S, Balasubramanian S, Nangia A, Shastri NR. Ionic, neutral, and hybrid acid–base crystalline adducts of lamotrigine with improved pharmaceutical performance. *Crystal Growth & Design*. 2015;15(12):5816-26.
96. Charoo NA. Critical Excipient Attributes Relevant to Solid Dosage Formulation Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2019:1-19.

97. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients: Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009.
98. Kibbe A. Sodium starch glycolate. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Press London; 2000. p. 501-4.
99. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. Journal of pharmaceutical sciences. 2016;105(9):2545-55.
100. Smallenbroek A, Bolhuis G, Lerk C. The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets. Pharmaceutisch weekblad. 1981;3(1):1048-51.
101. Keen OS, Ferrer I, Thurman EM, Linden KG. Degradation pathways of lamotrigine under advanced treatment by direct UV photolysis, hydroxyl radicals, and ozone. Chemosphere. 2014;117:316-23.
102. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. Journal of pharmaceutical sciences. 2016;105(9):2527-44.
103. Martins MT, Paim CS, Steppe M. Development of a dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010;46(2):179-86.
104. Mohan A, Ghosh S. New Method for Spectrophotometric Estimation of New Anti Epileptic Drugs in Solid Dosage Form. Asian Journal of Research in Chemistry. 2009;2(3):322-4.
105. Greenspan L. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. Journal of research of the national bureau of standards. 1977;81(1):89-96.
106. Jagia M, Trivedi M, Dave RH. To evaluate the effect of solvents and different relative humidity conditions on thermal and rheological properties of microcrystalline cellulose 101 using METHOCEL™ E15LV as a binder. An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists. 2016;17(4):995-1006.
107. Picker-Freyer KM. Tablet production systems. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA; 2008. p. 1053-98.
108. Akseli I, Ladyzhynsky N, Katz J, He X. Development of predictive tools to assess capping tendency of tablet formulations. Powder technology. 2013;236:139-48.
109. Atram SC. Formulation and evaluation of immediate release tablet using response surface methodology. Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm. 2014;5(1).
110. The British Pharmacopeia. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2017.
111. Kraszni M, Bányai I, Noszál B. Determination of conformer-specific partition coefficients in octanol/water systems. Journal of medicinal chemistry. 2003;46(11):2241-5.
112. S Bharate S, Kumar V, A Vishwakarma R. Determining partition coefficient (Log P), distribution coefficient (Log D) and ionization constant (pKa) in early drug discovery. Combinatorial chemistry & high throughput screening. 2016;19(6):461-9.
113. Amézqueta S, Subirats X, Fuguet E, Rosés M, Ràfols C. Octanol-water partition constant. Liquid-Phase Extraction: Elsevier; 2020. p. 183-208.
114. Gohel MC, Sarvaiya KG, Mehta NR, Soni CD, Vyas VU, Dave RK. Assessment of similarity factor using different weighting approaches. Dissolution technologies. 2005;12(4):22.
115. Food, Administration D, Food, Administration D. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Department of Health and Human Services. 1997.

116. Scheubel E. Predictive in vitro dissolution tools: application during formulation development 2010.
117. Hickey AJ, Mansour HM, Telko MJ, Xu Z, Smyth HD, Mulder T, et al. Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers. I. Strategy review and static characteristics. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2007;96(5):1282-301.
118. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HH, Chow AH. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications. *Pharmaceutical research*. 2007;24(2):203-27.
119. Picker KM. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharmaceutical development and technology*. 2001;6(1):61-70.
120. Al-Ibraheemi ZAM, Anuar M, Taip F, Amin M, Tahir S, Mahdi AB. Deformation and mechanical characteristics of compacted binary mixtures of plastic (microcrystalline cellulose), elastic (sodium starch glycolate), and brittle (lactose monohydrate) pharmaceutical excipients. *Particulate Science and Technology*. 2013;31(6):561-7.
121. Hart A. Effect of particle size on detergent powders flowability and tabletability. *Journal of Chemical Engineering & Process Technology*. 2015;6(1).
122. Staniforth J, Hunter E, Sherwood B, Davidson C. Directly compressible sustained release formulation containing microcrystalline cellulose. Google Patents; 2005.
123. Heinze TJ, Glasser WG. *Cellulose derivatives*: Springer; 1998.
124. Doelker E. *Cellulose derivatives*. *Biopolymers I*: Springer; 1993. p. 199-265.
125. Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *International journal of pharmaceuticals*. 2004;280(1-2):77-93.
126. Almaya A, Aburub A. Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2008;9(2):414-8.
127. Rahman Z, Siddiqui A, Khan MA. Orally disintegrating tablet of novel salt of antiepileptic drug: Formulation strategy and evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):1300-9.
128. Amidon GE, Houghton ME. The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical research*. 1995;12(6):923-9.
129. Viljoen JM, Steenekamp JH, Marais AF, Kotzé AF. Effect of moisture content, temperature and exposure time on the physical stability of chitosan powder and tablets. *Drug development and industrial pharmacy*. 2014;40(6):730-42.
130. Florence AT, Attwood D. *Physicochemical principles of pharmacy: In manufacture, formulation and clinical use*: Pharmaceutical press; 2015.
131. Doelker E, Mordier D, Iten H, Humbert-Droz P. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1987;13(9-11):1847-75.
132. Faqih AMN, Mehrotra A, Hammond SV, Muzzio FJ. Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials. *International journal of pharmaceuticals*. 2007;336(2):338-45.
133. Guchardi R, Frei M, John E, Kaerger J. Influence of fine lactose and magnesium stearate on low dose dry powder inhaler formulations. *International journal of pharmaceuticals*. 2008;348(1-2):10-7.
134. Sharma R, Setia G. Mechanical dry particle coating on cohesive pharmaceutical powders for improving flowability-A review. *Powder Technology*. 2019;356:458-79.
135. Andrès C, Bracconi P, Pourcelot Y. On the difficulty of assessing the specific surface area of magnesium stearate. *International journal of pharmaceuticals*. 2001;218(1-2):153-63.
136. Rowley G, Mackin LA. The effect of moisture sorption on electrostatic charging of selected pharmaceutical excipient powders. *Powder technology*. 2003;135:50-8.

137. Narayan P, Hancock B. The influence of particle size on the surface roughness of pharmaceutical excipient compacts. *Materials Science and Engineering: A*. 2005;407(1-2):226-33.
138. Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni M, Rossi S, Caramella C, Nyström C. Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. *International journal of pharmaceutics*. 1996;136(1-2):71-9.
139. Saigal N, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research. *Journal of Young Pharmacists*. 2009;1(1):6.
140. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2007;8(4):57-64.
141. Strickland Jr W, Nelson E, Busse L, Higuchi T. The physics of tablet compression IX: fundamental aspects of tablet lubrication. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed)*. 1956;45(1):51-5.
142. Wang T, Ibrahim A, Hoag SW. Understanding the impact of magnesium stearate variability on tableting performance using a multivariate modeling approach. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2020;25(1):76-88.
143. Bossert J, Stains A. Effect of mixing on the lubrication of crystalline lactose by magnesium stearate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1980;6(6):573-89.
144. Otsuka M, Yamane I, Matsuda Y. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology*. 2004;15(4):477-93.
145. Paul S, Sun CC. Dependence of friability on tablet mechanical properties and a predictive approach for binary mixtures. *Pharmaceutical research*. 2017;34(12):2901-9.
146. Neeraj B, Abhishek K, Abhilash C, Rubia C, Rajni B. A review on immediate release drug delivery system. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2014;4(1):78-87.
147. Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder technology*. 2002;122(2-3):188-98.
148. Pahwa R, Gupta N. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2011;2(11):2767.
149. Zarmpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Impact of Magnesium Stearate Presence and Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2020;22(4).
150. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, et al. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011;1(04):35-45.
151. Floyd AG, Jain S. Pharmaceutical composition containing lamotrigine. *Google Patents*; 1999.
152. Avdeef A. *Absorption and drug development: solubility, permeability, and charge state*: John Wiley & Sons; 2012.
153. Kalinkova G. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. *International journal of pharmaceutics*. 1999;187(1):1-15.
154. Sopyan I, Santi NMWS, Berlian AV, Meilina NE, Fauza Q, Apriyandi RA. A review: Pharmaceutical excipients of solid dosage forms and characterizations. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(2):1472-80.

155. Reier GE, Shangraw RF. Microcrystalline cellulose in tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1966;55(5):510-4.
156. Carpin M, Bertelsen H, Bech J, Jeantet R, Risbo J, Schuck P. Caking of lactose: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016;53:1-12.
157. Jackson K, Young D, Pant S. Drug–excipient interactions and their affect on absorption. *Pharmaceutical science & technology today*. 2000;3(10):336-45.

8. Prilog

Prilog 1. Vrednosti ispitivanja debljine, dijametra i mase LMT tabletnih formulacija

Formulacije	Masa [g]	Debljina [mm]	Dijametar [mm]	Sadržaj [%]
T1	0,56±0,05	4,41±0,13	12,04±0,04	97,41±8,55
T2	0,54±0,01	4,30±0,11	12,04±0,02	94,44±3,13
T3	0,54±0,01	4,30±0,13	12,03±0,02	95,27±5,20
T4	0,57±0,06	4,47±0,12	12,02±0,02	97,63±8,89
T5	0,33±0,02	3,95±0,01	12,05±0,02	100,48±1,97
T6	0,36±0,01	3,93±0,01	12,07±0,01	99,12±6,22
T7	0,34±0,03	3,93±0,03	12,05±0,01	103,9±11,89
T8	0,34±0,01	3,95±0,07	12,00±0,02	99,89±4,98

Prilog 2. Kinetički modeli oslobađanja LMT iz tabletnih formulacija u disolucionom medijumu pH 6,8

Kinetički modeli	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Nulti red	0,718	0,751	0,684	0,722	0,805	0,805	0,974	0,833
Prvi red	0,993	0,97	0,978	0,992	0,979	0,973	0,997	0,951
Higuchijev model	0,815	0,841	0,79	0,818	0,892	0,884	0,994	0,912
Korsmeyer-Peppas	/	/	0,826	/	0,94	0,938	0,994	0,955
Hixon-Crowel	0,936	0,937	0,942	0,928	0,976	0,968	0,996	0,968

Prilog 3. Kinetički modeli oslobađanja LMT iz tabletnih formulacija u disolucionom medijumu pH 1,2

Kinetički modeli	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Nulti red	0,852	0,792	0,931	0,97	0,964	0,981	0,996	0,931
Prvi red	0,996	0,997	0,993	0,883	0,993	0,953	0,999	0,932
Higuchijev model	0,921	0,87	0,972	0,995	0,987	0,966	0,995	0,97
Korsmeyer-Peppas	0,906	0,848	0,925	0,999	0,977	0,889	0,963	0,977
Hixon-Crowel	0,997	0,973	0,996	0,984	0,993	0,969	0,999	0,996

Prilog 4. Zavisno kinetički modeli oslobađanja LMT iz formulacija tableta u medijumu pH 6,8 u početnim uslovima, uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage u periodu izlaganja od sedam dana

Kinetički modeli	Uslovi	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Nulti red	početno	0,718	0,751	0,684	0,722	0,805	0,805	0,974	0,833
	30% vlaga	0,695	0,690	0,670	0,840	0,905	0,769	0,992	0,970
	75% vlaga	0,806	0,680	0,710	0,670	0,958	0,848	0,948	0,931
Prvi red	početno	0,993	0,970	0,978	0,992	0,979	0,973	0,997	0,951
	30% vlaga	0,996	0,997	0,977	0,942	0,984	0,984	0,987	0,911
	75% vlaga	0,957	0,974	0,989	0,988	0,996	0,953	0,978	0,909
Higuchijev model	početno	0,815	0,841	0,790	0,818	0,892	0,884	0,994	0,912
	30% vlaga	0,800	0,797	0,777	0,908	0,963	0,854	0,991	0,992
	75% vlaga	0,875	0,768	0,815	0,782	0,990	0,917	0,984	0,969
Korsmeyer-Peppas	početno	/	/	0,826	/	0,940	0,938	0,994	0,955
	30% vlaga	/	/	/	/	0,975	0,915	0,995	0,991
	75% vlaga	/	/	0,8421	/	0,9944	/	0,9872	0,9812
Hixon-Crowel	početno	0,936	0,937	0,942	0,928	0,976	0,968	0,996	0,968
	30% vlaga	0,930	0,924	0,927	0,957	0,971	0,955	0,993	0,939
	75% vlaga	0,966	0,916	0,951	0,905	0,990	0,987	0,971	0,948

Prilog 5. Zavisno kinetički modeli oslobađanja LMT iz formulacija tableta u medijumu pH 1,2 u početnim uslovima, uslovima snižene (30%) i povišene (75%) vlage u periodu izlaganja od sedam dana

Kinetički modeli	Uslovi	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Nulti red	početno	0,852	0,792	0,931	0,970	0,964	0,981	0,996	0,931
	30% vlaga	0,754	0,812	0,971	0,786	0,982	0,949	0,998	0,942
	75% vlaga	0,780	0,753	0,982	0,733	0,969	0,948	0,999	0,865
Prvi red	početno	0,996	0,997	0,993	0,883	0,993	0,953	0,999	0,932
	30% vlaga	0,993	0,998	0,989	0,998	0,991	0,989	1,000	0,962
	75% vlaga	0,995	1,000	0,978	0,999	0,985	0,957	0,996	0,996
Higuchijev model	početno	0,921	0,870	0,972	0,995	0,987	0,966	0,995	0,970
	30% vlaga	0,841	0,887	0,988	0,866	0,990	0,983	0,996	0,978
	75% vlaga	0,860	0,840	0,981	0,821	0,992	0,984	0,982	0,930
Korsmeyer-Peppas	početno	0,906	0,848	0,925	0,999	0,977	0,889	0,963	0,977
	30% vlaga	0,880	0,926	0,982	/	0,989	0,996	0,996	0,993
	75% vlaga	/	/	0,982	/	0,995	/	0,995	0,971
Hixon-Crowel	početno	0,997	0,973	0,996	0,984	0,993	0,969	0,999	0,996
	30% vlaga	0,969	0,981	0,994	0,954	0,989	0,981	0,999	0,979
	75% vlaga	0,970	0,947	0,985	0,944	0,981	0,981	0,997	0,999

k-konstanta brzine oslobađanja; R²- koeficijent determinacije; R² adjusted-prilagođeni koeficijent determinacije; AIC - Akaikov informacijski kriterijum; n-eksponent oslobađanja/difuzije (n ≤ 0,43 – Fikova difuzija; 0,43 < n < 0,85 – anomalno ponašanje, ne-Fikova difuzija; n ≥ 0,85 – oslobađanje nultog reda

Prilog 6. Parametri kinetičkih modela oslobađanja LMT iz formulacija gotovih tableta sa trenutnim oslobađanjem

Modeli		Fa		Fb		Fc		Fd	
		Ph 1,2	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8
Prvi red	AIC	39,07	56,49	39,17	57,65	37,28	54,72	39,16	56,35
	MSC	-7,54	-2,55	-7,03	-4,10	-2,68	-3,93	-9,12	-2,95
	r²	0,91	0,75	0,98	0,77	0,77	0,97	1,00	0,78
	k	4,37	2,26	4,48	2,23	4,35	1,83	4,34	2,18
First Order	AIC	13,87	28,63	9,24	34,35	7,93	48,14	15,38	36,51
	MSC	-1,24	2,09	0,46	-0,21	4,66	-2,84	-3,18	0,36
	r²	0,92	0,91	0,79	0,99	1,00	0,97	0,69	1,00
	k	0,96	0,18	1081,00	0,27	0,36	0,07	1,06	0,18
Higuchi	AIC	35,51	48,81	35,57	51,17	32,35	48,03	35,67	48,97
	MSC	-6,65	-1,27	-6,12	-3,02	-1,45	-2,82	-8,25	-1,72
	r²	0,94	0,84	0,98	0,86	0,85	1,00	0,98	0,87
	k	22,92	15,74	23,46	15,70	22,33	12,82	22,85	15,22
Korsmeyer -Peppas	AIC	2,18	35,00	4,97	25,32	23,86	6,47	-1,73	30,72
	MSC	1,68	1,03	1,53	1,29	0,67	4,11	1,10	1,32
	r²	0,97	0,90	0,96	0,93	0,90	1,00	0,94	0,93
	k	92,68	53,12	93,56	69,67	60,40	54,51	94,99	55,58
	n	0,02	0,16	0,02	0,08	0,16	0,09	0,01	0,14
Hixon- Crowel	AIC	34,51	44,81	34,64	48,91	29,75	49,91	34,73	46,05
	MSC	-6,40	-0,61	-5,89	-2,64	-0,80	-3,13	-18,02	-1,23
	r²	0,99	0,97	0,95	0,98	0,97	0,96	0,89	0,98
	k	0,05	0,03	0,05	0,03	0,05	0,02	0,05	0,02

k-konstanta brzine oslobađanja; R²- koeficijent determinacije; R² adjusted-prilagođeni koeficijent determinacije; AIC - Akaikov informacijski kriterijum; n-eksponent oslobađanja/difuzije ($n \leq 0,43$ – Fikova difuzija; $0,43 < n < 0,85$ – anomalno ponašanje, ne-Fikova difuzija; $n \geq 0,85$ – oslobađanje nultog reda)

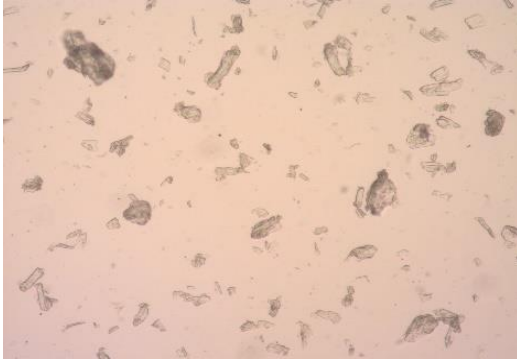
Prilog 7. Vrednosti faktora razlike- f_1 i faktora sličnosti- f_2 za međusobno poređenje formulacija Fa, Fb, Fc i Fd u medijumu pH 6,8,

Uslov	Formulacije	Fa	Fb	Fc	Fd	
Početno	f1	Fa	/	4,53	3,89	18,30
		Fb	4,45	/	4,40	18,70
		Fc	4,00	4,60	/	14,97
		Fd	22,13	23,01	17,60	/
	f2	Fa	/	57,50	70,14	35,91
		Fb	57,50	/	60,62	36,29
		Fc	70,14	60,62	/	40,44
		Fd	35,91	36,29	40,44	/
30% vlaga sedam dana	f1	Fa	/	4,85	1,62	22,00
		Fb	4,62	/	5,79	25,61
		Fc	1,64	6,15	/	21,04
		Fd	28,22	34,43	26,64	/
	f2	Fa	/	57,28	84,29	32,40
		Fb	57,28	/	56,57	29,05
		Fc	84,29	56,57	/	33,74
		Fd	32,40	29,05	33,74	/
30% vlaga četiri nedelje	f1	Fa	/	29,45	5,42	38,37
		Fb	37,25	/	36,56	22,05
		Fc	5,14	27,42	/	62,25
		Fd	62,25	28,28	71,05	/
	f2	Fa	/	28,63	56,46	23,08
		Fb	28,63	/	28,30	34,49
		Fc	56,46	28,30	/	23,07
		Fd	23,08	34,49	20,54	/
75% vlaga sedam dana	f1	Fa	/	24,90	8,25	32,68
		Fb	30,57	/	32,20	17,33
		Fc	7,66	24,36	/	37,47
		Fd	48,54	20,97	59,92	/
	f2	Fa	/	31,67	46,33	26,12
		Fb	31,67	/	30,57	39,63
		Fc	46,33	30,57	/	21,98
		Fd	26,12	39,63	21,98	/
75% vlaga sedam dana	f2	Fa	/	29,45	5,42	38,37
		Fb	37,25	/	36,56	22,05
		Fc	5,14	27,42	/	41,54
		Fd	62,25	28,28	71,05	/
	f1	Fa	/	28,63	56,46	23,08
		Fb	28,63	/	28,30	34,49
		Fc	56,46	28,30	/	20,54
		Fd	23,08	34,49	20,54	/

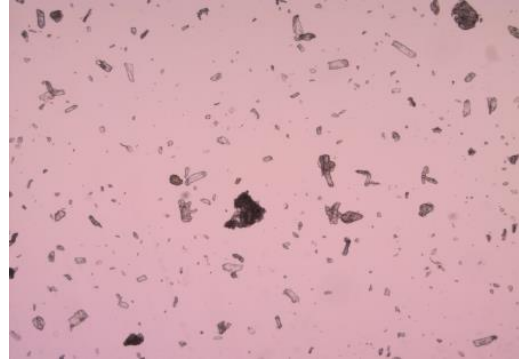
Prilog 8. Vrednosti faktora razlike- f_1 i faktora sličnosti- f_2 za međusobno poređenje formulacija F, Fb, Fc i Fd u medijumu pH 1,2

Uslov		Formulacije	Fa	Fb	Fc	Fd
Početno	f1	Fa	/	2,17	0,84	7,75
		Fb	2,12	/	2,16	8,64
		Fc	0,84	2,21	/	8,60
		Fd	8,31	9,45	9,21	/
	f2	Fa	/	82,81	94,04	45,11
		Fb	82,81	-	80,46	43,72
		Fc	94,04	80,46	/	43,89
		Fd	45,11	43,72	43,89	/
30% vlaga sedam dana	f1	Fa	/	2,37	0,72	10,35
		Fb	2,43	/	2,12	9,48
		Fc	0,72	2,08	/	10,93
		Fd	11,39	10,18	11,97	/
	f2	Fa	/	74,35	95,96	40,48
		Fb	74,35	/	73,58	44,97
		Fc	95,96	73,58	/	40,15
		Fd	40,48	44,97	40,15	/
30% vlaga četiri nedelje	f1	Fa	/	3,85	4,06	10,30
		Fb	3,99	/	8,03	6,70
		Fc	3,90	7,44	/	12,42
		Fd	11,30	7,08	14,18	/
	f2	Fa	-	61,01	71,49	40,53
		Fb	61,01	-	52,51	50,98
		Fc	71,49	52,51	-	37,13
		Fd	40,53	50,98	37,13	/
75% vlaga sedam dana	f1	Fa	/	5,10	7,15	9,77
		Fb	5,00	/	3,67	14,58
		Fc	6,76	3,54	/	15,24
		Fd	10,48	15,96	17,29	/
	f2	Fa	/	60,91	50,12	43,35
		Fb	60,91	/	67,75	35,51
		Fc	50,12	67,75	/	31,53
		Fd	43,35	35,51	31,53	/
75% vlaga sedam dana	f2	Fa	/	4,19	9,36	10,38
		Fb	4,02	/	5,83	13,32
		Fc	8,56	5,56	/	17,43
		Fd	11,49	15,37	21,10	/
	f1	Fa	/	66,02	43,68	43,36
		Fb	66,02	/	52,43	37,09
		Fc	43,68	52,43	/	28,62
		Fd	43,36	37,09	28,62	/

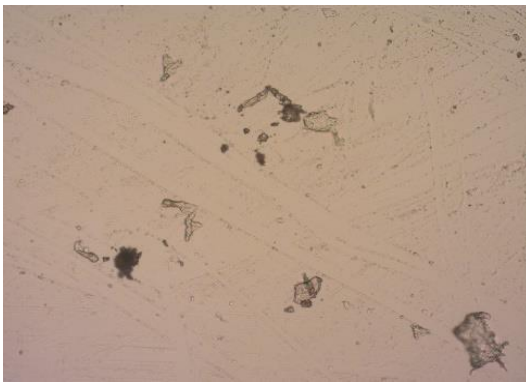
Prilog 9. Mikroskopski prikazi komponenti formulacije



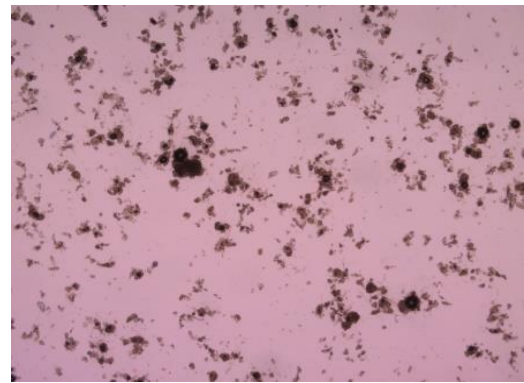
a) mikroskopski prikaz Vivapur 101



b) mikroskopski prikaz anhidrovane laktoze



c) mikroskopski prikaz Primojel®



d) mikroskopski prikaz MgST



e) mikroskopski prikaz LMT

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Утицај влаге и састојака формулације на ослабаћање ламотригина из таблета са тренутним ослобађањем, докторска дисертација
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Медицински факултет у Новом Саду б) Фармацеутски факултет у Београду в) Технолошки факултет у Новом Саду г) Галенска лабораторија Апотеке “Нови Сад”
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Израда докторске дисертације
1. Опис података
1.1 Врста студије
<i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> <u>Докторска дисертација</u>
1.2 Врсте података
а) квантитативни б) квалитативни
1.3. Начин прикупљања података
а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту _____ ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____ е) текст, навести врсту _____ ж) мапа, навести врсту _____ з) остало: <u>лабораторијски експерименти</u>
1.3 Формат података, употребљене скале, количина података
1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:
а) Excel фајл, датотека xls _____ б) SPSS фајл, датотека sav _____ в) PDF фајл, датотека _____ д) Текст фајл, датотека doc _____ е) JPG фајл, датотека jpeg _____ ф) DesignExpert, датотека dx7 _____ г) DDSolver, датотека xla _____
1.3.2. Број записа (код квантитативних података)
а) број варијабли _____ велики број _____

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) _____ велики број _____

1.3.3. Поновљена мерења

- а) **да**
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је узастопно, периодично након 1 и 4 недеље
- б) варијабле које се више пута мере односе се на физичке и механичке карактеристике таблетних формулација
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као испитивање након 1 и 4 недељу

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- а) *Да*
- б) *Не*

Ако је одговор не, образложити због временског ограничења коришћења софтвера и не подржавања формата од других програма

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип лабораторијски експеримент
- б) корелационо истраживање, навести тип _____
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта: _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Симулатор компакције – Гамлен уређај, апарат са лопатицама за испитивање растворљивости, дезинтегратор, хидрометар са термометром, аналитичка вага, техничка вага, спектрофотометар, ултразвучно купатило, сушница

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола података је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у _____
репозиторијум.

3.1.2. URL адреса <https://www.cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог: Због необјављених научних радова који су планирани на основу добијених података.

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.
Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? за време јавног увида дисертације

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?
Да **Не**

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

(https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта _____

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

CC BY-NC-ND 4.0

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Гордана Швоња Парезановић, gordana.svonja-parezanovic@mf.uns.ac.rs.

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Гордана Швоња Парезановић, gordana.svonja-parezanovic@mf.uns.ac.rs.

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Гордана Швоња Парезановић, gordana.svonja-parezanovic@mf.uns.ac.rs.

