

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FARMACEUTSKI FAKULTET

Milica A. Drašković

**FORMULACIJA I KARAKTERIZACIJA  
ORALNO-DISPERZIBILNIH  
FARMACEUTSKIH OBLIKA SA VISOKIM  
UDELOM LEKOVITIH SUPSTANCI:  
DOPRINOS MEHANISTIČKOM  
RAZUMEVANJU SISTEMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2020



UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHARMACY

Milica A. Drašković

**FORMULATION AND  
CHARACTERIZATION OF  
ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS  
CONTAINING HIGH DRUG LOAD:  
CONTRIBUTION TO MECHANISTIC  
SYSTEM UNDERSTANDING**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020





## **Mentor**

---

Dr Jelena Parojčić, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

## **Članovi komisije**

---

Dr Ivana Aleksić, docent  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

---

Dr Vesna Radojević, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Tehnološko-metalurški fakultet

U Beogradu, \_\_\_\_\_



## ZAHVALNICA

*Neizmernu zahvalnost dugujem prof. dr Jeleni Parojčić zbog nesebične podrške, spremnosti da me uvek usmeri na pravi put i svesrdne pomoći u prevazilaženju izazova koje sa sobom nosi izrada jedne doktorske disertacije i bavljenje naučnim radom.*

*Veliku zahvalnost dugujem i ostalim članovima komisije, prof. dr Vesni Radojević i doc. dr Ivani Aleksić na korisnim sugestijama i saradnji prilikom izrade ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se i kolegama sa Katedre za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju na velikom razumevanju i pruženoj pomoći tokom eksperimentalnog rada i komentarisanja dobijenih rezultata.*

***Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, mojoj majci, bratu, suprug i sinu koji su mi bezgranična i безусловna podrška u svemu što radim i bez čijeg zalaganja i ljubavi ne bih bila ovo što jesam.***



# FORMULACIJA I KARAKTERIZACIJA ORALNO-DISPERZIBILNIH FARMACEUTSKIH OBLIKA SA VISOKIM UDELOM LEKOVITIH SUPSTANCI: DOPRINOS MEHANIŠTIČKOM RAZUMEVANJU SISTEMA

## Sažetak

Oralno-disperzibilne tablete (ODT) i oralno-disperzibilni filmovi (ODF) predstavljaju kompleksne formulacije koje su namenjene primeni u ustima, gde se u kontaktu sa salivom, gotovo trenutno raspadaju. Pored zahteva za brzo raspadanje, potrebno je da pokazuju i prihvatljivu mehaničku otpornost kako bi se obezbedila adekvatna manipulacija tokom proizvodnje i primene leka. Cilj istraživanja je bilo ispitivanje i mehaničko objašnjenje uticaja različitih faktora formulacije i procesnih parametara na raspadljivost i mehaničke karakteristike, koji su prepoznati kao kritični atributi kvaliteta ODT/ODF.

Dinamička analiza kompakcije i teorija perkolacije primenjene su sa ciljem procene funkcionalnosti novih, direktno kompresibilnih, koprocesovanih ekscipijenasa dizajniranih posebno za razvoj formulacije ODT. Test na istezanje i oscilatorna reološka merenja sprovedena su u svrhu sveobuhvatne analize uticaja različitih ekscipijenasa (hidrofilni polimeri, superdezintegratori) i variranja udela plastifikatora na mehanička svojstva ODF, pripremljenih metodom izlivanja. Direktno oblaganje čestica sprovedeno je sa ciljem maskiranja neprijatnog ukusa ispitivanih lekovitih supstanci, nakon čega je sprovedena *in vivo* i *in vitro* procena efikasnosti primenjenog pristupa. Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje primenjeno je sa ciljem simuliranja *in vivo* ponašanja ispitivanih preparata i procene obima apsorpcije lekovite supstance iz odabranih ODT/ODF primenom nedavno razvijenog prostornog modela apsorpcije i tranzita kroz usnu duplju (*OCCAT<sup>TM</sup>*).

Rezultati sveobuhvatne farmaceutsko-tehnološke karakterizacije i dinamičke analize kompakcije ispitivanih korprocesovanih ekscipijenasa ukazali su na kompleksne odnose između osnovnih karakteristika materijala i njihove funkcionalnosti. Uprkos činjenici da se brzo raspadanje najčešće dovodi u vezu sa lošijom mehaničkom otpornošću tableta, bilo je moguće formulirati ODT sa visokim udelom lekovitih supstanci (37-67% kofeina, odnosno 18-49% ibuprofena) bez narušavanja kritičnih karakteristika kvaliteta (vreme raspadanja < 3 mi; zatezna čvrstina > 1 MPa). U slučaju ODF, ispitivani hidrofilni polimeri su obezbedili inkorporiranje 20-25% kofeina, odnosno ibuprofena uz održavanje brzog raspadanja i odgovarajućih mehaničkih svojstava. *In vivo* i *in vitro* procenom efikasnosti maskiranja ukusa potvrđena je uspešnost direktnog oblaganja čestica kao metode za maskiranje neprijatnog ukusa lekovitih supstanci. Visok stepen korelacije između *in vivo* i *in vitro* podataka ukazuje da se modifikovani test dispergovanja lekovitih supstanci u maloj zapremini medijuma može koristiti kao zamena za *in vivo* ispitivanja efikasnosti maskiranja ukusa. *In silico* rezultati simulacije apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena iz pripremljenih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika ukazuju da se nakon primene ispitivanih formulacija može očekivati zanemarljiv obim intraoralne apsorpcije i biološka raspoloživost slična onoj koja se postiže nakon primene konvencionalnih peroralnih farmaceutskih oblika sa trenutnim oslobađanjem.

**Ključne reči:** koprocesovani ekscipijensi, raspadljivost, mehanička svojstva, oralno-disperzibilni farmaceutski oblici, dinamička analiza kompakcije, teorija perkolacije, *OCCAT<sup>TM</sup>*, maskiranje ukusa, kofein, ibuprofen

**Naučna oblast:** Farmacija

**Uža naučna oblast:** Farmaceutska tehnologija



# FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS CONTAINING HIGH DRUG LOAD: CONTRIBUTION TO MECHANISTIC SYSTEM UNDERSTANDING

## Abstract

Novel solid dosage forms, orodispersible tablets (ODTs) and orodispersible films (ODFs), are developed as complex formulations providing fast dosage form disintegration in oral cavity coupled with adequate mechanical resistance to withstand manipulation during manufacture and drug administration. The aim of the study was to investigate and mechanistically explain the influence of different formulation factors and process parameters on dosage form disintegration and mechanical properties identified as ODT/ODF critical quality attributes (CQAs).

Dynamic compaction analysis and percolation theory were employed in order to explore material properties of novel, directly compressible coprocessed excipients designed specifically for ODT formulation. Tensile tests and oscillatory rheology were employed for comprehensive evaluation of various excipients selection, including film-forming polymers, superdisintegrants and plasticizer load on mechanical properties of ODFs prepared by solvent casting method. Direct drug coating was applied with the aim to mask unpleasant taste of the investigated active substances, accompanied with the *in vivo* and *in vitro* evaluation of taste masking effectiveness. Physiologically based pharmacokinetic modeling has been performed with the aim to simulate *in vivo* dosage form performance and predict drug absorption from the investigated ODT/ODF using recently developed Oral Cavity Compartmental Absorption & Transit (OCCAT™) model.

Comprehensive pharmaceutical-technological evaluation and dynamic compaction analysis of the investigated coprocessed excipients revealed complex relation between fundamental material characteristics and their functionality. Despite the fact that fast disintegration is, generally, associated with poor mechanical resistance of the solid dosage form, it was possible to obtain ODTs with high drug load (37-67% in the case of caffeine, and 18-49% in the case of ibuprofen) without compromising the targeted CQAs (i.e. the obtained disintegration time was less than 3 min, and tensile strength higher than 1 MPa). In the case of ODFs, the investigated film-forming agents have provided incorporation of 20-25% of caffeine, or ibuprofen load while maintaining fast disintegration and suitable mechanical properties. *In vivo* and *in vitro* evaluation of drug taste masking effectiveness indicate usefulness of direct drug coating. Strong correlation between *in vivo* and *in vitro* data implicate that small-volume dissolution method may be used as a surrogate for human panel taste-masking assessment, in the case of physical taste-masking approach application. Outcomes of physiologically based pharmacokinetic modeling indicate that intraoral drug absorption from the investigated ODF/ODT would be negligible and that administration of orodispersible drug dosage forms would provide similar bioavailability as conventional immediate release dosage forms.

**Keywords:** co-processed excipients, disintegration, mechanical properties, orodispersible drug dosage forms, dynamic compaction analysis, percolation theory, taste masking, OCCAT™, caffeine, ibuprofen

**Scientific field:** Pharmacy

**Specific scientific field:** Pharmaceutical technology





# Sadržaj

<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
1. ORALNO-DISPERZIBILNI FARMACEUTSKI OBLICI LEKOVA .....	3
1.1. <i>Oralno-disperzibilne tablete</i> .....	4
1.1.1. Pregled ekscipijenas za izradu/proizvodnju oralno-disperzibilnih tableta metodom direktne kompresije .....	5
1.2. <i>Oralno-disperzibilni filmovi</i> .....	12
1.2.1. Pregled ekscipijenas za izradu oralno-disperzibilnih filmova metodom izlivanja.....	12
1.3. <i>Uticaj inkorporiranih lekovitih supstanci na karakteristike oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika</i> .....	16
1.4. <i>Karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova</i> .....	17
1.4.1. Tabletna svojstva materijala koji ulaze u sastav oralno-disperzibilnih tableta.....	17
1.4.2. Mehanička svojstva oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.....	21
1.4.3. Raspadljivost oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.....	23
1.4.4. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova .....	26
1.5. <i>Maskiranje ukusa lekovite supstance</i> .....	28
1.5.1. Pristupi maskiranju ukusa lekovitih supstanci .....	28
1.5.2. Metode za procenu efikasnosti maskiranja ukusa lekovitih supstanci .....	29
1.5.2.1. In vivo metode .....	29
1.5.2.2. In vitro metode.....	30
1.5.2.3. In vitro-in vivo korelacija .....	31
1.6. <i>Biofarmaceutska karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova</i> .....	31
1.6.1. In vivo studije bioekvivalencije.....	32
1.6.2. Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli .....	32
<b>CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>35</b>
<b>EKSPERIMENTALNI DEO .....</b>	<b>39</b>
3. IZRADA I ISPITIVANJE ORALNO-DISPERZIBILNIH TABLETA .....	41
3.1. <i>Materijali</i> .....	41
3.2. <i>Metode</i> .....	41
3.2.1. Rastvorljivost izabranih lekovitih supstanci .....	41
3.2.2. Oblaganje čestica izabranih lekovitih supstanci.....	41
3.2.3. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija ispitivanih praškova.....	42
3.2.4. Dinamička analiza kompakcije .....	43
3.2.5. Izrada oralno-disperzibilnih tableta .....	44
3.2.6. Karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta .....	44
3.2.6.1. Porozitet.....	44
3.2.6.2. Zatezna čvrstina .....	44
3.2.6.3. Raspadljivost.....	45
3.2.6.4. Vreme kvašenja i stepen apsorpcije medijuma .....	45
3.2.7. Određivanje kapaciteta razblaženja .....	45
3.2.8. In vivo procena efikasnosti maskiranja ukusa .....	45
3.2.9. In vitro procena efikasnosti maskiranja ukusa .....	47
3.3. <i>Rezultati i diskusija</i> .....	47
3.3.1. Rastvorljivost izabranih lekovitih supstanci .....	47

3.3.2. Karakterizacija obloženih čestica lekovitih supstanci .....	48
3.3.3. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija ispitivanih praškova .....	49
3.3.4. Dinamička analiza kompakcije .....	50
3.3.4.1. Uticaj lubrikansa .....	50
3.3.4.2. Konsolidacija komprimata.....	54
3.3.4.3. Kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost ispitivanih materijala .....	56
3.3.5. Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija izrađenih ODT .....	59
3.3.6. Određivanje kapaciteta razblaženja.....	64
3.3.7. Tabletna svojstva uzoraka sa visokim udelom lekovite supstance .....	70
3.3.8. Maskiranje ukusa lekovite supstance .....	74
3.3.8.1. Karakterizacija odabranih uzoraka ODT u kojima je primenjen pristup za maskiranje ukusa .....	74
3.3.8.2. In vivo procena efikasnosti maskiranja ukusa .....	77
3.3.8.3. In vitro procena efikasnosti maskiranja ukusa.....	79
3.3.8.4. In vitro-in vivo korelacija.....	82
4. IZRADA I ISPITIVANJE ORALNO-DISPERZIBILNIH FILMOVA .....	86
4.1. Materijali .....	86
4.2. Metode .....	86
4.2.1. Izrada oralno-disperzibilnih filmova .....	86
4.2.2. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova.....	87
4.2.2.1. Procena fizičkog stanja lekovite supstance i kompatibilnosti lekovite supstance i ekscipijenasas.....	87
4.2.2.2. Morfologija površine oralno-disperzibilnih filmova.....	87
4.2.2.3. Masa i debljina oralno-disperzibilnih filmova .....	87
4.2.2.4. Količina inkorporirane lekovite supstance .....	88
4.2.2.5. Sadržaj vlage .....	88
4.2.2.6. Mehanička svojstva .....	88
4.2.2.7. Raspadljivost .....	88
4.2.2.8. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih filmova .....	89
4.2.3. Statistička analiza.....	89
4.3. Rezultati i diskusija.....	89
4.3.1. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova.....	89
4.3.1.1. Procena fizičkog stanja lekovite supstance i kompatibilnosti lekovite supstance i ekscipijenasas.....	89
4.3.1.2. Morfologija površine oralno-disperzibilnih filmova.....	92
4.3.1.3. Masa i debljina .....	95
4.3.1.4. Količina inkorporirane lekovite supstance .....	96
4.3.1.5. Sadržaj vlage .....	96
4.3.1.6. Mehanička svojstva .....	96
4.3.1.7. Raspadljivost.....	106
4.3.1.8. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih filmova .....	109
5. RAZVOJ FIZIOLOŠKI ZASNOVANOG FARMAKOKINETIČKOG MODELA ZA <i>IN SILICO</i> PREDVIĐANJE APSORPCIJE LEKOVITE SUPSTANCE IZ ORALNO-DISPERZIBILNIH FARMACEUTSKIH OBLIKA LEKOVA.....	112
5.1. Materijal i metode.....	112
5.2. Rezultati i diskusija.....	113
5.2.1. Razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela .....	113
5.2.2. Predviđanje apsorpcije ispitivanih lekovitih supstanci.....	116

<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>123</b>
6.1. <i>Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih tableta</i> .....	125
6.2. <i>Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih filmova</i> .....	127
6.3. <i>Razvoj in silico modela za predviđanje absorpcije lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova</i> .....	128
<b>LITERATURA</b> .....	<b>129</b>



# **UVOD**



# 1. Oralno-disperzibilni farmaceutski oblici lekova

Oralno-disperzibilni farmaceutski oblici lekova predstavljaju savremene farmaceutske oblike koji su namenjeni za primenu u usnoj duplji (intraoralna primena) gde se, u kontaktu sa salivom, gotovo trenutno raspadaju i, nakon toga, gutaju s ciljem postizanja sistemskog terapijskog efekta (FDA, 2008). U ovu grupu lekova spadaju: oralno-disperzibilne tablete; oralno-disperzibilne mini-tablete; oralni liofilizati; oralno-disperzibilni filmovi i oralno-disperzibilne granule (Slavkova i Breitreutz, 2015). Evropska farmakopeja navodi posebne monografije za oralno-disperzibilne tablete (engl. *orodispersible tablets*) i oralne liofilizate (engl. *oral lyophilisates*), dok su u Američkoj farmakopeji objedinjene u okviru zajedničke monografije (engl. *orally disintegrating tablets*) (Ph. Eur. 10.0, 2019; USP 42-NF 37, 2019). Oralno-disperzibilni filmovi (engl. *orodispersible films*) su prepoznati kao poseban farmaceutski oblik i navode se u okviru monografije *Oromukozalni preparati* (engl. *oromucosal preparations*) u Evropskoj farmakopeji, dok su u Američkoj farmakopeji označeni kao rastvorljivi filmovi (engl. *soluble films*) (Ph. Eur. 10.0, 2019; USP 42-NF 37, 2019).

Osnovni zahtev koji oralno-disperzibilni preparati treba da zadovolje je postizanje kratkog vremena raspadanja, u kontaktu sa ograničenom zapreminom salive, što se najčešće postiže ili (i) odabirom posebnih metoda izrade/proizvodnje, koje dovode do stvaranja porozne strukture koja obezbeđuje brzu apsorpciju salive; ili (ii) odabirom pogodnih ekscipijenasa, koji različitim mehanizmima dovode do kvašenja i raspadanja (Awasthi i sar., 2013). Ovi preparati nakon raspadanja ne bi trebalo da ostavljaju krupne ostatke u usnoj duplji, s obzirom da je pokazano da čestice veće od 244  $\mu\text{m}$  stvaraju neprijatan osećaj u ustima koji može negativno uticati na komplijansu pacijenata (Kimura i sar., 2015). Intraoralno raspadanje oralno-disperzibilnog preparata može biti praćeno oslobađanjem i rastvaranjem lekovite supstance u salivi što može da uzrokuje interakciju sa receptorima na kvržicama jezika i senzaciju ukusa (Bandari i sar., 2008). Stoga je od ključne važnosti, prilikom razvoja oralno-disperzibilnih formulacija sa lekovitom supstancom neprijatnog ukusa, razmotriti odgovarajući pristup za njegovo maskiranje (Borges i sar., 2015). Takođe, neophodno je da se obezbedi optimalna brzina rastvaranja lekovite supstance nakon dezintegracije preparata. Uobičajeno se oralno-disperzibilni farmaceutski oblici formulišu sa ciljem trenutnog oslobađanja lekovite supstance, međutim, u poslednje vreme, pojedine istraživačke grupe bave se razvojem oralno-disperzibilnih tableta koje, nakon brzog raspadanja, treba da obezbede produženo oslobađanje lekovite supstance (Elwerfalli i sar., 2015a; Patil i sar., 2015). Na ovaj način se, pored olakšane primene preparata, postiže i smanjenje učestalosti doziranja, čime se dodatno poboljšava stepen adherence pacijenata (Elwerfalli i sar., 2015b). Oralno-disperzibilni preparati treba da poseduju i zadovoljavajuća mehanička svojstva, kako bi bili pogodni za pakovanje i rukovanje. Međutim, dobro je poznato da je povećanje čvrstine tableta praćeno produženim vremenom dezintegracije. S obzirom da sastavni deo formulacije često čine različite hidrofилne supstance, oralno-disperzibilni farmaceutski oblici mogu biti osetljivi na vlagu, što zbog potencijalnog započinjanja procesa dezintegracije može narušiti kvalitet finalnog preparata (Parkash i sar., 2011). Na pomenuto se može uticati odabirom ambalaže nepropustive za vlagu (Fu i sar., 2004), kao i oblaganjem preparata disperzijama hidrofobnih polimera (Bley i sar., 2009). Ograničavajući faktor u formulaciji ovakvih preparata predstavlja i odnos između količine lekovite supstance koja treba da se inkorporira i dimenzija farmaceutskog oblika. Posebno je veliki izazov inkorporirati veće doze lekovite supstance u oralno-disperzibilne filmove, zbog izrazito malih dimenzija (Abdelbary i sar., 2014; Garsuch i Breitreutz, 2010; Hoffmann i

sar., 2011; Visser i sar., 2017). Preporuka *FDA* (engl. *Food and Drug Administration*, američka Agencija za hranu i lekove) je da masa oralno-disperzibilnih tableta ne bi trebalo da iznosi više od 500 mg, što dodatno predstavlja ograničenje prilikom formulisanja visokodoziranih preparata (*FDA*, 2008).

Iako je svrha razvoja oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova prvenstveno olakšana primena lekovite supstance sa ciljem povećanja stepena adherence pacijenata, generalno se smatra da je zbog brzog raspadanja preparata u usnoj duplji moguća apsorpcija lekovite supstance kroz oralnu mukozu, ždrelo ili jednjak, što može uzrokovati brži početak dejstva u poređenju sa odgovarajućim poredbenim peroralnim preparatom sa trenutnim oslobađanjem. Pojedini istraživači su pokazali da se primenom oralno-disperzibilnih preparata može povećati biološka raspoloživost lekovitih supstanci usled zaobilaženja efekta prvog prolaza i povećanja obima apsorpcije u početnim segmentima digestivnog trakta (Clarke i sar., 2003; Shoukri i sar., 2009). Smanjenjem doze lekovite supstance u oralnim liofilizatima moguće je dostići isti profil koncentracije lekovite supstance u plazmi, kao i nakon primene konvencionalnih tableta, uz značajno smanjenje pojave neželjenih efekata (Clarke i sar., 2003).

Od velike je važnosti prilikom razvoja formulacije oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika postići brzo raspadanje preparata uz održavanje prihvatljivih mehaničkih svojstava, praćeno optimalnom brzinom oslobađanja lekovite supstance, kako bi se obezbedila adekvatna manipulacija i primena proizvoda, olakšano gutanje i ciljani efekat. Veliki je izazov obezbediti ravnotežu između brzog raspadanja i optimalnih mehaničkih svojstava koji upravo čine kritične atribute kvaliteta (engl. *Critical Quality Attributes – CQAs*), koji moraju biti kontrolisani i optimizovani prilikom razvoja oralno-disperzibilnih tableta i oralno-disperzibilnih filmova (Bandari i sar., 2008; Borges i sar., 2017; Parkash i sar., 2011). S tim u vezi, a u skladu sa pristupom sistematičnog dizajniranja kvaliteta proizvoda (engl. *Quality by Design - QbD*), kako bi se razvila kvalitetna i robusna formulacija zasnovana na naučnim saznanjima i razumevanju karakteristika materijala i primenjenih procesa, neophodno je identifikovati i proceniti kritične atribute polaznih materijala koji utiču na kvalitet finalnog proizvoda (Alalaiwe i sar., 2019; Borges i sar., 2017; Casas i sar., 2015; Dave i sar., 2015; ICH Q8 (R2), 2009; Sharma i sar., 2016). Mehanistički pristup proceni složenih sistema koji se sastoje iz većeg broja komponenti (kao što su farmaceutske formulacije) zasniva se na detaljnoj analizi i pokušaju uspostavljanja zavisnosti između osnovnih fizičko-hemijskih karakteristika sastojaka (kao što su npr. veličina, oblik, morfologija površine čestica, gustina itd) i njihove funkcionalnosti, prevashodno. Saznanja o mehanizmima koji povezuju fundamentalna svojstva komponenti preparata sa njihovim farmaceutsko-tehnološkim i biofarmaceutskim karakteristikama doprinose značajno boljem razumevanju sistema u celini i uspešnijem razvoju formulacije.

## **1.1. Oralno-disperzibilne tablete**

Watanabe (1995) i Bi sa saradnicima (1996) se smatraju pionirima u razvoju formulacije oralno-disperzibilnih tableta (ODT). Pomenuti autori su pokazali da se, pravilnim odabirom odnosa mikrokristalne celuloze i niskosupstituisane hidroksipropilceluloze, može postići brzo raspadanje tableta sa ciljem prevazilaženja problema njihovog gutanja. Centar za procenu i istraživanje lekova američke Agencije za hranu i lekove prepoznao je zvanično oralno-disperzibilne tablete kao novi farmaceutski oblik 1998. godine, dok su u okviru



evropske regulative oralno-disperzibilne tablete definisane 2001. Godine i to kao: „...neobložene tablete namenjene za primenu u ustima gde treba brzo da se raspadnu pre nego što se progutaju” (Ph. Eur. 4.0, 2001). Međutim, proizvodnja i distribucija oralno-disperzibilnih tableta u širem smislu, u skladu sa terminologijom *FDA*, otpočela je ranije; već se krajem 1996. godine, na američkom tržištu, pojavio *Claritin® RediTabs®* (oralni liofilizat sa loratadinom kao lekovitom supstancom).

Iako su u literaturi opisani različiti pristupi izradi/proizvodnji ODT, kao što su izlivanje, *cotton candy* metoda, metoda efervescencije, metoda sublimacije, granulacija topljenjem, metode faznog prelaza, 3D štampanje; prednost se ipak daje direktnoj kompresiji zbog relativno jednostavnog izvođenja, niske cene i dostupnosti konvencionalne opreme (Abdelbary i sar., 2004; Badgular i Mundada, 2011; Dixit i sar., 2014; Fina i sar., 2018; Jeong i sar., 2008; Kaushik i sar., 2004; Kumar i sar., 2009; Kuno i sar., 2005; Mizumoto i sar., 2005; Munoz i sar., 2014; Sugimoto i sar., 2006).

### ***1.1.1. Pregled ekscipijenasas za izradu/proizvodnju oralno-disperzibilnih tableta metodom direktne kompresije***

#### *Sredstva za dopunjavanje*

Kao sredstva za dopunjavanje u formulaciji ODT često se primenjuju različiti šećeri kao što su manitol, ksilitol, glukoza, laktoza i saharoza, koji pokazuju nisku kompresibilnost, ali izuzetno dobru rastvorljivost u vodi. Manitol se, dodatno, zbog niske higroskopnosti i prijatnog, hladećeg efekta u ustima smatra sredstvom za dopunjavanje prvog izbora (Jeong i sar., 2008). Kako bi se poboljšala njegova kompresibilnost, u formulaciju se dodaju šećeri sa boljom kompresibilnošću, ali i ograničenom rastvorljivošću u vodi, kao što su: maltoza, trehaloza, sorbitol, maltitol, čime se postiže formiranje tableta boljih mehaničkih karakteristika, bez značajnog uticaja na raspadljivost (Mizumoto i sar., 2005). Šećeri, pored uloge punioca u preparatu, mogu da služe i kao sredstva za vezivanje i korigensi ukusa. Široko primenjivani direktno kompresibilni ekscipijensi, kao što su mikrokristalna celuloza i dibazni kalcijum-fosfat, dihidrat se zbog ograničene rastvorljivosti u vodi i neprijatnog ukusa sve manje koriste u formulaciji ODT (Goel i sar., 2008).

#### *Sredstva za raspadanje/superdezintegratori*

Superdezintegratori su ekscipijensi koji u relativno niskoj koncentraciji (1-10%) dovode do brzog raspadanja tableta, zbog čega se smatraju od velike važnosti pri izradi ODT metodom direktne kompresije (Augsburger i sar., 2006; Deshmkh i sar., 2012). Zbog ograničene rastvorljivosti u vodi, mora se voditi računa o njihovoj veličini čestica, s obzirom da krupnije čestice mogu uzrokovati neprijatnu senzaciju u usnoj duplji (Shimizu i sar., 2003). Najefikasnija dezintegracija tableta se postiže kada sredstvo za raspadanje, u kontaktu sa vodom, bubri bez formiranja viskozne mase koja otežava dalju penetraciju medijuma (Deshmkh i sar., 2012). Opisani su različiti mehanizmi kojim superdezintegratori dovode do brzog raspadanja preparata (Deshmkh i sar., 2012; Pabari i Ramtoola, 2012; Shihora i Panda, 2011):

- *kapilarni mehanizam* – superdezintegratori koji pokazuju nisku kompresibilnost i kohezivnost formiraju poroznu strukturu čime se obezbeđuje olakšana penetracija medijuma u tabletu. Medijum zamenjuje vazduh koji je adsorbovan na površini čestica, što slabi međučestične veze i uslovljava dezintegraciju tablete na sitnije delove;

- *bubrenje* – u kontaktu sa vodenim medijumom dolazi do povećanja zapremine čestica superdezintegratora usled čega dolazi do razrušavanja unutrašnje strukture tableta i raspadanja na sitnije delove;
- *mehanizam odbijanja* – u kontaktu sa medijumom dolazi do generisanja električnih odbojnih sila između čestica, koje prouzrokuju dezintegraciju tableta;
- *mehanizam deformacije*– primenjena sila pri kompresiji dovodi do plastične deformacije materijala uz generisanje velike količine energije koja se, u kontaktu sa vodenim medijumom oslobađa, dovodeći do efikasnije dezintegracije.

Često se superdezintegratori različitog mehanizma dezintegracije kombinuju u formulaciji kako bi se proces raspadanja tableta optimizovao i/ili poboljšao. Pregled najčešće korišćenih sredstava za raspadanje u formulaciji oralno-disperzibilnih tableta dat je u Tabeli 1.1

### *Lubrikansi*

Lubrikansi su ekscipijensi koji, pre svega, sprečavaju lepljenje tabletno-mase za klipove uređaja za tabletiranje i obezbeđuju lakše izbacivanje tableta nakon kompresije, zbog čega se smatraju od velike važnosti prilikom izrade tableta komprimovanjem. Uočeno je da dodatak lubrikansa može značajno da utiče na raspadljivost i čvrstinu tableta, kao i na brzinu oslobađanja lekovite supstance (Late i sar., 2009; Kuno i sar., 2008; Uzunović i Vranić, 2007). Zabeleženo je da porast udela lubrikansa u formulaciji dovodi do ograničenog kvašenja preparata, usled stvaranja hidrofobnog sloja na površini, čime se usporava raspadanje tableta i, posledično, oslobađanje lekovite supstance (Late i sar., 2009). Što se tiče uticaja na čvrstinu tablete, rezultati su oprečni. Late i saradnici (2009) su uočili da ne postoji linearna zavisnost između koncentracije magnezijum-stearata u formulaciji oralno-disperzibilnih tableta i njihove čvrstine i da nakon inicijalnog pozitivnog efekta, dalji porast udela lubrikansa (preko 1,5% (m/m)) dovodi do smanjenja mehaničke otpornosti, dok su druge istraživačke grupe pokazale da se dodatkom magnezijum-stearata, usled njegovog dobrog rasprostiranja po površini tablete, sprečava formiranje veza između čestica praška što uslovljava smanjenje u njihovoj čvrstini (Shah i Mlodozeniec, 1977; Williams i McGinity, 1989). Međutim, odsustvo lubrikansa u formulaciji ODT uzrokuje pojavu laminacije i kapingovanja (Late i sar., 2009). Rojas i saradnici (2012a) su ispitivali uticaj dodatka magnezijum-stearata u koncentraciji od 1% (m/m), na brzinu raspadanja tableta sa različitim superdezintegratorima (kroskarmeloza-natrijum, krosprovidon i natrijum-skrobglikolat) i zaključili da prisustvo lubrikansa dovodi do usporavanja raspadanja tableta sa krosprovidonom ili kroskarmeloza-natrijumom, dok ne pokazuje nikakav uticaj na tablete koje su u svom sastavu imale natrijum-skrobglikolat. Pregledom literature se uočava da bi natrijum-stearilfumarat bio dobra alternativa za magnezijum-stearat, zbog manje izraženih hidrofobnih karakteristika (Kruse i sar., 2008; Mahrous i sar., 2019; Stoltenberg i Breikreutz, 2011). Stoltenberg i Breikreutz (2011) su poredili uticaj natrijum-stearilfumarata i magnezijum-stearata u formulaciji ODT i uočili da natrijum-stearilfumarat, čak i u višoj koncentraciji, ne pokazuje značajan efekat na čvrstinu i vreme raspadanja tableta, u odnosu na niže koncentracije magnezijum-stearata.

**Tabela 1.1. Najčešće korišćena sredstva za raspadanje u formulaciji oralno-disperzibilnih tableta**

Sredstva za raspadanje	Udeo (% m/m)	Mehanizam dejstva	Karakteristike
Krospovidon	2-5	Kapilarni mehanizam praćen sekundarnim bubrenjem	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nerastvorljiv u vodi;</li> <li>✓ porozne strukture;</li> <li>✓ ostavlja prijatan osećaj u ustima;</li> <li>✓ ne dovodi do stvaranja gela;</li> </ul>
Kroskarmeloza-natrijum	2-6	Intenzivno bubrenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ bubri u dve dimenzije (zapremina tableta se promeni za 4-8 puta za manje od 10 s, zbog promene u debljini tablete);</li> <li>✓ pri udelu većem od 8% u formulaciji dovodi do stvaranja viskozne strukture u kontaktu sa medijumom;</li> </ul>
Natrijum-skrobglikolat	2-10	Kapilarni mehanizam praćen brzim i obimnim bubrenjem	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ bubri u tri dimenzije;</li> <li>✓ porozne strukture;</li> <li>✓ pri porastu koncentracije u formulaciji dovodi do stvaranja viskozne strukture u kontaktu sa medijumom;</li> </ul>
Kalcijum-silikat	5-18	Kapilarni mehanizam, nakon čega dolazi do repulzije čestica	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ stabilan u prisustvu vlage;</li> <li>✓ izuzetno porozne strukture;</li> </ul>
Mikrokristalna celuloza		Kapilarni mehanizam	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ima i ulogu sredstva za dopunjavanje;</li> <li>✓ porozne strukture;</li> </ul>
Natrijum-alginat		Bubrenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ higroskopan;</li> <li>✓ slabo rastvorljiv u vodi;</li> </ul>
Niskosupstituisana hidroksipropilceluloza	6-10	Kapilarni mehanizam praćen bubrenjem	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nerastvorljiva u vodi;</li> <li>✓ ima i ulogu sredstva za vezivanje;</li> <li>✓ manji udeo hidroksipropil grupa u strukturi uslovljava brže raspadanje;</li> </ul>
Jonoizmenjivačke smole (Indion 414)	0,5-2	Bubrenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ bubri u tri dimenzije;</li> </ul>

(Preuzeto i prilagođeno iz referenci Amin i sar., 2006; Badgujar i Mundada, 2011; Goel i sar., 2008; Khan i Rhodes, 1975; Khinchi i sar., 2011; Pabari i Ramtoola, 2012; Ph. Eur. 10.0, 2019; Quadir i Kolter, 2006; Shimizu i sar., 2003; Yuasa i sar., 1996)

Pokazano je, takođe, da nema značajnih razlika u pogledu čvrstine komprimovanih tableta pripremljenih sa identičnim udelima pomenutih lubrikanasa. Međutim, razlike u pogledu raspadljivosti su evidentne i u korist primene natrijum-stearilfumarata (Kruse i sar., 2008). Mahrous i saradnici (2019) su ispitivali mogućnost primene natrijum-stearilfumarata kao sredstva za maskiranje gorkog ukusa dekstrometorfan-hidrobromida i pokazali da se jednostavnim fizičkim mešanjem koprocesovanog sredstva za dopunjavanje/dezintegratora sa lekovitom supstancom i pomenutim lubrikansom (7,7% m/m) može postići uspešno maskiranje neprijatnog ukusa lekovite supstance, bez negativnog uticaja na raspadljivost i čvrstinu oralno-disperzibilnih tableta

### *Koprocesovani ekscipijensi*

Kako bi se prevazišli problemi vezani za primenu sredstava za raspadanje, kao što su loša protočnost, slaba kompresibilnost, neadekvatna funkcionalnost fizičke smeše superdezintegratora različitih mehanizama raspadanja, kao i segregacija pripremljene tabletno smeše koja može da dovede do formiranja tableta neujednačenog sastava i neadekvatne mehaničke otpornosti, pristupilo se razvoju, takozvanih, koprocesovanih ekscipijenasa (Badwan i Al-Remawi, 2008; Chandile i sar., 2011; Devi i sar., 2013; Gohel i sar., 2007a; Gohel i sar., 2007b; Rashid i sar., 2008). Koprocesovani ekscipijensi predstavljaju smešu dva ili više konvencionalna ekscipijensa koji se zajedno obrađuju i, zahvaljujući interakciji na subčestičnom nivou, menjaju u pogledu fizičkih karakteristika kako bi se dobio proizvod koji ima bolju funkcionalnost u odnosu na fizičku smešu polaznih ekscipijenasa (Gohel i Jogani, 2005; Rojas i sar., 2012b). Najčešće se dobijaju metodom sušenja raspršivanjem, mada je zabeležena i primena postupaka vlažne granulacije, evaporacije rastvarača, ekstruzije i sferonizacije ili ko-kristalizacije (Chandile i sar., 2011; Gohel i Jogani, 2005; Rojas i sar., 2012b). Nakon koprocesovanja sredstava za raspadanje, razvijeni su i koprocesovani ekscipijensi namenjeni izradi ODT direktnom kompresijom koji sadrže, pored dezintegratora, i pogodne punioce čime je omogućena jednostavnija izrada tableta (Duriez i Joshi, 2004). Promenom osnovnih svojstava ekscipijenasa, kao što su veličina i površina čestica, oblik, morfologija, porozitet, gustina i specifična površina, moguće je uticati na njihovu protočnost, kompresibilnost, kompaktilnost, tabletabilnost, kapacitet razblaženja, tj. posledično i na raspadljivost i mehanička svojstva oralno-disperzibilnih tableta (Rojas i sar., 2012b). Pregled komercijalno dostupnih koprocesovanih ekscipijenasa za izradu ODT metodom direktne kompresije dat je u Tabeli 1.2. Iako se u literaturi mogu naći radovi u kojima je dat uporedni pregled performansi različitih koprocesovanih ekscipijenasa namenjenih direktnoj kompresiji oralno-disperzibilnih tableta, podaci o kritičnim atributima kvaliteta ekscipijenasa od značaja za dobijanje tableta kratkog vremena raspadanja i prihvatljivih mehaničkih svojstava, su prilično ograničeni (Brniak i sar., 2013; Moqbel i sar., 2017; Petrovick i sar., 2018; Stoltenberg i Breitkreutz, 2011; Türkmen i sar., 2018).

**Tabela 1.2.** Komercijalno dostupni koprocesovani ekscipijensi namenjeni za izradu/proizvodnju oralno-disperzibilnih tableta metodom direktne kompresije: uporedni pregled sastava i dostupnih podataka o fizičko-hemijskim i farmaceutsko-tehnološkim karakteristikama.

Koprocesovani ekscipijensi	Proizvođač	Sastav	Farmaceutsko-tehnološke i fizičko-hemijske karakteristike	Literatura
<b>Disintequik™ ODT</b>	Kerry	Laktoza monohidrat Manitol sušen raspršivanjem Krospovidon Glukoza monohidrat	Kremast osećaj u ustima; Carr-ov indeks je 18,7%; Nasipni ugao je 41°;	Brošura proizvođača
<b>Ludiflash®</b>	BASF	Manitol (90%) Krospovidon (5%) Polivinilacetat disperzija (5%)	Kremast i gladak osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,40-0,50 g/ml; Tapkana gustina je 0,50-0,65 g/ml; Nasipni ugao je oko 38°; Od 45 do 90% čestica je < 200 μm;	Brošura proizvođača
<b>PanExcea™ ODT (MC200G)</b>	Avantor	Manitol Kalcijum-silikat	Prijatan osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,64 g/ml; Carr-ov indeks je < 20%; Prosečna veličina čestica je 103 μm; Nasipni ugao je < 35°;	Veb-sajt proizvođača ( <a href="https://www.avantorsciences.com">https://www.avantorsciences.com</a> )
<b>Pharmaburst® 500</b>	SPI Pharma	Manitol Sorbitol Krospovidon Precipitirani silicijum-dioksid	Prijatan osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,43 g/ml; Tapkana gustina je 0,50 g/ml; Carr-ov indeks je oko 14%; Prosečna veličina čestica je 130 μm;	Brošura proizvođača; Stoltenberg i Breitkreutz, 2011
<b>F-MELT®, tip C</b>	Fuji Chemical Industry Co	Manitol Ksilitol Mikrokristalna celuloza Dibazni kalcijum-fosfat, anhidrovani Krospovidon	Prijatan osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,54 g/ml; Tapkana gustina je 0,65 g/ml; Prosečna veličina čestica je 120,8 μm; Nasipni ugao je 34,2°;	Veb-sajt proizvođača ( <a href="http://www.fujichemical.co.jp">http://www.fujichemical.co.jp</a> )
<b>PROSOLV® ODT G2</b>	JRS Pharma	Manitol Fruktoza Mikrokristalna celuloza Krospovidon Koloidni silicijum-dioksid	Prijatan osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,45-0,65 g/ml; Prosečna veličina čestica je 40-80μm;	Brošura proizvođača

Koprosesovani ekscipijensi	Proizvođač	Sastav	Farmaceutsko-tehnološke i fizičko-hemijske karakteristike	Literatura
<b>PROSOLV® EASY Tab SP</b>	JRS Pharma	Mikrokristalna celuloza (96%) Natrijum-skrobglikolat (1,2%) Koloidni silicijum-dioksid (2%) Natrijum-stearilfumarat (0,8%)	Nasipna gustina je 0,39 g/ml; Nasipni ugao je 30°; Specifična površina je 6,44 m <sup>2</sup> /g; Sadrži i lubrikans;	Brošura proizvođača
<b>Pearlitol® Flash</b>	Roquette	Manitol Kukuruzni skrob	Prijatan osećaj u ustima; Potreban je nizak udeo lubrikansa; Nasipna gustina je 0,52 g/ml; Tapkana gustina je 0,62 g/ml; Hausner-ov odnos je 1,19; Nasipni ugao je 43°; Prosečna veličina čestica je 200 μm; Niska higroskopnost;	Brošura proizvođača
<b>Parteck® ODT</b>	Merck	Manitol (90-95%) Kroskarmeloza-natrijum (3-7%)	Prijatan osećaj u ustima; Nasipna gustina je 0,55-0,65 g/ml; Tapkana gustina je 0,7-0,8 g/ml; Prosečna veličina čestica je 70-120μm; Nasipni ugao je 33-38°; Specifična površina je 2,4-3,5 m <sup>2</sup> /g;	Brošura proizvođača
<b>CombiLac®</b>	Meggle	Laktoza monohidrat (70%) Mikrokristalna celuloza (20%) Kukuruzni skrob (10%)	Nasipna gustina je 0,45 g/ml; Tapkana gustina je 0,54 g/ml; Carr-ov indeks je 16%; Hausner-ov odnos je 1,19; Prosečna veličina čestica je < 160μm; Nasipni ugao je 30°; Specifična površina je 0,5 m <sup>2</sup> /g;	Brošura proizvođača
<b>SmartEx®</b>	ShinEtsu	Manitol Niskosupstituisana hidroksipropilceluloza Polivinilalkohol	Prjatan osećaj u ustima; Odlična stabilnost Serija QD50 – prosečna veličina čestica je 51,6 μm – brža dezintegracija; Serija QD100 – prosečna veličina čestica je 85,3 μm – bolja kompresibilnost;	Web-sajt proizvođača ( <a href="https://www.shinetsu.co.jp/en/">https://www.shinetsu.co.jp/en/</a> )

Koprosesovani ekscipijensi	Proizvođač	Sastav	Farmaceutsko-tehnološke i fizičko-hemijske karakteristike	Literatura
<b>GRANFILLER-D</b>	Daicel	Manitol Mikrokristalna celuloza Krospovidon Karboksimetilceluloza	Serijski brojevi GNF-D211 i GNF-D215: Prosečna veličina čestica 100 µm, odnosno 140 µm; Nasipna gustina je 0,3 g/ml, odnosno 0,31 g/ml; Tapkana gustina je 0,44 g/ml, odnosno 0,43 g/ml; Nasipni ugao je 40°, odnosno 39°;	Veb-sajt proizvođača ( <a href="https://daicel-excipients.com/gnf/">https://daicel-excipients.com/gnf/</a> )
<b>HISORAD</b>	Daicel	Manitol Mikrokristalna celuloza Kroskarmeloza-natrijum	Prosečna veličina čestica 106 µm; Nasipna gustina je 0,35 g/ml; Tapkana gustina je 0,49 g/ml; Nasipni ugao je 41°;	Veb-sajt proizvođača ( <a href="https://daicel-excipients.com/gnf/">https://daicel-excipients.com/gnf/</a> )
<b>Avicel HFE-102</b>	FMC BioPolymer	Mikrokristalna celuloza (90%) Manitol (10%)	Prosečna veličina čestica je 100 µm;	Bowles i sar., 2018

## 1.2. Oralno-disperzibilni filmovi

Oralno-disperzibilni filmovi (ODF) predstavljaju jednoslojne ili višeslojne tanke listiće izrađene od pogodnog materijala koji bi trebalo da obezbedi brzo dispergovanje preparata, nakon primene na jezik (Preis i sar., 2013). *In vivo* je pokazano da se, s obzirom na ograničen prostor u usnoj duplji, jedino filmovi dimenzija 2 x 2-3 cm, debljine 100-350  $\mu\text{m}$ , smatraju prihvatljivim (Elmeshad i Hagrasy, 2011; Nishigaki i sar., 2012). U poređenju sa oralno-disperzibilnim tabletama, oralno-disperzibilni filmovi pokazuju bolju mehaničku otpornost zbog svoje fleksibilnosti, kao i mogućnost za obezbeđivanje individualnog doziranja, u skladu sa potrebama svakog pacijenta (Borges i sar., 2015). Prvi komercijalni proizvod na bazi ove tehnologije *Listerine<sup>®</sup> Pocket Packs/Breath Strips*, osveživač daha, dostupan je od 2000. godine. Prvi lek u obliku oralno-disperzibilnog filma registrovan je 2004. godine pod nazivom *Chloraseptic<sup>®</sup> Relief Strips* sa benzokainom, kao lekovitom supstancom (Bala i sar., 2013). Zbog izrazito malih dimenzija (površina 1-20  $\text{cm}^2$  i debljina od oko 100  $\mu\text{m}$ ) glavni problem prilikom razvoja formulacije ODF predstavlja inkorporiranje većih udela lekovitih supstanci (Hoffmann i sar., 2011; Irfan i sar., 2016). Iako su pojedine kompanije uspele da razviju platformu za oralno-disperzibilne filmove u koje je moguće inkorporirati čak i do 50% (m/m) tečne lekovite supstance (62,5 mg simetikona, *GAS-X Strips<sup>®</sup>*), količine inkorporiranih čvrstih lekovitih supstanci obično ne prelaze udeo od 30% (m/m) (Arya i sar., 2010; Dixit i Puthli, 2009).

Pored konvencionalnih metoda za izradu/proizvodnju ODF, kao što su metode izlivanja i ekstruzije rastopa (Borges i sar., 2015; Cilurzo i sar., 2008; Garsuch i Breitreutz, 2009; Preis i sar 2013), razvijaju se i inovativne metode, koje podrazumevaju primenu tehnika 2D i 3D štampe ili elektropredenja (Janssen i sar., 2013; Samprasiti sar., 2015a; Song i sar., 2019; Thabet i sar., 2018). U osnovi svih metoda je priprema homogene disperzije sa ciljem formiranja uniformnih filmova.

### 1.2.1. Pregled ekscipijenasa za izradu oralno-disperzibilnih filmova metodom izlivanja

#### *Hidrofilni polimeri*

Najvažnija komponenta formulacije ODF je hidrofilni polimer koji je odgovoran za formiranje filma. Obično je njegov udeo u formulaciji oralno-disperzibilnih filmova oko 45% mase osušenih filmova, mada se udeo može povećati do 60-65% radi optimizovanja mehaničkih svojstava filmova (Irfan i sar., 2016). Pogodnim odabirom polimera moguće je uticati na: mukoadhezivnost, dezintegraciju, mehanička svojstva, elastičnost i rukovanje ODF, kao i na maksimalni udeo inkorporirane lekovite supstance (Borges i sar., 2015). Pokazano je da se kombinovanjem polimera različitih karakteristika mogu poboljšati mehanička svojstva filmova (Krampe i sar., 2016a). Polimeri veće molekulske mase utiču pozitivno na mehanička svojstva filmova, ali dovode i do sporije dezintegracije, zbog čega se obično pri razvoju formulacije ODF odabir polimera svodi na one čija je molekulska masa manja od 200000 Da (Borges i sar., 2015; Hoffmann i sar., 2011; Mishra i Amin, 2011; Takeuchi i sar., 2018a). Pregled najčešće korišćenih prirodnih i sintetskih hidrofilnih polimera dat je u Tabeli 1.3.



**Tabela 1.3. Pregled prirodnih i sintetskih hidrofilnih polimera namenjenih izradi/proizvodnji oralno-disperzibilnih filmova**

<b>Klasa polimera</b>	<b>Vrsta polimera</b>	<b>Farmaceutsko-tehnološke karakteristike i uticaj na formulaciju</b>
<b>Prirodni polimeri</b>		
Skrob	Prirodni skrob	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nedostatak čvrstine;</li> <li>✓ rastvorljiv u vodi samo u niskoj koncentraciji i na visokoj temperaturi;</li> <li>✓ otežano rukovanje i priprema filmova;</li> <li>✓ neophodno kombinovanje sa drugim polimerima;</li> </ul>
	Maltodekstrin (nizak dekstrozni ekvivalent)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ veći viskozitet;</li> <li>✓ jednostavnije formiranje filma;</li> </ul>
	Hidrolizovani supstituisani skrob	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ velika stabilnost;</li> <li>✓ jednostavnije rukovanje u poređenju sa prirodnim skrobom;</li> <li>✓ zadovoljavajuća mehanička svojstva;</li> </ul>
	Pregeliran skrob	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ delimično i potpuno pregeliran skrob;</li> <li>✓ delimično pregeliran skrob nije u potpunosti rastvorljiv u vodi;</li> <li>✓ transparentni, čvrsti i fleksibilni filmovi;</li> </ul>
	Pululan	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ može se zameniti u obimu od 50-80% skrobom ili modifikovanim skrobom, bez narušavanja sposobnosti za formiranje filma;</li> <li>✓ rastvorljiv u vodi, a nerastvorljiv u alkoholu;</li> <li>✓ temperatura sušenja utiče na mehaničke karakteristike filmova;</li> <li>✓ transparentni i stabilni filmovi, koji se brzo dezintegrišu;</li> </ul>
Pektin	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ izražena mukoadhezivnost;</li> <li>✓ optimalan kapacitet za inkorporiranje lekovitih supstanci;</li> <li>✓ sporo rastvaranje zbog čega se ne smatra pogodnim za formulaciju ODF;</li> </ul>	
Želatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ filmovi boljih karakteristika se dobijaju u slučaju primene želatina veće molekulske mase;</li> <li>✓ otežano rukovanje;</li> <li>✓ filmovi su prijatnog ukusa;</li> </ul>	
Natrijum-alginat	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ čvrsti, kruti filmovi;</li> </ul>	
Hitozan	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ograničena rastvorljivost u vodi;</li> <li>✓ viskozne disperzije;</li> <li>✓ filmovi su kohezivni, kompaktni, glatke površine;</li> </ul>	

Klasa polimera	Vrsta polimera	Farmaceutsko-tehnološke karakteristike i uticaj na formulaciju
<b>Priradni polimeri</b>		
Celuloza	Hipromeloza	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ jedan od najčešće korišćenih polimera;</li> <li>✓ različita svojstva u zavisnosti od stepena supstitucije metoksi i hidroksipropiloksi funkcionalnim grupama;</li> <li>✓ tip K (veći odnos hidroksipropiloksi i metoksi grupa) - lako se uspostavlja gel barijera i odlaže oslobađanje lekovite supstance;</li> <li>✓ tip E (niži odnos hidroksipropiloksi i metoksi grupa) – otporniji polimerni matriks, smanjena reaktivnost zbog slabije zastupljenih hidroksipropiloksi funkcionalnih grupa;</li> </ul>
	Hidroksipropilceluloza	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ srednja mukoadhezivnost;</li> <li>✓ jednostavno rukovanje;</li> <li>✓ zadovoljavajuća mehanička svojstva;</li> <li>✓ rastvorljiv u različitim rastvaračima;</li> </ul>
	Karboksimetilceluloza	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mukoadhezivnost;</li> <li>✓ smanjena reaktivnost zbog slabije zastupljenosti hidroksilovanih grupa;</li> <li>✓ transparentni filmovi u koje se mogu inkorporirati različite lekovite supstance;</li> </ul>
<b>Sintetski polimeri</b>		
Polivinilalkohol	Delimično hidrolizovan	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ rastvorljiv u hladnoj vodi;</li> </ul>
	Polivinilalkohol polietilenglikol graft kopolimer	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nije neophodan dodatak plastifikatora zbog prisustva polietilenglikola;</li> <li>✓ lak za rukovanje;</li> <li>✓ veoma fleksibilni filmovi sa visokom stepenom elongacije;</li> </ul>
Polivinilpirolidon		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ moguća primena različitih rastvarača u zavisnosti od karakteristika lekovite supstance;</li> <li>✓ higroskopan;</li> <li>✓ veći udeo uzrokuje bubrenje filmova i usporavanje difuzije lekovite supstance;</li> <li>✓ jednostavno rukovanje i priprema disperzije;</li> </ul>
Polietilenoksid	Niža molekulska masa	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nije neophodan dodatak plastifikatora;</li> <li>✓ jednostavan za rukovanje;</li> <li>✓ mogućnost inkorporiranja visokog udela lekovite supstance;</li> <li>✓ mehanički otporni filmovi koji ostavljaju prijatan osećaj u ustima;</li> </ul>
	Viša molekulska masa	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mukoadhezivnost;</li> <li>✓ usporavanje brzine rastvaranja lekovite supstance;</li> </ul>

(Preuzeto i prilagođeno iz referenci Borges i sar., 2015; Irfan i sar., 2016; Pathare i sar., 2013)

## *Hidrofobni polimeri*

S obzirom da hidrofilni polimeri formiraju hidrofilni matriks, kontakt preparata sa vlagom može ugroziti njegovu fizičku, hemijsku i mikrobiološku stabilnost. Stoga su Borges i saradnici (2016) ispitivali mogućnost primene hidrofobnih polimera kao baza za formiranje oralno-disperzibilnih filmova. Pokazali su da je adekvatnim odabirom udela polivinilalkohola, šelaka ili polimetilmetakrilata, odgovarajućih stabilizatora, plastifikatora i superdezintegratora moguće formirati oralno-disperzibilni film prihvatljivih mehaničkih karakteristika i kratkog vremena raspadanja (Borges i sar., 2016).

## *Plastifikatori*

Mehaničke karakteristike ODF, kao što su zatezna čvrstina ili stepen elongacije, mogu biti poboljšane inkorporiranjem različitih plastifikatora (Preis i sar., 2014a). Plastifikatori utiču na mehanička svojstva filmova smanjenjem temperature staklastog prelaza polimera korišćenog kao baza za formiranje filmova. Najčešće korišćeni plastifikatori u formulaciji ODF su glicerol; propilenglikol; polietilenglikol; tributil-, trietil-, acetilcitrati; triacetin; dimetil-, dietil-, dibutilftalat i ricinusovo ulje, obično u koncentraciji do 20% masenog udela odabranog polimera (Dixit i Puthli, 2009). Iako se smatraju neophodnim kako bi se formulisao ODF zadovoljavajućih mehaničkih svojstava, Visser i saradnici (2015a) su pokazali da, u slučaju glicerola, sa porastom njegovog udela (10-30% (m/m) u odnosu na sadržaj hidrofilnog polimera), u formulaciji filmova na bazi hipromeloze (HPMC) niskog viskoziteta, opadaju vrednosti zatezne čvrstine i stepena elongacije, ali i vreme dezintegracije. Brniak i saradnici (2015a) su pokazali da povećanje udela glicerola (25-30% (m/m)) u odnosu na sadržaj hidrofilnog polimera prouzrokuje porast u zateznoj čvrstini i elongaciji filmova na bazi istog polimera, što ukazuje da na performanse plastifikatora utiče i odabir drugih ekscipijenasa u formulaciji, odnosno da se učinak plastifikatora ne može razmatrati nezavisno od kompletnog sastava formulacije.

## *Ostali ekscipijensi*

Prirodne gume, kao što su ksantan guma, karuba guma, karagenan i derivati celuloze u koncentraciji do 5% (m/m) mogu imati ulogu *stabilizatora* i *sredstava za povećanje viskoziteta* pripremljenih disperzija (Sau-hung i sar., 2003). Različiti surfaktanti mogu da se koriste kao *sredstva za kvašenje* ili *solubilizatori* sa ciljem olakšavanja dispergovanja filmova (Arya i sar., 2010). Kako bi se prekrilo prisustvo suspendovanih supstanci, disperzija se može obojiti dodatkom *pigmenta* titan-dioksida ili neke odobrene *boje* i to u udelu od 1% (m/m) (Dixit i Puthli, 2009). *Stimulatori salivacije* obezbeđuju veći obim lučenja salive i utiču na brže raspadanje primenjenog preparata. Limunska, mlečna, askorbinska, jabučna i vinska kiselina, pojedinačno ili u kombinaciji, u udelu 2-6% (m/m), u odnosu na masu filma mogu da se koriste kao stimulatori produkcije salive (Dixit i Puthli, 2009). Takođe, u istu svrhu se mogu primeniti i veštački zaslađivači i prirodni šećeri, s tim što se prednost daje veštačkim zaslađivačima zbog nižeg udela u formulaciji i odsustva kariogenog efekta (Israel i Leo, 1989). Iako *sredstva za raspadanje* predstavljaju najčešće korišćen ekscipijens u formulaciji ODT, njihov uticaj na dezintegraciju ODF nije dovoljno ispitan. Pregledom literature se može naći nekoliko radova u kojima je procenjivan uticaj dodatka superdezintegratora (2-10% (m/m) u odnosu na sadržaj polimera) na mehanička svojstva ili raspadljivost i brzinu oslobađanja model supstanci iz ODF (Heer i sar., 2014; Lakshmi i sar., 2014; Mahesh i sar., 2010; Pechova i sar., 2018; Sagban i Ismail, 2014; Susarla i sar., 2015). Krosповidon je jedini, u nekim studijama, pokazao pozitivan efekat na raspadanje filma i oslobađanje model supstanci iz ODF (Heer i sar., 2014; Lakshmi i sar., 2014), dok je u drugim istraživanjima pokazano da njegovo inkorporiranje u formulaciju nije praćeno statistički značajnim uticajem

na raspadljivost (Pechova i sar., 2018), ili je čak dovelo do produženja vremena raspadanja (Sagban i Ismail, 2014), što ukazuje da se njegovi efekti ne mogu razmatrati nezavisno od ostalih konstituenasa. Susarla i saradnici (2015) su pokazali da se superdezintegratori, kao što su krosprovidon, kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat mogu koristiti kao alternativa konvencionalnim ugušćivačima, stabilizatorima suspenzija, sa ciljem dobijanja uniformnih ODF sa nanočesticama grizeofulvina iz kojih se postiže brzo oslobađanje lekovite supstance. Takođe, pokazano je da dodatak ovih superdezintegratora (8% (m/m) u odnosu na sadržaj HPMC) nije doveo do statistički značajnog uticaja na mehaničku otpornost ODF (Susarla i sar., 2015), dok je u slučaju filmova na bazi kombinacije HPMC i PVA inkorporiranje ispitivanih superdezintegratora (u istom udelu) bilo praćeno evidentnim smanjenjem u mehaničkoj otpornosti (Heer i sar., 2014).

### **1.3. Uticaj inkorporiranih lekovitih supstanci na karakteristike oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika**

Iz prethodno navedenog se može uočiti da odabir ekscipijenasa u znatnoj meri ispoljava uticaj na karakteristike oralno-disperzibilnih preparata. Potvrda se može naći i u radu Borges i saradnika (2017), koji su na osnovu sprovedene sveobuhvatne studije deset komercijalno dostupnih ODF zaključili da su mehanička svojstva i raspadljivost filmova kao najznačajniji atributi kvaliteta (uprkos činjenici da je većina uzoraka bila bazirana na modifikovanoj celulozi) pod znatnim uticajem ostalih prisutnih komponenti formulacije. Međutim, podaci o uticaju različitih lekovitih supstanci na performanse oralno-disperzibilnih tableta ili filmova su prilično ograničeni. Brniak i saradnici (2013) su procenjivali uticaj različitih udela (12,5% i 25% (m/m)) slabo rastvorljivog ibuprofena, na raspadljivost oralno-disperzibilnih tableta pripremljenih sa različitim koprosesovanim ekscipijensima (Pharmaburst<sup>®</sup> 500, Ludiflash<sup>®</sup>, F-MELT<sup>®</sup> tip C) i zaključili da, u poređenju sa placebo formulacijama, dodatak ibuprofena najčešće utiče negativno na vreme raspadanja tableta. U slučaju uzoraka sa Pharmaburst<sup>®</sup> 500, dodatak ibuprofena nije uticao značajno na vreme raspadanja, dok su se pojedini uzorci, zbog lošijih mehaničkih svojstava uzrokovanih slabom kompresibilnošću ibuprofena, brže raspadali. Sugimoto i saradnici (2006) su ispitivali uticaj supstanci različite rastvorljivosti (nikotinamid, diltiazem-hidrohlorid i bisbentiamin) u udelima od 20% i 60% (m/m) u formulaciji na raspadljivost i zateznu čvrstinu ODT pripremljenih sa smešom različitih šećera. Nakon komprimovanja ODT su bile izložene uslovima različite relativne vlažnosti kako bi se stimulisao fazni prelaz šećera. Kod bisbentiamina, supstance sa najnižom rastvorljivošću, izlaganje tableta različitim spoljašnjim uslovima nije dovelo do značajnijeg porasta u zateznoj čvrstini, u poređenju sa placebo formulacijama. Smatra se da je niska rastvorljivost supstance ograničila formiranje čvrstih međučestičnih mostova koji su odgovorni za mehaničku otpornost tableta. Veći udeo diltiazem-hidrohlorida i bisbentiamina u formulaciji ODT produžio je njihovo raspadanje u poređenju sa placebo formulacijom 3-5 puta. Suprotno, nikotinamid, čak i u udelu od 60% u formulaciji nije uzrokovao promene u vremenu raspadanja i vrednosti zatezne čvrstine u poređenju sa placebo (Sugimoto i sar., 2006). Na osnovu rezultata publikovanih od strane Garsuch i Breikreutz (2010) može se zaključiti da je raspadljivost ODF u većoj meri kontrolisana odabirom i koncentracijom upotrebljenog polimera, nego karakteristikama model supstance, odnosno da nije bilo moguće uočiti trend uticaja razlike u rastvorljivosti model supstanci na raspadljivost ispitivanih uzoraka pripremljenih sa HPMC različitog viskoziteta. Međutim, nezavisno od rastvorljivosti ispitivanih model supstanci uočeno je evidentno produženje vremena raspadanja ODF sa inkorporiranim lekovitim supstancama u odnosu na

odgovarajuće placebo uzorke. Visser i saradnici (2015b) su pokazali da dodatak rastvorljivih supstanci kao što su enalapril-maleat i prednizolon dinatrijum-fosfat skraćuje vreme raspadanja filmova u odnosu na placebo uzorke, dok slabije rastvorljiv diazepam ne dovodi do statistički značajnog uticaja na raspadljivost ODF pripremljenih sa HPMC. Takeuchi i saradnici (2018a) su ispitivali uticaj askorbinske kiseline, paracetamola i ibuprofena na raspadljivost i mehanička svojstva oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa hidrokispropilcelulozom (HPC) i uočili porast vremena raspadanja kod svih formulacija, s tim da su najduža vremena raspadanja određena kod uzoraka sa ibuprofenom koji pokazuje najnižu rastvorljivost u vodi. Dodatak lekovitih supstanci smanjio je zateznu čvrstinu i povećao fleksibilnost filmova, verovatno zbog sprečavanja ostvarivanja interakcija između polimernih lanaca. U daljem radu, autori su pokušali da adekvatnim odabirom ostalih konstituenasa formulacije poboljšaju kritična svojstva kvaliteta ODF sa ibuprofenom. Pokazali su da razlike u molekulskoj masi HPC utiču na pomenute karakteristike filmova, tako da smanjenje u molekulskoj masi polimera uslovljava formiranje filmova sa kraćim vremenom raspadanja, ali i manjom čvrstinom. Inkorporiranje ekscipijensa različite rastvorljivosti i veličine čestica kao što su trehaloza, celuloza, mikrokristalna i kalcijum-karbonat dovelo je do uticaja na raspadljivost i čvrstinu, s tim da se nerastvorljivi kalcijum-karbonat pokazao kao najefikasniji ekscipijens u pogledu uticaja na povećanje čvrstine i smanjenje vremena raspadanja uzoraka sa ibuprofenom (Takeuchi i sar., 2018a).

Uzimajući u obzir kompleksnost formulacije oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, nije uvek lako identifikovati, razumeti i objasniti efekte različitih faktora formulacije i procesnih parametara na *CQAs* finalnog proizvoda. Kontradiktorni podaci dostupni u literaturi ukazuju da efekat jednog konstituenta može biti narušen prisustvom druge komponente formulacije ukazujući na potrebu za sveobuhvatnom procenom njihovih zajedničkih efekata.

## 1.4. Karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova

### 1.4.1. Tabletna svojstva materijala koji ulaze u sastav oralno-disperzibilnih tableta

#### *Dinamička analiza kompakcije*

Komprimovanje smeše praškova podrazumeva kompleksan proces konsolidacije čestica koji obuhvata reorganizaciju položaja čestica, praćenu elastičnom i plastičnom deformacijom sa ili bez fragmentacije, sa ciljem formiranja komprimata zadovoljavajućih karakteristika (Bogda, 2013). Među osnovna tabletna svojstva materijala spadaju: (i) kompresibilnost (svojstvo smanjenja zapremine pod dejstvom sile); (ii) kompaktilnost (sposobnost održavanja čvrstine komprimata po prestanku dejstva sile) i (iii) tabletabilnost (mogućnost formiranja tableta zadovoljavajuće čvrstine). Brojne fizičke i mehaničke karakteristike materijala, kao što su veličina i raspodela veličine čestica; oblik čestica; nasipna, tapkana i stvarna gustina; specifična površina; elastičnost; plastičnost; viskoelastičnost; krtost; polimorfizam i kristalni/amorfni oblik, utiču na mogućnost izrade tableta, tj. na pomenuta tabletna svojstva (USP 42-NF 37<sup>1</sup>, 2019). Dinamičkom analizom kompakcije materijala može se uspostaviti veza između merljivih parametara kompakcije materijala kao što su relativna gustina, zatezna čvrstina i pritisak kompresije i opisanih tabletnih svojstava. Relativna gustina (engl. *solid fraction*, čvrsta frakcija) predstavlja odnos prividne i stvarne gustine komprimata i izračunava se na osnovu jednačine:

---

<sup>1</sup><1062>Tablet compression characterization

$$D = \frac{\rho_c}{\rho_t} = \frac{m}{r^2 \times \pi \times t \times \rho_t} \quad \text{jednačina 1.1}$$

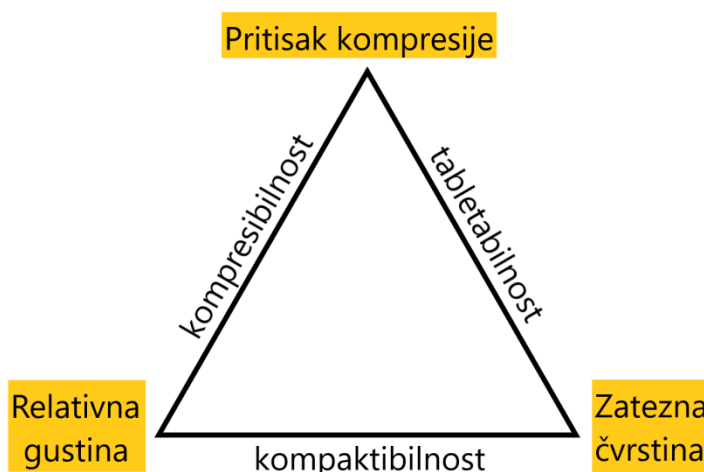
gde je  $m$  masa komprimata,  $r$  poluprečnik komprimata,  $t$  debljina komprimata, a  $\rho_t$  stvarna gustina materijala određena pomoću helijumskog piknometra. Porozitet uzoraka ( $\varepsilon$ ) procenjuje se na osnovu jednačine:

$$\varepsilon = 1 - D \quad \text{jednačina 1.2}$$

Pritisak kompresije (MPa) se preračunava iz odnosa primenjene sile kompresije i površine klipa. Zatezna čvrstina, odnosno mehanička otpornost tableta ( $\sigma$ ) se preračunava na osnovu jednačine (Fell i Newton, 1970):

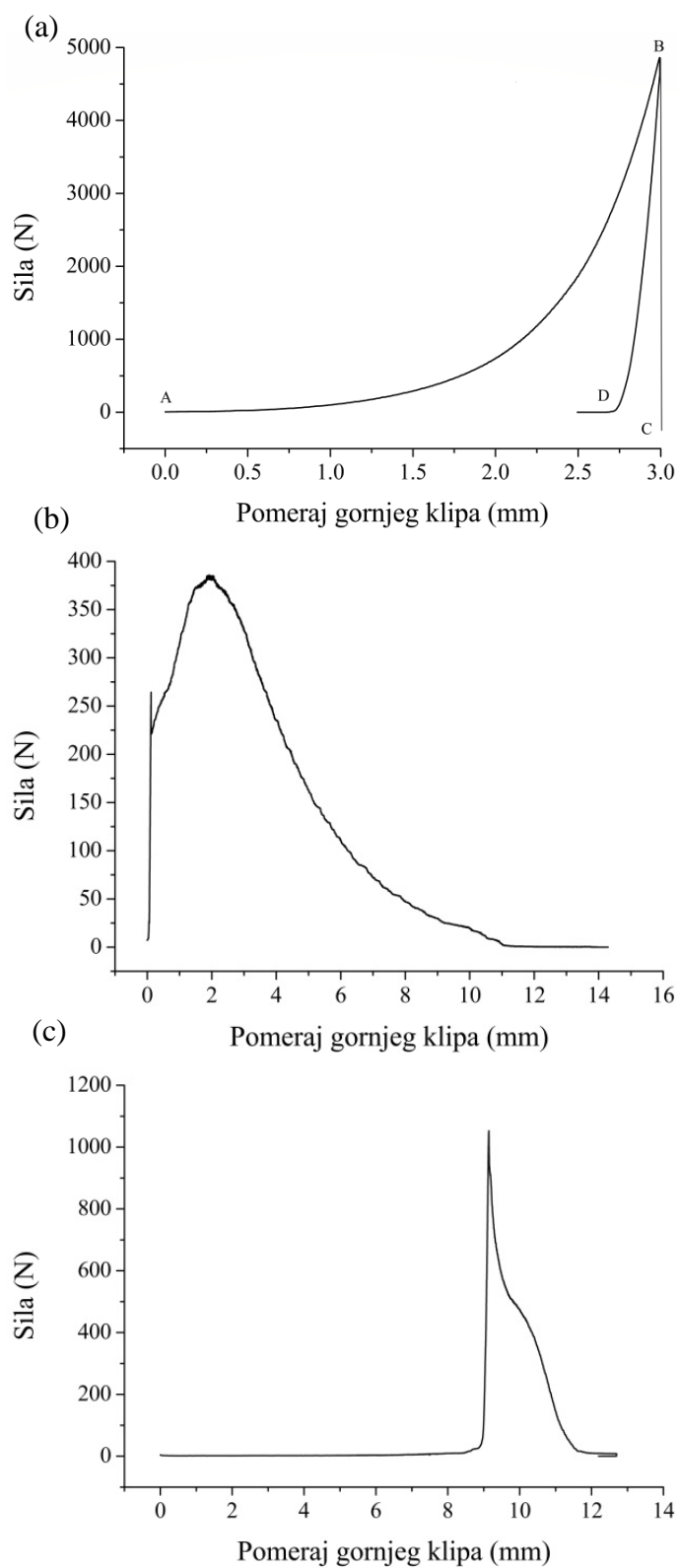
$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times R \times t} \quad \text{jednačina 1.3}$$

gde je  $F$  sila koja dovodi do lomljenja komprimata,  $R$  prečnik i  $t$  debljina komprimata. Odnos između pomenutih parametara kompakcije je ustanovljen i služi za formiranje profila: (i) kompresibilnosti (promena u relativnoj gustini u zavisnosti od primenjenog pritiska kompresije); (ii) kompaktilnosti (promena u zateznoj čvrstini u zavisnosti od relativne gustine) i (iii) tabletabilnosti (promena u zateznoj čvrstini u zavisnosti od primenjenog pritiska kompresije) (Joiris i sar., 1998; Tye i sar., 2005). Prikaz odnosa pomenutih tabletnih svojstava materijala dat je na Slici 1.1.



**Slika 1.1.** Tabletna svojstva materijala (preuzeto i prilagođeno iz reference Tye i sar., 2005)

Primenom dinamičke analize kompakcije moguće je konstruisati krive odnosa sile i pomeraja (engl. *force-displacement curve*) pomoću kojih je moguće steći uvid u rad koji se troši prilikom faze kompresije; ponašanje materijala prilikom faze dekompresije (elastična relaksacija); napon koji se generiše između donjeg klipa i tablete tokom faze odvajanja (engl. *detachment stress*) i napon koji se javlja između matrice i tablete prilikom faze izbacivanja (engl. *ejection stress*), što može da ukaže, pored načina konsolidacije materijala, i na pojavu potencijalnih problema prilikom procesa komprimovanja (Alakayleh i sar., 2016; Osamura i sar., 2016). Osamura i saradnici (2016) su pokazali da je evaluacijom kompakcijskih parametara dobijenih na maloj zapremini praškova primenom dinamičke analize kompakcije moguće efikasno dizajnirati formulaciju i predvideti uticaj različitih ekscipijenasa na mehanička svojstva tableta. Reprezentativni primer krivih odnosa sile i pomeraja dat je na Slici 1.2.



**Slika 1.2.** Primer kriva odnosa sila-pomeraj generisanih tokom faze kompresije (a);  
odvajanja (b) i izbacivanja (ejekcije) tablete (c)

Rad, utrošen prilikom faze kompresije, predstavlja površinu ispod kompresione krive odnosa sila-pomeraj (površina ABC), i izračunava se na osnovu aproksimacije sabiranjem površina trapeza. Elastična *in-die* relaksacija materijala (%), koja odgovara radu koji se vrši na gornji

klip usled ekspanzije komprimata po prestanku dejstva sile kompresije (površina DBC), određuje se indirektno, na osnovu razlika u položaju gornjeg klipa prilikom početka rada uređaja i položaja klipova pri maksimalnoj i minimalnoj sili kompresije, u toku ciklusa kompresije, odnosno preračunate debljine komprimata unutar matrice:

$$\text{Elastična in – die relaksacija} = \frac{t_0 - t_m}{t_m} \times 100 \quad \text{jednačina 1.4}$$

gde su  $t_0$  i  $t_m$  debljine komprimata pri minimalnim i maksimalnim silama kompresije. Elastična *out-of-die* relaksacija materijala (%) izračunava se na osnovu razlike u debljini komprimata određenoj 24 h nakon izrade i debljine komprimata neposredno nakon izrade pri maksimalnoj sili kompresije. Maksimalne sile postignute prilikom faze odvajanja i izbacivanja komprimata, uz odgovarajuće podatke o dimenzijama pripremljenih kompakata, koriste se za preračunavanje napona u fazi odvajanja i fazi izbacivanja, u skladu sa sledećim jednačinama:

$$\text{Napon u fazi odvajanja} = \frac{F_{max}}{r^2 \times \pi} \quad \text{jednačina 1.5}$$

gde je  $F_{max}$  maksimalna sila koja se generiše prilikom odvajanja tablete sa donje površine uređaja, a  $r$  poluprečnik komprimata.

$$\text{Napon u fazi izbacivanja} = \frac{F_{max}}{R \times \pi \times t_m} \quad \text{jednačina 1.6}$$

gde je  $F_{max}$  maksimalna sila dostignuta prilikom faze izbacivanja komprimata,  $R$  prečnik komprimata, a  $t_m$  debljina komprimata unutar matrice pri maksimalnoj sili kompresije.

### Teorija perkolacije

Uzimajući u obzir postojanje dodatnog uticaja odabranog procesa izrade/proizvodnje, udela i fizičko-hemijskih karakteristika lekovite supstance na funkcionalnost ekscipijenasa, može se smatrati da se bolji uvid dobija kroz karakterizaciju gotovog proizvoda (Moreton, 2004; Sharma i sar., 2016). Pomenuto je još izraženije u slučaju koprosesovanih ekscipijenasa.

Teorija perkolacije predstavlja matematički pristup za objašnjenje unutrašnje strukture i raspodele komponenata u neuređenim, geometrijski kompleksnim, višestručnim sistemima, kao što su tablete (Leuenberger i Leu, 1992; Blattner i sar., 1990; Leuenberger i sar., 1987). Prema teoriji perkolacije klaster se definiše kao grupa naspramnih pozicija u rešetki (uređenoj strukturi sistema) u kojima su raspoređene iste komponente sistema (ekscipijens ili aktivna supstanca), nezavisno od susednog mesta, sa određenom verovatnoćom  $p$ . Ako se jedan klaster prostire duž cele strukture, smatra se da komponenta koja čini taj klaster perkolira sistem, odnosno da je dominantna u sistemu. Postoje dve vrste perkolacije u zavisnosti od toga da li je beskonačni klaster opisan preko zauzetih mesta (perkolacija mesta) ili veza između zauzetih mesta (perkolacija veze) (Leuenberger i sar., 1987). Zapreminski udeo (% v/v) komponente iznad kojeg postoji velika verovatnoća za postojanjem perkoliranog (beskonačnog) klastera se definiše kao perkolacioni prag ( $p_c$ ). Verovatnoća formiranja beskonačnog klastera prati *Kolmogorov*-ljev zakon, prema kome je, za bilo koju koncentraciju  $p$  okupiranih mesta ili veza, verovatnoća formiranja klastera jednaka 0 ili 1 (Krausbauer i sar., 2008). Na  $p_c$  vrednost utiče jedino geometrijska organizacija rešetke, dok fizička i hemijska svojstva komponenata sistema nisu od značaja (Krausbauer i sar., 2008). S obzirom da tablete predstavljaju ograničene sisteme,  $p_c$  nije diskretna vrednost,



već zavisi od prirode skalirajuće funkcije  $\Phi$ , veličine rešetke  $L$  i eksponenta dužine korelacije  $\nu$ , tako da je verovatnoća formiranja perkoliranog klastera za ograničene sisteme  $\Pi$  (Krausbauer i sar., 2008) jednaka:

$$\Pi = \Phi((p - p_c) \times L^{1/\nu}) \quad \text{jednačina 1.7}$$

Geometrijski fazni prelaz koji se događa pri pragu perkolacije uslovljava iznenadne i značajne promene u strukturi i merljivim svojstvima sistema, kao što su brzina i obim rastvaranja lekovite supstance, vreme raspadanja, apsorpcija vode i mehaničke karakteristike (Aguilar-de-Leyva i sar., 2011; Krausbauer i sar., 2008; Patel i Bansal, 2011; Petrović i sar., 2009). U skladu sa teorijom perkolacije, odnos između karakteristike sistema podložne promeni  $X$  i praga perkolacije  $p_c$  definisan je na sledeći način:

$$X = S \times |p - p_c|^q \quad \text{jednačina 1.8}$$

gde je  $S$  skalirajući faktor, a  $q$  kritični eksponent (Fuertes i sar., 2006).

Smatra se da poznavanje praga perkolacije ekscipijensa ili aktivne supstance prilikom razvoja formulacije obezbeđuje jednostavnije izbegavanje varijabilnih regija i razvijanje robusnijeg proizvoda (Caraballo, 2010).

#### 1.4.2. Mehanička svojstva oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova

Najznačajnija mehanička svojstva oralno-disperzibilnih tableta su zatezna čvrstina i otpornost na habanje, tj. friabilnost. Zatezna čvrstina, u odnosu na otpornost na lomljenje tableta, predstavlja pouzdaniji i diskriminativniji parametar, zbog toga što u obzir uzima i dimenzije tableta (jednačina 1.3) (Fell i Newton, 1970). Friabilnost tableta se procenjuje u skladu sa navodima datim u Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur. 10.0<sup>2</sup>, 2019). Porozitet uzoraka se procenjuje na osnovu jednačina 1.1 i 1.2 prikazanih u okviru poglavlja 1.4.1.

Oralno-disperzibilni filmovi se smatraju mehanički otpornijim farmaceutskim oblikom u poređenju sa oralno-disperzibilnim tabletama zbog izražene fleksibilnosti. Standardni tenzioni test za određivanje zateznih svojstava folija (DIN ES ISO 527) se najčešće primenjuje za procenu mehaničkih karakteristika filmova, iako definisane dimenzije uzorka za ispitivanje (minimum 80 mm) daleko prevazilaze uobičajene dimenzije oralno-disperzibilnih filmova (dužina stranice 20-30 mm) (Garsuch i Breikreutz, 2009; DIN ES ISO 527-1, 1996; DIN ES ISO 527-3, 2003). Takođe, za ispitivanje je neophodan uzorak sa suženim srednjim delom kako bi se osiguralo pucanje filma na sredini, što ne odgovara standardnom kvadratnom ili pravougaonom obliku lekovitih filmova. Mehanička svojstva filmova procenjuju se na osnovu vrednosti zatezne čvrstine, procenta elongacije i *Young*-ovog modula definisanih jednačinama 1.9-1.11 (Dixit i Puthli, 2009; Morales i McConville, 2011; Sudhakar i sar., 2006), redom:

$$\sigma_f = \frac{F}{A} \quad \text{jednačina 1.9}$$

gde je  $\sigma_f$  zatezna čvrstina (engl. *tensile strength, breaking strength*), tj. otpornost materijala sili koja teži da ga pokida;  $F$  sila koja dovodi do pucanja filma; a  $A$  površina poprečnog preseka uzorka za ispitivanje.

---

<sup>2</sup><2.9.7>Friability of uncoated tablets

$$\varepsilon_f = 100 \times \frac{\Delta L_0}{L_0} \quad \text{jednačina 1.10}$$

gde je  $\varepsilon_f$  procenat elongacije (engl. *elongation at break, fracture strain*), tj. indikator fleksibilnosti i istegljivosti filmova;  $\Delta L_0$  povećanje dužine uzorka nastalo istežanjem do trenutka pucanja i  $L_0$  početna dužina uzorka, tj. rastojanje između dve kleme, prilikom ispitivanja filmova.

$$E_t = \frac{\sigma_2 - \sigma_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1} \quad \text{jednačina 1.11}$$

gde je  $E_t$  Young-ov modul (engl. *elastic modulus, tensile modulus*), tj. mera krutosti materijala koja se predstavlja kao odnos primenjenog napona ( $\sigma_1$  i  $\sigma_2$ ) i prouzrokovanog istežanja ( $\varepsilon_1$  i  $\varepsilon_2$ ) u elastičnom regionu deformacija materijala. Generalno, čvršći i krući filmovi pokazuju veće vrednosti zatezne čvrstine i Young-ovog modula sa malom elongacijom (Dixit i Puthli, 2009). Da bi oralno-disperzibilni film bio fleksibilan, lak za primenu i rukovanje, kao i fizički stabilan, trebalo bi da pokazuje visoku vrednost zatezne čvrstine, izraženu elongaciju i nisku vrednost Young-ovog modula (Preis i sar., 2013). Pojedini istraživači ispitivali su mogućnost primene analizatora teksture za procenu mehaničkih svojstava polimernih filmova (Bodmeier i Paeratakul, 1993; Radebaugh i sar., 1988). Međutim, Preis i saradnici (2014a) su, primenom istog uređaja i posebnog nosača, prvi sproveli detaljnu studiju mehaničkih karakteristika komercijalnih preparata tipa filmova i različitih referentnih materijala. Pokazali su da je primenjenim postupkom moguće adekvatno okarakterisati mehanička svojstva filmova, i da se osnovnim parametrom za procenu mehaničkih svojstava može smatrati čvrstina (engl. *puncture strength*), koja predstavlja odnos između maksimalne sile koja se primeni na film prilikom ispitivanja i površine sonde kojom se analiziraju filmovi (Preis i sar., 2014a).

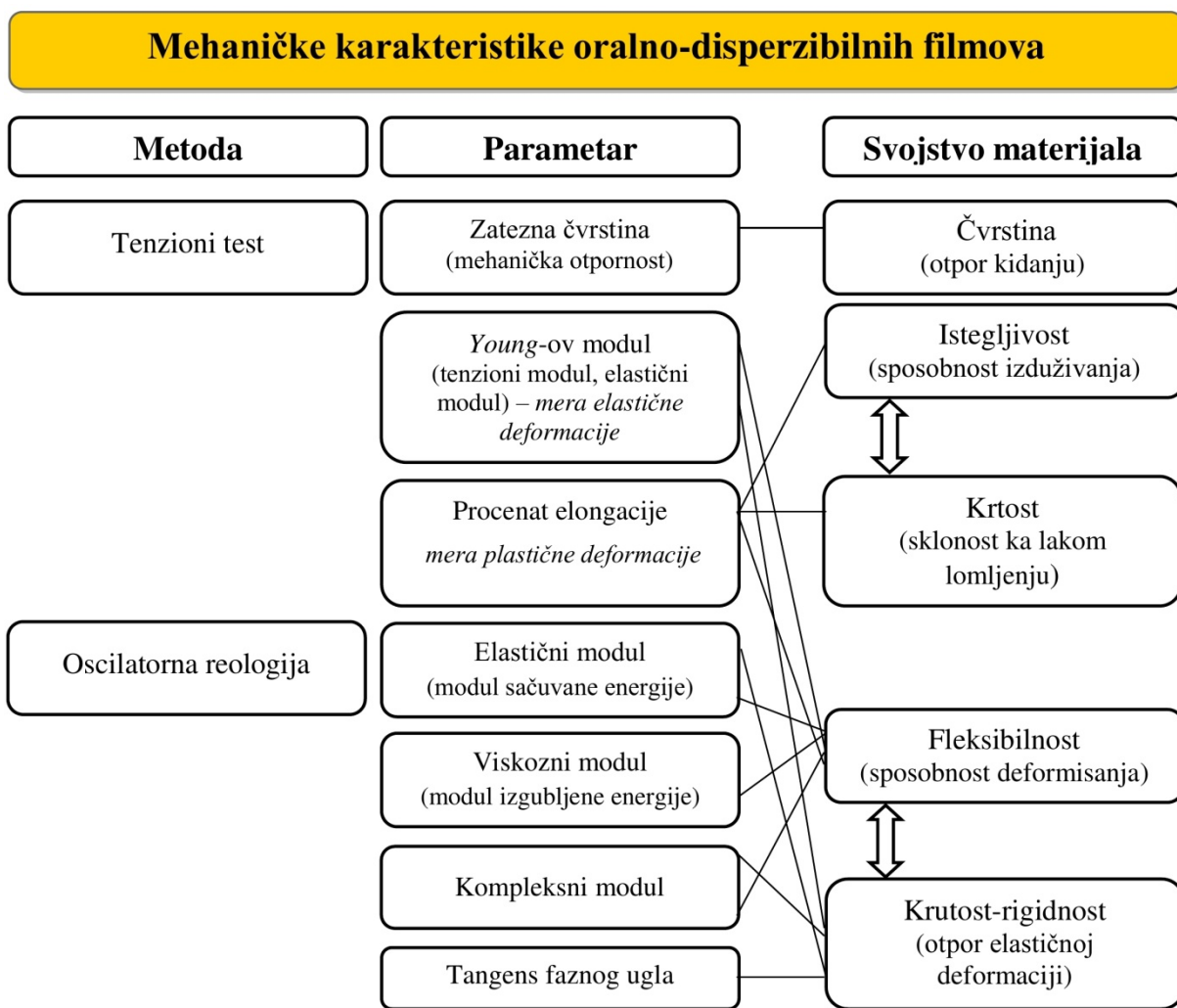
Još jedna metoda koja bi mogla da posluži za ispitivanje mehaničkih karakteristika viskoelastičnih materijala, kakvi su najčešće polimerni filmovi, a bez potrebe za prethodnom pripremom uzoraka veće veličine ili nestandardnog oblika, su oscilatorna reološka merenja. Oscilatorna reologija može da pruži saznanja o unutrašnjoj strukturi materijala i otpornosti na deformacije uzrokovane primenom torzione sile, za razliku od prethodno pomenutih metoda u kojima su deformacije uzorka izazvane tenzionom silom koja deluje po jednoj osi (uniaksijalno). Parametri oscilatorne reologije su: elastični modul -  $G'$  (engl. *storage modulus*), viskozni modul -  $G''$  (engl. *loss modulus*), kompleksni modul -  $G^*$  (engl. *complex shear modulus*) i tangens faznog ugla -  $\tan \delta$  (engl. *loss angle, loss factor, damping factor*) (Mezger, 2006). Elastični modul ( $G'$ ) je mera energije deformacije koju treba uložiti na deformisanje uzoraka u toku procesa smicanja, usko povezana sa rigidnošću materijala, dok viskozni modul ( $G''$ ) predstavlja modul izgubljene energije, koja se troši tokom dejstva sile na uzorak, koji ukazuje na fleksibilnost materijala. Kompleksni modul ( $G^*$ ) predstavlja ukupni otpor materijala primenjenom naponu (mera rigidnosti) i dobija se iz odnosa maksimalnog napona ( $\tau_0(t)$ ) i maksimalne deformacije ( $\gamma_0(t)$ ) koji se dostignu tokom jedne oscilacije (Mezger, 2006). Može se preračunati na osnovu sledeće jednačine (Mezger, 2006):

$$|G^*| = \sqrt{(G')^2 + (G'')^2} \quad \text{jednačina 1.12}$$

Tangens faznog ugla ( $\tan \delta$ ), koji pokazuje doprinos viskozne i elastične komponente viskoelastičnom ponašanju ispitivanog materijala, izračunava se iz odnosa viskoznog i elastičnog modula:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad \text{jednačina 1.13}$$

Kod viskoelastičnih materijala promena faznog ugla je  $0^\circ < \delta < 90^\circ$ , s tim da što više raste viskozna komponenta sistema,  $\tan \delta$  je sve veći i sistem se smatra fleksibilnijim (Mezger, 2006). Iako zbog razlike u silama koje deluju na uzorak prilikom primene različitih metoda ispitivanja nije moguće direktno poređenje dobijenih mehaničkih parametara, na osnovu odnosa prikazanog na Slici 1.3 navedeni parametri se ipak mogu dovesti u međusobnu vezu s obzirom da ukazuju na ista mehanička svojstva materijala (Chen i sar., 2010; Lancaster, 1968; Mezger, 2006; Mishra i sar., 2011; Visser i sar., 2015b).



**Slika 1.3.** Uporedni pregled različitih mehaničkih parametara i odgovarajućih svojstava materijala određenih tenzionim testom i oscilatornim reološkim merenjima

#### 1.4.3. Raspadljivost oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova

Iako eksperimentalni uslovi za ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih tableta nisu definisani, u Evropskoj farmakopeji se navodi 3 minuta kao gornja granica vremena raspadanja ODT primenom konvencionalne aparature za ispitivanje raspadljivosti (Ph. Eur. 10.0, 2019). Zahtev FDA za vreme raspadanja ODT primenom standardnog testa za procenu raspadljivosti navedenog u Američkoj farmakopeji ili pogodnog alternativnog testa je 30 s, što više odgovara realnim uslovima primene, kao i očekivanjima pacijenata (FDA, 2008). Međutim, s obzirom da se raspadanje oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika dešava

veoma brzo, predloženi uslovi standardnog testa za procenu dezintegracije tableta, koji podrazumevaju veliku zapreminu medijuma (800 ml prečišćene vode ili odgovarajućeg rastvora pufera) i mehaničku agitaciju od 29 do 32 uranjanja/min se ne mogu smatrati odgovarajućim (USP 42-NF 37<sup>3</sup>, 2019). Dodatno, raspadanje i/ili rastvaranje preparata može dovesti do zamućivanja medijuma i pojave flotacije delova tablete, što dodatno otežava procenu završetka dezintegracije. Pregledom literature uočava se da se flotiranje tableta može sprečiti dodatkom nekoliko plastičnih diskova, umesto jednog ili fiksiranjem tableta u odgovarajuće žičane nosače (Watanabe i sar., 1995; Bi i sar., 1996). Kako bi se prevazišli nedostaci koji se odnose na primenu standardne metode za ispitivanje raspadljivosti čvrstih farmaceutskih oblika lekova, mnogi istraživači su razvili modifikovane metode za karakterizaciju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika koje bolje odslikavaju *in vivo* uslove, posebno u pogledu zapremine medijuma i pritiska koji se vrši na preparat (Abdelbary i sar., 2005; Brniak i sar., 2013; Dor i Fix, 2000; Garsuch i Breitreutz, 2010; Harada i sar., 2006; Hoashi i sar., 2013; Narazaki i sar., 2004; Preis i sar., 2014b). Hoashi je sa saradnicima (2013) razvio uređaj za ispitivanje raspadljivosti ODT koji je komercijalno dostupan, pod nazivom *Tricorptester*<sup>®</sup> (Okada Seiko, Tokio, Japan). U osnovi, uređaj se sastoji iz dva žičana sita između kojih se postavlja tableta. Na gornje sito se smešta kružni prsten koji simulira pritisak jezika. Medijum se određenom brzinom ukapava na tabletu i meri se vreme do trenutka spajanja gornjeg i donjeg sita (Hoashi i sar., 2013). Iako se prečišćena voda najčešće koristi kao medijum za ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, takav izbor se može smatrati opravdanim samo tokom preliminarnih ispitivanja kada fokus nije usmeren na procenu *in vivo* performansi. Brniak (2013), Abdelbary (2005) i Hoashi sa saradnicima (2013) su pokazali da vrsta medijuma utiče na vreme raspadanja ODT i da se, stoga, prečišćena voda ne može smatrati odgovarajućim medijumom za procenu raspadljivosti tableta. Istraživači se odlučuju da kao medijum za ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika koriste fosfatni pufer ili veštačku salivu kako bi simulirali fiziološke uslove, prevashodno u pogledu (i) pH vrednosti, koja u zavisnosti od uzrasta iznosi od 5,7 do 7,5 (Pein i sar., 2014); i (ii) sastava salive (prisustvo soli natrijuma, kalijuma i fosfata) (Abdelbary i sar., 2005; Brniak i sar., 2013; Douroumis i sar., 2011; Hoashi i sar., 2013).

Kao alternativna metoda za ispitivanje dezintegracije oralno-disperzibilnih tableta predložena je procena vremena kvašenja (engl. *wetting time* - *WT*) i/ili stepena apsorpcije medijuma (engl. *water absorption ratio* - *WAR*) (Bi i sar., 1996; Dey i Maiti, 2010; Khan i sar., 2007; Sunada i Bi, 2002). Vreme kvašenja se smatra indikatorom unutrašnje strukture tablete i hidrofilitnosti ekscipijenasa i što su njegove vrednosti niže, raspadanje tableta je brže (Bi i sar., 1996). Određivanje vremena kvašenja obuhvata smeštanje tablete na pogodnu površinu, najčešće filter papir, koji je nakvašen određenom zapreminom medijuma, uz praćenje vremena za koje medijum dođe do gornje površine tablete (Dey i Maiti, 2010; Khan i sar., 2007) ili u potpunosti nakvasi tabletu (Sunada i Bi, 2002; Bi i sar., 1996). Stepen apsorpcije medijuma izračunava se na osnovu jednačine:

$$WAR = 100 \times \frac{W_a - W_b}{W_b} \quad \text{jednačina 1.14}$$

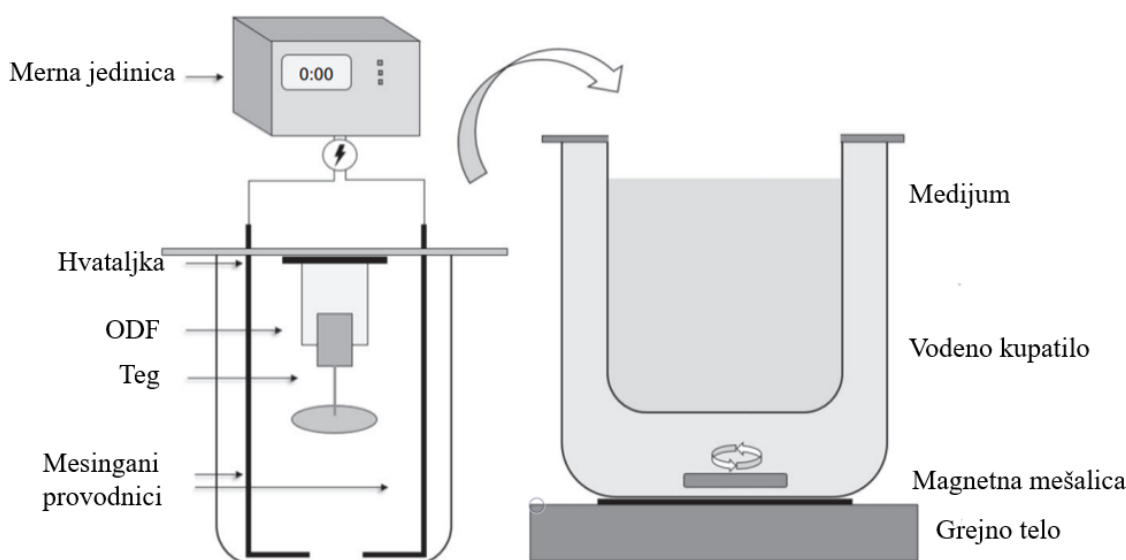
gde je  $W_a$  masa tablete nakon potpunog kvašenja, a  $W_b$  masa tablete pre sprovođenja ispitivanja (Bi i sar., 1996). Uočeno je da bubreći superdezintegratori, kao što su krosprovidon, kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat apsorbuju veću zapreminu medijuma u poređenju sa nebubrećim sredstvima za raspadanje. Smatra se da, iako jasna veza između stepena apsorpcije medijuma i brzine kvašenja nije uspostavljena, opisani parametar može da

---

<sup>3</sup><701>Disintegration

ukaže na razliku u mehanizmima dejstva različitih dezintegratora, iako ne može da se koristi za pouzdano predviđanje raspadljivosti (Brniak i sar., 2013; Pabari i Ramtoola, 2012; Sarfraz i sar., 2015).

Regulatorna tela ne navode konkretan zahtev za vreme raspadanja ODF, ali se u praksi, prilikom ispitivanja, koriste isti vremenski okviri kao u slučaju ODT (FDA, 2008; Ph. Eur. 10.0, 2019). Dodatno, kod ODF je mnogo teže proceniti trenutak raspadanja zbog toga što se hidrofilni polimeri, koji najčešće predstavljaju osnovne komponente ovih filmova, u kontaktu sa vodenim medijumom različito ponašaju, pri čemu usled bubrenja i/ili delimičnog rastvaranja polimera dolazi do istezanja filmova. Jedna od metoda za procenu raspadljivosti filmova obuhvata spuštanje filma u Petri šolju, u kojoj se nalazi medijum zapremine 2-10 ml, nakon čega se prati vreme potrebno da se film u potpunosti rastvori (Garsuch i Breitreutz, 2010) ili da se raspadne na sitne delove (Brniak i sar. 2015a; El-Setouhy i El-Malak, 2010; Mahesh i sar., 2010). Preis i saradnici (2012) su primenili sličan princip za procenu raspadljivosti filmova s tim što su, nakon dodatka medijuma, vršili konstantno mešanje kako bi se olakšao proces raspadanja. Drugi pristup za procenu raspadljivosti filmova podrazumeva praćenje vremena za koje kap medijuma (zapremine 200  $\mu$ l), naneta na površinu fiksiranog filma, dovede do njegove rupture – engl. *slide frame method* (Garsuch i Breitreutz, 2010; Preis i sar., 2012). Steiner i saradnici (2016) su modifikovali pomenutu metodu dodatkom loptice od nerđajućeg čelika mase 4 g koja treba da simulira pritisak jezika na uzorak (engl. *slide frame and ball (SfaB) method*). Pad loptice na dno uređaja označava kraj dezintegracije. Takeuchi i saradnici (2018b,) su modifikovali nastavak na uređaju za ispitivanje raspadljivosti ODT razvijenog od strane Hoashi i saradnika (2013) kako bi bilo moguće proceniti i detektovati, primenom odgovarajućeg senzora, raspadljivost, tj. trenutak prolaska medijuma kroz ODF. Sakuda i saradnici (2010) su modifikovali konvencionalan uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta, tako što su umesto korpe za smeštanje tableta, na sam držač kačili filmove koji su u toku ispitivanja bili uranjani i izranjani iz medijuma. Sličan princip, uz simuliranje uticaja pritiska jezika, razvijen je od strane Preis i saradnika (2014b). Shematski prikaz uređaja dat je na Slici 1.4.



**Slika 1.4.** Sistem za procenu raspadljivosti oralno-dsiperzibilnih filmova (preuzeto i prilagođeno iz reference Preis i sar., 2014b)

Uređaj se sastoji iz hvataljke za koju je pričvršćen film za čiji donji deo je zakačena još jedna hvataljka koju čini mesingana pločica ukupne mase 3 g, što odgovara srednjoj sili od 0,03 N koju ispitanici postižu jezikom u toku procesa lizanja (Preis i sar., 2014b). Nosač filma je povezan sa dva mesingana provodnika koji su vezani na jedinicu za registrovanje otpora. Film se spušta do polovine u pogodan medijum zagrejan na temperaturu od  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Kvašenje i raspadanje filma praćeno je njegovim kidanjem, nakon čega mesingana pločica pada na dno suda zatvarajući kontakt između provodnika, što se registruje trajnom promenom otpora. Vreme do ponovnog uspostavljanja stabilnog otpora se meri i odgovara vremenu raspadanja ispitivanih filmova (Preis i sar., 2014b). Kako bi se omogućila primena standardizovanih uslova za sprovođenje ispitivanja, Preis i saradnici (2014b) su modifikovali nosač filma, tako da može da se smesti u konvencionalnu aparaturu za ispitivanje raspadljivosti tableta, obezbeđujući istovremeno ispitivanje šest uzoraka. Speer i saradnici (2018) su poredili četiri različita *in vitro* testa za procenu raspadljivosti oralno-disperzibilnih filmova sa HPMC (metoda u Petri šolji, *slide frame method*, *slide frame and ball method* i ispitivanje u konvencionalnoj aparaturi uz dodatak nosača za film i odgovarajućeg tega). Nakon sprovedene analize zaključili su da su metode koje su uzimale u obzir pritisak jezika pokazale veću pouzdanost i robusnost, u odnosu na ostale metode i da se mogu smatrati primenljivim tokom istraživanja i razvoja formulacije, kao i pri proceni kvaliteta finalnog proizvoda (Speer i sar., 2018).

Primenljivost predloženih metoda potvrđena je poređenjem sa *in vivo* određenim vrednostima za raspadljivost oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova (Abdelbary i sar., 2005; Brniak i sar., 2013; Dor i Fix, 2000; Douroumis i sar., 2011; Narazaki i sar., 2004). Brniak i saradnici (2015b) su rezultate devet različitih *in vitro* pristupa proceni raspadljivosti ODT poredili sa *in vivo* određenim vremenima raspadanja tableta i uočili da se za većinu primenjenih metoda, uključujući i primenu standardnog farmakopejskog testa, postiže visok stepen linearne korelacije ( $r > 0,89$ ), s tim da je nešto bolja korelacija uspostavljena primenom *in vitro* metoda u kojima se simulira ograničena zapremina medijuma i uticaj pritiska jezika. Narazaki (2004) i Hoashi (2013) sa saradnicima su takođe uočili da raspadljivost preparata zavisi od primenjenog mehaničkog stresa. Douroumis i saradnici (2011) su pokazali da su vrednosti raspadljivosti dobijene primenom farmakopejske metode ili analizatora teksture uporedive sa *in vivo* određenim vremenima raspadanja ODT, što ukazuje na mogućnost primene standardne aparature za procenu raspadljivosti.

#### **1.4.4. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova**

U okviru *FDA* baze podataka<sup>4</sup> mogu se naći preporučeni uslovi za ispitivanje brzine rastvaranja različitih lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa trenutnim ili produženim oslobađanjem. Brzo raspadanje generalno utiče na brže oslobađanje lekovite supstance iz preparata, zbog čega se preporučuje učestalo uzorkovanje (na 3 do 5 min) i rana kvantifikacija rastvorene lekovite supstance (prvo uzorkovanje nakon 2, 3 minuta) (EMA, 2010). Brzina oslobađanja se, u zavisnosti od karakteristika lekovite supstance, prati u toku 15 do 60 min (*FDA*, baza podataka). Izbor vrste i zapremine medijuma prevashodno zavisi od karakteristika ispitivanog preparata i same lekovite supstance. U Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur. 10.0, 2019) je kao medijum za ispitivanje brzine oslobađanja lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih tableta preporučena prečišćena voda.

---

<sup>4</sup>[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp\\_getallData.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm)

Za procenu brzine rastvaranja lekovite supstance iz ODT najčešće se primenjuje aparatura sa lopaticom, pri brzini obrtanja od 50-75 rpm, u zavisnosti od toga da li se uočava nakupljanje praškana dnu posude (Klancke, 2003; Kraemer i sar., 2012). Upotreba aparature sa korpicom se ne preporučuje zbog toga što se pri malim brzinama ne postiže homogeno mešanje u svim delovima posude, a čvrsti segmenti tableta mogu ostati zaglavljani u gornjem delu korpice, što može dovesti do nepouzdanih rezultata (Klancke, 2003).

Pregledom literature je uočeno da se obično za ispitivanje brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz ODF koriste ili aparatura sa lopaticom pri 50-100 rpm (Garsuch i Breitreutz, 2009; Mashru i sar., 2005; Pimparade i sar., 2017) ili aparatura sa korpicom (Low i sar., 2013). Osnovni problem se ogleda u tome što su ODF sklone flotiranju. Kako bi se sprečilo da se preparat zalepi za lopaticu/korpicu obično se koriste ili žičani nosači za filmove (engl. *sinker*) (Mashru i sar., 2005) ili staklene ploče na koje se filmovi fiksiraju (Preis i sar., 2014c). Nedavno je razvijen alternativni test za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz ODF, tzv. *Punch and Filter* test, koji podrazumeva primenu konvencionalne aparature (aparatura sa lopaticom) uz određene modifikacije (Krampe i sar., 2016b). Najznačajnija izmena se sastoji u tome da se rastvaranje i uzorkovanje ne vrše u istom delu posude. Na površinu medijuma se stavlja ram od nerđajućeg čelika u koji se smešta filter na koji se postavlja ODF. Na ODF se naslanja klip kako bi se simulirao pritisak jezika pri primeni preparata u usnoj duplji. Svakih 30 s klip se povlači naviše kako bi se na površinu filma nanelo 0,25 ml medijuma iz posude (simuliranje protoka salive). Pritisak klipa, kao i simuliranje protoka salive su pokazali značajan uticaj na profil brzine rastvaranja ketoprofena (ubrzali su njegovo oslobađanje) u poređenju sa ispitivanjem bez primene ovih faktora. Međutim, neophodno je, sprovođenjem *in vivo* studija, proceniti da li razvijena metoda može da simulira *in vivo* profile oslobađanja lekovite supstance. Sievens-Figueroa i saradnici (2012) su ispitivali mogućnost primene protočne ćelije za procenu brzine rastvaranja mikronizirane supstance iz ODF, u poređenju sa lekovitom supstancom submikronske veličine čestica i pokazali da na sprovođenje ispitivanja u velikoj meri utiče način pozicioniranja filma u ćeliji, kao i brzina protoka medijuma. Ipak, predložena metoda je, za razliku od testa sprovedenog u aparaturi sa korpicom, pokazala evidentnu razliku među ispitivanim preparatima (Sievens-Figueroa i sar., 2012). Sa ciljem smanjenja uočene varijabilnosti rezultata prethodno opisane metode, Speer i saradnici (2019a) su razvili 3D odštampan nosač za film koji obezbeđuje fiksnu poziciju filma tokom sprovođenja ispitivanja. Isti istraživači su izvršili uporednu analizu ispitivanja oslobađanja lekovite supstance iz ODF sa HPMC sa trenutnim, modifikovanim oslobađanjem ili iz dvoslojnih uzoraka, primenom četiri različite metode, uključujući aparaturu sa korpicom; aparaturu sa lopaticom i staklenim diskom; protočnu ćeliju uz dodatak nosača za film i *Punch and Filter* metodu sa ciljem procene njihovog diskriminatornog potencijala (Speer i sar., 2019b). Speer i saradnici (2019b) su uočili da nisu sve metode odgovarajuće za različite vrste oralno-disperzibilnih filmova. Modifikovana metoda u aparaturi sa lopaticom i ispitivanje u protočnoj ćeliji pokazalo je veću diskriminatornu moć u poređenju sa ispitivanjem u aparaturi sa korpicom ili primenom *Punch and Filter* testa, u pogledu uzoraka sa trenutnim oslobađanjem u odnosu na dvoslojne filmove sa jednim slojem nerastvornog polimera. Pokazano je da se primenom aparature tipa protočne ćelije može vrlo jednostavno uočiti razlika u brzini oslobađanja lekovitih supstanci iz različitih vrsta ODF, što uz mogućnost podešavanja zapremine, vrste i brzine protoka medijuma čini ovu metodu najkorisnijom u fazi istraživanja i razvoja, dok se primena aparature tipa korpice i aparature tipa lopatice uz dodatak staklenog diska kao nosača filmova može smatrati opravdanom jedino sa aspekta procene uniformnosti serija leka i procene stabilnosti preparata (Speer i sar., 2019b).

## 1.5. Maskiranje ukusa lekovite supstance

Ukus preparata u značajnoj meri utiče na stepen komplijanse, zbog čega je od ogromne važnosti, posebno u slučaju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, primeniti adekvatan pristup za suprimiranje neprijatnog ukusa inkorporirane lekovite supstance.

### 1.5.1. Pristupi maskiranju ukusa lekovitih supstanci

Razlikuju se tri osnovna pristupa maskiranju ukusa lekovite supstance: (i) senzorni (gustatorni) pristup; (ii) fizički pristup; i (iii) hemijski pristup (Nakano i sar., 2013).

Senzorni pristup podrazumeva dodatak zaslađivača ili aroma, sa ciljem kompetitivne inhibicije vezivanja lekovitih supstanci za receptore na gustatornim kvržicama (Bandari i sar., 2008; Nakano i sar., 2013; Sohi i sar., 2004). Najčešće korišćen ekscipijens pri formulaciji oralno-disperzibilnih tableta, koji pored uloge punioca može da se koristi i sa ciljem maskiranja ukusa, je manitol, šećerni alkohol, koji se veoma brzo rastvara u ustima, ostavljajući prijatan ukus sa hladećim efektom (Bandari i sar., 2008). Često se maskiranje ukusa može postići dodavanjem aspartama (Nakano i sar., 2013; Sugiura i sar., 2012) i limunske kiseline (Guhmann i sar., 2015) u kombinaciji sa različitim aromama (jagoda, narandža, menta, pepermint) (Albertini i sar., 2004; Cilurzo i sar., 2010; Sheshala i sar., 2011; Sugiura i sar., 2012), ali treba imati u vidu da se pojedini zaslađivači dovode u vezu sa pojavom karijesa, reakcijama hiperosetljivosti, alergijama i pojavom toksičnosti, zbog čega treba smanjiti njihov udeo, posebno u preparatima koji su namenjeni deci (Gittings i sar., 2014). Međutim, ovakav pristup maskiranju ukusa se pokazao neadekvatnim u slučaju izuzetno gorkih i visoko rastvorljivih supstanci (Sohi i sar., 2004).

Fizički pristup maskiranju ukusa podrazumeva ili direktno oblaganje lekovite supstance ili oblaganje prethodno izrađenih granula, a sa ciljem sprečavanja rastvaranja i vezivanja lekovite supstance za receptore na gustatornim kvržicama (Nakano i sar., 2013; Sohi i sar., 2004). Najčešće se primenjuju polimeri koji pokazuju pH zavisnu rastvorljivost, tj. nerastvorni su u usnoj duplji, dok se sa promenom pH vrednosti duž GIT-a, njihova rastvorljivost povećava (Nakano i sar., 2013). Etilceluloza, derivat celuloze ograničene rastvorljivosti u vodi, se može primeniti u istu svrhu (Sugiura i sar., 2012). Maskiranje ukusa se može izvesti sušenjem raspršivanjem disperzije polimera i lekovite supstance (Yan i sar., 2010), primenom metode evaporacije rastvarača (Shah i sar., 2012), ko-ekstruzijom (Haware i sar., 2008; Ishikawa i sar., 1999; Kulkarni i sar., 2012) ili različitim metodama granulacije (Albertini i sar., 2004; Douroumis i sar., 2011; Sugiura i sar., 2012). Molekulska masa polimera, debljina obloge i sastav jezgra koje se oblaže, u velikoj meri mogu uticati na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz preparata i samim tim na njen farmakokinetički profil (Gittings i sar., 2014). Pregledom literature uočeno je da se granulacijom praćenom oblaganjem dobijaju, u najvećoj meri, čestice krupnije od 350  $\mu\text{m}$ , za koje je pokazano da dovode do neprijatne senzacije u ustima, koja može narušiti komplijansu pacijenta (Douroumis i sar., 2011). Guhmann i saradnici (2015) su ispitivali efikasnost direktnog oblaganja čestica sa ciljem maskiranja njihovog neprijatnog ukusa i pokazali su, da je u slučaju diklofenaka, lekovite supstance niske rastvorljivosti, moguće predloženim pristupom postići adekvatno suprimiranje gorčine.

Maskiranje ukusa hemijskim pristupom podrazumeva građenje kompleksa lekovite supstance sa jonoizmenjivačkim smolama (Kim i sar., 2013; Samprasit i sar., 2015b),



formiranje inkluzionih kompleksa (Mady i sar., 2010; Samprasit i sar., 2015a; Samprasit i sar., 2015b) i izradu čvrstih disperzija (Tan i sar., 2013; Yehia i sar., 2015), kao i prevođenje supstance u nerastvorljiv oblik (Ogata i sar., 2012). Ovim pristupom se teži, kao i prethodnim, smanjenju količine supstance koja će biti dostupna za interakciju sa gustatornim receptorima.

S obzirom da hemijski i fizički pristupi maskiranju ukusa gorkih lekovitih supstanci sprečavaju ili usporavaju rastvaranje lekovite supstance u usnoj duplji, potrebno je potvrditi odsustvo njihovog uticaja na uspostavljanje adekvatne bioraspoloživosti, kako bi se postigao optimalan terapijski efekat (Gittings i sar., 2014). Teži se postizanju odgovarajućeg balansa između efikasnog maskiranja ukusa lekovite supstance i njenog brzog i potpunog rastvaranja.

### **1.5.2. Metode za procenu efikasnosti maskiranja ukusa lekovitih supstanci**

Iako su opisane brojne metode za maskiranje gorkog ukusa lekovitih supstanci, poteškoće nastaju pri proceni efikasnosti primenjenog pristupa, s obzirom na nedostatak standardizovanih procedura.

Uobičajen način za procenu efikasnosti maskiranja ukusa je *in vivo* studija na panelu ispitanika. Međutim, na senzaciju ukusa ispitanika u velikoj meri utiču uzrast i navike u ishrani (Breitkreutz i Boos, 2007). Imajući u vidu varijabilnost koja se uočava *in vivo*, kao i vreme trajanja i cenu sprovođenja *in vivo* studija, akcenat se stavlja na procenu efikasnosti maskiranja ukusa primenom odgovarajućih *in vitro* tehnika, kao što su ispitivanje količine rastvorene lekovite supstance iz preparata (najčešće UV spektrofotometrijskom metodom) i primena uređaja tipa elektronskog jezika (engl. *electronic tongue*) (Pein i sar., 2014). Ove metode su bezbedne, selektivnije i osjetljivije, u odnosu na *in vivo* pristup. Odgovarajućim analitičkim metodama se mogu detektovati minorne razlike u sastavu formulacija, dok se *in vivo* pristupom to ne može ostvariti (Eckert i sar., 2013). Međutim, ove tehnike najčešće ne odgovaraju realnim uslovima u usnoj duplji u pogledu volumena salive i vremena zadržavanja leka, zbog čega je konstantno potrebno raditi na njihovom unapređenju (Pein i sar., 2014). Za razliku od primene metode ispitivanja količine rastvorene lekovite supstance, uređaj tipa elektronskog jezika može da posluži za analizu kompleksnih smeša ekscipijenasa i lekovitih supstanci, međutim, potrebno je da uzorci za analizu budu u obliku rastvora, kako bi se sprečilo oštećenje lipidne membrane senzora i poželjno je da lekovita supstanca bude u jonizovanom obliku, kako bi se uspostavila veza između različitih koncentracija lekovite supstance i odgovara senzora, što predstavlja ograničenje za oralno-disperzibilne farmaceutske oblike pripremljene sa slabim elektrolitima (Pein i sar., 2014; Woertz i sar., 2010; Woertz i sar., 2011).

#### **1.5.2.1. In vivo metode**

Obično se procena efikasnosti maskiranja ukusa *in vivo* sprovodi u grupi od 4 do 30 zdravih, odraslih ispitanika oba pola, raspona godina od 18 do 29, nepušača, kako bi se na što manju meru svele međusobne razlike. Da bi se obezbedila pouzdanost dobijenih rezultata, neophodno je odrediti granicu gorčine lekovite supstance, kao i sprovesti odgovarajući odabir i obuku ispitanika (Pein i sar., 2014). Kao granica gorčine lekovite supstance uzima se vrednost one koncentracije lekovite supstance koja je pokazala minimalnu gorčinu bar kod jednog od ispitanika (Bora i sar., 2008), ili njena srednja vrednost, ako su se te koncentracije razlikovale od ispitanika do ispitanika (Albertini i sar., 2004), ili umesto srednje vrednosti, opseg koncentracija (Yan i sar., 2010). Granica gorčine određene lekovite supstance, predstavlja izuzetno bitan parametar na osnovu kojeg se rezultati *in vivo* studije mogu dovesti u vezu sa rezultatima *in vitro* ispitivanja efikasnosti primenjenog postupka maskiranja gorkog

ukusa (Bora i sar., 2008; Tokuyama i sar., 2009). Sa ciljem minimiziranja interindividualnih razlika, pojedini autori su procenjivali osetljivost ukusa ispitanika dajući im rastvore vinske kiseline (kiseo ukus), saharoze (sladak ukus), natrijum-hlorida (slan ukus) i hinin-hidrohlorida (gorak ukus) u različitim koncentracijama (Amelian i sar., 2017). U poslednje vreme, kao alternativa skupom i zahtevnom ispitivanju sa ljudima, ukus preparata se procenjuje i testom na miševima ili pacovima (engl. *brief-access taste aversion test – BATA*), s obzirom da je pokazana visoka korelacija među dobijenim rezultatima (Soto i sar., 2016). Uzorci u obliku rastvora se prezentuju eksperimentalnim životinjama u posudicama i broj lizanja, koji se prati elektronski pomoću odgovarajućeg uređaja, obrnuto je proporcionalan odbojnosti uzorka (Pimparade i sar., 2017).

Pri razvoju *in vivo* metode za procenu efikasnosti maskiranja ukusa potrebno je razmotriti mnogo različitih faktora koji uključuju: odabir panela ispitanika; obuku ispitanika; način određivanja granice gorčine lekovite supstance; način primene preparata; vremenski trenutak za procenu ukusa; kao i metodu kojom se ukus procenjuje, što uz veliku inter- i intraindividualnu varijabilnost dodatno otežava i usložnjava procenu ukusa.

#### 1.5.2.2. *In vitro* metode

Uzimajući u obzir da je za neprijatan ukus preparata odgovorna rastvorena lekovita supstanca koja interaguje sa gustatornim kvržicama na jeziku, suprimiranje ukusa se može postići smanjenjem obima rastvaranja supstance u usnoj duplji, tako da se efikasnost maskiranja ukusa može pratiti procenom uticaja na brzinu rastvaranja supstance iz preparata. Ova metoda se može primeniti u slučaju kada samo jedna supstanca doprinosi neprijatnom ukusu formulacije (Pein i sar., 2014). S obzirom na kratko zadržavanje preparata u usnoj duplji, najbolje je primeniti *in-line* (*in-situ*) merenje koncentracije rastvorene lekovite supstance primenom UV optičke sonde, kako bi se pouzdano procenilo i ispratilo njeno rastvaranje u ranim vremenskim tačkama (Pein i sar., 2014).

U literaturi se uočava nekonzistentnost u načinima ispitivanja rastvaranja lekovite supstance sa aspekta procene uspešnosti maskiranja ukusa u pogledu: aparature za sprovođenje ispitivanja (od čaša različitih zapremina koje se smeštaju na laboratorijski šejker, do primene oficinalne aparature tipa rotirajuće lopatice ili korpice); odabira zapremine i vrste medijuma (10-900 ml fosfatnog pufera, prečišćene vode ili veštačke salive) i vremenskog trenutka za procenu uspešnosti primenjenog pristupa maskiranju ukusa (od nekoliko sekundi, pa do 2-5 minuta) (Albertini i sar., 2004; Bora i sar., 2008; Cantor i sar., 2015; Pein i sar., 2014; Pimparade i sar., 2015; Tokuyama i sar., 2009; Yan i sar., 2010). S obzirom da se za ispitivanje koriste različite zapremine medijuma, moguće je da u slučaju velikih zapremina dobijena kinetika ne odgovara realnim *in vivo* uslovima, odnosno, da se u slučaju malih zapremina, ne uspostave *sink* uslovi. Međutim, najveći izazov predstavlja tumačenje i procena rezultata. Najčešće se poredi koncentracija rastvorene lekovite supstance iz formulacije u kojoj je maskiran ukus, sa koncentracijom lekovite supstance oslobođene iz formulacije u kojoj ukus nije maskiran. Iako je definisano da se maskiranje neprijatnog ukusa lekovite supstance može smatrati zadovoljavajućim ako se u toku prvih 5 minuta trajanja testa oslobodi manje od 10% lekovite supstance u odnosu na nominalan sadržaj, intenzitet gorčine lekovite supstance u velikoj meri utiče na ovaj kriterijum (Siewert i sar., 2003). Pouzdanije je poređenje koncentracije rastvorene lekovite supstance *in vitro* sa *in vivo* određenom vrednošću za gorčinu te lekovite supstance. Ako je nakon određenog vremena (5-10 min) ta koncentracija manja od definisane vrednosti gorčine supstance, smatra se da je maskiranje ukusa bilo efikasno (Pein i sar., 2014). Drugi pristup se zasniva na proceni postojanja tzv. *lag* vremena od 10 s, prilikom ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata sa

maskiranim ukusom supstance, u poređenju sa preparatom u kojem ukus nije maskiran, praćenog usporenim oslobađanjem lekovite supstance (Guffon i sar., 2012).

#### 1.5.2.3. *In vitro-in vivo* korelacija

Pregledom literature može se uočiti da su pojedini autori sa visokom pouzdanošću uspeli da uspostave korelaciju između *in vitro* rezultata procene efikasnosti maskiranja ukusa i *in vivo* vrednosti određenih na panelu ispitanika, dovodeći u vezu količinu rastvorene lekovite supstance iz formulacije sa *in vivo* određenom granicom za gorčinu (Bora i sar., 2008); ili očitane vrednosti senzora za gorčinu (Harada i sar., 2010); ili *Euclidean*-ova udaljenost (Tokuyama i sar., 2009) sa stepenom gorčine ispitivanog preparata procenjenom na panelu ispitanika. Da bi se analitičke metode dovele u vezu sa *in vivo* određenom granicom gorčine lekovite supstance, neophodno je dokazati da je limit kvantifikacije analitičke metode niži od *in vivo* određene granice za gorčinu za datu lekovitu supstancu (Pein i sar., 2014).

## 1.6. Biofarmaceutska karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova

Biofarmaceutska karakterizacija preparata podrazumeva sprovođenje odgovarajućih *in vitro*, *in vivo* i *in silico* eksperimenata sa ciljem procene brzine i obima apsorpcije leka. Iz regulatornog aspekta, najznačajniji biofarmaceutski parametar predstavlja bioekvivalencija preparata. Bioekvivalencija se definiše kao odsustvo značajne razlike u brzini i stepenu (bioraspoloživosti) u kom lekovite supstance iz farmaceutskih ekvivalenata ili farmaceutskih alternativa postaju dostupne na mestu delovanja, kada se primene u istoj dozi i pod sličnim uslovima u okviru odgovarajuće dizajnirane studije (FDA, 2003). Regulatorna tela navode opšte zahteve koji treba da se poštuju prilikom sprovođenja studija bioekvivalencije farmaceutskih preparata sa trenutnim oslobađanjem namenjenih peroralnoj primeni (EMA, 2010; FDA, 2003). S obzirom da se oralno-disperzibilni farmaceutski oblici primenjuju intraoralno nameće se zahtev za razvojem specifičnih smernica. U važećem vodiču za procenu bioekvivalencije preparata navedene su opšte smernice koje se tiču oralno-disperzibilnih tableta (EMA, 2010). Navodi se i da se zahtevi koji se odnose na sprovođenje studija bioekvivalencije ODT mogu primeniti i u slučaju ODF (EMA, 2010). Osnovni problem se ogleda u tome što, nakon raspadanja oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika u usnoj duplji, može doći do oslobađanja i rastvaranja lekovite supstance i njenog apsorbovanja kroz oralnu sluzokožu. Međutim, uzimajući u obzir kratko vreme zadržavanja oralno-disperzibilnih preparata u usnoj duplji, malo je verovatno da će dispergovanje preparata biti praćeno obimnim rastvaranjem i apsorpcijom lekovite supstance, tj. značajnim uticajem na biološku raspoloživost. Očekuje se da će najveći deo doze biti progutan, zbog čega se smatra da će uspostavljen farmakokinetički profil lekovite supstance biti uporediv sa oralnom primenom suspenzije, odnosno konvencionalnih tableta sa trenutnim oslobađanjem, uz moguće neznatno odlaganje dostizanja maksimalne koncentracije leka u plazmi zbog produženog transporta od usne duplje do želuca i primene preparata bez tečnosti (Kim i sar., 2014; Nishimura i sar., 2009). S obzirom da se oralno-disperzibilni farmaceutski oblici prevashodno razvijaju sa ciljem olakšane primene, u slučaju razvoja generičkog preparata za koji nije dostupan odgovarajući referentni, oralno-disperzibilni preparat, sa stanovišta regulatornih tela je značajno dokazati bioekvivalentnost sa referentnim preparatom tipa konvencionalnih tableta.

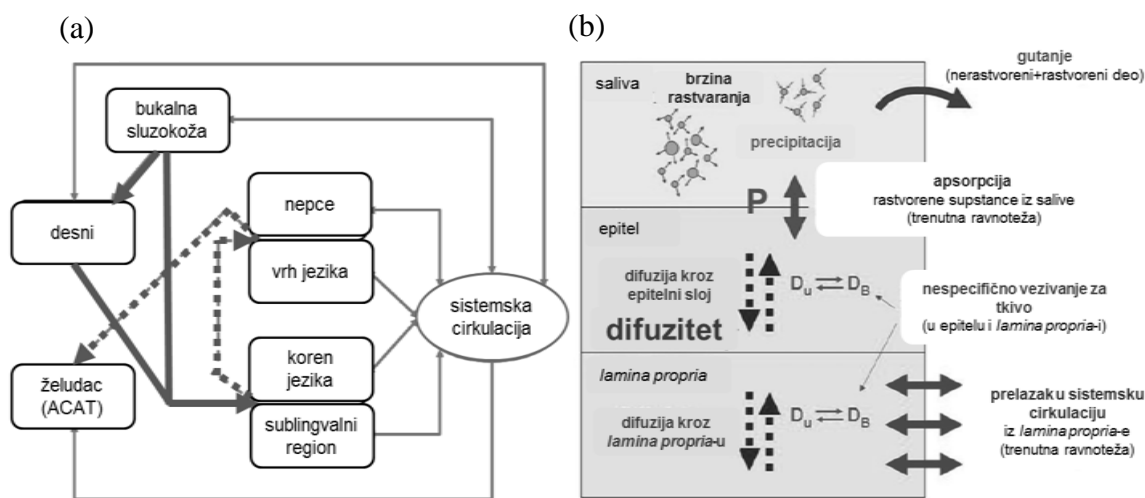
### **1.6.1. In vivo studije bioekvivalencije**

Specifičnosti dizajna *in vivo* studije bioekvivalencije u slučaju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika se ogleda, u najvećoj meri, u načinu primene preparata. U slučaju da oralno-disperzibilni preparat predstavlja unapređenu formulaciju postojećeg konvencionalnog preparata, biološka raspoloživost lekovite supstance se procenjuje nakon primene test preparata sa vodom ili bez nje, u poređenju sa biološkom raspoloživošću referentnog preparata primenjenog na uobičajeni način, uz odgovarajuću zapreminu vode. U slučaju dokazivanja bioekvivalencije između oralno-disperzibilnog preparata primenjenog bez vode i referentnog preparata primenjenog sa vodom, bioekvivalenciju između oralno-disperzibilnog leka primenjenog sa vodom i referentnog preparata nije potrebno posebno potvrđivati, već se ona, na osnovu prethodno pokazanog, može pretpostaviti. Ako se kao referentni preparat koristi oralno-disperzibilni farmaceutski oblik, i test i referentni preparat se primenjuju bez uzimanja tečnosti, u skladu sa nameranim načinom primene (EMA, 2010). U studijama u kojim se oralno-disperzibilni preparat primenjuje bez vode, potrebno je, neposredno pre stavljanja preparata na jezik, progutati 20 ml vode. U slučaju kada se test ili referentni preparat primenjuje uz tečnost, definisana zapremina iznosi minimalno 150 ml (EMA, 2010), odnosno 240 ml (FDA, 2003). Unos tečnosti se ograničava na najkasnije 1 h pre, odnosno, najranije 1 h nakon primene preparata (EMA, 2010; FDA, 2003). Pregledom literature uočeno je da se obično kao referentni preparati koriste tablete sa trenutnim oslobađanjem (Damle i sar., 2014; Mascoli i sar., 2013; Roh i sar., 2013; Radicioni i sar., 2013; Radicioni i sar., 2017) ili tvrde želatinske kapsule (Mascoli i sar., 2013), dok se za procenu bioekvivalencije oralno-disperzibilnih filmova najčešće koriste oralno-disperzibilne tablete (Canovas i sar., 2012; Dadey, 2015). S obzirom da se oralno-disperzibilni farmaceutski oblici mogu formulirati i u obliku preparata sa modifikovanim oslobađanjem, regulatorna tela propisuju da se u tom slučaju *in vivo* studije bioekvivalencije razvijaju specifično za svaki preparat uzimajući u obzir karakteristike lekovite supstance, način primene preparata, vrstu terapijskog sistema i terapijsku indikaciju (EMA, 2014). Kao referentni preparat se obično koristi lek sa istom lekovitom supstancom sa modifikovanim oslobađanjem. Cilj je da preparat sa modifikovanim oslobađanjem pokaže isti obim izloženosti organizma leku, kao i referentni preparat. Pregledom literature uočava se da su pojedini autori u slučaju oralno-disperzibilnog preparata sa modifikovanim oslobađanjem kao referentni preparat koristili tabletu/tvrdu želatinsku kapsulu sa istim načinom oslobađanja lekovite supstance (Childress i sar., 2018).

### **1.6.2. Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli**

*In silico* fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli predstavljaju matematičke modele razvijene sa ciljem da se na osnovu teorijskih saznanja i eksperimentalnih *in vitro* rezultata predvidi/simulira apsorpcija leka *in vivo*. Ovakva vrsta modelovanja, prevashodno, omogućava identifikaciju kritičnih parametara koji utiču na obim i brzinu apsorpcije lekovitih supstanci i olakšava definisanje biorelevantnih kriterijuma za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz različitih farmaceutskih preparata (Sjögren i sar., 2016; Zhang i sar., 2011). U okviru *GastroPlus*<sup>TM</sup> programskog paketa razvijen je novi prostorni model apsorpcije i tranzita kroz usnu duplju (engl. *Oral Cavity Compartmental Absorption and Transit – OCCAT*<sup>TM</sup>) model koji omogućava simulaciju apsorpcije lekovite supstance preko sluzokože usne duplje, nakon intraoralne primene farmaceutskih preparata (Xia i sar., 2015; Yang i sar., 2016). *OCCAT*<sup>TM</sup> model povezan je sa unapređenim dinamičkim prostornim modelom apsorpcije i tranzita (engl. *Advanced Compartmental Absorption and Transit – ACAT*<sup>TM</sup>), čime se omogućava i predviđanje apsorpcije dela primenjene doze koji se proguta. Prema *OCCAT*<sup>TM</sup> modelu, usna duplja je podeljena na šest regiona: bukalna

sluzokoža, desni, nepce, vrh jezika, koren jezika i dno usne duplje (sublingvalni region). Svaki region se sastoji iz dva dela: epitela i *lamina propria*, koji su podeljeni na šest slojeva kako bi se što bolje simulirali fiziološki uslovi i način apsorpcije lekovite supstance uočen u *in vitro* studijama. Model uzima u obzir rastvaranje/precipitaciju lekovite supstance u salivi, difuziju kroz oralnu mukožu i prelazak lekovite supstance iz individualnih regiona (kroz koje se prenosi perfuzijom) u sistemska cirkulaciju, nespecifično vezivanje lekovite supstance za tkivo i gutanje neapsorbovanog dela lekovite supstance (rastvorenog ili nerastvorenog). Kinetika transfera lekovite supstance obuhvata: konstantnu preraspodelu lekovite supstance između salive i gornjih slojeva epitela (zavisi od particionog koeficijenta lekovite supstance); difuziju lekovite supstance kroz slojeve epitela i *lamina propria* (zavisi od difuziteta lekovite supstance) i apsorpciju lekovite supstance u sistemska cirkulaciju, na nivou *lamina propria* (zavisi od preraspodele između plazme i *lamina propria* i brzine protoka krvi kroz *lamina propria*) (Xia i sar., 2015). Struktura OCCAT™ modela prikazana je na Slici 1.5. Iako je navedeni model do sada korišćen samo za procenu intraoralne apsorpcije lekovite supstance iz sublingvalnih preparata, smatra se da se, uz odgovarajuće procene vremena zadržavanja preparata u usnoj duplji, kao i regiona usne duplje preko kojih se očekuje apsorpcija leka, može koristiti i za predviđanje/simuliranje rastvaranja i apsorpcije lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika. S obzirom da se oralno-disperzibilni preparati primenjuju na jezik gde, nakon raspadanja, u kontaktu sa malom količinom salive, dolazi do formiranja disperzije, apsorpcija lekovite supstance se može očekivati putem bukalne sluzokože, gornjeg nepca ili sa površine jezika. Permeabilnost oralne mukoze zavisi prevashodno od njene debljine i stepena keratinizacije i smanjuje se posmatrajući redom sublingvalni region, bukalnu sluzokožu i nepca (Madhav i sar., 2009).



**Slika 1.5.** Prikaz modela usne duplje (a) i procesa koji definišu transfer lekovite supstance između različitih tkiva/regiona u usnoj duplji (b) (preuzeto, uz saglasnost, iz Cvijić, 2015)

Apsorpcija lekovite supstance na nivou oralne mukoze zavisi prevashodno od njene rastvorljivosti i permeabilnosti, ali i od složene dvosmerne raspodele supstance između salive i okolnog tkiva, kao i od kinetike prelaska leka u sistemska cirkulaciju (Bartlett i Van der Voort, 2012). Lekovita supstanca za koju se može pretpostaviti visok obim intraoralne apsorpcije bi trebalo da se rastvara u salivi, ali da bude nejonizovana u opsegu pH 5,5-7,5, i da pokazuje odgovarajući odnos između hidrofilnih i lipofilnih karakteristika (Pein i sar., 2014; Reddy i sar., 2009; Smart, 2005). Na apsorpciju lekovite supstance utiče i njena koncentracija, veličina molekule, vreme zadržavanja u ustima, kao i primenjen farmaceutski oblik (Madhav i sar., 2009).



# **CILJ ISTRAŽIVANJA**





## 2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je ispitivanje i mehanističko razumevanje uticaja vrste i količine izabranih pomoćnih supstanci na farmaceutsko-tehnološke karakteristike oralno-disperzibilnih tableta i filmova sa trenutnim oslobađanjem koji sadrže visok udeo model lekovitih supstanci gorkog ukusa i različite rastvorljivosti, uz postizanje (i) kratkog vremena dezintegracije, (ii) visokog stepena mehaničke otpornosti i (iii) prihvatljivog ukusa leka.

Specifični ciljevi istraživanja obuhvataju:

- A. Ispitivanje uticaja faktora formulacije i procesa kompresije na karakteristike oralno-disperzibilnih tableta izrađenih sa komercijalno dostupnim, direktno-kompresibilnim koprocesovanim ekscipijensima (Pharmaburst<sup>®</sup> 500, Ludiflash<sup>®</sup>, Pardeck<sup>®</sup> ODT, Disintequik<sup>™</sup> ODT); *In vitro* i *in vivo* ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa lekovite supstance i uspostavljanje *in vitro* - *in vivo* korelacije;
- B. Ispitivanje uticaja faktora formulacije na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa hidroksipropilcelulozom i polivinilalkohol/polietilenglikol graft kopolimerom, uz dodatak različitih superdezintegratora (kros повідon, kroskarmeloza-natrijum, natrijum-skrobglikolat i kalcijum-silikat);
- C. Razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela za *in silico* predviđanje apsorpcije lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.

Kao model supstance u ovom istraživanju izabrane su kofein, paracetamol i ibuprofen, kao lekovite supstance gorkog ukusa koje se međusobno razlikuju u pogledu rastvorljivosti u vodi i veštačkoj salivi.



# **EKSPERIMENTALNI DEO**



## 3. Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih tableta

### 3.1. Materijali

Za izradu oralno-disperzibilnih tableta korišćeni su komercijalno dostupni koprocesovani ekscipijensi: *Disintequik*<sup>™</sup> ODT– D.ODT (Kerry, SAD), *Pharmaburst*<sup>®</sup> 500 – P.500 (SPI Pharma, SAD), *Parteck*<sup>®</sup> ODT– P.ODT (Merck, Nemačka) i *Ludiflash*<sup>®</sup> – LF (BASF, Nemačka), čiji je sastav naveden u Tabeli 1.2 (u okviru poglavlja 1.2.1). Natrijum-stearilfumarat (*Pruv*<sup>®</sup>, JRS Pharma, Nemačka) je korišćen kao lubrikans, dok je aroma maline (Firmenich, Švajcarska) korišćena kao korigens ukusa.

Kao model supstance izabrane su: kofein – KOF (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka), paracetamol – PAR (Acros Organics, Belgija) i ibuprofen – IBU (BASF, Nemačka).

Za pripremu disperzije za oblaganje kofeina i paracetamola, sa ciljem maskiranja neprijatnog ukusa, korišćeni su: dimetilaminoetil metakrilat kopolimer *Eudragit*<sup>®</sup> EPO (Evonik, Nemačka), natrijum-laurilsulfat (Ph.Eur), stearinska kiselina (Ph.Eur) i talk (Ph.Eur), redom, kao polimer za oblaganje, sredstvo za kvašenje, plastifikator i sredstvo za klizanje.

Za pripremu veštačke salive korišćeni su natrijum-hlorid, kalijum-dihidrogenfosfat, dinatrijum-hidrogenfosfat i hlorovodonična kiselina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka) u skladu sa navodima autora Peh i Wong (1999).

### 3.2. Metode

#### 3.2.1. Rastvorljivost izabranih lekovitih supstanci

Rastvorljivost izabranih lekovitih supstanci ispitana je u veštačkoj salivi i prečišćenoj vodi na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Lekovite supstance su dodate u višku u odgovarajući medijum i nakon 48 h mešanja u termostatanom vodenom kupatilu (*Grant LSB 18*, Grant Instruments, Engleska), uzorci su centrifugirani, profiltrirani kroz membranski filter veličine pora  $0,45 \mu\text{m}$  (Millipore, SAD), razblaženi i spektrofotometrijski analizirani na radnoj talasnoj dužini koja odgovara maksimumu apsorpcije (UV-Vis Spectrophotometer *Cary 50*, Varian, SAD). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) tri merenja.

#### 3.2.2. Oblaganje čestica izabranih lekovitih supstanci

Oblaganje čestica lekovite supstance disperzijom dimetilaminoetil metakrilat kopolimera *Eudragit*<sup>®</sup> EPO sprovedeno je u uređaju sa fluidizirajućim sistemom (Mycrolab, OYSTAR Hüttlin, Nemačka). Priprema disperzije za oblaganje je obuhvatila: (i) dispergovanje natrijum-laurilsulfata u 70% ukupne zapremine prečišćene vode zagrejane na  $50^\circ\text{C}$ , na magnetnoj mešalici u trajanju od 5 minuta; (ii) dodatak stearinske kiseline i *Eudragit*<sup>®</sup> EPO, uz mešanje u toku 60 minuta; i, (iii) dodatak disperzije talka u preostaloj zapremini vode, prethodno pripremljene na rotor-stator homogenizatoru (*IKA Ultra-TurraxVR T25 digital*, IKA VR -Werke GmbH, Nemačka). Sjedinjene disperzije su mešane, pomoću rotor-stator homogenizatora u trajanju od 15 minuta, uz postepeno smanjenje brzine mešanja (sa 10000 na 6000 obr/min). Kako bi se olakšalo formiranje koloidne disperzije i sprečila pojava pene tokom postupka izrade, disperzija je zagrevana na temperaturi od  $50^\circ\text{C}$ . Udeo čvrstih sastojaka u disperziji iznosio je 12% (m/m), s tim što je udeo *Eudragit*<sup>®</sup> EPO bio 30% (m/m) u odnosu na udeo lekovite supstance, dok su udeli natrijum-laurilsulfata, talka i stearinske kiseline bili, redom, 10, 15 i 10% (m/m) u odnosu na sadržaj polimera. Za

oblaganje je korišćena *top-spray* konfiguracija fluidizirajućeg sistema, primenom raspršivača promera 0,8 mm. Masa uzorka za oblaganje je iznosila 140 g. Filteri su protresani u smeru suprotnom od protoka vazduha u trajanju od 0,2 s, na svake 2 s tokom celog procesa oblaganja. Pre i za vreme samog procesa oblaganja, praćeni su i beleženi procesni parametri (Tabela 3.1).

**Tabela 3.1.** *Procesni parametri oblaganja lekovitih supstanci u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema*

Procesni parametri	
<b>1. Priprema komore</b>	Protok vazduha 25 m <sup>3</sup> /h; Temperatura ulaznog vazduha 60°C;
<b>2. Uvođenje praška</b>	Protok vazduha oko 20 m <sup>3</sup> /h; Temperatura ulaznog vazduha oko 45°C; Temperatura praška bila je oko 40°C;
<b>3. Uvođenje disperzije</b>	Protok vazduha 15-20 m <sup>3</sup> /h; Temperatura ulaznog vazduha 45°C; Mikroklimatski vazduh na pritisku od 0,5 bara; Vazduh za raspršivanje pod pritiskom od 0,8 bara; Brzina protoka disperzije iznosila je 2,2-4,3 g/min; Temperatura proizvoda bila je oko 40°C;
<b>4. Sušenje</b>	Vreme sušenja 20 minuta; Temperatura ulaznog vazduha podešena je na 35°C

### 3.2.3. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija ispitivanih praškova

#### *Količina inkorporirane lekovite supstance*

Kako bi se odredila količina lekovite supstance u obloženim uzorcima, 100 mg obloženih čestica dispergovano je u 100 ml 0,1 M hlorovodonične kiseline na laboratorijskom šejkeru (*KS 260 basic*, IKAVR - Werke GmbH, Nemačka) tokom 60 minuta, pri brzini mešanja od 400 obr/min. Disperzija je centrifugirana, profiltrirana kroz membranski filter veličine pora 0,45 μm), razblažena i UV spektrofotometrijski analizirana (UV-Vis Spectrophotometer *Cary 50*, Varian, SAD) na 245 nm, u slučaju paracetamola i 272 nm, u slučaju kofeina. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost (± SD) tri ponovljene analize.

#### *Sadržaj vlage*

Sadržaj vlage u uzorcima obloženih lekovitih supstanci analiziran je gravimetrijski, primenom halogenog analizatora vlage *Chyo IB-30* (Sun Scientific Co Ltd, Japan).

#### *Gustina praškova*

Stvarna gustina ( $\rho_t$ ) koprocesovanih ekscipijenasa i lekovitih supstanci analizirana je primenom helijumskog piknometra (*Accupyc 1330*, Microneritics, SAD) na  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Merenja stvarne zapremine su sprovedena tri puta za svaki uzorak i rezultati su prikazani kao srednja vrednost (± SD).

Nasipna ( $\rho_{bulk}$ ) i tapkana ( $\rho_{tapped}$ ) gustina odabranih uzoraka analizirana je tri puta uzastopno u skladu sa navodima Evropske farmakopeje<sup>5</sup> (Ph. Eur. 10.0, 2019) primenom

<sup>5</sup><2.9.15>Apparent volume

graduisanog cilindra zapremine 100 ml i volumetra (*StaV 2003*, J. Engelsmann AG, Nemačka). *Hausner*-ov odnos i *Carr*-ov indeks (%) izračunati su na osnovu jednačina 3.1 i 3.2, redom:

$$\text{Hausner – ov odnos} = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \quad \text{jednačina 3.1}$$

$$\text{Carr – ov indeks} = 100 \times \left( \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \right) \quad \text{jednačina 3.2}$$

### *Protočnost praškova*

Protočnost koprocesovanih ekscipijenasa, obloženih i neobloženih lekovitih supstanci ispitana je na uređaju za ispitivanje protočnosti (*Erweka GDT*, Erweka, Nemačka) merenjem vremena za koje određena količina praška prođe kroz otvor definisanog promera. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) tri uzastopna merenja.

### *Morfologija površine čestica*

Oblik i morfologija površine čestica koprocesovanih ekscipijenasa i obloženih i neobloženih lekovitih supstanci ispitani su primenom skenirajuće elektronske mikroskopije na uređaju *Phenom G2 Pro* (Phenom-World BV, Holandija). Uzorci su fiksirani na nosač pomoću dvostruko lepljive adhezivne trake i fotomikrografije su snimane pri uvećanjima od 680-1150 x. Analiziran je i poprečni presek obloženih čestica kako bi se procenio integritet polimerne obloge.

### *Veličina i raspodela veličine čestica*

Veličina i raspodela veličine čestica koprocesovanih ekscipijenasa analizirane su primenom dinamičkog analizatora slike *CamsizerXT* (Retsch Technology GmbH, Nemačka), pomoću *x-jet* modula, pri pritisku dispergovanja od 100 kPa. Za analizu dijametra čestica korišćen je  $X_{\text{cmin}}$  dijametar, koji odgovara najmanjoj dimenziji čestice nepravilnog oblika. Zapreminski srednji dijametar  $D(v, 0,5)$  i *SPAN* vrednost korišćeni su za procenu veličine čestice i širine raspodele veličine čestica. *SPAN* vrednost je definisana kao količnik razlike veličina čestica koje odgovaraju  $D(v, 0,75)$  i  $D(v, 0,25)$  i zapreminskog srednjeg dijametra. Svaki uzorak je analiziran tri puta.

Raspodela veličine čestica obloženih lekovitih supstanci (uzorak od 100 g) ispitana je sitanom analizom na vibracionom situ *Erweka AR400* (Erweka, Nemačka) sa pet standardnih sita veličine otvora od 63 do 355  $\mu\text{m}$ .

### **3.2.4. Dinamička analiza kompakcije**

Stacionarna, uniaksijalna *Gamlen* tablet mašina (*Gamlen tablet press - GTP, series D*, Gamlen Tableting Ltd, Engleska), simulator kompakcije, korišćena je za dinamičku analizu kompakcije koprocesovanih ekscipijenasa i odabranih lekovitih supstanci. Komprimati mase 100 mg su pripremljeni jednostranom kompresijom, primenom sedam različitih opterećenja u rasponu 200-500 kg (odgovaraju pritiscima kompresije 69,43-173,57 MPa) primenom klipa prečnika 6 mm, ravne površine, pri brzini kompresije od 10 mm/min. Kako bi se procenio uticaj natrijum-stearilfumarata na sposobnost kompakcije ispitivanih materijala, pripremljeni su i komprimati sa 0,5% lubrikansa pod istim uslovima. Prateći softver obezbedio je kompletno praćenje pozicije gornjeg klipa i generisane sile tokom vremena, na osnovu čega su konstruisane krive odnosa sila-pomeraj. Za svaki uzorak preračunati su rad koji se troši prilikom faze kompresije, elastična *in-die* (jednačina 1.4) i *out-of-die* relaksacija i naponi u

fazi odvajanja (jednačina 1.5) i izbacivanja (jednačina 1.6). Uređaj za ispitivanje otpornosti na lomljenje korišćen je za procenu dijametra i otpornosti na lomljenje pripremljenih komprimata (*Erweka TBH 125D*, Erweka, Nemačka). Na osnovu preračunatih vrednosti za relativnu gustinu (jednačina 1.1) i zateznu čvrstinu komprimata (jednačina 1.2), kao i primenjenog pritiska kompresije, konstruisani su odgovarajući profili kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti ispitivanih materijala. Jednačine 1.1 – 1.6 navedene su u opštem delu.

Kako bi se procenio uticaj procesnih parametara, kao što su brzina (10, odnosno 100 mm/min) i pritisak kompresije (69,43; 121,50 i 173,57 MPa) na tabletna svojstva oralno-disperzibilnih tableta izrađenih sa odabranim koprocesovanim ekscipijensima i visokim udelom aktivne supstance, primenjena je dinamička analiza kompakcije (alat prečnika 6 mm i masa uzoraka 100 mg) i procenjene su vrednosti kompresionog rada, elastične *in-die* i *out-of-die* relaksacije, napona u fazi odvajanja i napona u fazi izbacivanja. Konstruisani su i odgovarajući profili kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti odabranih uzoraka. Kako bi se procenio uticaj udela lekovite supstance na kritična svojstva kvaliteta ODT, pripremljeni uzorci su okarakterisani i u pogledu zatezne čvrstine i raspadljivosti. Studentov t-test (IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics, verzija 20.0 (SPSS Inc., SAD)) primenjen je za statističko poređenje uticaja ispitivanih procesnih parametara na zateznu čvrstinu i raspadljivost pripremljenih uzoraka. Statistička značajnost procenjena je na osnovu vrednosti  $p$  ( $< 0,05$ ).

### 3.2.5. Izrada oralno-disperzibilnih tableta

Smeše aktivne supstance i ekscipijensa uz dodatak 0,5% natrijum-stearilfumarata komprimovane su, pod istim pritiskom kompresije, na ekscentar tablet mašini (*Korsch EKO*, Korsch, Nemačka) pomoću klipova ravne površine i prečnika 8 mm. Masa tableta iznosila je 200 mg, dok je udeo lekovite supstance variran u opsegu od 0 do 90%, sa inkrementom od 10%.

S ciljem procene efikasnosti maskiranja ukusa pripremljeni su uzorci sa D.ODT i obloženim/neobloženim česticama lekovitih supstanci u odgovarajućem udelu kako bi sadržaj lekovite supstance u formulaciji bio 50 mg (25% m/m). U određene uzorke inkorporirana je i aroma (5% m/m).

### 3.2.6. Karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta

#### 3.2.6.1. Porozitet

Pored poroziteta (jednačina 1.2), procenjen je i inicijalni porozitet komprimata ( $\varepsilon_i$ ), koji predstavlja zarobljen vazduh u tableti, odnosno odnos između zapremine tablete i stvarnih zapremina pojedinačnih komponenti formulacije na osnovu jednačine:

$$\varepsilon_i = V_t - [(m \times \%ls)/\rho_{ls}] - [(m \times \%eks)/\rho_{eks}] \quad \text{jednačina 3.3}$$

gde je  $V_t$  zapremina tableta,  $m$  masa tableta,  $\rho_{ls}$  stvarna gustina lekovite supstance i  $\rho_{eks}$  stvarna gustina odabranog koprocesovanog ekscipijensa.

#### 3.2.6.2. Zatezna čvrstina

Otpornost na lomljenje, dijametar i debljina tableta mereni su 24 h nakon izrade. Uređaj *Erweka TBH 125D* (Erweka, Nemačka) korišćen je za procenu otpornosti na lomljenje i dijametra tableta, dok je debljina uzoraka merena nonijusom. Na osnovu izmerenih vrednosti, primenom jednačine 1.3, određena je zatezna čvrstina pripremljenih tableta. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) za deset tableta.



### 3.2.6.3. *Raspadljivost*

Vreme raspadanja oralno-disperzibilnih tableta praćeno je u uređaju za ispitivanje raspadljivosti *Erweka ZT52* (Erweka, Nemaćka), uz dodatak plastićnog diska, u 800 ml veštaćke salive, zagrejane na  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) tri merenja.

Za odabrane uzorke ODT procenjena je raspadljivost i *in vivo*, tj. u panelu ispitanika. Ispitanici su merili vreme od spuštanja tablete na jezik do trenutka u kom više nisu mogli da oseće prisustvo krupnih komada tablete u usnoj duplji. Tokom procene vremena raspadanja, ispitanicima je bilo dozvoljeno da blago pritiskaju jezikom tabletu o gornje nepce. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) vremena raspadanja ODT određenih u deset ispitanika.

### 3.2.6.4. *Vreme kvašenja i stepen apsorpcije medijuma*

Vreme kvašenja i stepen apsorpcije medijuma ispitani su pomoću modifikovane aparature po *Enslin*-u koja se sastoji iz horizontalno postavljene graduisane pipete i levka sa filterom od sinter-stakla, koji su povezani plastićnom cevi (Caramella i sar., 1988). Kao medijum korišćena je veštaćka saliva uz dodatak metilenskog plavog, kako bi se olakšalo praćenje kvašenja tablete. Vreme kvašenja je definisano kao vreme za koje medijum u potpunosti nakvasi tabletu, dok je stepen apsorpcije medijuma izraćunat primenom jednaćine 1.14. Analizirane su po tri tablete od svake formulacije i rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD).

### 3.2.7. *Određivanje kapaciteta razblaženja*

Kako bi se procenio kapacitet ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa za inkorporiranje razlićitih lekovitih supstanci, analizirane su promene u vremenu kvašenja, raspadljivosti i zateznoj ćvrstini u odnosu na sumu zapreminskog udela koprocesovanih ekscipijenasa i inicijalnog poroziteta. Multipla linearna regresiona analiza (*Microsoft Office Excel 2007*, Microsoft, SAD) korišćena je za procenu praga perkolacije odabrane lekovite supstance.

### 3.2.8. *In vivo procena efikasnosti maskiranja ukusa*

*In vivo* procena efikasnosti maskiranja ukusa sprovedena je u grupi od 10 zdravih, obućenih ispitanika oba pola, nepušaća, raspona godina od 20 do 30. Pre sprovođenja studije ispitanici su detaljno upoznati sa svrhom i naćinom sprovođenja studije, što su i potvrdili pisanim pristankom. Za sprovođenje studije dobijena je saglasnost Etićkog komiteta za klinićka ispitivanja Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta (broj 839/2). Studija je obuhvatila tri faze koje su podrazumevale: (i) određivanje granice gorćine za ispitivanu supstancu (kofein ili paracetamol); (ii) obuku ispitanika u pogledu utvrđenih stepena gorćine i (iii) procenu gorćine ispitivanih lekovitih supstanci primenjenih u obliku oralno-disperzibilnih tableta. Prva faza je sprovedena prvog dana studije, dok su druga i treća faza sprovedene tokom drugog dana studije. Tokom sprovođenja ispitivanja, kao i 2 h pre poćetka studije ispitanici nisu konzumirali hranu i piće.

#### *Određivanje granice gorćine*

Granica gorćine definisana je kao najnića koncentracija ispitivane lekovite supstance u rastvoru, tj. najrazblaženiji rastvor supstance koji pokazuje gorak ukus bar kod jednog od

ispitanika (Gao i sar., 2006). Protokol studije zasnovan je na proceduri za određivanje vrednosti gorčine propisanoj u Evropskoj farmakopeji<sup>6</sup> (Ph. Eur. 10.0, 2019). Ispitanicima je dato da probaju rastvore ispitivane supstance poznatih koncentracija obeleženih brojevima od 1 do 5 (Tabela 3.2) kako bi se odredila najmanja koncentracija rastvora koji pokazuje gorak ukus. Ispitanici su u toku ispitivanja mućkali u ustima po 10 ml rastvora u trajanju od 30 s, nakon čega su ispirali usta vodom. Pauza između ispitivanja dva rastvora različite koncentracije trajala je 10 min. Koncentracije rastvora za procenu granice gorčine odabrane su na osnovu preliminarnih ispitivanja, kao i literaturnih podataka (Albertini i sar., 2004; Dsamou i sar., 2012). U slučaju da je ispitanicima svaki od definisanih rastvora bio gorak, okarakterisani su kao hipersenzitivni, dok su u suprotnom označeni kao hiposenzitivni i takvi ispitanici su isključeni iz dalje studije.

**Tabela 3.2.** Koncentracije referentnih rastvora kofeina ili paracetamola korišćenih u fazi procene granice gorčine

Koncentracija lekovite supstance u rastvoru (mg/ml)		
Numerička oznaka rastvora	Kofein	Paracetamol
1	0,10	0,50
2	0,15	0,90
3	0,20	1,30
4	0,25	1,70
5	0,30	2,10

#### Obuka ispitanika

Na osnovu preliminarnih studija i rezultata prve faze *in vivo* studije definisano je pet rastvora različitih koncentracija koji su korišćeni za obuku ispitanika. Rastvorima su dodeljene numeričke vrednosti i opisni termini gorčine (Tabela 3.3). Ispitanici su probali rastvore poznatih koncentracija ispitivanih supstanci (5 rastvora, obeleženih kao uzorci A-E) nakon čega su informisani o njihovim numeričkim oznakama i odgovarajućim opisnim terminima stepena gorčine. Kako bi se povećala uspešnost obučavanja, trening je ponovljen. Pauza između obuke ispitanika i procene ukusa oralno-disperzibilnih tableta iznosila je 30 min, tokom kojih su ispitanici popili čašu (2 dl) vode.

#### Procena efikasnosti maskiranja ukusa

Procena efikasnosti maskiranja ukusa ispitivanih supstanci u obliku oralno-disperzibilnih tableta obuhvatila je četiri različite vremenske tačke: 10 i 30 s nakon primene tablete; u trenutku raspadanja tablete; i 10 s nakon toga. Ispitanici su randomizovano primenjivali tablete u kojima je maskiran ukus ispitivanih lekovitih supstanci, placebo tablete (koje ne sadrže lekovite supstance) i tablete u kojima ukus lekovite supstance nije maskiran i u definisanim vremenskim tačkama ocenjivali, prethodno utvrđenim numeričkim oznakama, stepen gorčine. U toku sprovođenja studije ispitanicima je bilo dozvoljeno da vrše blago pritiskanje tablete jezikom o gornje nepce. Nakon detaljnog ispiranja usta, ispitanici su čekali 30 minuta do procene ukusa sledećeg uzorka. Za statističku analizu procene razlike u stepenu gorčine ispitivanih uzoraka korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) praćena

<sup>6</sup><2.8.15>Bitterness value

Tukey *post hoc* testom (softverski paket IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics, verzija 20.0 (SPSS Inc., SAD)). Statistička značajnost procenjena je na osnovu vrednosti  $p$  ( $< 0,05$ ).

**Tabela 3.3.** Numeričke oznake i opis ukusa rastvora lekovitih supstanci korišćenih u fazi obuke ispitanika

Numerička oznaka stepena gorčine/ Opisni termin stepena gorčine	Koncentracija lekovite supstance u rastvoru (mg/ml)	
	Kofein	Paracetamol
0/ nije gorko (A)	0,1	0,5
1/ blago gorko (B)	0,3	1,3
2/ srednje gorko (C)	0,6	2,1
3/ gorko (D)	1,2	3,5
4/ veoma gorko (E)	2,4	5,0

### 3.2.9. In vitro procena efikasnosti maskiranja ukusa

*In vitro* procena efikasnosti maskiranja ukusa sprovedena je na osnovu količine rastvorene lekovite supstance primenom standardnog uređaja za ispitivanje brzine rastvaranja sa rotirajućom lopaticom, odnosno modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma:

- Ispitivanje u aparaturi sa lopaticom *Erweka DT 600* (Erweka, Nemačka), pri 50 obr/min u degaziranoj veštačkoj salivi zapremine 800 ml zagrejanog na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Količina rastvorene lekovite supstance određivana je spektrofotometrijski, *in situ*, svakih 10 s do potpunog rastvaranja, pomoću UV sonde (UV-Vis Spectrophotometer *Cary 50*, Varian, SAD) na 245 nm (kofein), odnosno 270 nm (paracetamol). Ispitana je i brzina oslobađanja lekovite supstance iz obloženih čestica kako bi se procenilo kako postupak komprimovanja utiče na integritet obloge.
- Modifikovan test dispergovanja u maloj zapremini medijuma na laboratorijskom šejkeru *IKA KS 260 basic* (IKA-Werke GmbH, Nemačka), pri 50 obr/min, u erlenmajeru sa 10 ml veštačke salive. Uzorkovanje je vršeno nakon 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 i 300 s, posle čega su uzorci filtrirani kroz membranski filter promera pora  $0,45 \mu\text{m}$  (Millipore, SAD) i spektrofotometrijski (UV-Vis Spectrophotometer *Cary 50*, Varian, USA) analizirani na 245 nm (kofein), odnosno 270 nm (paracetamol).

## 3.3. Rezultati i diskusija

### 3.3.1. Rastvorljivost izabranih lekovitih supstanci

Rezultati ispitivanja rastvorljivosti kofeina, paracetamola i ibuprofena u veštačkoj salivi i prečišćenju vodi, na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , prikazani su u Tabeli 3.4. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da kofein pokazuje najveću rastvorljivost i da je rastvorljivost i kofeina i paracetamola mnogostruko veća od rastvorljivosti ibuprofena u ispitivanim medijumima. Ibuprofen je jedini pokazao pH-zavisnu rastvorljivost, što je i očekivano s obzirom na njegovu pKa vrednost (4,5-4,6) (Potthast i sar., 2005).

### 3.3.2. Karakterizacija obloženih čestica lekovitih supstanci

S obzirom na relativno visoku rastvorljivost kofeina i paracetamola u ispitivanim medijumima, i veći potencijal da dođe do njihovog rastvaranja u usnoj duplji prilikom primene oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, koje može biti praćeno interakcijom rastvorene supstance sa receptorima za ukus i manifestovanjem gorčine, kofein i paracetamol su obloženi oblogom koja pokazuje pH-zavisnu rastvorljivost.

**Tabela 3.4.** Eksperimentalno određene rastvorljivosti lekovitih supstanci u veštačkoj salivi i prečišćenoj vodi na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Rastvorljivost <sup>a</sup> na $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (mg/ml)		
Lekovita supstanca	Prečišćena voda	Veštačka saliva (pH 6,75)
Kofein	$31,18 \pm 0,22$	$29,30 \pm 0,29$
Paracetamol	$15,31 \pm 0,09$	$14,61 \pm 0,01$
Ibuprofen	$0,08 \pm 0,00$	$1,33 \pm 0,00$

<sup>a</sup> srednja vrednost  $\pm$  SD ( $n = 3$ )

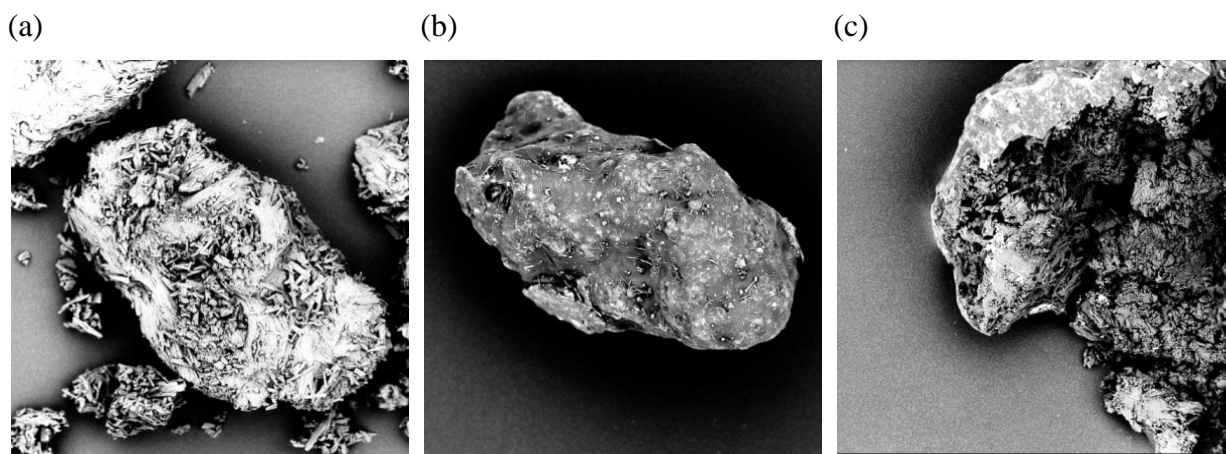
Kako bi se procenila uspešnost primenjenog pristupa direktnog oblaganja čestica kofeina i paracetamola, obložene čestice su okarakterisane u pogledu: sadržaja vlage, protočnosti, morfologije površine, veličine, raspodele veličine čestica i količine inkorporirane lekovite supstance. Raspodela veličine obloženih čestica kofeina i paracetamola prikazana je u Tabeli 3.5. Najzastupljenija frakcija čestica, u oba uzorka, je veličine 180-250  $\mu\text{m}$ .

**Tabela 3.5.** Veličina čestica obloženih lekovitih supstanci

Raspodela veličine čestica (%)		
	Obložen paracetamol	Obložen kofein
< 63 $\mu\text{m}$	1,61	0,23
63 – 125 $\mu\text{m}$	14,65	2,19
125 – 180 $\mu\text{m}$	15,64	30,24
180 – 250 $\mu\text{m}$	57,04	49,62
250 – 355 $\mu\text{m}$	10,26	14,46
> 355 $\mu\text{m}$	0,8	3,26

S obzirom da čestice veće od 244  $\mu\text{m}$  mogu prouzrokovati neprijatan osećaj u ustima (Kimura i sar., 2015), za dalju karakterizaciju odabrane su obložene čestice u rasponu veličina od 125 do 250  $\mu\text{m}$ . Oblaganje čestica lekovitih supstanci značajno je doprinelo poboljšanju protočnih svojstava obe ispitivane supstance (8,31 g/s u odnosu na 0,99 g/s, u slučaju paracetamola; odnosno, 9,44 g/s u odnosu na 1,48 g/s, u slučaju kofeina). Može se pretpostaviti da je glatka površina obloženih čestica, uočena na mikrografijama dobijenim pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa (Slika 3.1), odgovorna za poboljšanje protočnosti. Na poprečnom preseku prikazanih obloženih čestica kofeina jasno se vidi prisustvo i konzistentnost obloge od polimera Eudragit® EPO. Sadržaj vlage u ispitivanim uzorcima iznosio je 0,5% u slučaju obloženih čestica kofeina, odnosno 0,3% u slučaju obloženih čestica paracetamola. Količina inkorporirane lekovite supstance bila je  $70,9 \pm 0,3\%$  u slučaju paracetamola, odnosno  $69,3 \pm 0,5\%$  u slučaju kofeina, što je blisko teorijski preračunatom udelu lekovitih supstanci od 71,2%. Uniformna raspodela i udeo lekovite supstance blizak teorijskom ukazao je na

konzistentnost i uspešnost primenjenog pristupa direktnog oblaganja čestica u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema.



*Slika 3.1. Skenirajuće elektronske mikrofografije (1150 x) neobloženih čestica kofeina (a); obloženih čestica kofeina (b) i poprečnog preseka obložene čestice kofeina (c)*

### **3.3.3. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija ispitivanih praškova**

Rezultati fizičko-hemijske i farmaceutsko-tehnološke karakterizacije koprocesovanih ekscipijenasa, kofeina i ibuprofena prikazani su u Tabeli 3.6. Ispitivane lekovite supstance pokazale su, generalno, lošija protočna svojstva u poređenju sa analiziranim koprocesovanim ekscipijensima. Međutim, kod koprocesovanih ekscipijenasa rezultati direktne i indirektno metode za procenu protočnosti su se donekle razlikovali. Rezultati direktne metode ukazali su na bolja protočna svojstva P.ODT i LF, u odnosu na P.500 i D.ODT. Međutim, na osnovu vrednosti *Carr*-ovog indeksa i *Hausner*-ovog odnosa, najbolju protočnost pokazuje P.500. Može se pretpostaviti da je uočena neusaglašenost rezultata dve metode posledica eksperimentalno uočene, izražene adhezije čestica Pharmaburst® 500 za zidove levka za ispitivanje protočnosti. Što se tiče rezultata indirektno metode za procenu protočnih svojstava praškova, *Hausner*-ov indeks veći od 1,4 ukazao je na izrazito kohezivnu prirodu kofeina, što je u skladu sa komentarima drugih autora (Abdullah i Geldart, 1999). Vrednosti *Carr*-ovog indeksa manje od 25%, uočene kod svih ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, ukazale su na dobru ili prihvatljivu protočnost (USP 42-NF 37<sup>7</sup>, 2019). Najniže vrednosti *Carr*-ovog indeksa i *Hausner*-ovog odnosa uočene su kod Pharmaburst® 500, jedinog od ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa koji je u svom sastavu sadrži lubrikans (Tabela 1.2). Rezultati direktne metode za procenu protočnih svojstava materijala su bili u skladu sa *SPAN* vrednostima i zapreminskim srednjim dijametrom čestica prikazanim u Tabeli 3.6. Nije bilo moguće odrediti direktnu protočnost ibuprofena zbog izrazite kohezije i adhezije čestica koja je uslovlila blokiranje levka prilikom ispitivanja. Pored krupnijih čestica, u poređenju sa ostalim ispitivanim koprocesovanim ekscipijensima, uska distribucija veličine čestica doprinela je dobroj protočnosti Pharmaburst® 500. Rezultati dobijeni pomoću dinamičkog analizatora slike pokazali su da D.ODT i LF pokazuju sitnije čestice u poređenju sa P.500 i P.ODT ( $67,1 \pm 5,5 \mu\text{m}$  i  $70,4 \pm 4,3 \mu\text{m}$  u odnosu na  $98,4 \pm 0,7 \mu\text{m}$  i  $103,5 \pm 11,4 \mu\text{m}$ ), što doprinosi lošijoj protočnosti. P.ODT je pokazao i veliki procenat (preko 25%) čestica krupnijih od  $160 \mu\text{m}$ , s tim da su uočene čak i čestice veličine  $500 \mu\text{m}$ .

<sup>7</sup><1174>Powder flow

**Tabela 3.6.** Fizičko-hemijske i farmaceutsko-tehnološke karakteristike koprocesovanih ekscipijenasa i odabranih lekovitih supstanci

	Stvarna gustina <sup>a</sup> (g/cm <sup>3</sup> )	Carr-ov indeks <sup>a</sup> (%)	Hausner-ov odnos <sup>a</sup>	Protočnost <sup>a</sup> (g/s)	D (v, 0.5) <sup>a</sup> (µm)	SPAN <sup>a</sup>
<b>P.500</b>	1,462 ± 0,004	16 ± 2	1,19 ± 0,03	4,24 ± 0,27	98,4 ± 0,7	0,642
<b>P.ODT</b>	1,528 ± 0,003	18 ± 2	1,22 ± 0,03	6,20 ± 0,12	103,5 ± 11,4	1,063
<b>LF</b>	1,483 ± 0,004	21 ± 1	1,26 ± 0,02	5,92 ± 0,16	70,4 ± 4,3	1,252
<b>D.ODT</b>	1,535 ± 0,002	23 ± 1	1,31 ± 0,03	2,82 ± 0,29	67,1 ± 5,5	0,969
<b>Kofein</b>	1,433 ± 0,005	32 ± 1	1,47 ± 0,02	1,48 ± 0,01	-	-
<b>Ibuprofen</b>	1,106 ± 0,000	26 ± 0	1,35 ± 0,00	-	-	-

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

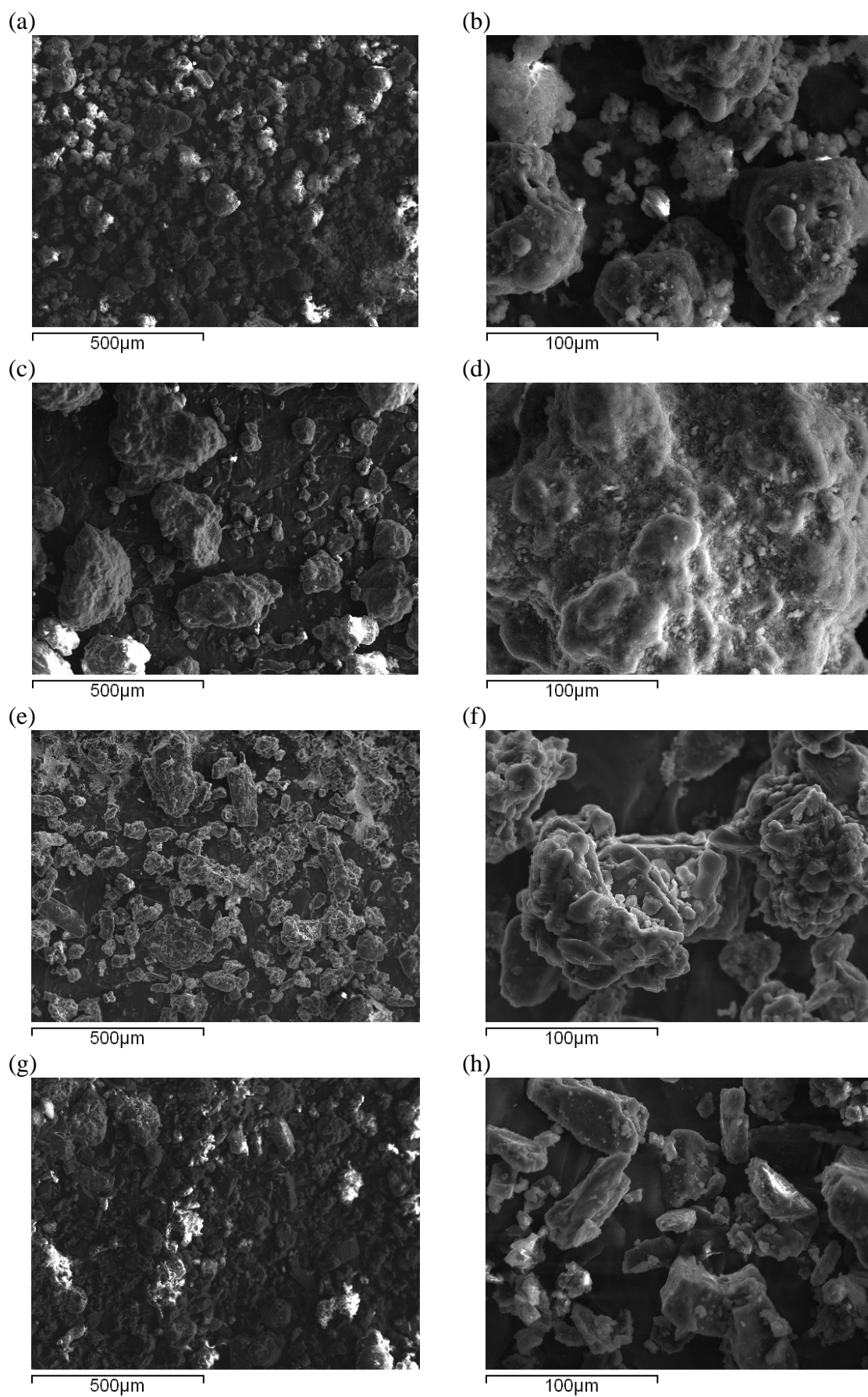
Najuža distribucija čestica uočena je kod P.500 (SPAN vrednost od 0,642), dok je najširu distribuciju čestica pokazao LF (SPAN vrednost od 1,252). Skenirajuće elektronske mikrografije predstavljene na Slici 3.2 ukazuju na razliku u obliku i morfologiji površine čestica ispitivanih ekscipijenasa. Veća uniformnost u pogledu oblika i glatka površina čestica uočena je kod P.500 i P.ODT, dok su mikrografije LF i D.ODT ukazale na prisustvo čestica nepravilnog oblika i oštih ivica.

### 3.3.4. Dinamička analiza kompakcije

Primenom dinamičke analize kompakcije dobijeni su rezultati koji omogućavaju procenu profila kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti, kao i ostalih svojstava kompakcije ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa i odabranih lekovitih supstanci (kofein i ibuprofen).

#### 3.3.4.1. Uticaj lubrikansa

Uticaj inkorporiranja lubrikansa na generisane napone u fazi odvajanja i izbacivanja komprimata ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, kao i zateznu čvrstinu, prikazan je u tabelama 3.7-3.9. Takođe je, radi lakše procene, uticaj dodatog lubrikansa na napone u fazi odvajanja i izbacivanja komprimata prikazan i grafički na Slici 3.3. Dobijeni rezultati su ukazali da prisustvo lubrikansa, čak i u prilično niskoj koncentraciji (svega 0,5% (m/m) u formulaciji) značajno umanjuje napon u fazi odvajanja, odnosno u fazi izbacivanja, tj. olakšava proces tabletiranja uz smanjenje rizika od pojave laminacije i kapingovanja. Generalno, visoke vrednosti trenja prilikom faze odvajanja ukazuju na prisustvo interakcija između materijala i klipa, dok su visoke vrednosti trenja, koje se razvija prilikom izbacivanja komprimata, u vezi sa pojavom pukotina na površini komprimata ili njihovim listanjem (Gamlen, 2017). Smatra se da bi optimalne vrednosti napona u fazi izbacivanja komprimata trebalo da budu niže od 3 MPa, odnosno 5 MPa kod tableta koje neće biti izlagane velikom mehaničkom stresu nakon komprimovanja (Pitt i sar., 2015). Na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da, nezavisno od primenjenog pritiska kompresije, svi komprimati sa natrijum-stearilfumaratom pokazuju prihvatljiv napon u fazi odvajanja (vrednosti niže od 5 MPa). Najveći uticaj dodatoga lubrikansa uočen je kod komprimata na bazi D.ODT. Odsustvo lubrikansa je jedino u tim uzorcima dovelo do pojave laminacije i kapingovanja. Veoma visoke vrednosti napona u fazi odvajanja i izbacivanja su se javile, verovatno, kao posledica interakcije čestica i površine matrice i klipa uređaja, zbog prisustva umereno kompresibilnih supstanci, kakve su laktoza monohidrat i glukoza monohidrat (Tabela 1.2).



**Slika 3.2.** Skenirajuće elektronske mikrografije Pharmaburst 500 (a, b); Pardeck ODT (c, d); Ludiflash (e, f) i Disintequik ODT (g, h) snimljene pri različitim uvećanjima

**Tabela 3.7. Uticaj dodatka lubrikansa na napon u fazi odvajanja pripremljenih komprimata**

Napon u fazi odvajanja komprimata (MPa) <sup>a</sup>								
Pritisak kompresije (MPa)	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	Dodatak lubrikansa							
	-	+	-	+	-	+	-	+
<b>69,43</b>	3,3 ± 0,3	2,8 ± 0,3	4,4 ± 0,4	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,1	4,3 ± 0,9	2,0 ± 0,1
<b>86,78</b>	4,2 ± 0,4	3,4 ± 0,1	5,8 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,3	2,9 ± 0,0	7,0 ± 0,3	2,5 ± 0,1
<b>104,14</b>	4,7 ± 0,3	4,0 ± 0,1	6,5 ± 0,4	4,4 ± 0,2	4,8 ± 0,3	3,6 ± 0,1	8,2 ± 0,8	2,7 ± 0,3
<b>121,50</b>	6,3 ± 0,2	4,2 ± 0,3	7,2 ± 0,4	5,5 ± 0,2	4,8 ± 0,1	3,9 ± 0,2	9,8 ± 0,6	3,1 ± 0,6
<b>138,85</b>	6,7 ± 0,7	4,2 ± 0,2	8,1 ± 0,5	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,1	4,1 ± 0,2	11,0 ± 0,7	3,3 ± 0,1
<b>156,21</b>	9,4 ± 0,7	4,6 ± 0,2	9,3 ± 0,3	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,2	4,5 ± 0,2	11,5 ± 0,6	3,9 ± 0,3
<b>173,57</b>	7,4 ± 0,6	4,9 ± 0,3	10,3 ± 0,6	5,5 ± 0,7	6,1 ± 0,3	4,8 ± 0,2	13,4 ± 0,1	4,3 ± 0,3

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)

**Tabela 3.8. Uticaj dodatka lubrikansa na napon u fazi izbacivanja pripremljenih komprimata**

Napon u fazi izbacivanja komprimata (MPa) <sup>a</sup>								
Pritisak kompresije (MPa)	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	Dodatak lubrikansa							
	-	+	-	+	-	+	-	+
<b>69,43</b>	3,5 ± 1,0	1,9 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,1 ± 0,3	2,0 ± 0,1	1,3 ± 0,1	8,1 ± 0,5	2,0 ± 0,1
<b>86,78</b>	5,6 ± 0,5	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,0	1,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,4 ± 0,0	8,6 ± 1,3	2,5 ± 0,1
<b>104,14</b>	6,7 ± 0,8	2,4 ± 0,1	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,2	2,5 ± 0,1	1,6 ± 0,0	13,4 ± 0,1	2,7 ± 0,2
<b>121,50</b>	7,7 ± 0,7	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,9 ± 0,2	1,9 ± 0,0	16,0 ± 1,3	3,1 ± 0,2
<b>138,85</b>	10,2 ± 0,9	2,6 ± 0,1	3,0 ± 0,2	1,2 ± 0,1	3,4 ± 0,1	2,0 ± 0,1	16,8 ± 0,3	3,3 ± 0,1
<b>156,21</b>	12,4 ± 0,9	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,3	1,5 ± 0,1	3,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	16,4 ± 3,4	3,8 ± 0,0
<b>173,57</b>	9,0 ± 0,6	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,6	1,4 ± 0,1	4,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	20,5 ± 0,1	4,3 ± 0,2

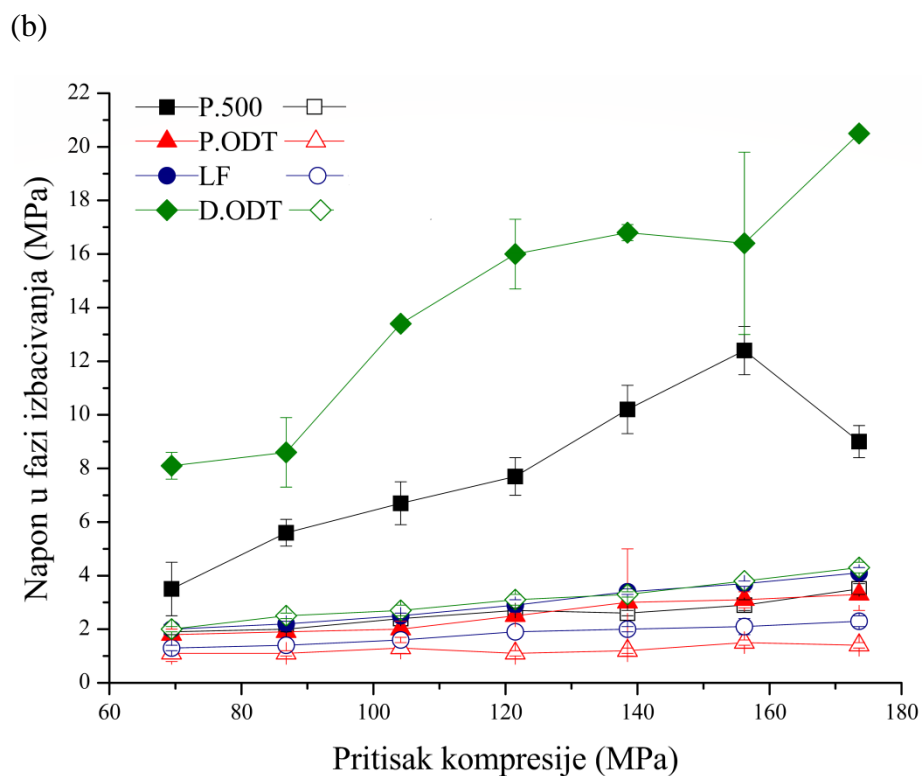
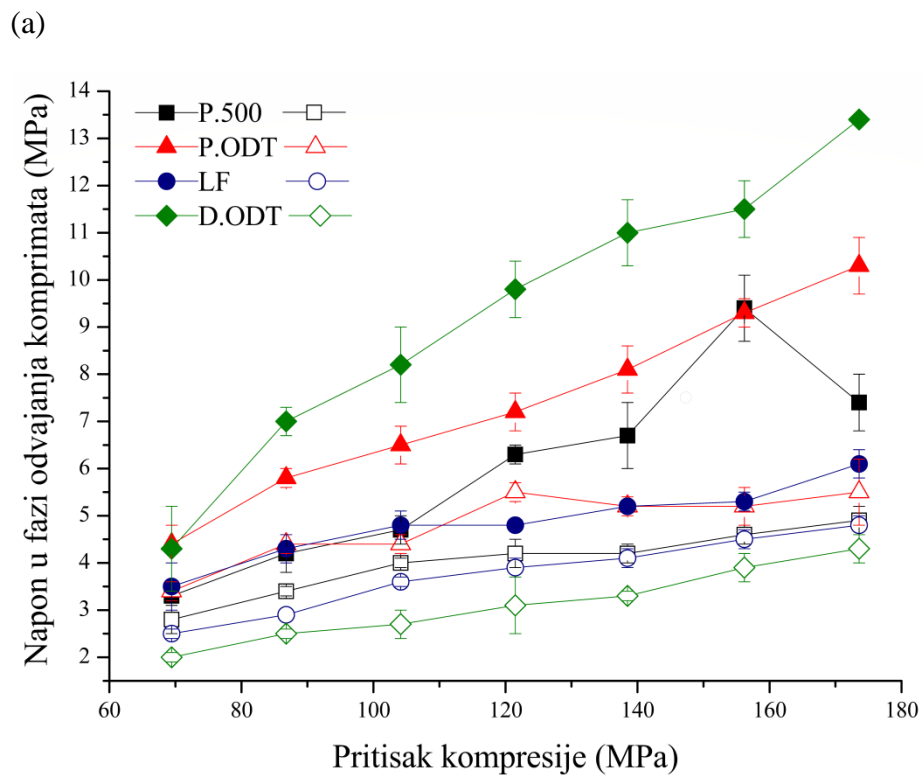
<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)

**Tabela 3.9. Uticaj dodatka lubrikansa na zateznu čvrstinu pripremljenih komprimata**

Zatezna čvrstina (MPa) <sup>a</sup>								
Pritisak kompresije (MPa)	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	Dodatak lubrikansa							
	-	+	-	+	-	+	-	+
<b>69,43</b>	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,0	1,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,0
<b>86,78</b>	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,0
<b>104,14</b>	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,0	2,0 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1
<b>121,50</b>	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,0	2,4 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1
<b>138,85</b>	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,2
<b>156,21</b>	2,0 ± 0,2	2,4 ± 0,1	3,6 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,3 ± 0,2	3,9 ± 0,2	1,4 ± 0,1	2,2 ± 0,0
<b>173,57</b>	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1	3,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1	3,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,3 ± 0,1

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)



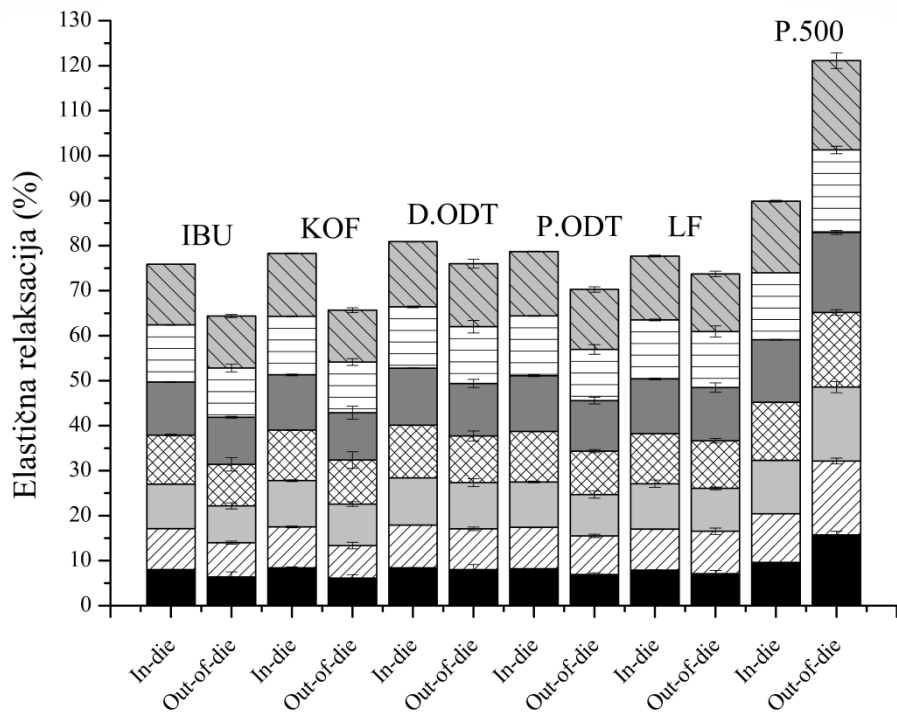
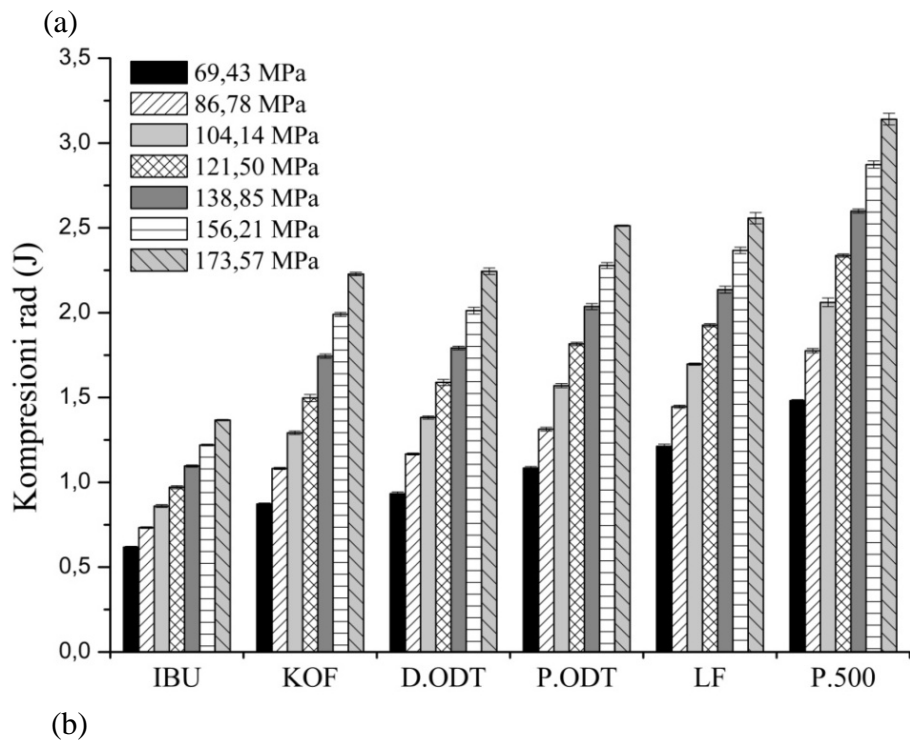


**Slika 3.3.** Uticaj dodatka lubrikansa na napon u fazi odvajanja (a), odnosno napon u fazi izbacivanja (b) ispitivanih komprimata (puni simboli predstavljaju komprimite bez lubrikansa, dok su praznim simbolima označeni komprimati sa lubrikansom)

Dodatak lubrikansa je uslovio smanjenje trenja prilikom izrade tableta (tabele 3.7 i 3.8), ali i povećanje čvrstine pripremljenih komprimata (prikazano u Tabeli 3.9). Dobijeni rezultati su ukazali na značaj uključivanja lubrikansa u formulaciju tableta pripremljenih sa koprocesovanim ekscipijensima namenjenih direktnoj kompresiji, zbog čega su svi ostali uzorci pripremljeni uz dodatak 0,5% (m/m) natrijum-stearilfumarata.

#### 3.3.4.2. Konsolidacija komprimata

Vrednosti kompresionog rada, kao i elastične relaksacije (*in-die* i *out-of-die*) ispitivanih materijala pri različitim pritiscima kompresije prikazani su na Slici 3.4. Rad koji se ulaže prilikom faze kompresije predstavlja sumu rada potrebnog za preraspodelu, deformaciju i fragmentaciju čestica (Oates i Mitchell, 1989). Porast pritiska kompresije praćen je kod svih uzoraka porastom uloženog rada (Slika 3.4.a). Na osnovu dobijenih rezultata može se uočiti da je nešto veći napor bio neophodan za fragmentaciju čestica P.500, što ukazuje na najveću kompresibilnost tog materijala. Suprotno, najmanji rad prilikom kompaktacije koprocesovanih ekscipijenasa uložen je na kompresiju čestica D.ODT ukazujući na slabije kompresibilan materijal, verovatno zbog prisustva laktoze monohidrat i glukoze monohidrat. Među ispitivanim praškovima, najmanji rad je uložen prilikom komprimovanja ibuprofena, što se može dovesti u vezu sa očekivanom lošom kompresibilnošću što je u skladu sa prethodno pokazanim rezultatima. Ekspanzija komprimata (elastična relaksacija) računata je sa ciljem procene razlika u obimu zastupljenosti elastične deformacije ispitivanih materijala. Nakon prestanka dejstva sile kompaktacije, sačuvana elastična energija se troši uzrokujući promenu volumena komprimata što može dovesti do kidanja veza koje su, u toku faze kompresije, uspostavljene između čestica. Velike vrednosti u elastičnoj relaksaciji dovode se u vezu sa komprimatom slabije čvrstine (Wray, 1992). Sprovedena istraživanja su ukazala da se veći pritisak kompresije može dovesti u vezu sa stvaranjem veće količine elastične energije, koja se otpušta iz sistema, nakon prestanka dejstva sile (Slika 3.4.b). Na osnovu prikazanih rezultata, nešto veći stepen elastične relaksacije zabeležen je kod komprimata izrađenih sa P.500 ili D.ODT ukazujući na slabiju tabletabilnost pomenutih materijala. Komprimati pripremljeni sa ostalim ispitivanim materijalima nisu pokazali značajne razlike u obimu ekspanzije. Kod koprocesovanih ekscipijenasa LF i P.ODT, koji u svom sastavu sadrže prevashodno manitol kao sredstvo za dopunjavanje, uložen je uporediv rad prilikom faze kompresije, praćen elastičnom relaksacijom sličnog obima, što ukazuje da karakteristike supstanci pretežno zastupljenih u sastavu koprocesovanog ekscipijensa, u velikoj meri, utiču na način njegove konsolidacije. Poređenjem rezultata *in-die* i *out-of-die* elastične relaksacije ispitivanih uzoraka, jedino je u slučaju P.500 uočen značajan porast u elastičnoj relaksaciji komprimata nakon 24 h od izrade uzorka, što ukazuje na uspostavljanje lako raskidivih, slabih veza i lošijoj tabletabilnosti materijala. Ostali analizirani materijali su pokazali slične ili nešto niže vrednosti *out-of-die* elastične relaksacije, u poređenju sa *in-die* vrednostima. Moguće je da su ove razlike nastale kao posledica razlika u načinima procene debljine tableta (ručna metoda, u odnosu na analizu putem uređaja). Dobijeni rezultati generalno ukazuju na manju sklonost materijala da se deformišu elastično i bolju konsolidaciju tokom kompresije. Na osnovu rezultata predstavljenih od strane Aburub i saradnika (2007), rad koji se troši u fazi kompresije različitih materijala, ako je stepen njihove elastične deformacije uporediv, odgovara plastičnom radu. Povećanje u plastičnom radu utrošenom prilikom konsolidacije materijala ukazuje na veći stepen plastične deformacije. Uzimajući u obzir sve rezultate, može se zaključiti da je uporediv stepen plastične deformacije ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa. Iako P.500 pokazuje najbolja kompresibilna svojstva, zbog velike elastične relaksacije, očekuje se da pokaže nešto slabiju tabletabilnost u poređenju sa ostalim ispitivanim ekscipijensima.



*Slika 3.4. Kompresioni rad i elastična in-die i out-of-die relaksacija ispitivanih materijala komprimovanih pod različitim pritiscima kompresije*

### 3.3.4.3. Kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost ispitivanih materijala

Vrednosti najznačajnijih parametara kompakcije (pritisak kompresije, relativna gustina i zatezna čvrstina) prikazani su u Tabeli 3.10. Nezavisno od primenjenog pritiska kompresije, komprimati ibuprofena su pokazali izuzetno visoke vrednosti relativne gustine ( $>0,92$ ), dok je gustina komprimata P.500 generalno bila najniža, a i manja od uobičajenih vrednosti za relativnu gustinu tableta (oko 0,85) (Hancock i sar., 2003). Dobro je poznato da je veoma visoka gustina komprimata (i posledično, nizak porozitet) povezana sa otežanim kvašenjem i penetracijom vode i sporijim raspadanjem. Povećanje kompresione sile obezbeđuje bolje pakovanje čestica praška i formiranje koherentnijeg kompakta nižeg poroziteta. Međutim, u slučaju komprimata ibuprofena, promene u pritiscima kompresije nisu uticale na vrednosti zatezne čvrstine. Značajno veće vrednosti zatezne čvrstine ( $> 1,5$  MPa), čak i pri niskim silama kompresije, uočene su kod komprimata pripremljenih sa P.ODT ili LF. Kod uzoraka sa P.500 ili D.ODT, zatezna čvrstina je bila nešto niža, što je u skladu sa većom elastičnom relaksacijom i vrednostima napona u fazi izbacivanja komprimata.

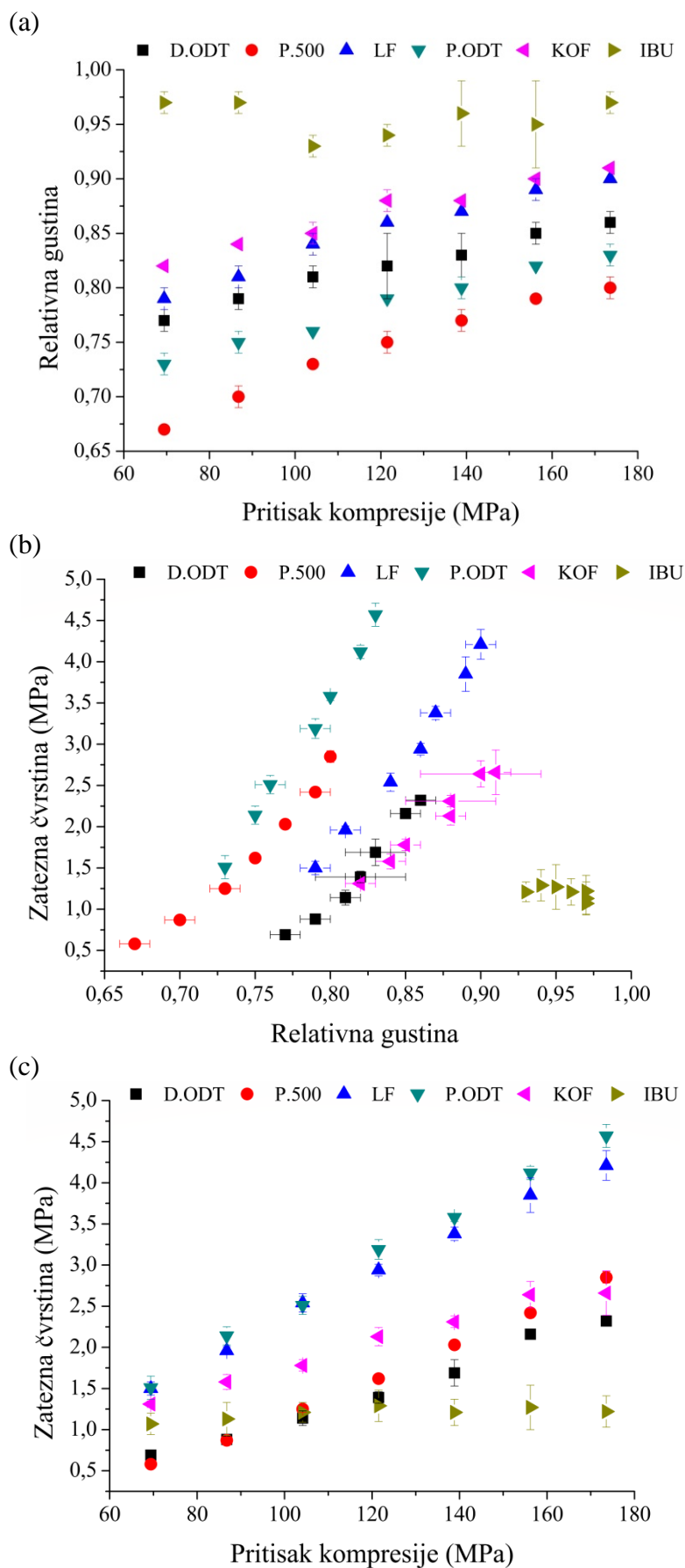
Konstruisani profili kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti ispitivanih materijala prikazani su na Slici 3.5. Loša protočna svojstva ibuprofena doprinela su najslabijoj kompresibilnosti, dok su komprimati P.500 pokazali najveću sposobnost da pri dejstvu sile smanje svoju zapreminu (Slika 3.5.a). Odnos između vrednosti relativne gustine komprimata pripremljenih pri maksimalnom i minimalnom pritisku kompresije svakog od koprosesovanih ekscipijenasa, potvrdio je najbolju kompresibilnost P.500, praćenu uporedivim kompresibilnostima P.ODT i LF i nešto slabijim kompresibilnim karakteristikama D.ODT (Tabela 3.10). Dobijeni rezultati su bili u skladu sa vrednostima Carr-ovog indeksa i Hausner-ovog odnosa navedenim u Tabeli 3.6. Pored veličine čestica i njihove geometrije, način konsolidacije materijala (fragmentacija ili deformacija) i *in-die* gustina, u velikoj meri utiču na redukciju volumena prilikom kompresije. S obzirom da je osnovno sredstvo za dopunjavanje u ispitivanim koprosesovanim ekscipijensima manitol, razlike u njihovoj kompresibilnosti se prevashodno mogu pripisati razlikama u obliku i veličini čestica. Uzimajući u obzir dobijene rezultate, može se zaključiti da je pored glatkih, sfernih čestica P.500, prisustvo sredstva za klizanje (precipitirani silicijum-dioksid) doprinelo boljoj reorganizaciji materijala u matrici i većoj kompresibilnosti. Nešto slabija kompresibilna svojstva uočena su kod D.ODT čije su čestice bile nepravilnog četvrtastog oblika.

Profili kompaktilnosti prikazani na Slici 3.5.b ukazuju da su P.ODT i LF ekscipijensi sa najboljim kompaktilnim svojstvima među ispitivanim supstancama. Generalno, dobru kompaktilnost pokazuju materijali čije su vrednosti zatezne čvrstine u opsegu od 0,5 do 2,0 MPa pri vrednostima relativne gustine od 0,85 (Mullarney i Hancock, 2004). S obzirom da su ispitivani koprosesovani ekscipijensi namenjeni direktnoj kompresiji ODT, relativne gustine komprimata bi trebalo održavati u nižem opsegu (0,7-0,8), kako bi se obezbedilo brzo raspadanje tableta (Soh i sar., 2013). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da komprimati P.500, iako pokazuju nešto niže vrednosti relativne gustine, tj. veći porozitet, ipak poseduju zadovoljavajuću mehaničku otpornost. Uprkos činjenici da su komprimati LF i P.ODT pokazali najbolju kompaktilnost i veoma visoke vrednosti zatezne čvrstine, čak i pri niskim silama kompresije, analiza dobijenih profila ukazala je na prihvatljiva kompaktilna svojstva i ostalih ispitivanih koprosesovanih ekscipijenasa. Stoltenberg i Breikreutz (2011) su ispitivali mogućnost primene različitih koprosesovanih ekscipijenasa, uključujući i P.ODT, LF i P.500, u formulaciji oralno-disperzibilnih minitableta, i zaključili da najbolja kompaktilna svojstva pokazuje P.ODT, zahvaljujući velikoj specifičnoj površini čestica. Takođe, prisustvo ekscipijenasa koji imaju ulogu sredstava za vezivanje, kakav je polivinilacetat, u sastavu LF bi moglo da bude razlog bolje kompaktilnosti.

**Tabela 3.10.** Pritsak kompresije, relativna gustina i zatezna čvrstina ispitivanih materijala

Pritisak kompresije (MPa)	Relativna gustina <sup>a</sup>						Zatezna čvrstina (MPa) <sup>a</sup>					
	<i>P.500</i>	<i>P.ODT</i>	<i>LF</i>	<i>D.ODT</i>	<i>KOF</i>	<i>IBU</i>	<i>P.500</i>	<i>P.ODT</i>	<i>LF</i>	<i>D.ODT</i>	<i>KOF</i>	<i>IBU</i>
<b>69,43</b>	0,67 ± 0,00	0,73 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,77 ± 0,01	0,82 ± 0,00	0,97 ± 0,01	0,6 ± 0,0	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,7 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,1 ± 0,1
<b>86,78</b>	0,70 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,84 ± 0,00	0,97 ± 0,01	0,9 ± 0,0	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0	1,6 ± 0,1	1,1 ± 0,2
<b>104,14</b>	0,73 ± 0,00	0,76 ± 0,00	0,84 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,93 ± 0,01	1,2 ± 0,0	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,2 ± 0,1
<b>121,50</b>	0,75 ± 0,01	0,79 ± 0,00	0,86 ± 0,00	0,82 ± 0,03	0,88 ± 0,01	0,94 ± 0,01	1,6 ± 0,0	3,2 ± 0,1	2,9 ± 0,1	1,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2
<b>138,85</b>	0,77 ± 0,01	0,80 ± 0,01	0,87 ± 0,00	0,83 ± 0,02	0,88 ± 0,00	0,96 ± 0,03	2,0 ± 0,0	3,6 ± 0,0	3,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2	2,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2
<b>156,21</b>	0,79 ± 0,00	0,82 ± 0,00	0,89 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,90 ± 0,00	0,95 ± 0,04	2,4 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,8 ± 0,2	2,2 ± 0,0	2,6 ± 0,2	1,3 ± 0,3
<b>173,57</b>	0,80 ± 0,01	0,83 ± 0,01	0,90 ± 0,00	0,86 ± 0,01	0,91 ± 0,00	0,97 ± 0,01	2,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,7 ± 0,3	1,2 ± 0,2
<b>max/min</b>	1,19	1,14	1,14	1,12	1,11	1,00						

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)



Slika 3.5. Profili kompresibilnosti (a); kompaktilnosti (b) i tabletabilnosti (c) ispitivanih materijala

Dodatno, analizom mikrografija ispitivanih ekscipijenasa uočeno je da se jedino LF sastoji od aglomerata čestica (Slika 3.2.f) za koje se može očekivati sklonost lakoj fragmentaciji prilikom kompaktacije, koja može dovesti do stvaranja novih površina koje obezbeđuju formiranje čvršćih veza.

Najbolju tabletabilnost su pokazali P.ODT i LF (prikazano na Slici 3.5.c), materijali sa najmanjim stepenom elastične relaksacije. Tabletabilna svojstva P.500, D.ODT i kofeina su bila značajno slabija ali uporediva, dok su čestice ibuprofena pokazale najlošiju tabletabilnost. Slaba tabletabilnost materijala ukazuje na manji obim plastičnih deformacija, što je prethodno i pokazano u slučaju ibuprofena (Marshall i sar., 1993). Osamura i saradnici (2016) su konstruisali grafičku shemu za procenu tabletnih karakteristika materijala namenjenih direktnoj kompresiji na osnovu vrednosti napona u fazi izbacivanja komprimata i njihove kompaktilnosti. Na osnovu prikazanih rezultata pokazano je da tabletna svojstva procenjena dinamičkom analizom kompaktacije, pomoću *Gamlen* tablet mašine, odgovaraju poznatim kompakcijskim karakteristikama često korišćenih materijala, kao što su laktoza monohidrat, manitol, mikrokristalna celuloza i delimično pregelirani škrob (Osamura i sar., 2016). Kako bi se postigla prihvatljiva tabletna svojstva, napon u fazi izbacivanja ne bi trebalo da prelazi vrednost od 5 MPa, dok bi zatezna čvrstina komprimata dijametra 6 mm, pripremljenog pod opterećenjem od 500 kg, trebalo da bude veća od 2 MPa (Osamura i sar., 2016). Uzimajući u obzir literaturne preporuke, svaki od ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, kao i kofein, se može smatrati materijalom adekvatne kompaktilnosti i tabletabilnosti.

### **3.3.5. Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija izrađenih ODT**

Pripremljeni uzorci ODT sa udelima ispitivanih lekovitih supstanci 10-90% (m/m) u kombinaciji sa svakim od ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, okarakterisani su u pogledu poroziteta, zatezne čvrstine, raspadljivosti, vremena kvašenja i stepena apsorpcije medijuma i dobijeni rezultati su prikazani, redom, u tabelama 3.11-3.15.

Najveći porozitet su pokazale tablete sa P.500, nezavisno od vrste lekovite supstance, s tim da su uzorci sa ibuprofenom bili nešto većeg poroziteta, u poređenju sa tabletama sa kofeinom, dok je kod ostalih ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa zabeležen obrnut trend (Tabela 3.11). Naime, dobijeni rezultati ukazuju da povećanje udela lekovite supstance u formulaciji ODT dovodi do smanjenja poroziteta. Dobijeni rezultati su u skladu sa prethodno definisanim razlikama u relativnim gustinama komprimata ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa prikazanim u Tabeli 3.10. Na osnovu podataka o zateznoj čvrstini izrađenih komprimata navedenih u Tabeli 3.12 može se zaključiti da inkorporiranje ispitivanih lekovitih supstanci, a posebno ibuprofena dovodi do narušavanja mehaničke otpornosti ODT. Ovo je u skladu sa rezultatima dinamičke analize kompaktacije materijala, koji su ukazali na slaba tabletabilna i kompaktilna svojstva ibuprofena. Kako se, na osnovu prikazanih rezultata, tabletabilnost kofeina može smatrati superiornijom, kod uzoraka sa tom lekovitom supstancom uočen je slabiji uticaj na zateznu čvrstinu. Međutim, čak i pri veoma visokim udelima lekovite supstance u formulaciji, zatezna čvrstina komprimata se smatrala prihvatljivom (> 1 MPa). Jedino je u slučaju P.500, porast koncentracije lekovite supstance doveo do poboljšanja mehaničke otpornosti (Tabela 3.12). Povećanje koncentracije aktivne supstance u tim uzorcima uslovalo je znatno smanjenje poroziteta (Tabela 3.11), što bi moglo da se dovede u vezu sa većom zateznom čvrstinom. Uzorci sa LF i P.ODT, koprocesovanim ekscipijensima sa superiornijom tabletabilnošću i kompaktilnošću, su bili najveće čvrstine (Tabela 3.12), ali su se i najsporije raspadali (Tabela 3.13). Potencijalni razlog za uočeno bi mogla da bude primena uvek iste vrednosti pritiska kompresije, koji je odabran kako bi se obezbedilo direktno poređenje uzoraka izrađenih sa različitim koprocesovanim ekscipijenasima. Uočeno je da se vrednosti zatezne čvrstine komprimata pripremljenih samo

sa koprocesovanim ekscipijensima razlikuju u zavisnosti od korišćenog uređaja za tabletiranje (Gamlen tablet mašina ili ekscentar tablet mašina). Može se pretpostaviti da su uočene razlike u zateznoj čvrstini komprimata (tabele 3.10 i 3.12) posledica različitog načina kompresije materijala, odnosno prisustva faze odvajanja komprimata sa površine za kompresiju, praćene pojavom sile trenja koja dovodi do smanjenja mehaničke otpornosti tableta izrađenih na *Gamlen* tablet mašini.

**Tabela 3.11.** Porozitet izrađenih oralno-disperzibilnih tableta

Lekovita supstanca (% m/m)	Porozitet (%)							
	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU
0	25,4	25,4	10,2	10,2	8,2	8,2	10,2	10,2
10	21,9	33,9	9,5	7,4	8,2	9,4	8,8	8,9
20	18,0	31,8	8,9	6,3	7,0	7,3	8,9	7,2
30	15,2	25,3	8,4	5,2	6,2	5,4	9,0	6,0
40	12,7	18,6	7,5	4,5	8,1	5,0	8,3	4,7
50	10,7	14,4	7,5	5,7	6,8	4,2	8,0	4,6
60	8,7	10,8	8,1	4,4	5,5	3,2	7,4	3,6
70	8,7	8,2	6,6	6,1	5,6	3,3	5,8	3,3
80	6,3	5,3	5,9	3,5	4,6	3,9	5,6	1,9
90	6,6	2,5	4,9	1,0	5,4	0,4	4,8	2,1

**Tabela 3.12.** Zatezna čvrstina izrađenih oralno-disperzibilnih tableta

Lekovita supstanca (% m/m)	Zatezna čvrstina <sup>a</sup> (MPa)							
	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU
0	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	6,4 ± 0,3	6,4 ± 0,3	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3
10	2,2 ± 0,2	0,4 ± 0,0	5,2 ± 0,2	4,2 ± 0,6	4,6 ± 0,2	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,7 ± 0,1
20	3,0 ± 0,0	0,5 ± 0,0	5,3 ± 0,3	4,0 ± 0,1	4,7 ± 0,3	4,1 ± 0,2	3,9 ± 0,2	3,7 ± 0,1
30	3,6 ± 0,1	0,9 ± 0,1	4,9 ± 0,4	3,6 ± 0,2	4,8 ± 0,0	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1
40	3,8 ± 0,2	1,5 ± 0,1	4,5 ± 0,3	3,4 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,4 ± 0,2	3,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1
50	4,2 ± 0,2	2,0 ± 0,1	4,4 ± 0,2	2,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,7 ± 0,1	2,7 ± 0,2
60	4,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	3,7 ± 0,2	1,8 ± 0,1	4,2 ± 0,3	2,7 ± 0,1	3,8 ± 0,1	2,3 ± 0,1
70	3,6 ± 0,1	1,9 ± 0,0	3,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2	3,8 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1	1,7 ± 0,4
80	3,4 ± 0,1	1,8 ± 0,1	3,0 ± 0,2	1,3 ± 0,1	3,6 ± 0,1	1,8 ± 0,0	3,4 ± 0,1	1,7 ± 0,4
90	2,8 ± 0,2	1,7 ± 0,1	3,1 ± 0,3	1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	2,6 ± 0,1	1,2 ± 0,2

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 10)

Kao što je i navedeno ranije, komprimati sa P.ODT ili LF su pokazali izuzetno visoke vrednosti zatezne čvrstine, čak i pri niskim pritiscima kompresije. Uzorci sa P.500 i ibuprofenom, koji su bili niže zatezne čvrstine (Tabela 3.12) i izraženijeg poroziteta (Tabela 3.11) u poređenju sa ostalim ispitivanim uzorcima, raspadali su se izuzetno brzo (Tabela 3.13). Moguće je, da u slučaju ovih uzoraka, primenjeni pritisak kompresije nije obezbedio postizanje odgovarajuće konsolidacije tabletne smeše. Rezultati prikazani u tabelama 3.13 i 3.14 ukazuju da se ODT sa kofeinom, lekovitom supstancom veće rastvorljivosti, raspadaju,



odnosno kvase, brže u odnosu na odgovarajuće uzorke sa ibuprofenom. Pored niže rastvorljivosti, veće vrednosti relativne gustine, tj. niži porozitet komprimata sa ibuprofenom doprineo je usporavanju raspadanja ODT. Jedini izuzetak uočen je u slučaju formulacija sa P.500 i nižim udelima ibuprofena, koje su pokazale nešto kraće vreme raspadanja od odgovarajućih uzoraka sa kofeinom. Može se pretpostaviti da je slaba kompatibilnost i tabletabilnost ibuprofena, u kombinaciji sa relativno velikim česticama P.500, onemogućila uspostavljanje čvrstih veza, dovodeći do lakšeg i bržeg raspadanja tableta.

**Tabela 3.13. Raspadljivost pripremljenih oralno-disperzibilnih tableta**

Raspadljivost <sup>a</sup> (s)								
Lekovita supstanca (% m/m)	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU
0	6 ± 0	6 ± 0	93 ± 3	93 ± 3	225 ± 21	225 ± 21	43 ± 5	43 ± 5
10	12 ± 1	7 ± 0	104 ± 7	203 ± 5	134 ± 8	111 ± 2	56 ± 8	33 ± 0
20	13 ± 1	7 ± 1	115 ± 2	291 ± 5	136 ± 9	201 ± 1	45 ± 5	68 ± 14
30	12 ± 1	6 ± 1	124 ± 3	408 ± 9	107 ± 16	940 ± 24	42 ± 2	114 ± 12
40	20 ± 3	7 ± 0	135 ± 1	566 ± 21	136 ± 10	3600 ± 15	47 ± 2	871 ± 0
50	21 ± 0	14 ± 0	162 ± 5	455 ± 3	239 ± 22	-	76 ± 6	8256 ± 10
60	25 ± 3	120 ± 4	176 ± 2	621 ± 10	246 ± 16	-	168 ± 3	-
70	46 ± 5	2220 ± 7	214 ± 12	1948 ± 13	343 ± 41	-	441 ± 57	-
80	113 ± 13	-	304 ± 2	-	1293 ± 8	-	995 ± 33	-
90	606 ± 24	-	411 ± 2	-	1604 ± 18	-	1601 ± 5	-

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

**Tabela 3.14. Vreme kvašenja pripremljenih oralno-disperzibilnih tableta**

Vreme kvašenja <sup>a</sup> (s)								
Lekovita supstanca (% m/m)	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU
0	21 ± 3	21 ± 3	254 ± 14	254 ± 14	90 ± 18	89 ± 18	111 ± 3	111 ± 3
10	33 ± 1	13 ± 1	212 ± 3	402 ± 25	93 ± 8	200 ± 7	100 ± 16	70 ± 7
20	26 ± 1	12 ± 1	206 ± 13	560 ± 1	99 ± 15	228 ± 1	87 ± 3	98 ± 6
30	20 ± 0	12 ± 1	179 ± 10	936 ± 23	128 ± 10	1161 ± 1	66 ± 11	148 ± 24
40	24 ± 1	15 ± 2	212 ± 20	1101 ± 33	275 ± 14	-	78 ± 10	479 ± 74
50	21 ± 2	30 ± 2	286 ± 8	1797 ± 41	426 ± 8	-	92 ± 8	1939 ± 37
60	29 ± 3	119 ± 3	326 ± 19	-	670 ± 5	-	152 ± 17	-
70	62 ± 2	1740 ± 50	381 ± 8	-	1323 ± 45	-	329 ± 5	-
80	181 ± 11	-	507 ± 54	-	-	-	1203 ± 5	-
90	551 ± 17	-	798 ± 45	-	-	-	3748 ± 3	-

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

Nisu svi komprimati smeše lekovite supstance i koprocesovanog ekscipijensa ispitani u pogledu raspadljivosti i vremena kvašenja (posebno u slučaju ibuprofena), s obzirom da su, sa porastom udela lekovite supstance u formulaciji, uočena izuzetno duga vremena raspadanja/kvašenja. Ograničena zapremina medijuma i unilateralno kvašenje uzoraka bi mogli da budu odgovorni za uočeno produženje u vremenu kvašenja ODT prilikom ispitivanja u modifikovanoj aparaturi po *Enslin*-u (Tabela 3.14), u odnosu na rezultate ispitivanja u konvencionalnoj aparaturi. Iako su alternativnom metodom za procenu raspadljivosti ODT

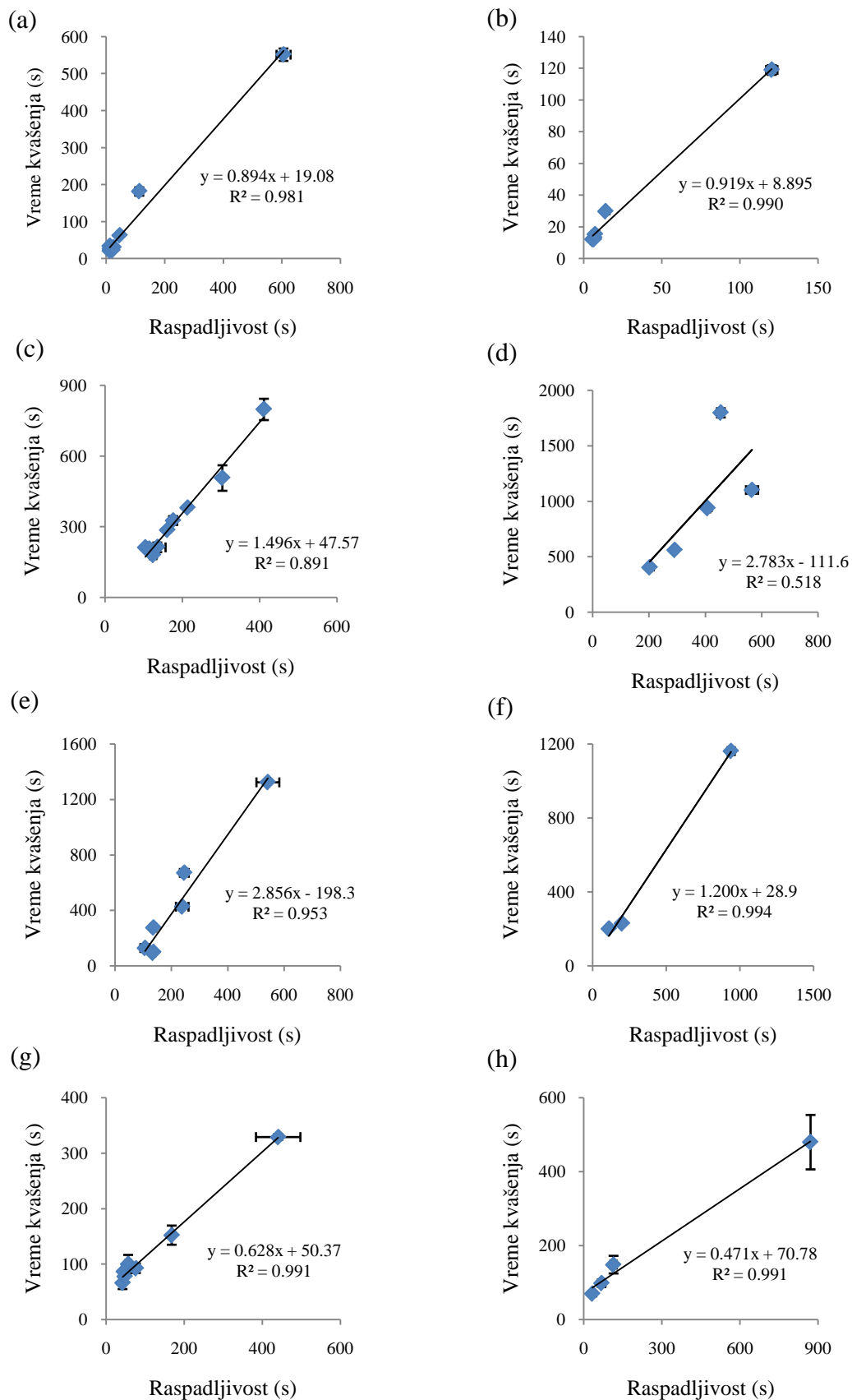
dobijene nešto veće vrednosti vremena raspadanja, visok stepen korelacije ( $r > 0,94$ ) između rezultata dobijenih ispitivanjem raspadljivosti u aparaturi po *Enslin*-u i oficinalnom uređaju je uspostavljen kod većine uzoraka (Slika 3.6). Izuzetak je uočen kod uzoraka koji su sadržali P.ODT i ibuprofen, kod kojih je uočeno značajno odstupanje od linearosti za uzorak koji je sadržao 50% m/m lekovite supstance. Prilikom uspostavljanja korelacije, u obzir su uzeti samo oni uzorci koji su se raspali za vreme kraće od 15 minuta, što predstavlja gornju granicu raspadljivosti za tablete sa trenutnim oslobađanjem (Ph. Eur. 10.0, 2019). Dodatno, s obzirom da je u slučaju placebo uzoraka sa LF bilo izuzetno teško odrediti trenutak raspadanja u konvencionalnoj aparaturi zbog ekstenzivnog osipanja tableta i flotiranja ostataka, kako validnost rezultata korelacije ne bi bila dovedena u pitanje, prilikom uspostavljanja korelacije nisu razmatrani rezultati raspadljivosti/kvašenja placebo uzoraka. Prilikom procene kvašenja, značajnije promene u dimenzijama uzoraka uočene su u slučaju tableta sa P.500 ili P.ODT, koje su do trenutka kvašenja i apsorbivale nešto veću zapreminu medijuma (70-80% m/m, prikazano u Tabeli 3.15). Iako su uzorci sa P.500 ili P.ODT apsorbivali sličnu zapreminu medijuma (oko 80% m/m), vremena kvašenja su im se znatno razlikovala, ukazujući na to da se ne može uspostaviti jasna veza između količine apsorbivane tečnosti i vremena kvašenja (tabele 3.14 i 3.15). Prikazani rezultati ukazuju da, iako su uzorci sa P.500 ili P.ODT i ibuprofenom apsorbivali veću zapreminu medijuma, u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa kofeinom, inkorporiranje lekovite supstance, kao i porast njenog udela u formulaciji ne utiče u velikoj meri na količinu medijuma koja će biti apsorbivana, već samo na brzinu apsorpcije (produženjem vremena apsorbovanja, tj. vremena kvašenja).

**Tabela 3.15 .Stepen apsorpcije medijuma pripremljenih oralno-disperzibilnih tableta**

Lekovita supstanca (% m/m)	Stepen apsorpcije medijuma <sup>a</sup> (%)							
	P.500		P.ODT		LF		D.ODT	
	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU	KOF	IBU
0	96 ± 4	96 ± 4	83 ± 3	83 ± 3	50 ± 0	50 ± 0	42 ± 3	42 ± 3
10	79 ± 8	91 ± 5	83 ± 3	90 ± 13	42 ± 1	32 ± 6	45 ± 5	47 ± 11
20	72 ± 6	89 ± 3	72 ± 8	80 ± 0	43 ± 7	35 ± 0	48 ± 4	43 ± 6
30	77 ± 3	89 ± 3	75 ± 5	85 ± 15	44 ± 3	42 ± 2	37 ± 8	38 ± 10
40	70 ± 0	96 ± 0	73 ± 10	79 ± 4	43 ± 7	-	35 ± 10	30 ± 7
50	65 ± 5	107 ± 3	80 ± 7	61 ± 7	41 ± 8	-	42 ± 6	28 ± 11
60	70 ± 5	86 ± 7	73 ± 4	-	60 ± 0	-	35 ± 9	-
70	70 ± 7	91 ± 4	68 ± 4	-	53 ± 10	-	30 ± 10	-
80	70 ± 5	-	74 ± 11	-	-	-	33 ± 3	-
90	53 ± 11	-	68 ± 4	-	-	-	50 ± 7	-

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

Poznato je da kroskarmeloza-natrijum ekstenzivno bubri i apsorbuje vodu u kontaktu sa medijumom zbog čega je kod komprimata sa P.ODT, u čiji sastav ulazi pomenuti supedeintegrator, uočen veći stepen apsorpcije medijuma u poređenju sa drugim komprimatima koji u svom sastavu sadrže krosprovidon. Smatra se da, pored prisutnog superdeintegratora, i struktura same tablete može da uslovi apsorbovanje veće zapremine medijuma, kao što je to slučaj sa izrazito poroznim tabletama sa P.500. Međutim, s obzirom da su vrednosti poroziteta P.ODT i D.ODT uporedive (Tabela 3.11), razlika u stepenu apsorbovanog medijuma se može pripisati, prvenstveno razlici u karakteristikama superdeintegratora koji ulazi u sastav koprosesovanog ekscipijensa.

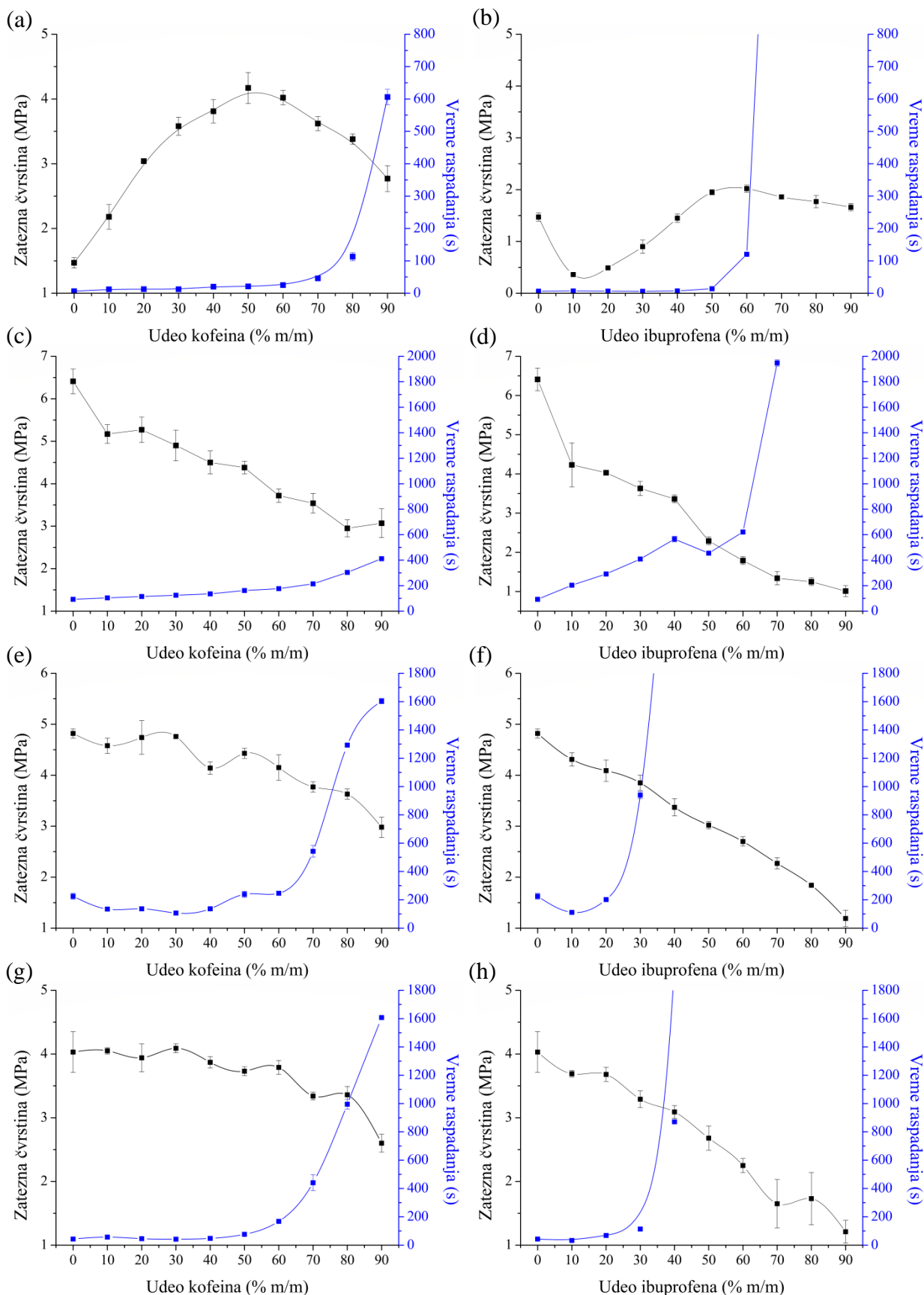


**Slika 3.6.** Korelacija između raspodljivosti i vremena kvašenja uzoraka sa P.500 i kofeinom (a) ili ibuprofenom (b); P.ODT i kofeinom (c) ili ibuprofenom (d); LF i kofeinom (e) ili ibuprofenom (f); i D.ODT i kofeinom (g) ili ibuprofenom (h) (sa prikazanim jednačinama regresione analize i vrednostima koeficijenta determinacije)

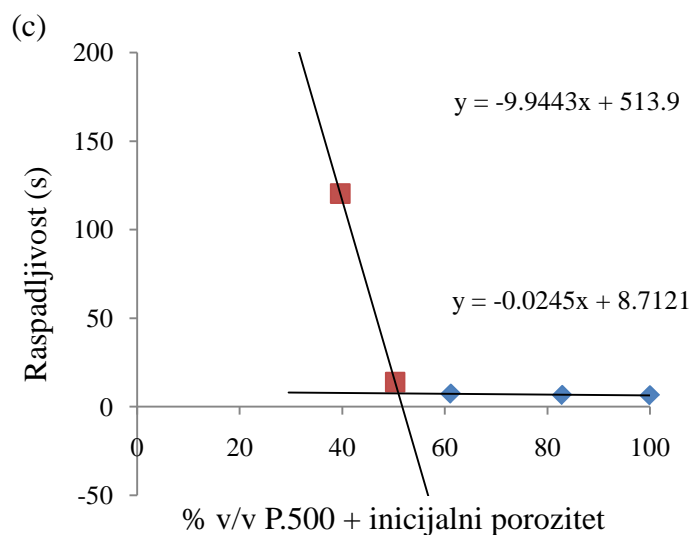
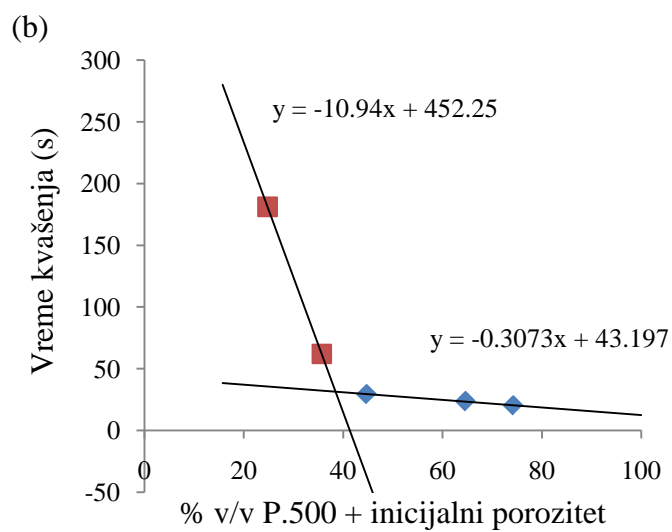
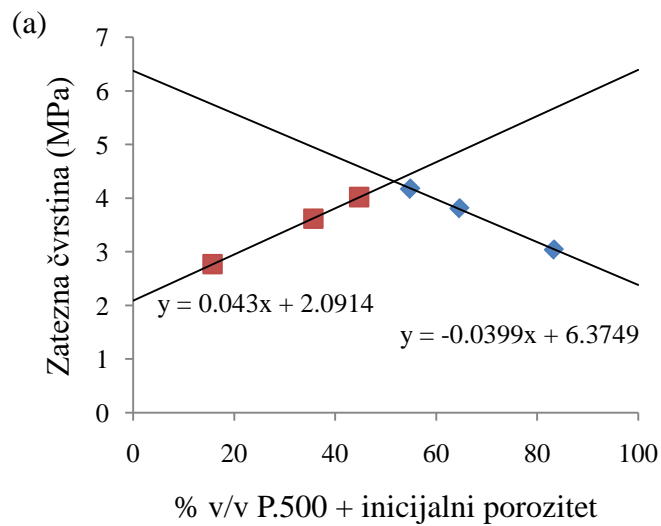
### 3.3.6. Određivanje kapaciteta razblaženja

Kako bi se objasnio uticaj inkorporiranih lekovitih supstanci, analizirana je promena u raspadljivosti, odnosno mehaničkoj otpornosti/zateznoj čvrstini ODT pripremljenih sa različitim koprocesovanim ekscipijensima, u funkciji udela ispitivane lekovite supstance (Slika 3.7). Uočeno je značajno produženje vremena raspadanja tableta, pri mnogo nižim udelima ibuprofena u formulaciji, nego što je to slučaj kod uzoraka sa kofeinom. Takođe, može se pretpostaviti da veoma visoka relativna gustina komprimata ibuprofena, tj, smanjenje poroziteta pripremljenih tableta usporava njihovo kvašenje i dezintegraciju. Dodatno, inkorporiranje ibuprofena dovelo je do većih promena i u mehaničkoj otpornosti tableta, nego što je to slučaj kod uzoraka sa kofeinom.

Teorija perkolacije primenjena je sa ciljem procene maksimalnog udela kofeina/ibuprofena (% m/m) koji je moguće inkorporirati u formulaciju ODT sa različitim koprocesovanim ekscipijensima, a da se to ne odrazi, u velikoj meri, na ispitivana kritična svojstva kvaliteta. Kako bi se odredio prag perkolacije, tj. kapacitet razblaženja svakog od ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa za obe lekovite supstance, konstruisani su grafici odnosa vremena raspadanja, vremena kvašenja i zatezne čvrstine, u funkciji sume volumetrijske frakcije ekscipijensa i inicijalnog poroziteta (jednačina 3.3). Prag perkolacije određen je primenom multiple linearne regresione analize kao tačka preseka dve prave koje odgovaraju različitom obliku funkcije koja definiše promenu ispitivanih svojstava tableta. Grafički način određivanja praga perkolacije, u pogledu ispitivanih kritičnih atributa kvaliteta prikazan je na primeru tableta sa P.500 i kofeinom (Slika 3.8). Definisani pragovi perkolacije, tj. kapaciteti razblaženja koprocesovanih ekscipijenasa pri ispitivanju različitih karakteristika oralno-disperzibilnih tableta navedeni su u tabelama 3.16-3.17. Prikazani rezultati su ukazali da kada je vreme raspadanja/kvašenja ODT u pitanju, primetne promene u pomenutim parametrima kvaliteta javljaju se pri mnogo nižim udelima ibuprofena u formulaciji, nego što je to slučaj sa uzorcima sa kofeinom (tabele 3.17 i 3.18). Perkolacioni pragovi koprocesovanih ekscipijenasa u pogledu raspadljivosti, odnosno vremena kvašenja su bili uporedivi, što dodatno potvrđuje jaku korelaciju između primenjenih metoda za procenu raspadljivosti, odnosno vremena kvašenja. Odgovarajuće vrednosti pragova perkolacije prilikom razmatranja zatezne čvrstine ispitanih uzoraka, bile su nešto veće, ukazujući da je primena koprocesovanih ekscipijenasa omogućila inkorporiranje relativno visokih udela lekovitih supstanci, bez značajnog uticaja na mehanička svojstva tableta (Tabela 3.16). Jedini izuzetak uočen je kod uzoraka sa kofeinom i P.500 (niža vrednost praga perkolacije za zateznu čvrstinu, u odnosu na raspadljivost ili vreme kvašenja), koji se ipak ne može smatrati ograničavajućim zbog prethodno pokazanog pozitivnog efekta dodatka kofeina na mehanička svojstva tableta sa P.500 (Tabela 3.12). Sveobuhvatna procena dobijenih rezultata ukazala je da karakteristike inkorporiranih lekovitih supstanci, u manjoj meri, utiču na mehanička svojstva tableta i da se, u slučaju ODT izrađenih sa odabranim koprocesovanim ekscipijensima, raspadljivost može smatrati karakteristikom koja je podložnija promeni u odnosu na ostala ispitivana kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta, pri znatno nižim udelima inkorporirane lekovite supstance. Kao što je prethodno navedeno, uticaj ispitivanih lekovitih supstanci na raspadljivost je evidentan. Međutim, uzimajući u obzir određena vremena raspadanja i kvašenja, kao i definisane pragove perkolacije, odabir ekscipijensa pokazao je dominantniji uticaj. P.500 pokazuje najveći kapacitet razblaženja; 66,9% (m/m) kofeina, odnosno 48,8% (m/m) ibuprofena može biti inkorporirano bez narušavanja kritičnih svojstava kvaliteta tableta. Uzorci sa D.ODT pokazali su nešto veći kapacitet razblaženja, u odnosu na uzorke sa P.ODT, dok je kod uzoraka sa LF, značajna promena u vremenima raspadanja uočena pri nižim udelima lekovitih supstanci (36,8% (m/m) kofeina, odnosno 17,7% (m/m) ibuprofena).



**Slika 3.7.** Promene u zateznoj čvrstini i raspadljivosti sa porastom udela lekovitih supstanci u formulaciji oralno-disperzibilnih tableta sa P.500 i kofeinom (a) ili ibuprofenom (b); P.ODT i kofeinom (c) ili ibuprofenom (d); LF i kofeinom (e) ili ibuprofenom (f); i D.ODT i kofeinom (g) ili ibuprofenom (h)



**Slika 3.8.** Reprezentativni primer grafika korišćenog za procenu kapaciteta razblaženja P.500, kod uzoraka sa kofeinom, u pogledu zatezne čvrstine (a); vremena kvašenja (b); odnosno raspeljivosti (c), kao kritičnih atributa kvaliteta

**Tabela 3.16.** Kapaciteti razblaženja ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa pri ispitivanju zatezne čvrstine kao kritičnog atributa kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta

Kritični atribut kvaliteta ODT	Ispitivane smeše	Jednačine	Tačka preseka (prag perkolacije)		
			% v/v koprocesovanog ekscipijensa + inicijalni porozitet	% v/v lekovite supstance	% m/m lekovite supstance <sup>a</sup>
Zatezna čvrstina	P.500	KOF $y = 0,043x + 2,091$ $y = -0,039x + 6,374$	52,2	47,8	53,0
		IBU $y = 0,009x + 1,570$ $y = -0,045x + 4,214$	48,0	52,0	52,3
	P.ODT	KOF $y = -0,061x + 1,494$ $y = 0,032x + 2,625$	39,0	61,0	64,6
		IBU $y = 0,081x - 0,986$ $y = 0,025x + 2,044$	53,6	46,4	39,5
	LF	KOF $y = 0,041x + 2,371$ $y = 0,002x + 4,611$	56,5	43,5	44,9
		IBU $y = 0,062x + 0,646$ $y = 0,019x + 2,573$	45,5	54,5	48,7
	D.ODT	KOF $y = 0,038x + 2,067$ $y = 0,005x + 3,543$	44,7	55,3	58,0
		IBU $y = 0,055x + 0,384$ $y = 0,026x + 1,675$	45,8	54,2	47,6

<sup>a</sup> % m/m lekovite supstance određen je na osnovu podataka o v/v udelu lekovite supstance u tableti, zapremini tablete i stvarnoj gustini lekovite supstance

**Tabela 3.17.** Kapaciteti razblaženja ispitivanih koprocesovanih ekscipijensa pri ispitivanju vremena kvašenja kao kritičnog atributa kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta

Kritični atribut kvaliteta ODT	Ispitivane smeše	Jednačine	Tačka preseka (prag perkolacije)		
			% v/v koprocesovanog ekscipijensa + inicijalni porozitet	% v/v lekovite supstance	% m/m lekovite supstance <sup>a</sup>
Vreme kvašenja	P.500	KOF $y = -6,155x + 265,5$ $y = -0,347x + 41,53$	38,5	61,5	67,0
		IBU $y = 0,519x - 32,20$ $y = -8,348x + 449,4$	54,3	45,7	45,9
	P.ODT	KOF $y = 2,577x - 3,547$ $y = -6,007x + 583,2$	68,4	31,6	33,0
		IBU $y = -12,53x + 1504$ $y = -42,87x + 3677$	71,6	28,4	23,2
	LF	KOF $y = -0,469x + 136,4$ $y = -16,09x + 1275$	72,9	27,1	28,2
		IBU $y = -9,369x + 1025$ $y = -80,87x + 6407$	75,3	24,7	21,0
	D.ODT	KOF $y = 1,782x - 59,72$ $y = -12,09x + 706,5$	55,2	44,8	47,0
		IBU $y = -2,362x - 276,7$ $y = -29,73x + 2056$	65,0	35,0	29,3

<sup>a</sup> % m/m lekovite supstance određen je na osnovu podataka o v/v udelu lekovite supstance u tableti, zapremini tablete i stvarnoj gustini lekovite supstance

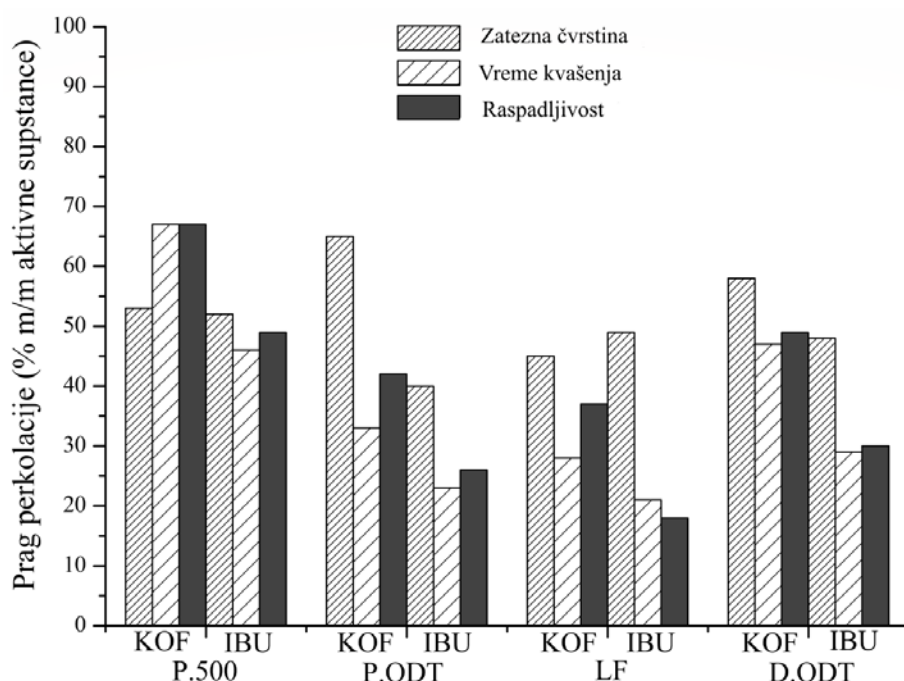


**Tabela 3.18.** Kapaciteti razblaženja ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa pri ispitivanju raspadljivosti kao kritičnog atributa kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta

Kritični atribut kvaliteta ODT	Ispitivane smeše	Jednačine	Tačka preseka (prag perkolacije)			
			% v/v koprocesovanog ekscipijensa + inicijalni porozitet	% v/v lekovite supstance	% m/m lekovite supstance <sup>a</sup>	
<b>Raspadljivost</b>	P.500	KOF	$y = -0,307x + 43,19$ $y = -10,94x + 452,2$	38,6	61,4	66,9
		IBU	$y = -0,024x + 8,712$ $y = -9,944x + 513,9$	51,5	48,5	48,8
	P.ODT	KOF	$y = -1,071x + 201,0$ $y = -2,778x + 303,3$	59,9	40,1	41,6
		IBU	$y = -7,331x + 845,1$ $y = -14,40x + 1329$	68,4	31,6	26,3
	LF	KOF	$y = 4,176x - 195,1$ $y = -14,14x + 1005$	65,5	34,5	36,8
		IBU	$y = 9,592x - 734,4$ $y = -63,98x + 5089$	79,2	20,8	17,7
	D.ODT	KOF	$y = 0,752x - 12,88$ $y = -18,63x + 1022$	53,4	46,6	48,9
		IBU	$y = -2,935x + 290,2$ $y = -67,97x + 4475$	64,4	35,6	29,8

<sup>a</sup> % m/m lekovite supstance određen je na osnovu podataka o v/v udelu lekovite supstance u tableti, zapremini tablete i stvarnoj gustini lekovite supstance

Superiorna kompaktilnost i tabletabilnost uočena kod komprimata na bazi P.ODT ili LF, praćena relativno niskom elastičnom relaksacijom i većim stepenom fragmentacije doprinosi uspostavljanju čvrstih veza između čestica i formiranju tableta veće zatezne čvrstine i nižeg poroziteta. Smanjenje međučestičnog slobodnog prostora uslovljava sporije kvašenje, i samim tim i raspadanje. Dodatno, zbog prilično male veličine, čestice lekovite supstance lako ispunjavaju međučestični prostor dovodeći dodatno do produženog raspadanja i značajnih promena u karakteristikama ispitivanih uzoraka, čak i pri izuzetno niskom udelu u formulaciji, što rezultuje niskim kapacitetom razblaženja ispitivanih koprosesovanih ekscipijenasa. Moguć razlog za veći kapacitet razblaženja P.500, u odnosu na D.ODT je uniformnija raspodela krupnijih čestica i veći porozitet, koji uz prihvatljivu kompaktilnost i tabletabilnost dovodi do formiranja manje koherentnih komprimata. Iako su veličina, oblik čestica P.500 i P.ODT slični, ovi materijali su pokazali razliku u svojstvima kompaktacije i kapacitetu razblaženja, verovatno zbog razlika u mehanizmima konsolidacije. Uporedni pregled udela (m/m) izabranih model lekovitih supstanci iznad kojih se uočavaju nagle promene u ispitivanim karakteristikama sistema dat je na Slici 3.9.

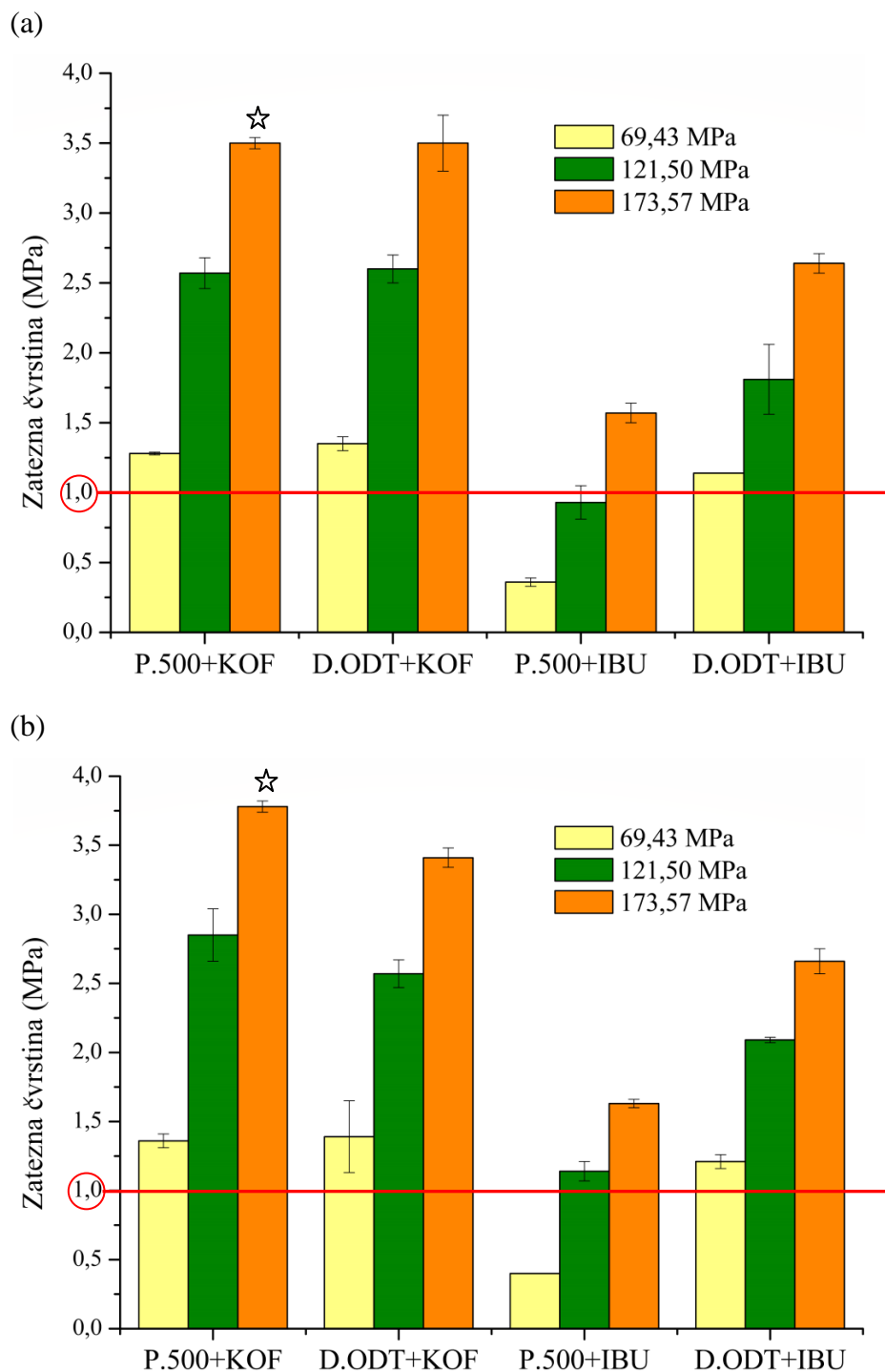


**Slika 3.9.** Uporedni pregled udela (m/m) ispitivanih lekovitih supstanci koji odgovara određenom pragu perkolacije

### 3.3.7. Tabletna svojstva uzoraka sa visokim udelom lekovite supstance

Četiri uzorka sa najvišim udelima model lekovitih supstanci određenih primenom teorije perkolacije (ODT sa P.500 i 66,9% (m/m) kofeina; P.500 i 48,8% (m/m) ibuprofena; D.ODT i 48,9% kofeina i D.ODT i 29,8% ibuprofena) i 0,5% natrijum-stearilfumarata komprimovani su pri različitim brzinama i pritiscima kompresije kako bi se procenio uticaj procesnih parametara na kritična svojstva kvaliteta ODT (prevashodno njihovu raspadljivost i zateznu čvrstinu). Uticaj odabranih procesnih parametara na zateznu čvrstinu ispitanih uzoraka, prikazan je na Slici 3.10. Prema rezultatima prikazanim na Slici 3.10. povećanje brzine kompresije (sa 10 na 100 mm/min) nije dovelo do značajne promene mehaničke otpornosti ispitivanih tableta ( $p > 0,05$ ). Jedini izuzetak uočen je kod uzorka sa P.500 i

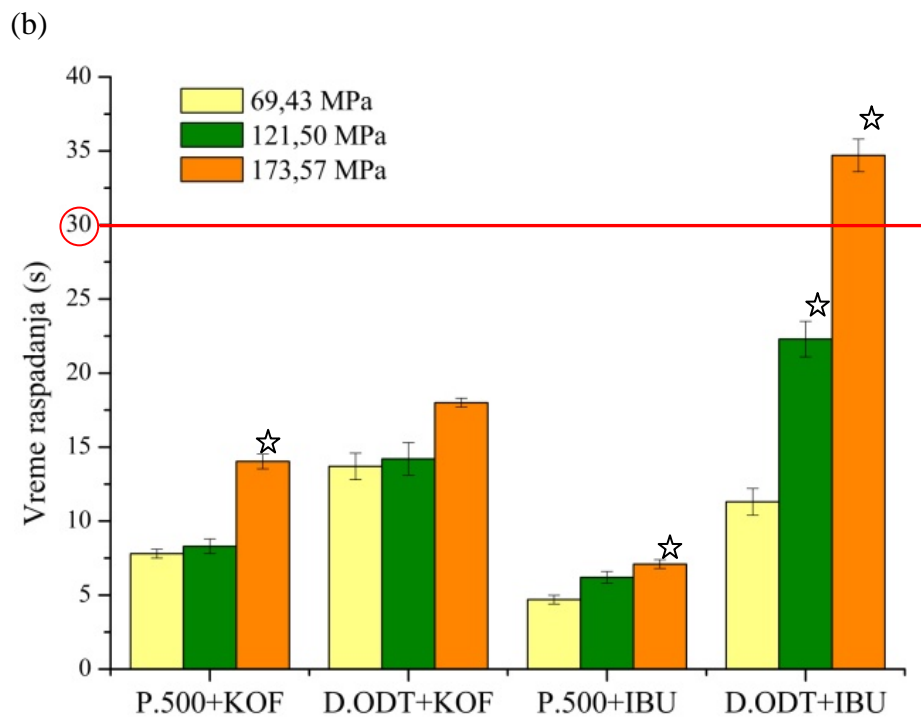
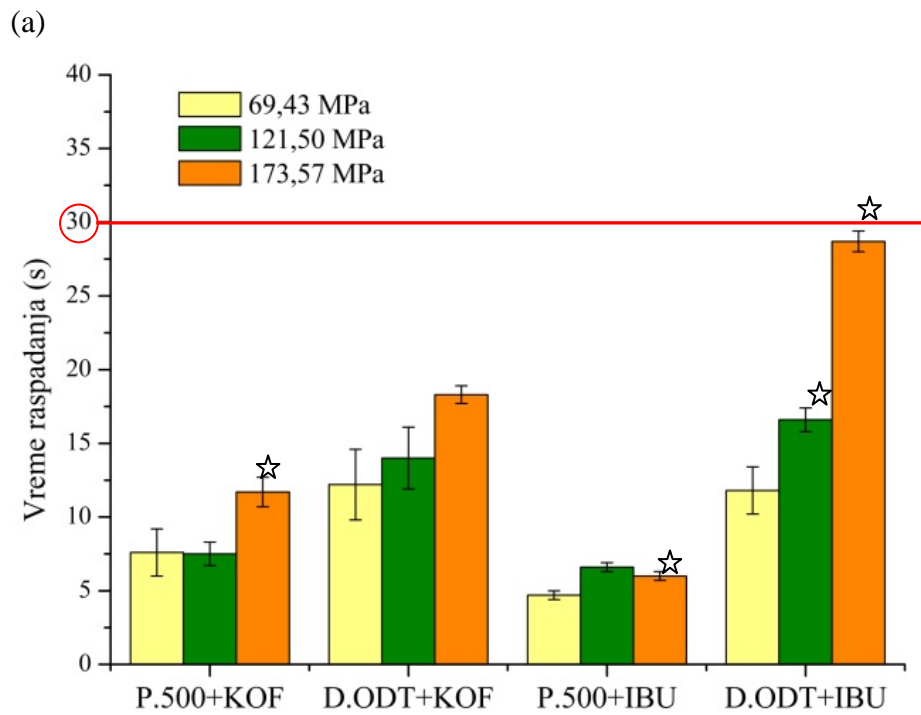
koferinom komprimovane pod pritiskom od 173,57 MPa (obeležene zvezdicom), kod koje je povećanje brzine kompresije uslovalo nešto veće vrednosti zatezne čvrstine. Sa druge strane, uticaj primenjenog pritiska kompresije je očigledan. Porast u pritisku kompresije doveo je do boljeg sabijanja praška i uspostavljanja čvršćih veza koje su uslovile povećanje zatezne čvrstine.



**Slika 3.10.** Uticaj pritiska i brzine kompresije od 10 mm/min (a), odnosno 100 mm/min (b), na zateznu čvrstinu ispitivanih uzoraka

Zatezna čvrstina tableta veća od označene granice (1 MPa) smatra se prihvatljivom za tablete dobijene direktnom kompresijom koje treba brzo da se raspadnu, a nisu namenjene ekstenzivnoj, naknadnoj mehaničkoj manipulaciji (Amidon i sar., 2009; Pitt i sar., 2015). Na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da je kod uzoraka sa ibuprofenom potrebno primeniti nešto veći pritisak kompresije, kako bi se dobile tablete zadovoljavajućih mehaničkih karakteristika, dok su uzorci sa kofeinom znatno robusniji, tj. prihvatljiva zatezna čvrstina se postiže nezavisno od primenjenog pritiska kompresije. U poređenju sa efektom na zateznu čvrstinu, a na osnovu rezultata procene uticaja odabranih procesnih parametara na raspadljivost analiziranih uzoraka (Slika 3.11), može se zaključiti da je, u pogledu raspadljivosti, uticaj brzine kompresije više izražen. Kod uzoraka označenih zvezdicom uočena je statistički značajna razlika u vremenima raspadanja uzoraka izrađenih pri različitim brzinama kompresije. U pitanju su uzorci koji su komprimovani pod većim pritiskom, pri čemu je uticaj brzine kompresije bio veći u slučaju uzoraka sa ibuprofenom. Statistička analiza uticaja pritiska kompresije na raspadljivost odabranih uzoraka komprimovanih pri brzini od 100 mm/min, ukazala je na značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) u vremenu raspadanja uzoraka sa kofeinom, komprimovanih pod pritiskom kompresije od 173,57 MPa, u odnosu na uzorke komprimovane pri nižim pritiscima, dok je kod tableta sa ibuprofenom povećanje pritiska kompresije uzrokovalo statistički značajnu razliku u raspadljivosti. Svi ispitivani uzorci su pokazali adekvatnu raspadljivost ( $< 3$  min), dok je kod većine uzoraka vreme raspadanja bilo čak i kraće od 30 s, što je u skladu sa preporukom FDA (2008). Uočena znatna razlika u zateznim čvrstinama tableta kofeina komprimovanih pri različitim pritiscima kompresije se nije u velikoj meri odrazila na odgovarajuća vremena raspadanja, potvrđujući da i drugi faktori, kao što su karakteristike lekovite supstance (prevashodno rastvorljivost i tabletna svojstva) ispoljavaju značajan uticaj na raspadljivost ODT.

Kako bi se procenio efekat inkorporiranja relativno visokih udela kofeina i ibuprofena, određenih primenom teorije perkolacije, na tabletna svojstva koprosesovanih ekscipijena primenjena je dinamička analiza kompakcije. Uporedni pregled elastične *in-die* i *out-of-die* relaksacije, utrošenog kompresionog rada i vrednosti napona u fazi odvajanja i izbacivanja pojedinačnih materijala (P.500, D.ODT, KOF i IBU) i njihovih smeša komprimovanih pri pritisku kompresije od 173,57 MPa i brzini kompresije od 10 mm/min, dat je u Tabeli 3.19. Prikazani rezultati su ukazali da je inkorporiranje izabranih lekovitih supstanci dovelo do smanjenja rada utrošenog prikom faze kompresije, tj. pogoršalo je kompresibilnost smeše, što je posebno uočeno u slučaju ibuprofena. Posebno je evidentan uticaj kod uzoraka sa P.500, za koje je prethodno pokazana najbolja kompresibilnost u odnosu na ostale ispitivane ekscipijense. Inkorporiranje lekovitih supstanci je neznatno uticalo na elastičnu relaksaciju uzoraka, što je i očekivano u skladu sa pokazanim tabletnim svojstvima kofeina, odnosno ibuprofena. Međutim, nešto izraženiji uticaj se uočava kod uzoraka sa P.500, kod kojih je kofein zbog boljih tabletabilnih i kompaktilnih svojstava, u poređenju sa ibuprofenom, doveo do uspostavljanja čvršćih veza (uporedive vrednosti elastične *in-die* i *out-of-die* relaksacije). Izuzetno loša tabletabilnost i kompaktilnost ibuprofena se, na osnovu prikazanih rezultata, mogu smatrati ograničavajućim za izradu tableta zadovoljavajućih mehaničkih svojstava sa elastično deformabilnim P.500. Ovi uzorci su pokazali veoma veliku razliku u vrednostima elastične *out-of-die* i *in-die* relaksacije, ukazujući na slabu konsolidaciju kompakata (Tabela 3.19), što je u skladu sa pokazanim vrednostima zatezne čvrstine (Slika 3.10.a). Inkorporiranje lekovitih supstanci je, na osnovu prikazanih vrednosti napona koji se generišu prilikom faza odvajanja, odnosno izbacivanja tablete doprinelo lakšoj izradi tableta, verovatno zbog uniformne distribucije čestica male veličine, koje smanjuju međučestični prostor i uslovljavaju bolju konsolidaciju materijala.



**Slika 3.11.** Uticaj pritiska i brzine kompresije od 10 mm/min (a), odnosno 100 mm/min (b), na raspadljivost ispitivanih uzoraka

**Tabela 3.19.** Uporedni pregled parametara kompaktacije jednokomponentnih uzoraka (ODT, P.500, KOF i IBU) i uzoraka sa kofeinom ili ibuprofenom izrađenih sa D.ODT ili P.500

	Kompresioni rad <sup>a</sup> (J)	Elastična <i>in-die</i> relaksacija <sup>a</sup> (%)	Elastična <i>out-of-die</i> relaksacija <sup>a</sup> (%)	Napon u fazi odvajanja <sup>a</sup> (MPa)	Napon u fazi izbacivanja <sup>a</sup> (MPa)
D.ODT	2,24 ± 0,02	14,5 ± 0,1	14,0 ± 1,0	5,7 ± 0,3	4,3 ± 0,2
D.ODT+KOF <sup>b</sup>	2,16 ± 0,01	15,7 ± 0,1	12,8 ± 0,8	3,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2
D.ODT+IBU <sup>b</sup>	1,86 ± 0,01	15,4 ± 0,1	14,0 ± 0,8	2,9 ± 0,0	2,7 ± 0,2
P.500	3,14 ± 0,03	15,9 ± 0,2	19,9 ± 1,7	4,9 ± 0,3	3,5 ± 0,2
P.500+KOF <sup>c</sup>	2,54 ± 0,01	15,7 ± 0,1	15,3 ± 0,6	4,5 ± 0,1	4,3 ± 0,8
P.500+IBU <sup>c</sup>	2,10 ± 0,00	16,5 ± 0,1	24,8 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,1
KOF	2,23 ± 0,01	14,0 ± 0,1	11,5 ± 0,5	3,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3
IBU	1,37 ± 0,04	13,5 ± 0,0	11,5 ± 0,4	1,9 ± 0,3	2,2 ± 0,6

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)

<sup>b</sup> uzorak sadrži 48,9% (m/m) kofeina, odnosno 29,8% (m/m) ibuprofena

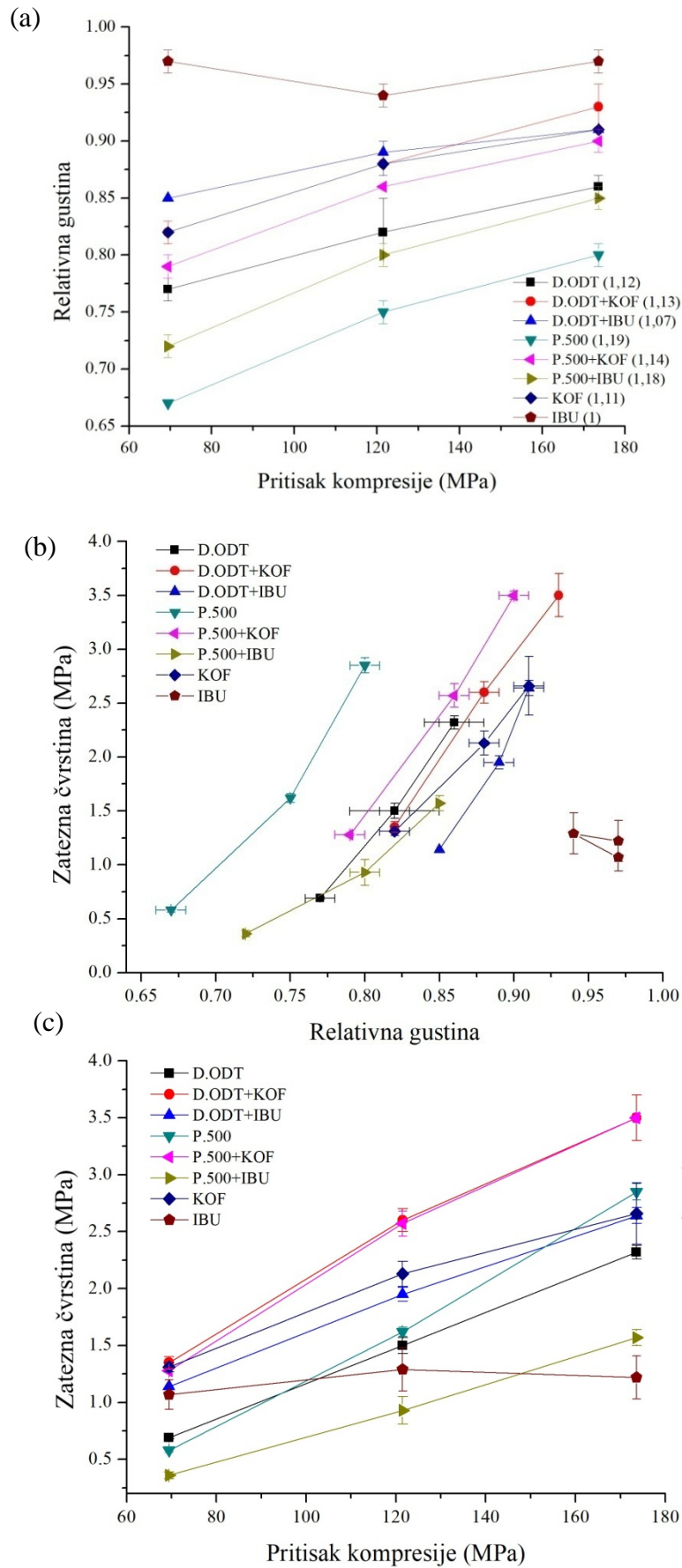
<sup>c</sup> uzorak sadrži 66,9% (m/m) kofeina, odnosno 48,8% (m/m) ibuprofena

Nakon određivanja zatezne čvrstine i relativne gustine uzoraka komprimovanih pri različitim pritiscima kompresije (69,43; 121,50 i 173,57 MPa) i pri brzini kompresije od 10 mm/min, konstruisani su profili kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti. Uporedni pregled profila kompresibilnosti (a), kompaktilnosti (b) i tabletabilnosti (c) ispitivanih materijala i njihovih smeša, dat je na Slici 3.12. Na osnovu profila kompresibilnosti, kao i prikazanih odnosa između relativnih gustina koje odgovaraju maksimalnom, odnosno minimalnom pritisku kompresije (prikazanih u zagradi u okviru legende na Slici 3.12.a), može se uočiti da je kod većine uzoraka dodatak lekovite supstance narušio kompresibilnost koprocesovanog ekscipijensa. I u slučaju P.500 i D.ODT, inkorporiranje lekovitih supstanci dovelo je do smanjenja poroziteta uzoraka. Kompaktilnost i tabletabilnost tabletnih smeša pripremljenih sa D.ODT poboljšane su inkorporiranjem izabranih lekovitih supstanci, s tim da je izraženiji efekat uočen kod uzoraka sa kofeinom (Slike 3.12.b i 3.12.c). Isti trend u slučaju kofeina, uočen je i kod tableta sa P.500. Međutim, kompaktilnost i tabletabilnost uzoraka sa ibuprofenom i P.500 je bila znatno lošija, u odnosu na svojstva komprimata pripremljenog samo sa placebo smešom, što je u skladu sa prethodno prokomentarisanim rezultatima (Slike 3.12.b i 3.12.c). Sprovedena analiza je ukazala da, iako je inkorporiranje kofeina i ibuprofena u visokom udelu u nekim slučajevima delovalo negativno na tabletna svojstva D.ODT ili P.500, taj uticaj se ne može smatrati ograničavajućim faktorom za izradu tableta, s obzirom da je adekvatnim odabirom procesnih parametara, ipak bilo moguće dobiti ODT prihvatljive zatezne čvrstine i kratkog vremena raspadanja.

### 3.3.8. Maskiranje ukusa lekovite supstance

#### 3.3.8.1. Karakterizacija odabranih uzoraka ODT u kojima je primenjen pristup za maskiranje ukusa

Kao što je ranije pomenuto, u slučaju supstanci koje pokazuju relativno visoku rastvorljivost u usnoj duplji (tj. pri pH vrednosti 6,75), dezintegracija farmaceutskog oblika u ustima može biti praćena brzim rastvaranjem lekovite supstance, interakcijom sa gustatornim receptorima i senzacijom neprijatnog ukusa. Kao pristup maskiranju ukusa kofeina i paracetamola odabrano je direktno oblaganje čestica lekovite supstance disperzijom na bazi Eudragit<sup>®</sup> EPO koji pokazuje pH-zavisnu rastvorljivost, odnosno nerastvorljiv je pri pH vrednostima većim od 5 (Evonik, tehničke informacije).



**Slika 3.12.** Profili kompresibilnosti (a), kompaktilnosti (b) i tabletabilnosti (c) ispitivanih materijala (D.ODT, P.500, KOF i IBU) i njihovih smeša

Pored navedenog fizičkog pristupa maskiranju ukusa, u formulacije sa obloženim, odnosno neobloženim česticama kofeina ili paracetamola, inkorporirana je i aroma maline (senzorni pristup maskiranju ukusa). U Tabeli 3.20. dat je prikaz pripremljenih formulacija. Disintequik™ ODT odabran je kao koprocesovani ekscipijens za direktnu kompresiju ODT, s obzirom da je uprkos slabijim tabletnim svojstvima, u poređenju sa ostalim ispitivanim koprocesovanim ekscipijensima, ipak uspeo da obezbedi inkorporiranje prilično visokih udela ispitivanih lekovitih supstanci uz održavanje kratkog vremena raspadanja i prihvatljive mehaničke otpornosti. Pored toga, ovaj koprocesovani ekscipijens sadrži kombinaciju laktoze, glukoze i manitola za koju se očekuje da može doprineti maskiranju gorkog ukusa ispitivanih lekovitih supstanci. Poredbena, placebo formulacija (RF) sastojala se od smeše D.ODT, natrijum-stearil fumarata i komponenti disperzije za oblaganje. Pripremljeni uzorci tableta okarakterisani su u pogledu zatezne čvrstine i raspadljivosti (*in vitro* i *in vivo*), kako bi se procenilo da li i u kojoj meri primenjeni pristupi maksiranju ukusa utiču na kritična svojstva kvaliteta ODT. Iz *in vivo* procene raspadljivosti izuzeti su uzorci koji su sadržali samo neobložene čestice lekovite supstance, zbog izrazito gorkog ukusa, kao i oni koji su prilikom *in vitro* ispitivanja pokazali veoma duga vremena raspadanja (> 3 min). Rezultati karakterizacije uzoraka prikazani su u Tabeli 3.21.

**Tabela 3.20. Sastav pripremljenih oralno-disperzibilnih tableta**

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
<b>Komponenta formulacije (%)</b>	<i>Paracetamol</i>				<i>Kofein</i>			
Lekovita supstanca	25,00	25,00	-	-	25,00	25,00	-	-
Obložena lekovita supstanca	-	-	35,24	35,24	-	-	36,06	36,06
Aroma maline	-	5,00	-	5,00	-	5,00	-	5,00
Disintequik™ ODT	74,50	69,50	64,26	59,26	74,50	69,50	63,44	58,44
Natrijum-stearilfumarat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 6)

<sup>b</sup> srednja vrednost ± SD (n = 10)

**Tabela 3.21. Karakteristike pripremljenih oralno-disperzibilnih tableta**

Uzorak	Zatezna čvrstina <sup>a</sup> (MPa)	Raspadljivost ( <i>in vitro</i> ) <sup>a</sup> (s)	Raspadljivost ( <i>in vivo</i> ) <sup>b</sup> (s)
<b>F1</b>	1,5 ± 0,2	23 ± 1	-
<b>F2</b>	1,2 ± 0,1	22 ± 1	34 ± 12
<b>F3</b>	1,5 ± 0,0	158 ± 5	121 ± 38
<b>F4</b>	1,9 ± 0,1	993 ± 11	-
<b>F5</b>	1,6 ± 0,1	30 ± 1	-
<b>F6</b>	1,5 ± 0,1	40 ± 5	39 ± 11
<b>F7</b>	1,4 ± 0,1	73 ± 5	64 ± 20
<b>F8</b>	1,9 ± 0,0	473 ± 64	-
<b>RF</b>	2,2 ± 0,1	173 ± 6	100 ± 41

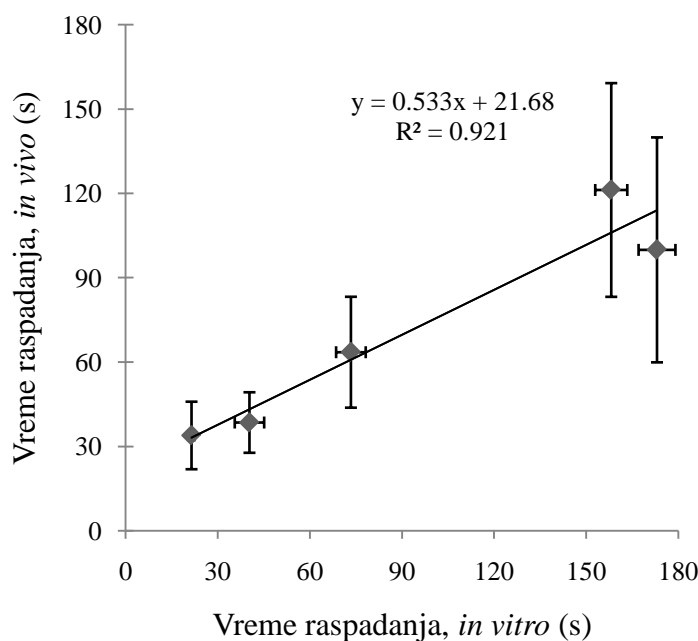
<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 6)

<sup>b</sup> srednja vrednost ± SD (n = 10)

Zatezna čvrstina svih ispitanih uzoraka oralno-disperzibilnih tableta može se smatrati prihvatljivom (> 1 MPa). Nešto veće vrednosti zatezne čvrstine (oko 1,9 MPa), uočene su kod uzoraka F4 i F8, koji u svom sastavu sadrže obložene čestice lekovitih supstanci i aromu.



Najveću vrednost zatezne čvrstine pokazala je poredbena formulacija (2,2 MPa), što bi moglo da ukaže na potencijalna vezujuća svojstva korišćenog polimera za oblaganje. Na osnovu rezultata *in vitro* procene vremena raspadanja ispitivanih uzoraka, može se zaključiti da je oblaganje čestica paracetamola/kofeina sa Eudragit® EPO znatno uticalo na raspadljivost tableta. ODT koje u svom sastavu sadrže samo obložene čestice, kao pristup maskiranju neprijatnog ukusa (F3 i F7), raspadale su se značajno sporije ( $p < 0,05$ ) u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa neobloženim česticama lekovitih supstanci (F1 i F5) (158 s i 73 s, u odnosu na 23 s i 30 s). Uprkos uočenom produženju vremena raspadanja tableta, nijedan uzorak nije pokazao raspadljivost van preporučenih regulatornih granica ( $> 3$  min). Međutim, tablete koje su sadržale obložene čestice lekovitih supstanci uz dodatak arome (F4 i F8) pokazale su značajno povećanje vremena raspadanja (993 s, odnosno 473 s) ukazujući da bi potencijalni uzrok uočenom, pored vezujućih svojstava Eudragit® EPO, mogla da bude i interakcija između komponenti obloge i inkorporirane arome. Visoke vrednosti standardne devijacije vremena raspadanja oralno-disperzibilnih tableta, određenih *in vivo*, u panelu ispitanika, ukazuju na značajnu interindividualnu varijabilnost, koja može da nastane kao posledica razlike u količini salive dostupne za kvašenje i raspadanje tablete, kao i stepenu pritiska jezika o nepce kod različitih ispitanika. Na Slici 3.13. prikazana je korelacija između vremena raspadanja oralno-disperzibilnih tableta *in vitro* i *in vivo*. Na osnovu pet ispitanih formulacija, uočava se visok stepen linearne korelacije ( $r > 0,95$ ), što ukazuje da bi se *in vivo* raspadljivost ODT mogla predvideti na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja.



**Slika 3.13.** Korelacija između *in vitro* i *in vivo* raspadljivosti oralno-disperzibilnih tableta sa paracetamolom, odnosno kofeinom (prikazano sa procenjenom regresionom jednačinom i koeficijentom determinacije)

### 3.3.8.2. *In vivo* procena efikasnosti maskiranja ukusa

S obzirom da je rezidualna zapremina salive 1-2 ml (Pein i sar., 2014) i da prisustvo stranog tela u usnoj duplji pozitivno utiče na lučenje salive (protok do 6 ml/min) (Toida i sar., 2010), kao optimalna, odabrana je prilikom određivanja stepena gorčine lekovite supstance, kao i obuke ispitanika, zapremina od 10 ml rastvora. U prvoj fazi *in vivo* procene efikasnosti

maskiranja ukusa određene su granice gorčine za kofein i paracetamol. Opseg vrednosti gorčine paracetamola određen u panelu ispitanika iznosio je od 0,9 do 1,3 mg/ml, što je u skladu sa literaturnom srednjom vrednosti za granicu gorčine paracetamola (1,08 mg/ml) (Albertini i sar., 2004). Kofein je pokazao izraženiji gorak ukus, s obzirom da je opseg određenih vrednosti gorčine bio znatno niži u poređenju sa paracetamolom (0,2-0,3 mg/ml). Dsamou i saradnici (2012) su definisali da je granica gorčine kofeina određena u panelu ispitanika 0,35 mg/ml, s tim da su u studiju bile uključene i osobe hipo- i hiper senzitivne na kofein. Kao granica gorčine ispitivanih lekovitih supstanci odabrana je ona koncentracija koja je pokazala gorak ukus bar kod jednog od ispitanika, konkretno, 0,9 mg/ml za paracetamol, odnosno 0,2 mg/ml za kofein.

Druga faza studije obuhvatila je obuku ispitanika u pogledu procene stepena gorčine rastvora različitih koncentracija ispitivanih lekovitih supstanci. Rastvor najniže koncentracije, korišćen tokom faze procene granice gorčine, odabran je kao rastvor koji nije gorak, uzimajući u obzir da nijedan od ispitanika, u prethodnoj fazi studije, nije doživeo senzaciju gorkog ukusa prilikom njegovog testiranja. Rastvori koncentracije 1,3 mg/ml, u slučaju paracetamola, odnosno 0,3 mg/ml, u slučaju kofeina, koji odgovaraju gornjim granicama definisanog opsega gorčine, odabrani su kao rastvori blago gorkog ukusa, kako bi se obezbedila pouzdanost senzacije gorčine svakog pojedinca u grupi ispitanika. Rastuće koncentracije ostalih rastvora odabrane su na osnovu preliminarnih ispitivanja. Nakon obuke, ispitanici su probali po tri različite formulacije za svaku od ispitivanih lekovitih supstanci kako bi se procenila uspešnost primenjenog pristupa maskiranju ukusa. Rezultati *in vivo* procene uspešnosti maskiranja ukusa prikazani su u Tabeli 3.22. Rezultati statističke analize podataka ukazali su na značajnu razliku u stepenu gorčine između formulacija sa obloženim lekovitim supstancama (F3 i F7) u odnosu na one sa neobloženim i aromom (F2 i F6), u svakoj od ispitivanih vremenskih tačaka ( $p < 0,05$ ). S obzirom da su nešto niže vrednosti stepena gorčine određene kod formulacija sa paracetamolom, može se smatrati da je u slučaju te lekovite supstance maskiranje neprijatnog ukusa bilo efikasnije. Niži stepen uspešnosti maskiranja ukusa kofeina može biti posledica veće rastvorljivosti, a i gorčine u odnosu na paracetamol, što implicira potrebu za podešavanjem optimalne količine Eudragit® EPO, kako bi se postiglo adekvatno maskiranje ukusa lekovitih supstanci različitih karakteristika.

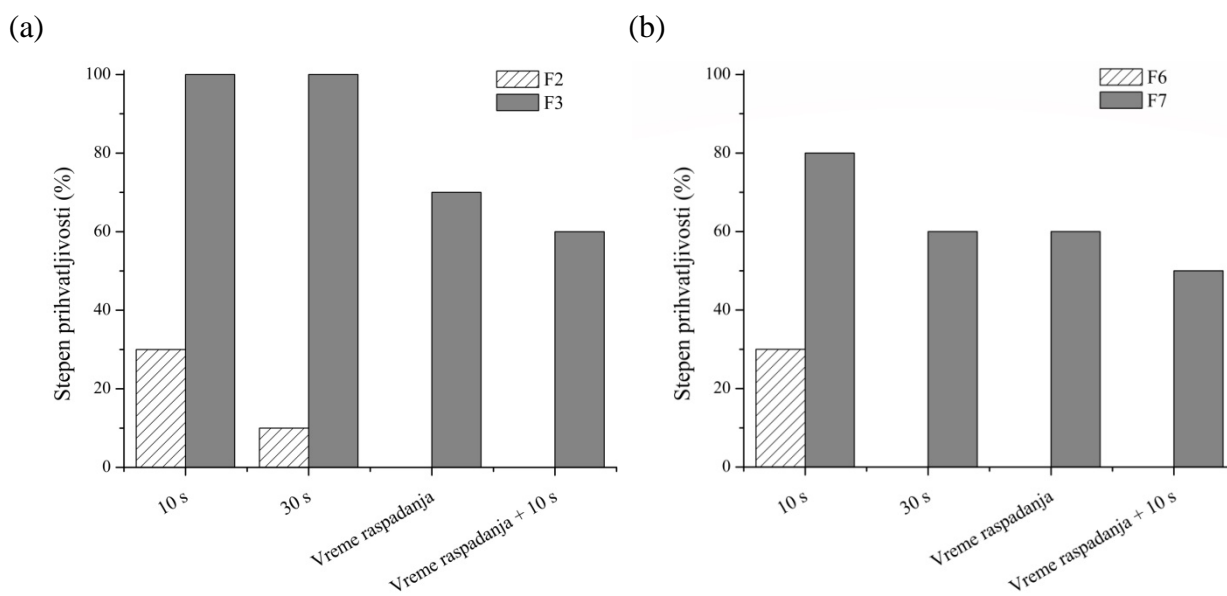
**Tabela 3.22.** Rezultati *in vivo* procene uspešnosti maskiranja ukusa kofeina, odnosno paracetamola u oralno-disperzibilnim tabletama

Srednja vrednost numeričke oznake stepena gorčine određene u panelu ispitanika <sup>a</sup>				
Uzorak	Vremenska tačka			
	10 s	30 s	Trenutak raspadanja	Trenutak raspadanja + 10 s
<b>F2</b>	2,9 ± 1,3	3,3 ± 0,7	3,6 ± 0,5	3,2 ± 0,6
<b>F3</b>	0,4 ± 0,7	0,9 ± 0,7	1,8 ± 0,9	1,9 ± 1,0
<b>F6</b>	2,7 ± 1,2	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,5
<b>F7</b>	0,9 ± 1,3	2,2 ± 1,5	2,4 ± 0,8	2,5 ± 0,8
<b>RF</b>	0	0	0	0

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 10)

Statističkom analizom podataka nije pokazana značajna razlika između stepena gorčine ODT sa obloženim česticama lekovitih supstanci i poredbenih placebo tableta nakon 10 s po intraoralnoj primeni, dok je kod uzoraka sa neobloženim česticama i aromom, u istoj vremenskoj tački, zabeležen gorak ukus (numerička oznaka ≈ 3). Rezultati dobijeni u panelu

ispitanika ukazuju da dodatak arome ne predstavlja efikasan način maskiranja ukusa paracetamola i kofeina, u obliku ODT. Grafički prikaz procenjene prihvatljivosti ukusa ispitivanih formulacija sa paracetamolom, odnosno kofeinom dat je na Slici 3.14. Na osnovu procene ispitanika kao prihvatljiv ukus ispitivanih uzoraka odabran je onaj označen brojevima 0, 1 ili 2, dok su stepeni gorčine 3 i 4 smatrani neprihvatljivim. Na osnovu prikazanih rezultata uviđa se da je već od prvog trenutka procene (nakon 10 s) 70% ispitanika smatralo da su ODT sa dodatkom arome gorkog ili veoma gorkog ukusa (F2, F6), što potvrđuje nedovoljnu efikasnost gustatornog pristupa maskiranju neprijatnog ukusa paracetamola, odnosno kofeina.



**Slika 3.14.** Prikaz procene prihvatljivosti ukusa ispitivanih formulacija sa paracetamolom (a); odnosno kofeinom (b)

Uzorci sa obloženom lekovitom supstancom su u znatno većoj meri pokazali prihvatljiv ukus (čak su, se, u slučaju paracetamola, svi ispitanici izjasnili da je uzorak F3 bio potpuno prihvatljivog ukusa tokom prvih 30 s ispitivanja). Kao što je prethodno pokazano, nešto efikasnije maskiranje ukusa oblaganjem postignuto je kod tableta sa paracetamolom (F3), kod kojih je u svim vremenskim tačkama zabeležen veći stepen prihvatljivosti ukusa u poređenju sa odgovarajućom formulacijom sa kofeinom (F7).

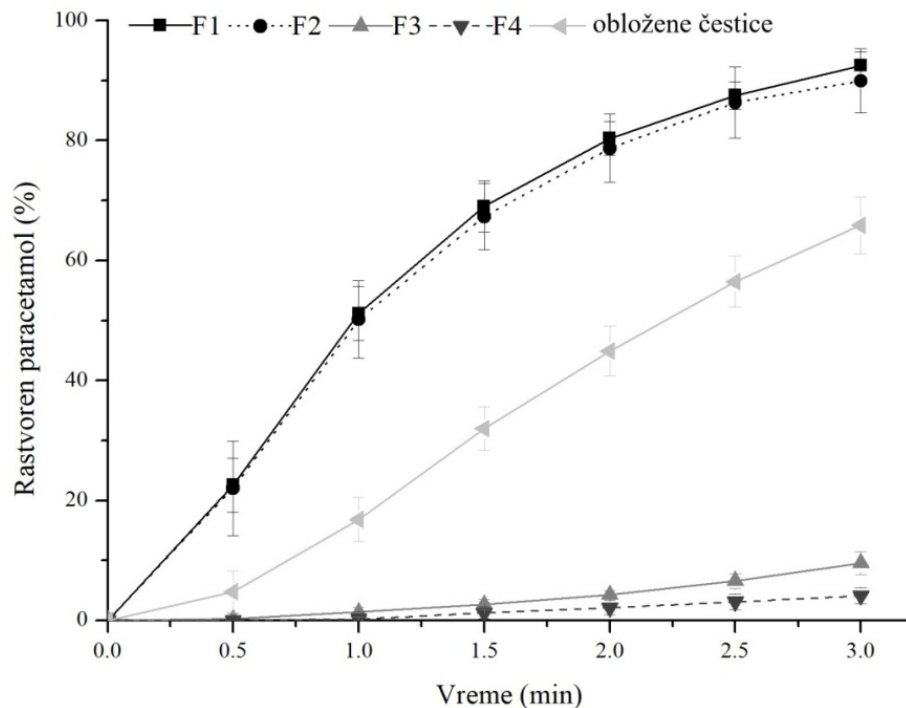
### 3.3.8.3. In vitro procena efikasnosti maskiranja ukusa

#### Ispitivanje brzine rastvaranja u standardnoj aparaturi sa lopaticom

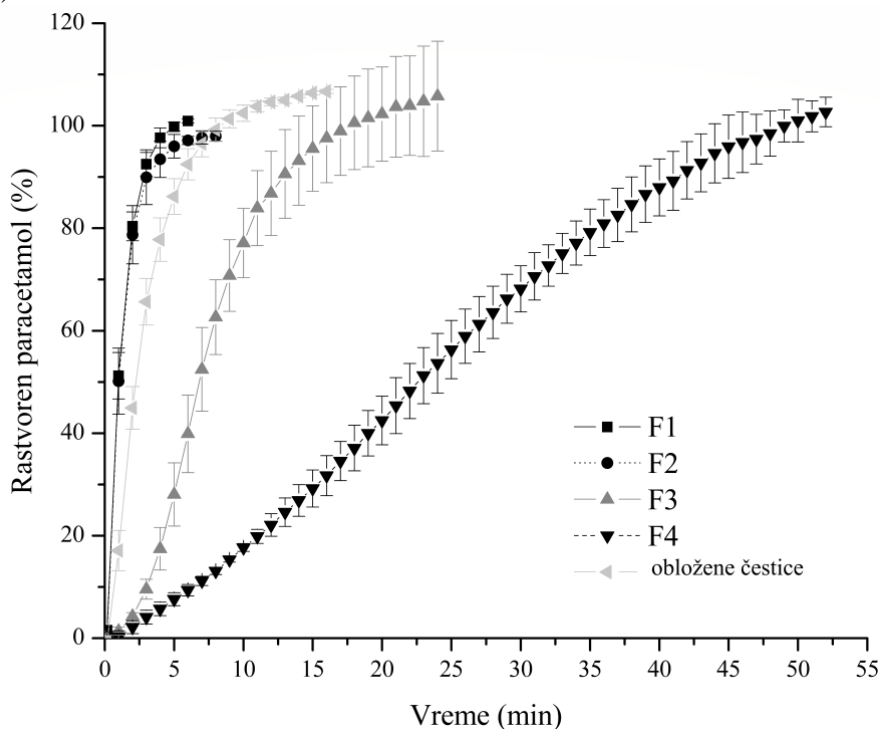
Profili brzine rastvaranja paracetamola (uzorci F1-F4) i kofeina (uzorci F5-F8) iz pripremljenih uzoraka oralno-disperzibilnih tableta, kao i iz obloženog praška, prikazani su redom na slikama 3.15 i 3.16. Paracetamol nije bilo moguće detektovati u toku prvih 30 s. Značajno sporije oslobađanje paracetamola uočeno je iz ODT sa obloženim česticama paracetamola, u odnosu na uzorke sa neobloženom supstancom. Nakon 3 minuta svega 9,5% paracetamola rastvoreno je iz uzorka tableta sa obloženim česticama (F3), u poređenju sa 66% paracetamola oslobođenog iz obloženog praška, odnosno 92,5% paracetamola rastvorenog iz uzorka koji sadrži neobložen paracetamol (Slika 3.15.a). Prikazani rezultati ukazuju da je, pored primenjenog postupka maskiranja ukusa, tabletiranje smeše dodatno doprinelo usporavanju oslobađanja paracetamola, verovatno zbog vezujućih svojstava komponenti

obloge. U slučaju ODT sa obloženim paracetamolom, više od 80% lekovite supstance rastvoreno je za 11 minuta iz formulacije F3, dok je za isto vreme samo 19,9% paracetamola oslobođeno iz uzorka koji je pored obloženih čestica paracetamola sadržavao i aromu (F4) (Slika 3.15.b). Znatno sporije rastvaranje paracetamola iz uzorka F4 može se pripisati njegovom dugom vremenu raspadanja (993 s).

(a)

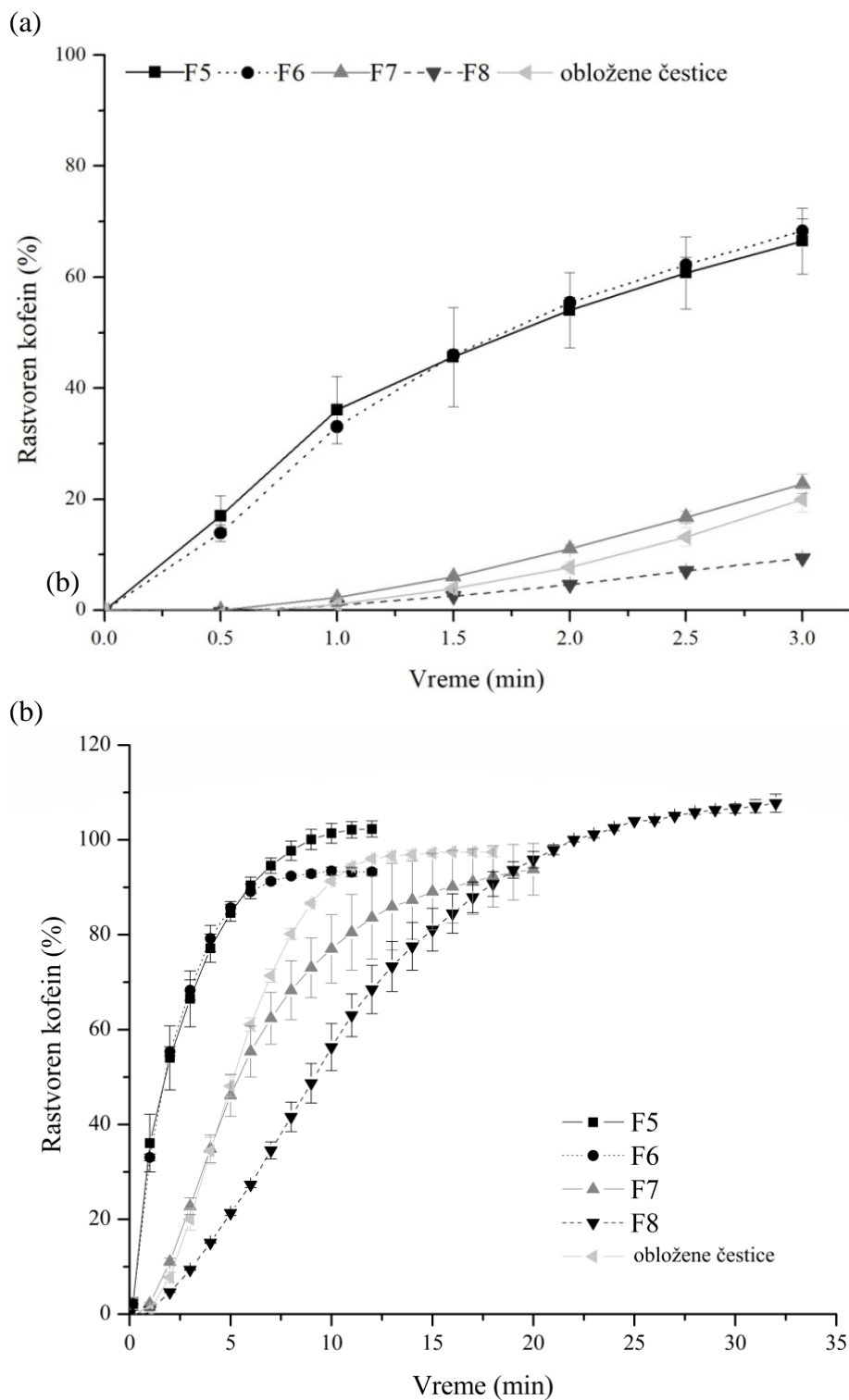


(b)



**Slika 3.15.** Profili brzine rastvaranja paracetamola iz oralno-disperzibilnih tableta i obloženog praška tokom prva 3 minuta (a); i do potpunog rastvaranja lekovite supstance (b)

Na Slici 3.16. uočava se značajna razlika između profila brzine rastvaranja kofeina iz uzoraka sa neobloženim česticama (F5 i F6), u odnosu na uzorke sa obloženom supstancom (F7 i F8). Slično uzorcima sa paracetamolom, u toku prvih 30 s nije bilo moguće detektovati kofein u rastvoru.



**Slika 3.16.** Profili brzine rastvaranja kofeina iz oralno-disperzibilnih tableta i obloženog praška tokom prva 3 minuta (a); i do potpunog oslobađanja lekovite supstance (b)

U toku prva 3 minuta, količina rastvorenog kofeina bila je tri puta veća u slučaju ODT koje su sadržale neobložene čestice (uzorak F5) u odnosu na uzorak tableta sa obloženim česticama lekovite supstance (uzorak F7), 66,5 % u odnosu na 22,8%, redom. Za isto vreme, iz obloženog praška je rastvoreno oko 20% kofeina, što ukazuje da se komprimovanjem praška i formiranjem tableta ne narušava integritet obloge. Iz uzoraka F7 i F8, koji su sadržali obložene čestice lekovite supstance, gotovo celokupna količina kofeina (80%) rastvorena je za manje od 15 minuta (Slika 3.16.b). Razlike u raspadljivosti uzoraka (Tabela 3.21.) odrazile su se na profile oslobađanja kofeina/paracetamola iz ispitivanih uzoraka. Uzorci koji su se sastojali iz obložene lekovite supstance sa ili bez dodatka arome (F3, F4, F7 i F8) su pokazali sporije vreme raspadanja i usporeno oslobađanje lekovite supstance, u poređenju sa uzorcima koji su sadržali neobložene lekovite supstance (F1, F2, F5 i F6). U slučaju obe ispitivane lekovite supstance dodatak arome nije usporio njihovo oslobađanje iz ODT sa neobloženim česticama. Međutim, zbog značajno produženog vremena raspadanja i produženog oslobađanja lekovitih supstance, uzorci koji su sadržali obložene čestice i aromu (F4 i F8) isključeni su iz daljeg *in vitro* i *in vivo* razmatranja. Na osnovu prikazanih profila rastvaranja kofeina i paracetamola iz analiziranih uzoraka može se zaključiti da, iako postoji evidentna razlika u količini rastvorene supstance iz uzoraka sa obloženim česticama (F3 i F7), u odnosu na odgovarajuće uzorke sa neobloženim česticama (F1 i F5), više od 85% ispitivane lekovite supstance se oslobodi iz datih formulacija za manje od 15 minuta, što ukazuje da oblaganje disperzijom na bazi Eudragit® EPO neće imati značajnog uticaja na biološku raspoloživost i efikasnost ispitivanih uzoraka.

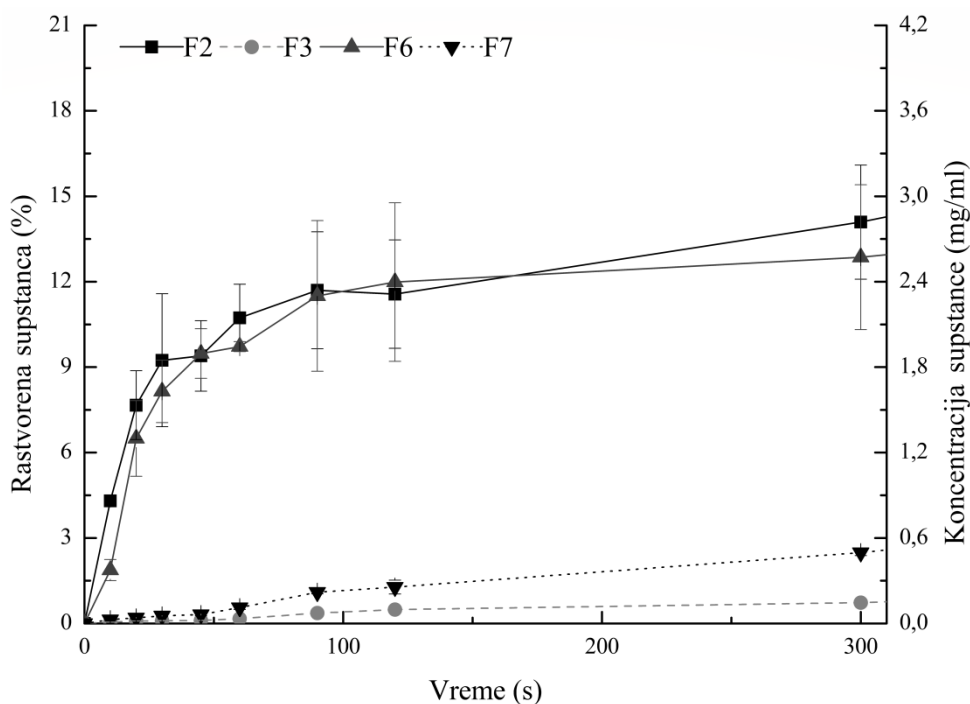
#### Modifikovan test dispergovanja u maloj zapremini medijuma

Modifikovani test dispergovanja lekovite supstance iz ODT u maloj zapremini medijuma primenjen je kako bi se bolje odslikalo i simuliralo raspadanje ODT i oslobađanje/rastvaranje lekovite supstance u usnoj duplji. Profili brzine rastvaranja paracetamola i kofeina iz odabranih uzoraka, tokom pet minuta, predstavljani su na Slici 3.17. Na osnovu prikazanih profila uočeno je sporije rastvaranje kofeina i paracetamola iz uzoraka sa obloženim česticama (F3 i F7), u odnosu na uzorke sa dodatkom arome (F2 i F6). Kao što je prethodno navedeno, maskiranje ukusa se može smatrati uspešnim, ako se u toku prvih 5 minuta oslobodi < 10% lekovite supstance u odnosu na nominalan sadržaj (Siewert i sar., 2003). Iz uzoraka u kojima je inkorporirana obložena lekovita supstanca oslobođeno je svega 0,7% paracetamola, odnosno 2,5% kofeina u toku prvih 5 minuta, što je znatno niže od preporučene granice, na osnovu čega se može zaključiti da se primenjeni pristup maskiranju ukusa može smatrati uspešnim. Iz uzoraka sa aromom koji su sadržali neobložene čestice lekovite supstance, brzina rastvaranja lekovitih supstanci je bila znatno veća (14,1% paracetamola, odnosno 12,9% kofeina je oslobođeno za isti vremenski interval).

#### 3.3.8.4. *In vitro-in vivo* korelacija

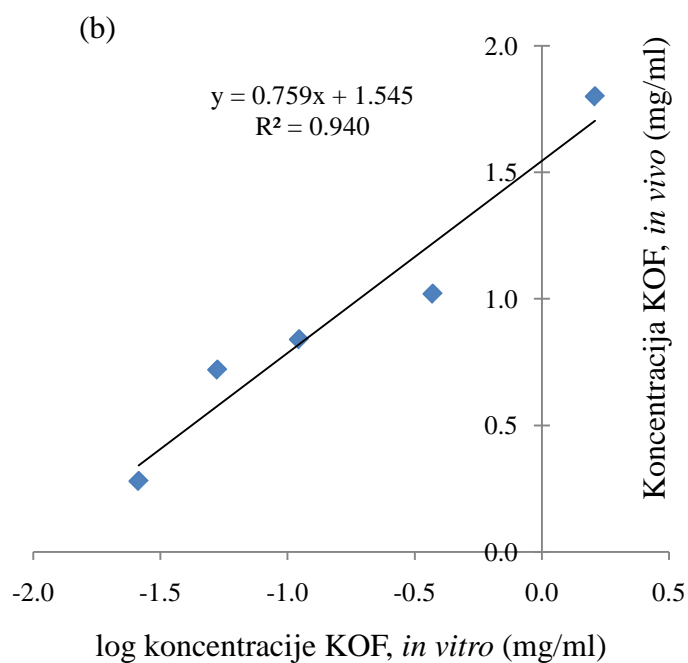
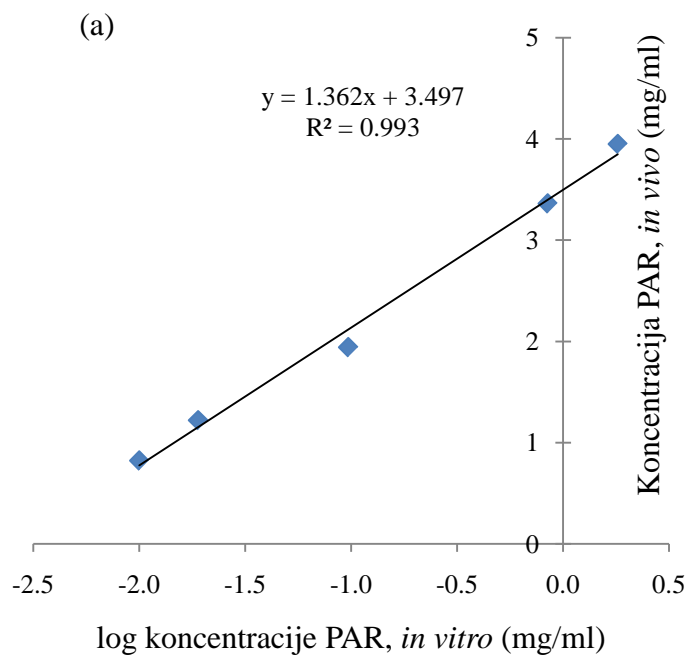
S obzirom da Pein i saradnici (2014) navode da se maskiranje neprijatnog ukusa može smatrati uspešnim ako oslobođena količina lekovite supstance (*in vitro*), u definisanom vremenu procene brzine rastvaranja, ne prelazi *in vivo* određenu vrednost granice gorčine, koncentracije ispitivanih lekovitih supstanci rastvorene u modifikovanom testu dispergovanja u maloj zapremini medijuma upoređene su sa eksperimentalno određenim vrednostima granica gorčine. Koncentracija rastvorenog paracetamola iz uzorka sa obloženim česticama (F3) nakon 2 minuta dispergovanja (što odgovara *in vivo* određenom vremenu raspadanja tableta prikazanom u Tabeli 3.21) iznosila je oko 0,5 mg/ml, što je daleko niže od *in vivo* određene granice gorčine (0,9 mg/ml). Čak i u toku prvih 5 minuta, rastvorene količine paracetamola bile su niže od definisane granice gorčine. Količine paracetamola rastvorene iz uzorka sa neobloženom supstancom i aromom (F2) bile su u svim vremenskim tačkama,

izuzev nakon prvih 10 s, veće od 0,9 mg/ml. Koncentracije kofeina oslobođenog iz uzorka sa neobloženom supstancom (F6) bile su znatno više od definisane granice gorčine (0,2 mg/ml), u svim vremenskim tačkama.



**Slika 3.17.** Profili brzine rastvaranja kofeina (F2, F3) i paracetamola (F6, F7) iz odabranih uzoraka oralno-disperzibilnih tableta dobijeni primenom modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma

Međutim, količine kofeina rastvorene iz uzorka sa obloženim česticama (F7) u prvih 60 s, bile su niže od granice gorčine (0,2 mg/ml), dok su vrednosti koncentracija nakon 90 s i 120 s, iznosile redom 0,22 mg/ml i 0,25 mg/ml. S obzirom da je *in vivo* vreme raspadanja date formulacije oko 60 s (Tabela 3.21), a da su čak i koncentracije kofeina određene nakon 90 s i 120 s bile niže od gornje granice opsega gorčine (0,3 mg/ml), može se smatrati da je i u slučaju kofeina maskiranje ukusa bilo adekvatno. Kako bi se procenio stepen korelacije između predloženog *in vitro* testa i rezultata *in vivo* procene u panelu ispitanika, *in vivo* definisane numeričke oznake stepena gorčine su prevedene u koncentracije paracetamola, odnosno kofeina, na osnovu vrednosti navedenih u Tabeli 3.3, i upoređene sa rastvorenim koncentracijama lekovitih supstanci u *in vitro* testu. Kako je između podataka uočena logaritamska zavisnost, rezultati *in vitro* ispitivanja su logaritamski transformisani, nakon čega je uspostavljena linearna korelacija između *in vitro* i *in vivo* podataka procene uspešnosti maskiranja ukusa za vremenske tačke od 10 s, 30 s i u trenutku raspadanja (Slika 3.18). Vrednosti *Pearson*-ovog koeficijenta korelacije iznosile su redom 0,997 za paracetamol, odnosno 0,970 za kofein, što ukazuje na jaku pozitivnu korelaciju između *in vivo* i logaritamski transformisanih *in vitro* podataka, za obe supstance. Izrazito visok stepen korelacije ukazuje na mogućnost primene predloženog modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma, kao zamena za *in vivo* ispitivanja efikasnosti maskiranja ukusa.



**Slika 3.18.** Korelacija između *in vitro* i *in vivo* rastvorene količine paracetamola (a), ili kofeina (b), (sa prikazanim regresionim jednačinama i koeficijentima determinacije)



Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih tableta su pokazali da su najznačajnija kritična svojstva kvaliteta ODT, zatezna čvrstina i raspadljivost, pod velikim uticajem ispitivanih faktora formulacije (vrsta koprocesovanog ekscipijensa i izbor lekovite supstance), s tim da se izraženiji efekat može pripisati karakteristikama multifunkcionalnih ekscipijenasa. Primena savremenih metoda dinamičke analize kompakcije i teorije perkolacije, u kombinaciji sa detaljnom farmaceutsko-tehnološkom i fizičko-hemijskom karakterizacijom ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, omogućila je bolje razumevanje veze između karakteristika ispitivanih ekscipijenasa i njihovog uticaja na kritične attribute kvaliteta ODT. Primenom teorije perkolacije pokazano je da se raspadljivost može smatrati ograničavajućim parametrom kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta, s obzirom da je, pri znatno nižim udelima lekovitih supstanci u formulaciji, dolazilo do velikih promena u pogledu raspadljivosti, uz neznatno promenjenu zateznu čvrstinu, ukazujući na sposobnost koprocesovanih ekscipijenasa da bolje kompenzuju razlike u tabletnim svojstvima ispitivanih supstanci, u odnosu na razlike u pogledu njihove rastvorljivosti. U formulacije sa koprocesovanim ekscipijensima bilo je moguće inkorporirati 36,8-66,9% kofeina, odnosno 17,7-48,8% ibuprofena uz održavanje prihvatljivih mehaničkih svojstava tableta i kratkog vremena raspadanja.

Direktno oblaganje čestica kofeina, odnosno paracetamola disperzijom polimera pH zavisne rastvorljivosti (Eudragit® EPO) u uređaju sa fluidizirajućim sistemom pokazalo se adekvatnim pristupom za dobijanje čestica pogodne veličine (125-250  $\mu\text{m}$ ) za koje se očekuje dobra prihvatljivost od strane pacijenata. Primenjenim *in vivo* i *in vitro* metodama za procenu efikasnosti maskiranja ukusa obezbeđena je diskriminacija ispitivanih uzoraka i potvrđen je znatno viši stepen prihvatljivosti formulacija sa obloženim lekovitim supstancama u odnosu na uzorke sa neobloženim lekovitim supstancama uz dodatak arome. Uspostavljen je visok stepen korelacije između rezultata *in vitro* ispitivanja dispergovanja lekovitih supstanci iz ispitivanih preparata u maloj zapremini medijuma i rezultata dobijenih u *in vivo* studiji što ukazuje na mogućnost primene predloženog modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma, kao zamene za *in vivo* ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa.

## 4. Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih filmova

### 4.1. Materijali

Za izradu oralno-disperzibilnih filmova korišćeni su hidrofilni polimeri hidrokspilceluloza HPC (*Klucel*<sup>®</sup> *GF*, Ashland<sup>™</sup>, SAD) i polivinilalkohol/polietilenglikol graft kopolimer, PVA-PEG (*Kollicoat*<sup>®</sup> *IR*, BASF, Nemačka); glicerol (Ph. Eur) kao plastifikator i kroskarmeloza-natrijum – KKNa (*Primellose*<sup>®</sup>, DFE Pharma, Nemačka), natrijum-skrobglikolat – NaSG (*Primojel*<sup>®</sup>, DFE Pharma, Nemačka), krosповidon – KP (*Polyplasdone*<sup>™</sup> *XL-10*, Ashland<sup>™</sup>, SAD) i kalcijum-silikat – CaS (*RxCIPIENTS*<sup>®</sup> *FM1000*, Huber Engineered Materials, SAD) kao superdezintegratori.

Kao model supstance korišćeni su kofein – KOF (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka) i ibuprofen – IBU (BASF, Nemačka).

Za pripremu veštačke salive korišćeni su natrijum-hlorid, kalijum-dihidrogenfosfat, dinatrijum-hidrogenfosfat i hlorovodonična kiselina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka) u skladu sa navodima autora Peh i Wong (1999).

### 4.2. Metode

#### 4.2.1. Izrada oralno-disperzibilnih filmova

Oralno-disperzibilni filmovi izrađeni su metodom izlivanja. Izabrani hidrofilni polimeri su u sastavu formulacija bili zastupljeni u koncentraciji od 5%, udeo dodatih superdezintegratora je bio 10% (m/m) u odnosu na sadržaj polimera, dok je glicerol kao plastifikator primenjen u koncentraciji od 5, 10 ili 15% (m/m) u odnosu na sadržaj polimera. Sastav pripremljenih vodenih disperzija dat je u Tabeli 4.1.

*Tabela 4.1. Sastav pripremljenih vodenih disperzija za izlivanje*

Komponente formulacije (%)	Uzorc											
	K <sup>a</sup> 1/ H <sup>b</sup> 1	K2/ H2	K3/ H3	K4/ H4	K5/ H5	K6/ H6	K7/ H7	K8/ H8	K9/ H9	K10/ H10	K11/ H11	K12/ H12
PVA-PEG/HPC	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Glicerol		0,25	0,50	0,75	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Kroskarmeloza-Na					0,50				0,50		0,50	
Krosповidon						0,50						
Na-skrob glikolat							0,50					
Kalcijum silikat								0,50		0,50		0,50
Ibuprofen									1,50	1,50		
Kofein											1,50	1,50
Prečišćena voda							do 100,00					

<sup>a</sup>K se odnosi na *Kollicoat*<sup>®</sup> *IR* (PVA-PEG)

<sup>b</sup>H se odnosi na HPC

Kod uzoraka na bazi PVA-PEG, prvo su glicerol i polimer dispergovani u propisanoj zapremini tople prečišćene vode (oko 50°C) uz mešanje na magnetnoj mešalici. Zatim je, u odgovarajuće uzorke u skladu sa eksperimentalnim planom, dispergovan superdezintegrator, bez ili uz dodatak izabrane lekovite supstance uz mešanje u trajanju od sat vremena. U slučaju uzoraka sa HPC, prvo su sve komponente formulacije, izuzev odgovarajućeg hidrofilnog polimera, dispergovane u prečišćenoj vodi zagrejanom na 70°C; nakon čega je dodavan HPC uz naglo hlađenje disperzije na temperaturu od 10°C. Nakon dodatka hidrofilnog polimera uzorci su mešani pri manjoj brzini kako bi se sprečilo inkorporiranje vazduha. Pripremljene disperzije su izlivanе u posude od pleksiglasa namenjene pojedinačnom izlivanju filmova dimenzija 3 x 3 cm i ostavljene da se suše 48 h pod ambijentalnim uslovima. Nakon sušenja, filmovi su sečeni na odgovarajuću veličinu (2,5 x 2,5 cm), pakovani i čuvani u eksikatoru pod kontrolisanim uslovima. Pre pakovanja je vizuelno okarakterisan izgled izrađenih filmova.

#### **4.2.2. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova**

##### *4.2.2.1. Procena fizičkog stanja lekovite supstance i kompatibilnosti lekovite supstance i ekscipijenas*

Kako bi se procenilo fizičko stanje (kristalno ili amorfno) ibuprofena u ispitivanim uzorcima, kao i prisustvo eventualnih interakcija primenjena je metoda diferencijalne skenirajuće kalorimetrije pomoću uređaja *DSC1* (Mettler–Toledo AG, Švajcarska). Između 5 i 10 mg uzorka (pojedinačne supstance i ODF), precizno odmerenog u aluminijumskoj posudi, podvrgnuto je zagrevanju u temperaturnom intervalu 20-200°C, pri brzini zagrevanja od 10°C/min uz konstantan protok azota od 50 ml/min. U svim analizama prazna aluminijumska posuda korišćena je kao referentna. Tačka topljenja ibuprofena u formi praška ili u odabranim uzorcima ODF ispitana je pomoću uređaja Boetius PHMK-05 (Nagema, Nemačka). Određena količina uzorka zagrevana je na ploči u opsegu temperatura 30-100°C i promene u strukturi uzorka uzrokovane topljenjem lekovite supstance praćene su pod mikroskopom.

Infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom (FT-IR) primenjena je sa ciljem procene kompatibilnosti ibuprofena i ekscipijenas. FT-IR spektroskopska analiza sprovedena je na uređaju *Nicolet iS10* (Thermo Fisher Scientific Inc., SAD). FT-IR spektri pojedinačnih komponenti, kao i odabranih uzoraka oralno-disperzibilnih filmova snimani su u intervalu 4000-600 cm<sup>-1</sup>. Spektri ispitivanih uzoraka su prikazani kao srednja vrednost 32 uzastopna skeniranja.

##### *4.2.2.2. Morfologija površine oralno-disperzibilnih filmova*

Morfologija površine oralno-disperzibilnih filmova ispitana je pomoću polarizacionog mikroskopa *Olympus BX 53* (Olympus, Japan). Odabrani uzorci analizirani su primenom svetlosne elektronske mikroskopije na uređaju JEOL JSM-6390 (JEOL, Japan). Nakon nanošenja provodnog sloja (BalTec SCD-005, BalTec AG, Švajcarska), uzorci su fiksirani na nosač pomoću dvostruko lepljive adhezivne trake i fotomikrografije su snimane pri uvećanjima od 500-2000 x.

##### *4.2.2.3. Masa i debljina oralno-disperzibilnih filmova*

Debljina izrađenih uzoraka merena je pomoću mikrometra (*Insize 3203-25A*, Insize, Kina) u pet različitim pozicija (uglovi i sredina filma), sa preciznošću od 10 µm. Istim uzorcima određena je masa i rezultati su prikazani kao srednja vrednost (± SD).

#### 4.2.2.4. Količina inkorporirane lekovite supstance

Količina inkorporirane lekovite supstance određena je UV spektrofotometrijski (UV-Vis Spectrophotometer Cary 50, Varian, SAD) nakon dispergovanja filma u 20 ml prečišćene vode (u slučaju kofeina), odnosno 40 ml smeše vode i etanola u odnosu 1:1 (v/v) (u slučaju ibuprofena) na laboratorijskom šejkeru (KS 260 basic, IKAVR-Werke GmbH, Nemačka) pri 300 obr/min. Pripremljene disperzije su profiltrirane kroz membranski filter promera pora 0,45  $\mu\text{m}$  (Millipore, UK), propisno razblažene i analizirane na 273 nm (kofein), odnosno 220 nm (ibuprofen). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) za tri filma.

#### 4.2.2.5. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage u ispitivanim uzorcima određen je gravimetrijski primenom infracrvenog analizatora vlage Mettler Toledo LJ 16 (Mettler Toledo, Švajcarska). Svi uzorci su analizirani tri puta i rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD).

#### 4.2.2.6. Mehanička svojstva

##### Istezanje uzorka

Test istezanja uzorka na univerzalnoj mašini za testiranje materijala (Shimadzu AG-Xplus, Shimadzu Corporation, Japan) korišćen je sa ciljem procene zateznih svojstava ODF. U skladu sa standardom za evaluaciju zateznih svojstava plastičnih filmova i papira (DIN ES ISO 527, 2003), pripremljeni su uzorci većih dimenzija (dužine 76 mm) sa suženim srednjim delom. Tokom ispitivanja, filmovi su fiksirani između dve kleme koje su se kretale jedna od druge brzinom od 5 mm/min do trenutka pucanja filma. Na osnovu dobijenih rezultata konstruisane su krive odnosa sila-pomeraj, odnosno primenjenog stresa i istezanja uzorka, na osnovu kojih su preračunate zatezna čvrstina ( $TS$ ), procenat elongacije ( $EB$ ) i Young-ov modul ( $YM$ ). Po četiri filma od svakog uzorka podvrgnuto je proceni zateznih svojstava i rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD).

##### Oscilatorna reološka merenja

Viskoelastična svojstva izrađenih uzoraka ispitana su pomoću reometra (Rheolab MC 120, Paar Physica, Nemačka) uz korišćenje sistema paralelnih ploča (MP50 - dijаметar 12,5 cm i rastojanje od 50  $\mu\text{m}$ ) na temperaturi od  $20 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Kako bi se sprečilo pomeranje uzorka u toku ispitivanja i olakšalo testiranje, filmovi su fiksirani u ram od pleksiglasa. Da bi se odredio viskoelastični region, u prvoj fazi su izvršena merenja pri konstantnoj frekvenciji od 1 Hz u opsegu napona smicanja 0,5-100 Pa. Nakon određivanja viskoelastične oblasti, u drugoj fazi merenja praćena je zavisnost elastičnog ( $G'$ ) i viskoznog modula ( $G''$ ) u funkciji promene frekvence (1-10 Hz) pri konstantnom naponu smicanja od 1 Pa. Dodatno su određene vrednosti kompleksnog modula ( $G^*$ ) i tangensa faznog ugla ( $\tan \delta$ ). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost četiri uzastopna merenja.

#### 4.2.2.7. Raspadljivost

Raspadljivost ODF ispitana je pomoću modifikovane metode razvijene od strane Preis i saradnika (2014b). Procena raspadljivosti filmova vršena je u konvencionalnoj aparaturi za ispitivanje raspadljivosti Erweka ZT52 (Erweka, Nemačka) u 500 ml veštačke salive zagrejane na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , uz dodatak pogodnog nosača za film. Na ivicu filma zakačena su dva magnetna ukupne mase 3 g, kako bi se simulirao uticaj pritiska jezika. Pad magnetna na žičano sito definisan je kao trenutak raspadanja. Šest filmova od svakog uzorka je analizirano i rezultati su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$  SD).

#### 4.2.2.8. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih filmova

Za procenu brzine rastvaranja lekovite supstance iz pripremljenih ODF korišćena je aparatura tipa mini lopatice *Erweka DT600* (Erweka, Nemačka) pri brzini obrtanja od 50 obr/min. Ispitivanje je vršeno u 250 ml veštačke salive zagrejane na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Filmovi su smeštani u žičani nosač, kako bi se obezbedilo zadržavanje uzorka na dnu posude tokom ispitivanja, tj. sprečilo njihovo flotiranje. U definisanim vremenskim tačkama uzorkovano je po 3 ml uzorka, nakon čega su filtrirani kroz membranski filter promera pora  $0,45 \mu\text{m}$  (Millipore, UK), propisno razblaženi i analizirani UV spektrofotometrijski (UV-Vis Spectrophotometer *Cary 50*, Varian, SAD) na 275 nm (kofein), odnosno 225 nm (ibuprofen). Uporedo su analizirani i placebo uzorci kako bi se kompenzovali mogući uticaji ostalih sastojaka filma na apsorbanciju lekovite supstance. Rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost ( $\pm$  SD) šest merenja.

#### 4.2.3. Statistička analiza

Za statističko poređenje dve grupe podataka korišćen je Studentov t-test (*Microsoft Office Excel 2007*, Microsoft, SAD) i statistička značajnost procenjena je na osnovu vrednosti  $p$  ( $< 0,05$ ).

### 4.3. Rezultati i diskusija

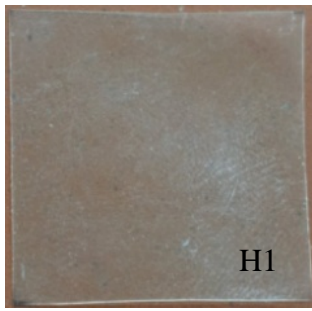
Izgled reprezentativnih uzoraka pripremljenih oralno-disperzibilnih filmova prikazan je na Slici 4.1. Uzorci koji su se sastojali samo od hidrofilnog polimera za formiranje filma uz ili bez dodatka glicerola su bili glatki i prozirni. Inkorporiranje kroskarmeloze-natrijum, krospovidona i natrijum-skrobglikolata promenilo je površinu filmova uzrokujući veću hrapavost, dok je inkorporiranje nerastvorljivog kalcijum-silikata dovelo do formiranja blago opalescentnih ODF. Uzorci sa kofeinom su bili u potpunosti zamućeni, dok su određeni uzorci sa ibuprofenom bili prozirni uz prisustvo vidljivih aglomerata čestica dodatih superdezintegratora (H9 i H10). Uzorak K12, koji je sadržao kofein i kalcijum-silikat, isključen je iz daljih ispitivanja zbog adhezije za ploču za izlivanje.

#### 4.3.1. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova

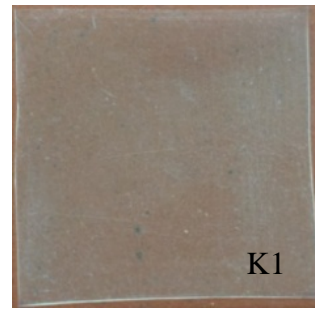
##### 4.3.1.1. Procena fizičkog stanja lekovite supstance i kompatibilnosti lekovite supstance i ekscipijenas

S obzirom da su se uzorci sa ibuprofenom međusobno organoleptički značajno razlikovali, fizičko stanje ibuprofena procenjeno je primenom metode diferencijalne skenirajuće kalorimetrije i mikroskopije vruće ploče. Dobijeni *DSC* termogrami prikazani su na Slici 4.2. Na *DSC* termogramu ibuprofena uočava se oštar endotermni pik na  $78^\circ\text{C}$  koji odgovara tački topljenja ibuprofena u kristalnom obliku. Kroskarmeloza-natrijum opisana je širokim endotermnim pikom na  $100^\circ\text{C}$ , što potvrđuje prisustvo amorfne strukture (Gokul i sar., 2011), dok pri ispitivanom termalnom opsegu nisu uočene nikakve promene u uzorku kalcijum-silikata. Jedino se na *DSC* termogramu uzorka sa PVA-PEG i kroskarmeloza-natrijumom (K9) uočava prisustvo oštrog endotermnog pika ( $75,5^\circ\text{C}$ ) koji bi se mogao pripisati tački topljenja kristalnog ibuprofena. Na termogramima ostalih uzoraka nije bilo moguće jasno uočiti pik koji odgovara tački topljenja ibuprofena zbog širokog endotermnog pika koji potiče od zaostale vode.

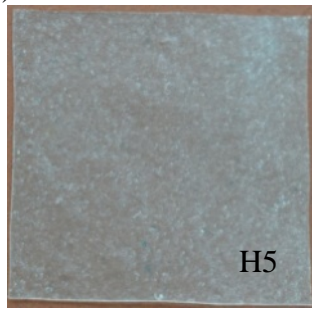
(a)



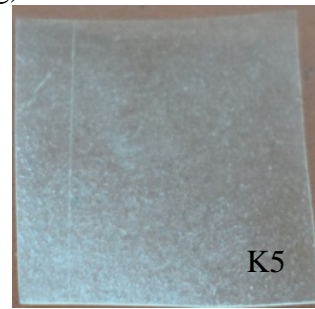
(f)



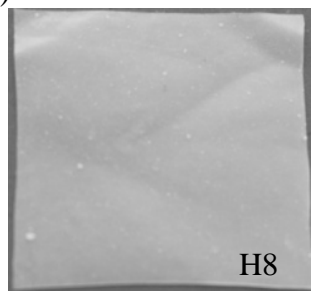
(b)



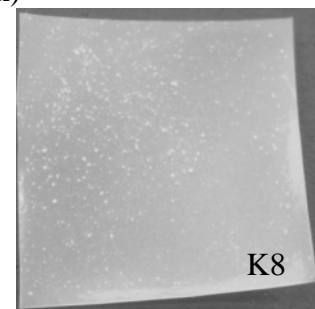
(g)



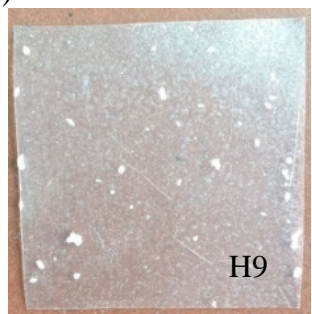
(c)



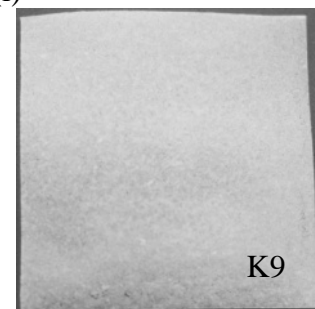
(h)



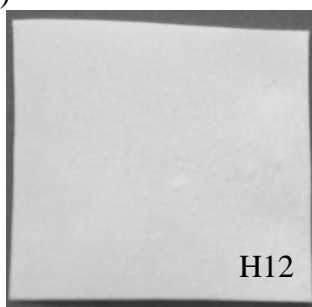
(d)



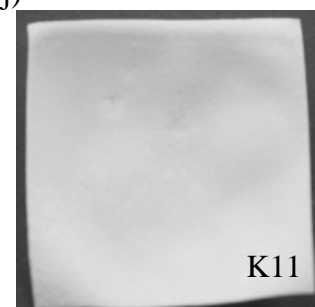
(i)



(e)

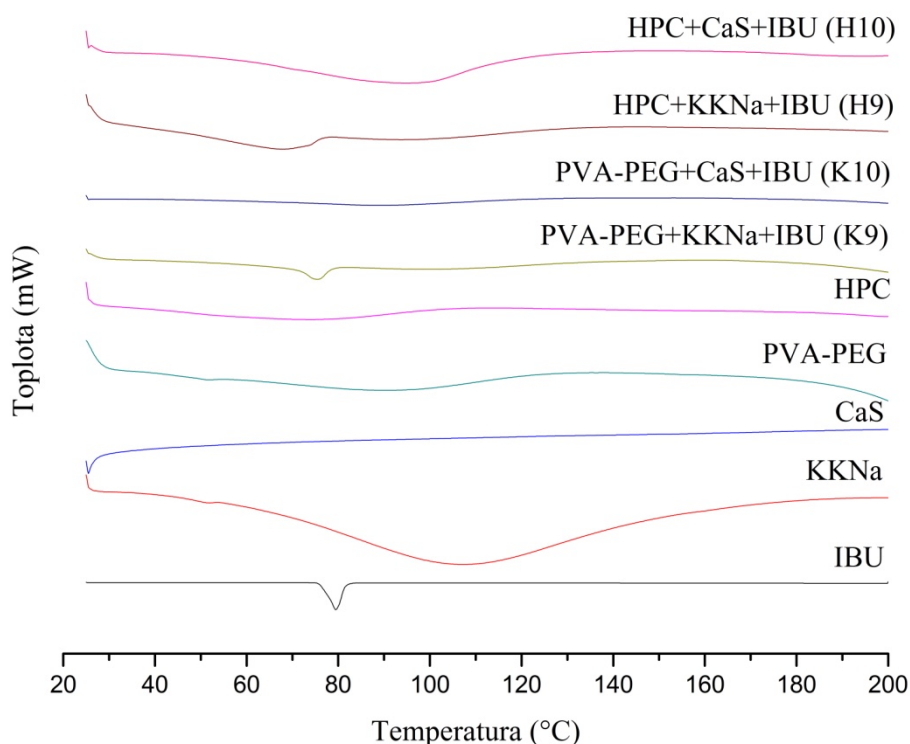


(j)



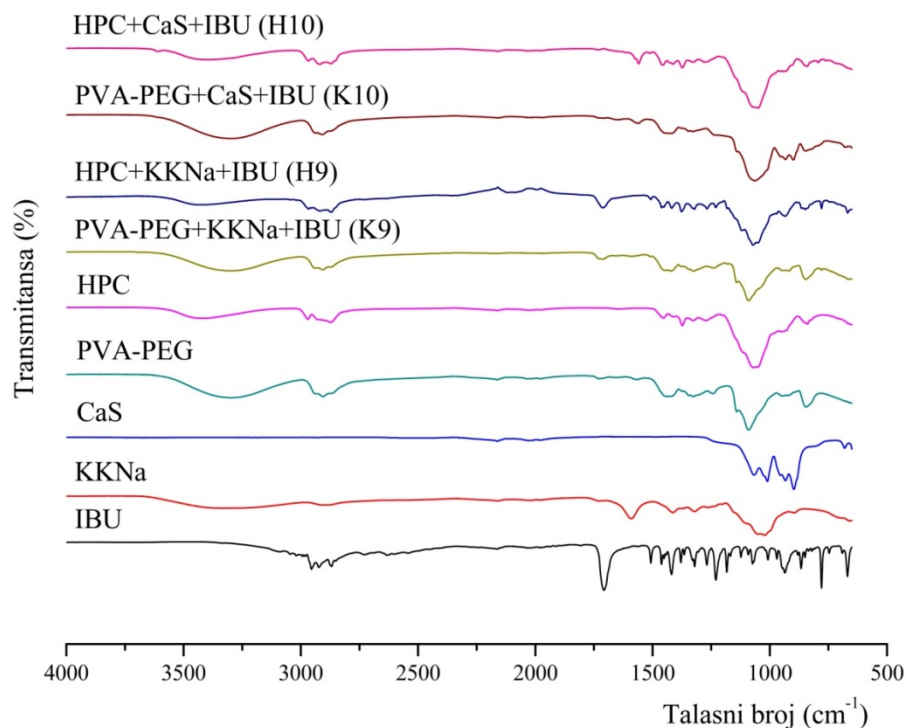
*. Izgled ispitivanih oralno-disperzibilnih filmova na bazi HPC (a-e) i PVA-PEG (f-j)*

Uzorci ODF sa ibuprofenom ispitani su primenom mikroskopije vruće ploče, kako bi se uočilo da li pri temperaturi koja odgovara tački topljenja ibuprofena dolazi do promena u strukturi filma. Mikroskopija vruće ploče potvrdila je prisustvo kristala ibuprofena u PVA-PEG uzorcima, dok su neznatne promene u strukturi uočene kod HPC filmova ukazujući na niži stepen rekristalizacije aktivne supstance. Priprema disperzija na bazi HPC podrazumevala je zagrevanje do 70°C, praćeno naglim hlađenjem nakon inkorporiranja polimera. Uzimajući u obzir nisku temperaturu staklastog prelaza HPC i nisku tačku topljenja ibuprofena (75-77°C), može se pretpostaviti da je ibuprofen u uzorcima H9 i H10 delimično prisutan i u molekulskom obliku.



**Slika 4.2.** DSC termogrami pojedinačnih komponenti formulacije i oralno-disperzibilnih filmova sa ibuprofenom

Kako bi se procenilo prisustvo eventualnih interakcija između ibuprofena i ostalih komponenti formulacije ODF, sprovedena je FT-IR analiza i odgovarajući spektri prikazani su na Slici 4.3. Karboksilna grupa ibuprofena prikazana je odgovarajućim apsorpcionim trakama na 1708  $\text{cm}^{-1}$  (C=O vibracije) i 1419  $\text{cm}^{-1}$  (C-O istezanje i O-H deformacija). Takođe su detektovane dodatne apsorpcione trake na 2955  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$  istezanje), 1230  $\text{cm}^{-1}$  (C-C vibracije) i 779  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$  vibracije), što sa prethodno opisanim odgovara karakterističnim apsorpcionim trakama ibuprofena (Ramukutty i Ramachandran, 2012). Spektri ispitivanih uzoraka ODF sa kroskarmeloza-natrijumom (K9 i H9) ukazali su na prisustvo karakterističnih apsorpcionih traka na 1712  $\text{cm}^{-1}$ , odnosno 1713  $\text{cm}^{-1}$  što odgovara karboksilnoj grupi ibuprofena, ukazujući na odsustvo bilo kakvih interakcija. Međutim, u slučaju uzoraka sa kalcijum-silikatom (K10 i H10) uočava se pomeranje apsorpcione trake ka nižim talasnim brojevima (1561  $\text{cm}^{-1}$ , odnosno 1559  $\text{cm}^{-1}$ ), što može poslužiti kao indikator prisustva intermolekulskih interakcija. Ove apsorpcione trake odgovaraju karboksilatnom anjonu i, uz odsustvo karakterističnih pikova kalcijum-silikata, ukazuju na formiranje kalcijumove soli ibuprofena.

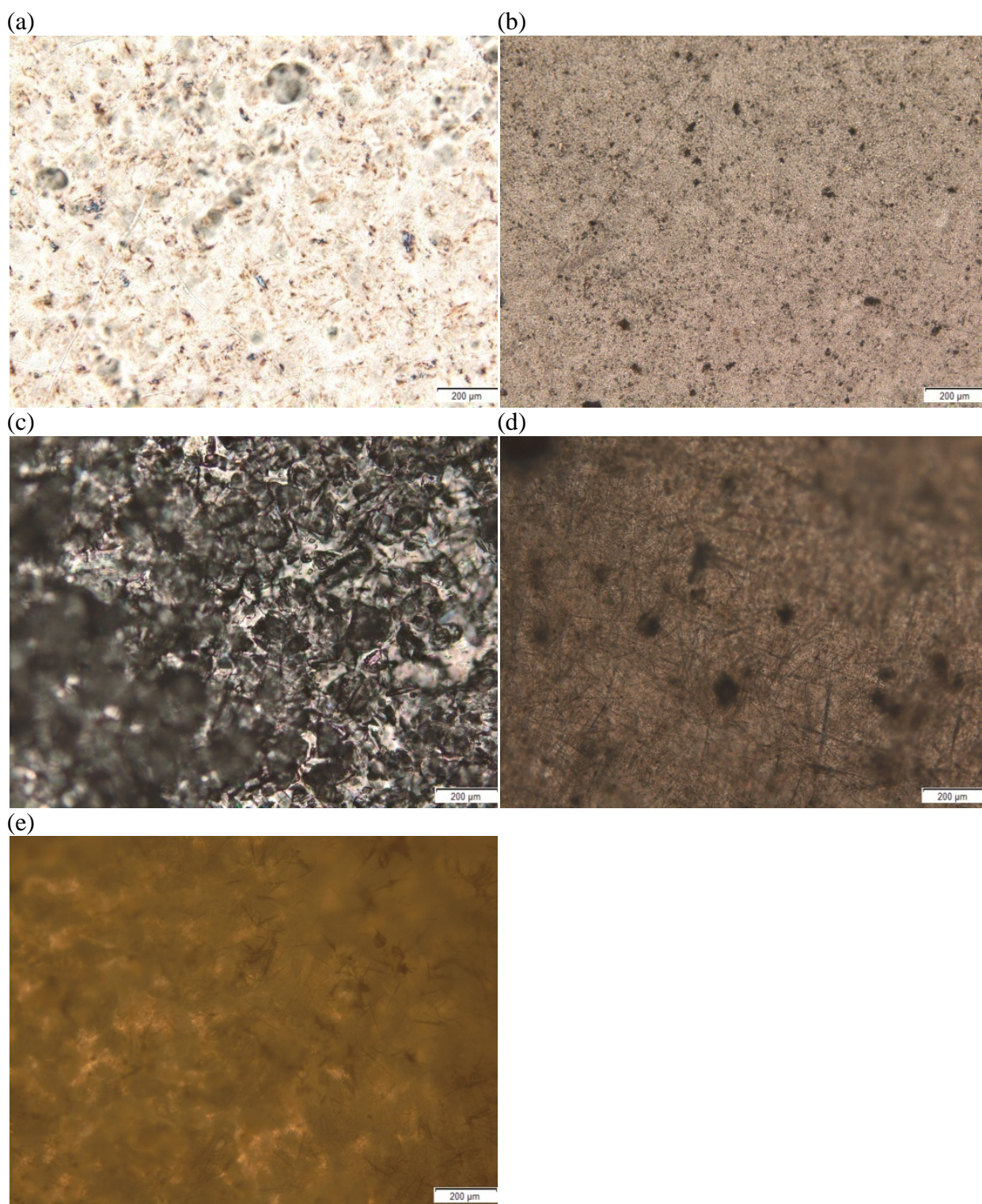


*Slika 4.3. FT-IR spektri pojedinačnih komponenti formulacije, kao i odabranih oralno-disperzibilnih filmova*

#### 4.3.1.2. Morfologija površine oralno-disperzibilnih filmova

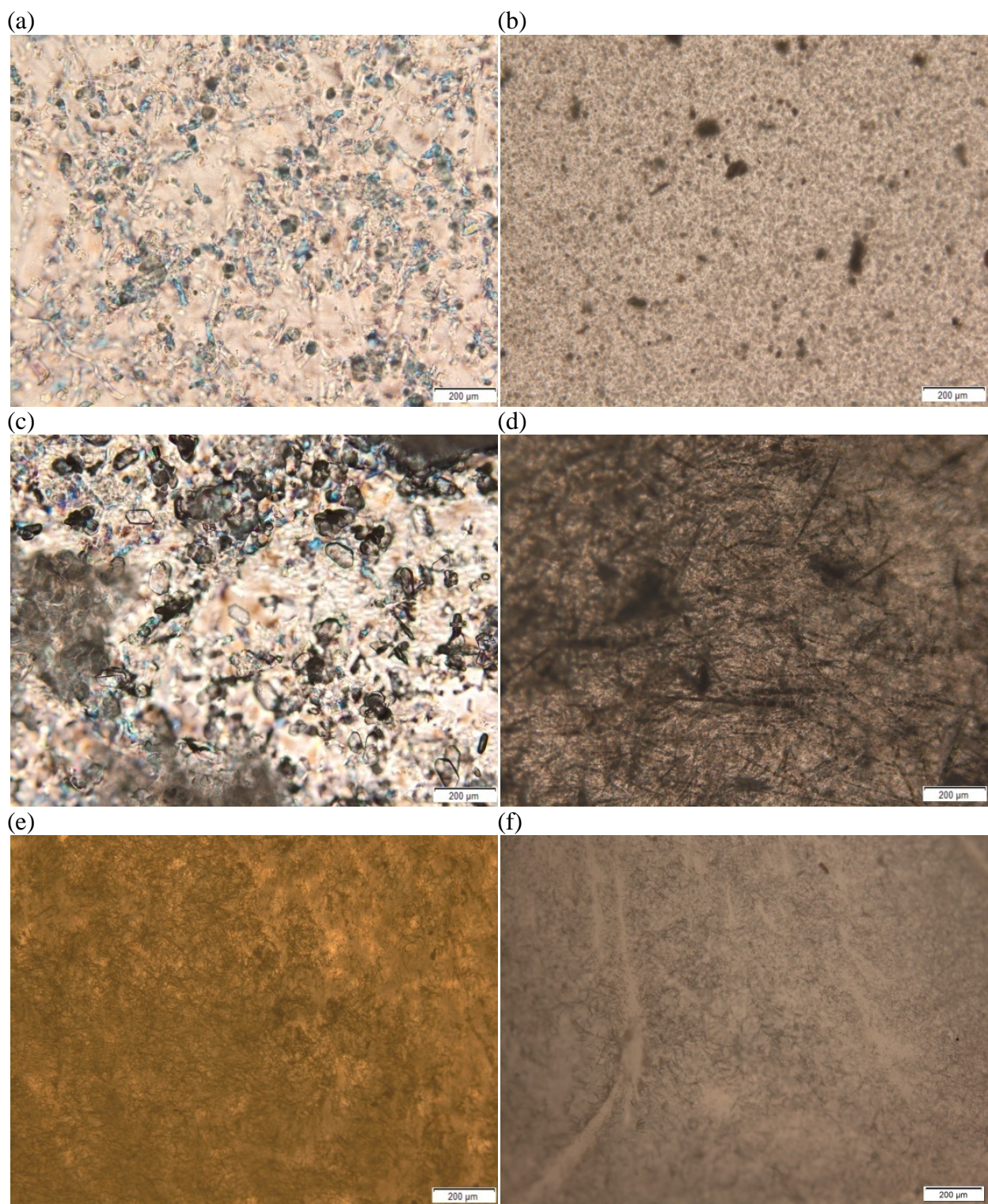
Mikrografije ispitivanih uzoraka ODF sa kofeinom ili ibuprofenom, kao i odgovarajućih placebo uzoraka, na bazi PVA-PEG, odnosno HPC, dobijene pomoću polarizacionog mikroskopa prikazane su na slikama 4.4 i 4.5. Na mikrografijama placebo uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom (posebno onih pripremljenih sa HPC) jasno se uočava prisustvo kristalnih regiona polimera. U svim uzorcima sa kofeinom vidljivo je prisustvo malih, homogeno raspoređenih, igličastih kristala. U uzorcima sa ibuprofenom (K9, K10, H9 i H10) uočava se prisustvo kristala ibuprofena, s tim da su u manjoj meri vidljivi u filmovima sa HPC. Uzimajući u obzir prethodno opisanu izradu uzorka, moguće je da je u uzorcima sa HPC ibuprofen prisutan i u molekulskom obliku. Pretpostavlja se da razlika u obliku kristala ibuprofena (pločasti, izduženi kod uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom – slike 4.4.c i 4.5.c, u poređenju sa igličastim kristalima kod uzoraka sa kalcijum-silikatom – slike 4.4.d i 4.5.d) uočena na prikazanim mikrografijama potiče od prisustva kalcijumove soli ibuprofena, što je prethodno potvrđeno FT-IR analizom (Slika 4.12). Skenirajuće elektronske mikrografije odabranih uzoraka ibuprofena pri uvećanju od 150 i 1000 x prikazane su na Slici 4.6. Pri manjem uvećanju jedino se kod uzorka sa PVA-PEG i kroskarmelozom (K9) vide jasno pločasti kristali ibuprofena. Kod uzorka sa kalcijum-silikatom (K10) vidljivi su aglomerati čestica ibuprofena i dispergovanog kalcijum-silikata (Slika 4.6.b), dok su kod ODF sa HPC i kroskarmeloza-natrijumom (H9), za razliku od odgovarajućeg uzorka sa PVA-PEG (K9), iako vidljivi, zastupljeni u manjem obimu.





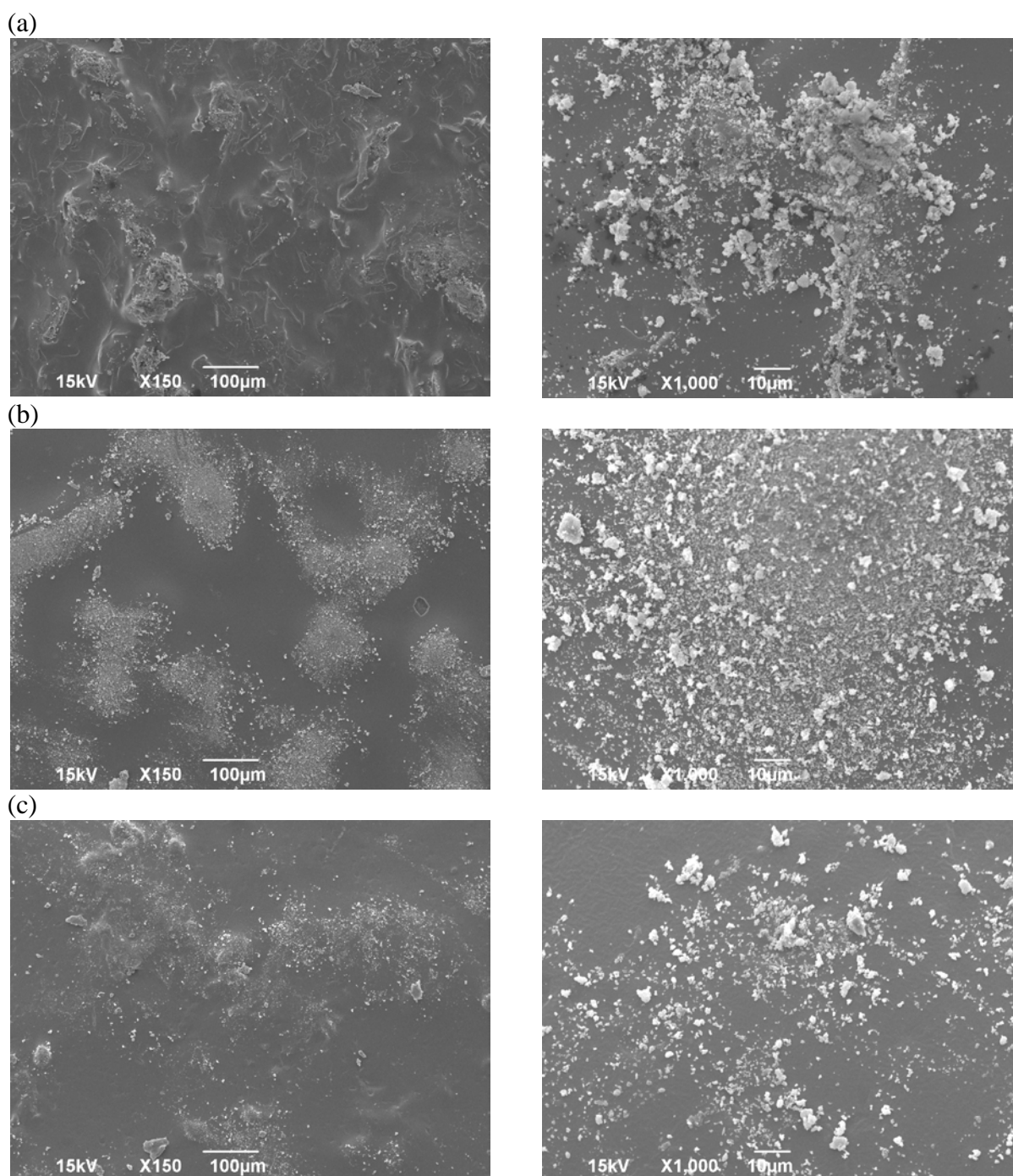
**Slika 4.4.** Mikrografije PVA-PEG uzoraka koji sadrže: (a) kroskarmelozu-natrijum (K5); (b) kalcijum-silikat (K8); (c) kroskarmelozu-natrijum i IBU (K9); (d) kalcijum-silikat i IBU (K10) i (e) kroskarmelozu-natrijum i KOF (K11)





**Slika 4.5.** Mikrografije HPC uzoraka koji sadrže: (a) kroskarmelozu-natrijum (H5); (b) kalcijum-silikat (H8); (c) kroskarmelozu-natrijum i IBU (H9); (d) kalcijum-silikat i IBU (H10); (e) kroskarmelozu-natrijum i KOF (H11) i (f) kalcijum-silikat i KOF (H12)





**Slika 4.6.** Skenirajuće elektronske mikrografije ODF sa ibuprofenom: PVA-PEG i kroskarmeloza-natrijum – K9 (a), PVA-PEG i kalcijum-silikat – K10 (b) i HPC i kroskarmeloza-natrijum – H9 (c) pri uvećanjima od 150 i 1000 x

#### 4.3.1.3. Masa i debljina

Rezultati procene uniformnosti mase i debljine ispitivanih uzoraka prikazani su u Tabeli 4.2. Iako je masa filmova, u zavisnosti od udela inkorporiranih supstanci, varirala u opsegu od 0,072 do 0,156 g, svi uzorci su pokazali prihvatljivu ujednačenost u pogledu mase. Uprkos tome što su uzorci sa HPC i IBU (H9 i H10) bili uniformni po pitanju mase, prisustvo aglomerata ibuprofena uzrokovalo je visoku varijabilnost u pogledu njihove debljine. Uzorci

sa HPC su, generalno, pokazali nešto nižu masu i debljinu, u odnosu na odgovarajuće uzorke sa PVA-PEG, iako su sadržali sličan udeo inkorporiranih konstituenasa.

#### 4.3.1.4. Količina inkorporirane lekovite supstance

Rezultati prikazani u Tabeli 4.3. ukazuju da je, generalno, veća količina aktivne supstance inkorporirana u uzorcima sa PVA-PEG (29-37 mg) u odnosu na HPC filmove (11-29 mg). Takođe, sadržaj ibuprofena u uzorcima je bio nešto veći u poređenju sa sadržajem kofeina, nezavisno od primenjenog polimera za formiranje filma. Jedino je u uzorak sa HPC i kalcijum-silikatom, inkorporirana znatno niža količina ibuprofena u odnosu na ostale uzorke (11 mg, tj. 10%). Iako je isti udeo lekovitih supstanci dispergovan prilikom izrade disperzija za izlivanje, određena odstupanja u pogledu količine inkorporirane lekovite supstance mogu biti posledica razlike u njihovom sastavu i načinu migracije komponenata filma tokom sušenja. Ovaj fenomen, označen kao "*coffee-ring*" efekat, se uočava prilikom korišćenja pojedinačnih ploča za izlivanje filmova (Foo i sar., 2018).

#### 4.3.1.5. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage je bitan parametar koji je potrebno optimizovati kako bi se postigla odgovarajuća fleksibilnost uzoraka. Iako prikazani rezultati (Tabela 4.2) ukazuju na visoku varijabilnost u pogledu sadržaja vlage (1,8-9,2%), sve vrednosti se mogu smatrati prihvatljivim, s obzirom da su niže od 10% (Preis i sar., 2014a). Nešto veće vrednosti su uočene u slučaju uzoraka sa PVA-PEG, što može biti razlog uočenih razlika u masi i debljini ispitivanih filmova. Povećanje koncentracije glicerola u ispitivanim uzorcima se može dovesti u vezu sa povećanjem sadržaja vlage u ODF što uslovljava veću lepljivost i otežano rukovanje. Ovaj efekat je izraženiji kod uzoraka sa HPC. Najveće vrednosti rezidualne vlage uočene su u uzorcima sa kroskarmeloza-natrijumom, superdezintegratorom koji obilno bubri u kontaktu sa vodenim medijumom (Badgubar i Mundada, 2011).

#### 4.3.1.6. Mehanička svojstva

##### Istezanje uzorka

Reprezentativne krive napon-deformacija (engl. *stress-strain curves*) korišćene za mehaničku karakterizaciju filmova na bazi PVA-PEG ili HPC (K1 i H1) date su na Slici 4.7. Na osnovu prikazanih krivih, uočava se viskoelastična priroda oba materijala, s tim da su filmovi sa PVA-PEG čvršći i rigidniji, u poređenju sa HPC, čije se prisustvo može dovesti u vezu sa većom istegljivošću i fleksibilnošću uzoraka. Za razliku od uzoraka sa PVA-PEG, istezanjem filmova na bazi HPC uočava se jasno prisustvo platoa koji označava promenu u načinu deformisanja materijala (engl. *yield point*) praćenog očvršćavanjem (engl. *strain hardening*), tj. pružanjem većeg otpora daljem istezanju uzorka. Dodatno, strmiji nagib u zoni pucanja uzorka na bazi PVA-PEG ukazuje na nešto krtiju strukturu, u poređenju sa HPC uzorkom. Određene vrednosti analiziranih mehaničkih parametara, konkretno, zatezne čvrstine, procenta elongacije i *Young*-ovog modula, prikazane su u Tabeli 4.2. Uticaj povećanja koncentracije plastifikatora (glicerola) na mehanička svojstva filmova sa PVA-PEG, odnosno HPC, prikazan je na Slici 4.8. Poznato je da inkorporiranje malih molekula, kao što je glicerol, u polimernu makromolekularnu strukturu, može da spreči intermolekularno vezivanje lanaca, uzrokujući smanjenje mehaničke otpornosti i povećanje fleksibilnosti (Gontard i sar., 1993). Iako je prisustvo povećanja koncentracije glicerola uticalo negativno na zateznu čvrstinu svih ispitivanih uzoraka, izraženiji efekat uočen je kod filmova na bazi HPC (Slika 4.8.b).

**Tabela 4.2.** Karakteristike ispitivanih oralno-disperzibilnih filmova

Uzorak	Masa <sup>a</sup> (g)	Debljina <sup>a</sup> ( $\mu\text{m}$ )	Sadržaj vlage <sup>b</sup> (%)	Zatezna čvrstina <sup>c</sup> (MPa)	Procenat elongacije <sup>c</sup> (%)	Young-ov modul <sup>c</sup> (MPa)	Kompleksni modul <sup>d</sup> (MPa)	Tangens faznog ugla <sup>d</sup>	Raspadljivost <sup>e</sup> (s)
<b>K1</b>	0,091 ± 0,002	112 ± 3	1,80 ± 0,43	13,3 ± 1,6	28,9 ± 5,1	530 ± 59	32 ± 9	0,434 ± 0,065	36 ± 0
<b>K2</b>	0,094 ± 0,004	115 ± 4	2,84 ± 0,05	10,6 ± 0,7	33,8 ± 8,1	239 ± 25	12 ± 2	0,666 ± 0,008	36 ± 2
<b>K3</b>	0,101 ± 0,005	126 ± 7	5,03 ± 1,55	9,1 ± 0,7	25,2 ± 1,1	142 ± 16	105 ± 12	0,332 ± 0,089	35 ± 2
<b>K4</b>	0,101 ± 0,003	130 ± 3	6,55 ± 2,52	8,3 ± 0,5	22,1 ± 6,5	172 ± 17	77 ± 7	0,278 ± 0,009	34 ± 2
<b>K5</b>	0,112 ± 0,005	148 ± 5	6,46 ± 0,55	10,8 ± 0,9	9,1 ± 0,6	335 ± 20	88 ± 7	0,422 ± 0,066	49 ± 2
<b>K6</b>	0,122 ± 0,005	163 ± 5	6,18 ± 0,88	9,7 ± 0,1	22,1 ± 2,5	187 ± 13	127 ± 3	0,265 ± 0,006	56 ± 5
<b>K7</b>	0,107 ± 0,003	128 ± 5	4,78 ± 0,87	7,2 ± 1,0	5,6 ± 1,1	178 ± 10	180 ± 17	0,099 ± 0,029	43 ± 3
<b>K8</b>	0,113 ± 0,003	129 ± 3	5,39 ± 0,87	8,0 ± 0,1	8,9 ± 2,4	165 ± 4	16 ± 3	0,734 ± 0,025	33 ± 2
<b>K9</b>	0,156 ± 0,005	264 ± 8	9,19 ± 1,68	4,0 ± 1,0	6,2 ± 2,4	159 ± 6	136 ± 2	0,122 ± 0,004	62 ± 7
<b>K10</b>	0,145 ± 0,005	211 ± 12	4,87 ± 0,94	1,8 ± 0,1	6,0 ± 0,4	51 ± 7	145 ± 3	0,135 ± 0,001	33 ± 4
<b>K11</b>	0,153 ± 0,006	216 ± 10	6,11 ± 1,12	5,9 ± 0,5	2,4 ± 0,3	301 ± 9	116 ± 11	0,132 ± 0,002	53 ± 9
<b>H1</b>	0,072 ± 0,001	102 ± 1	2,86 ± 0,44	7,2 ± 0,7	43,3 ± 8,1	374 ± 37	20 ± 2	0,551 ± 0,005	51 ± 1
<b>H2</b>	0,074 ± 0,004	105 ± 6	2,65 ± 0,08	5,4 ± 0,1	94,0 ± 1,2	91 ± 3	15 ± 0	0,577 ± 0,046	40 ± 7
<b>H3</b>	0,084 ± 0,002	118 ± 3	4,15 ± 0,14	2,7 ± 0,2	119,8 ± 4,2	8 ± 0	24 ± 2	0,493 ± 0,027	41 ± 3
<b>H4</b>	0,082 ± 0,002	112 ± 4	5,16 ± 0,24	2,3 ± 0,3	163,3 ± 2,1	4 ± 0	16 ± 1	1,020 ± 0,275	39 ± 7
<b>H5</b>	0,097 ± 0,004	144 ± 1	2,75 ± 0,04	6,1 ± 0,1	68,4 ± 6,8	149 ± 19	148 ± 11	0,133 ± 0,023	67 ± 5
<b>H6</b>	0,091 ± 0,005	121 ± 6	3,54 ± 0,48	6,7 ± 1,5	86,9 ± 11,3	99 ± 21	144 ± 11	0,193 ± 0,023	65 ± 5
<b>H7</b>	0,089 ± 0,004	126 ± 7	2,14 ± 0,07	7,0 ± 0,4	89,4 ± 6,0	104 ± 10	143 ± 6	0,156 ± 0,015	63 ± 5
<b>H8</b>	0,101 ± 0,002	122 ± 7	1,86 ± 0,02	4,2 ± 0,7	94,9 ± 1,2	52 ± 12	47 ± 8	0,519 ± 0,038	56 ± 3
<b>H9</b>	0,117 ± 0,006	358 ± 21	5,41 ± 0,01	0,3 ± 0,1	67,4 ± 6,3	2 ± 1	42 ± 4	0,544 ± 0,044	87 ± 11
<b>H10</b>	0,105 ± 0,006	234 ± 37	4,02 ± 0,07	0,1 ± 0,0	99,6 ± 10,2	1 ± 0	6 ± 1	0,983 ± 0,064	59 ± 7
<b>H11</b>	0,100 ± 0,003	146 ± 4	3,59 ± 0,37	6,8 ± 0,3	6,7 ± 1,0	321 ± 10	82 ± 7	0,337 ± 0,064	104 ± 19
<b>H12</b>	0,093 ± 0,007	190 ± 11	2,12 ± 0,05	4,2 ± 0,3	28,2 ± 2,7	221 ± 26	60 ± 5	0,472 ± 0,088	50 ± 8

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 10)

<sup>b</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

<sup>c</sup> srednja vrednost ± SD (n = 4)

<sup>d</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

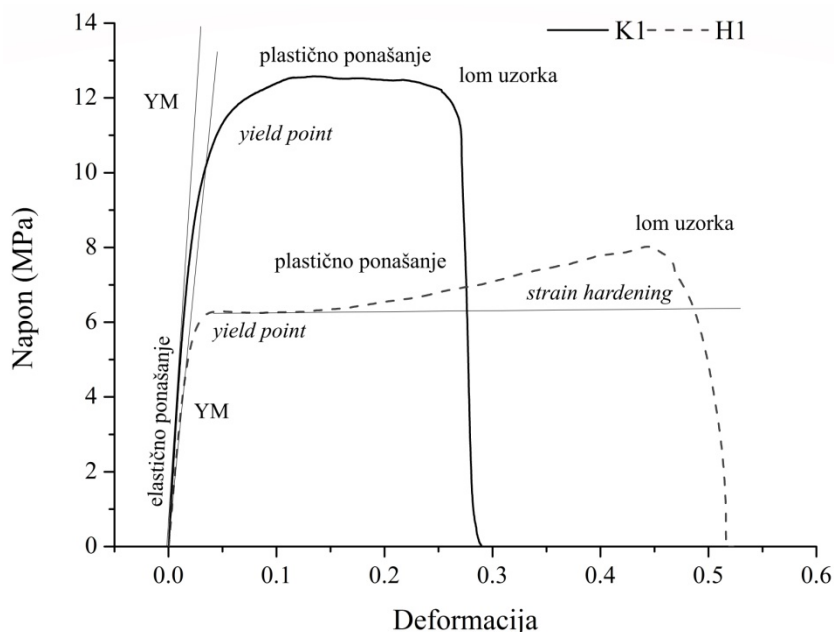
<sup>e</sup> srednja vrednost ± SD (n = 6)

**Tabela 4.3.** Količine inkorporiranih lekovitih supstanci u ispitivanim uzorcima oralno-disperzibilnih filmova

Uzorci	Lekovita supstanca	Količina lekovite supstance (mg) <sup>a</sup> / (%)	
		PVA-PEG	HPC
<b>K9/H9</b>	IBU	35,3 ± 0,3 / 22	29,2 ± 2,7 / 25
<b>K10/H10</b>		37,0 ± 1,8 / 26	11,0 ± 1,0 / 10
<b>K11/H11</b>		28,7 ± 0,4 / 19	20,5 ± 0,3 / 21
<b>H12</b>	KOF	-	19,7 ± 0,2 / 22

<sup>a</sup> srednja vrednost ± SD (n = 3)

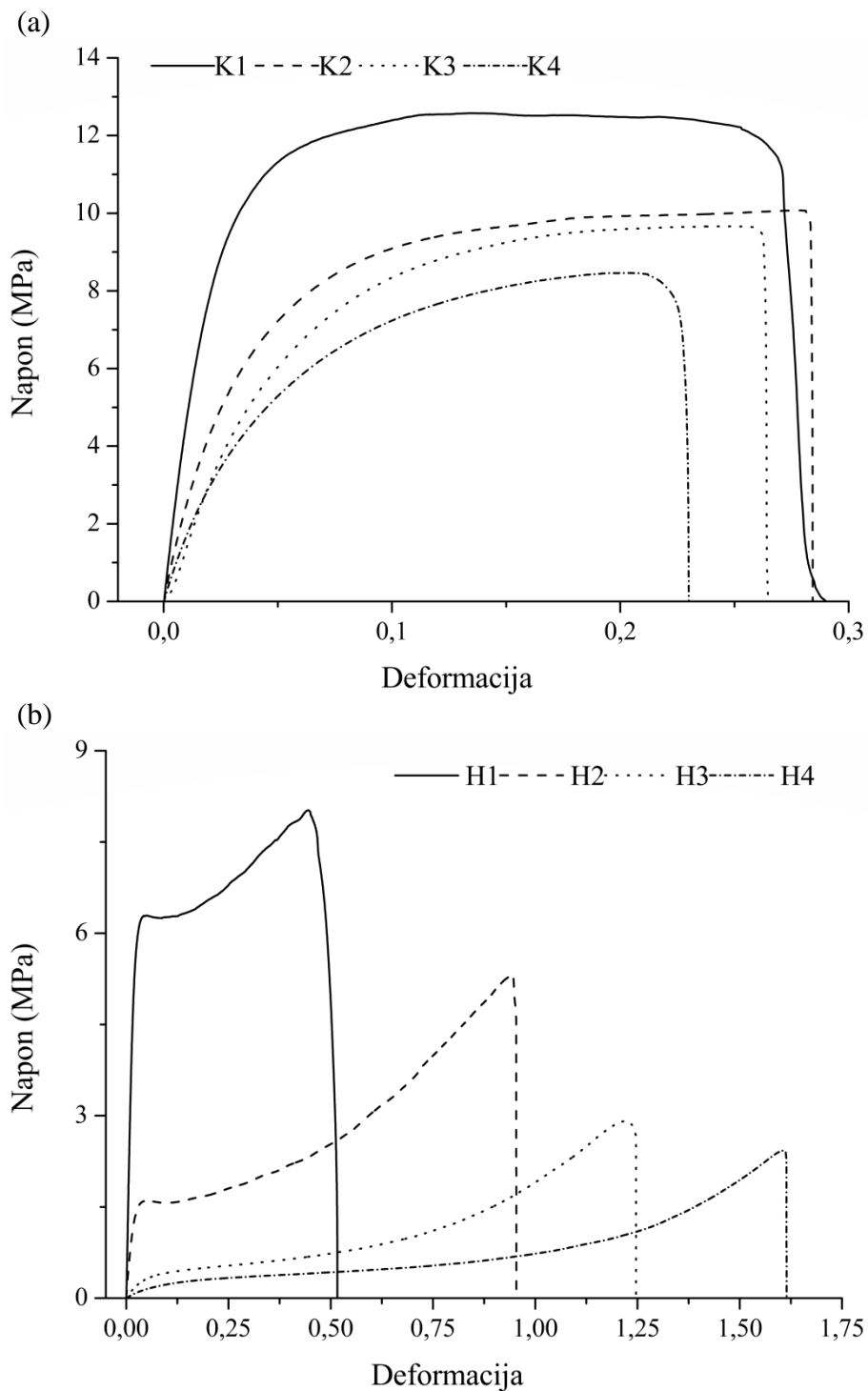
Takođe, povećanje udela glicerola u uzorcima sa HPC doprinelo je, u velikoj meri, povećanju fleksibilnosti i istegljivosti filmova, dok je kod uzoraka sa PVA-PEG uočen blag pad u procentu elongacije (istegljivosti) (Slika 4.8.a). Iako je inkorporiranje glicerola smanjilo rigidnost uzoraka pripremljenih sa ispitivanim hidrofilnim polimerima, ipak je nešto izraženiji efekat zapažen kod uzoraka sa HPC. Slabiji uticaj glicerola na mehanička svojstva filmova sa PVA-PEG bi se mogao pripisati postojanju bočno vezanih lanaca PEG, koji deluju kao strukturni plastifikatori (Kollicoat<sup>®</sup> IR, tehničke informacije). Izuzetno izražena lepljivost i istegljivost filmova sa HPC i većim udelima glicerola onemogućila je adekvatno rukovanje i karakterizaciju, zbog čega su, kao optimalni, odabrani uzorci sa nižim udelom glicerola (5% (m/m) u odnosu na sadržaj polimera).



**Slika 4.7.** Reprzentativne krive napon-deformacija korišćene za procenu mehaničkog ponašanja filmova sa PVA-PEG, odnosno HPC (K1 i H1)

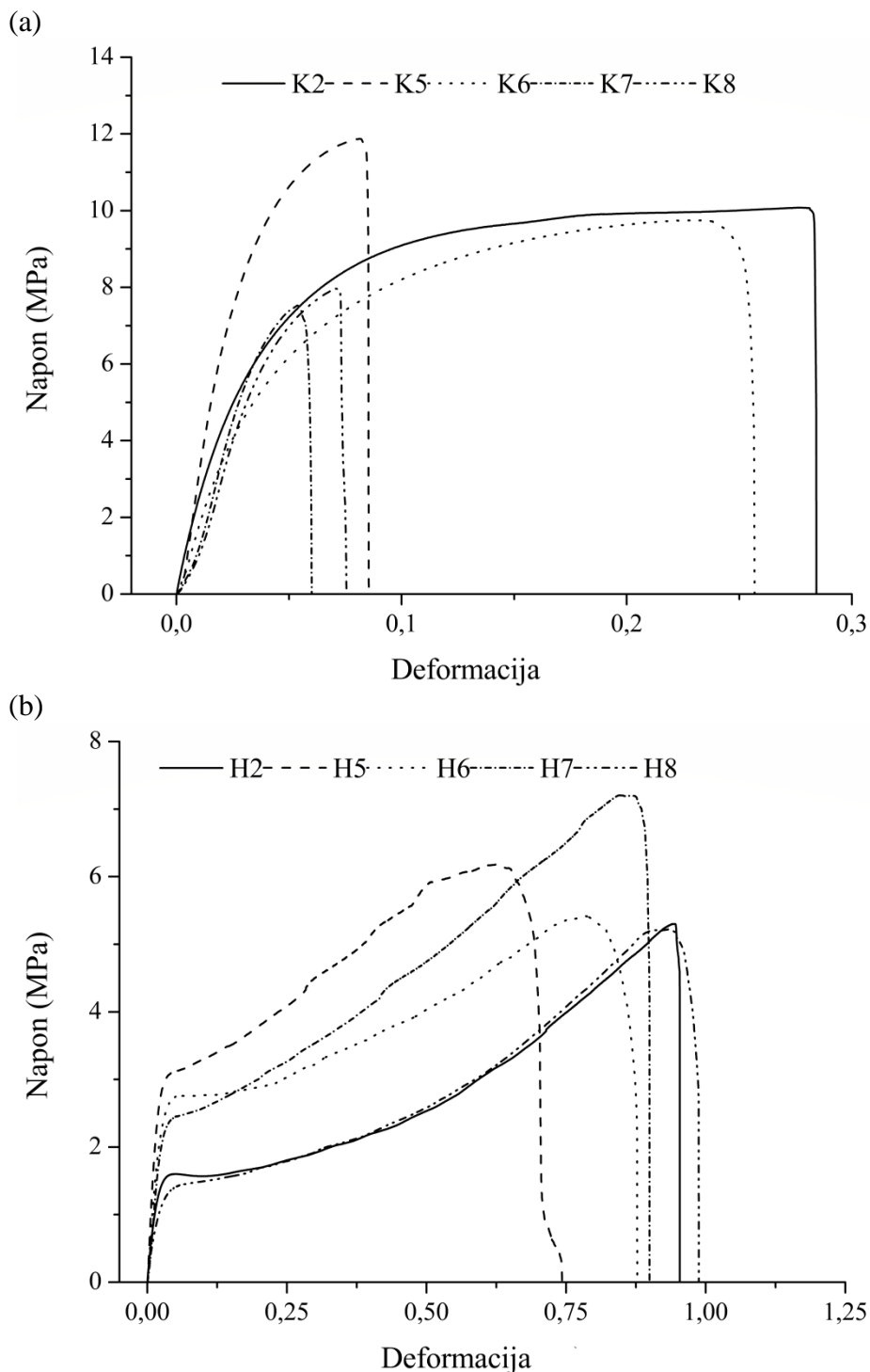
Ispitivana su četiri superdezintegratora, sa različitim mehanizmima raspadanja: (i) bubreći (kroskarmeloza-natrijum), (ii) nebubreći (kalcijum-silikat) i superdezintegratori sa kapilarnim mehanizmom dejstva, praćenim sekundarnim bubrenjem (krospovidon i natrijum-skrobglikolat) (Badgugar i Mundada, 2011; Khinchi i sar, 2011; Late i sar, 2009).

Inkorporiranje superdezintegratora pokazalo je neznatan uticaj na zateznu čvrstinu, i smanjilo istegljivost filmova sa PVA-PEG, dok je blago poboljšanje mehaničke otpornosti, bez značajnog efekta na istegljivost, uočeno kod uzoraka sa HPC (Slika 4.9). Prisustvo brojnih slobodnih hidroksilnih grupa vezanih za alifatični ugljovodonični niz PVA-PEG čini strukturu pogodnijom za ostvarivanje vodoničnih veza, u poređenju sa HPC.



**Slika 4.8.** Krive napon-deformacija uzoraka sa PVA-PEG (a) ili HPC (b) i različitim udelima glicerola

Može se pretpostaviti da je interakcija između polimera korišćenih za formiranje filmova i ispitivanih superdezintegratora uslovlila smanjenu pokretljivost polimernih lanaca što je manifestovano manjom istegljivošću filmova (niže vrednosti procenta elongacije prikazane u Tabeli 4.2). Najmanji uticaj na mehaničke karakteristike ispitivanih ODF pokazao je krosprovidon, ukazujući na odustvo bilo kakvih interakcija.



**Slika 4.9.** Krive napon-deformacija uzoraka sa PVA-PEG (a) ili HPC (b) i različitim superdezintegratorima, upoređene sa krivama odgovarajućih poredbenih uzoraka (K2 ili H2)



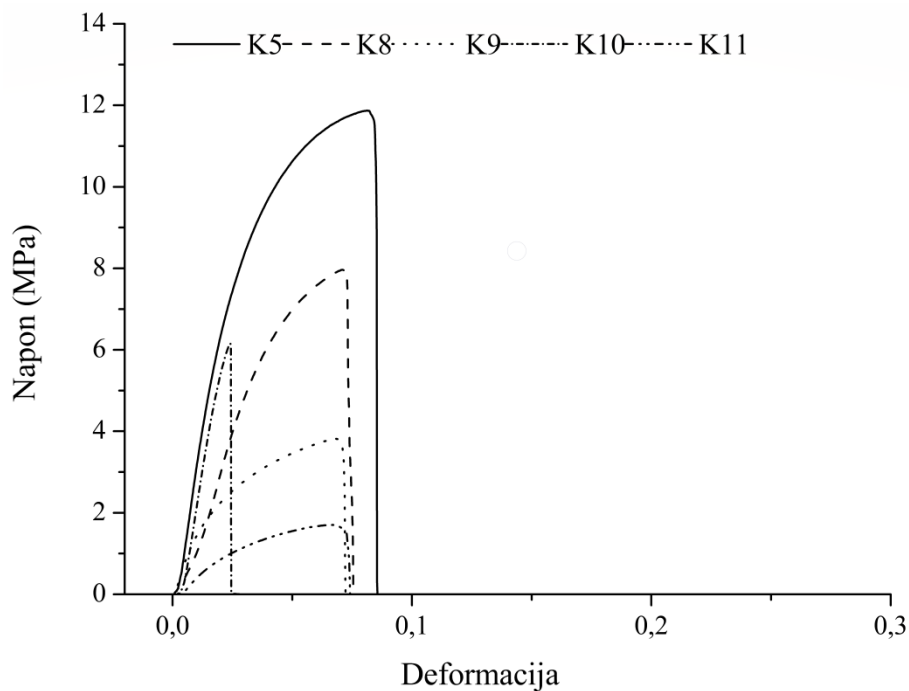
Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 4.2, jedino je dodatak kroskarmeloze-natrijum uzrokovao blago povećanje krutosti uzoraka (veće vrednosti *Young*-ovog modula), nezavisno od toga koji polimer je korišćen kao baza za formiranje filmova. Kao što je prethodno navedeno, visoke vrednosti zatezne čvrstine, visok procenat elongacije i niske vrednosti elastičnog modula smatraju se poželjnim u slučaju formulacije ODF (Hoffmann i sar., 2011; Preis i sar., 2013; Preis i sar., 2014a). Na osnovu sprovedenih istraživanja Visser i saradnici (2015a) su objavili da se vrednosti zatezne čvrstine veće od 2 MPa, elastične relaksacije veće od 10% i *Young*-ovog modula nižeg od 430 MPa smatraju optimalnim za placebo oralno-disperzibilne filmove (Visser i sar., 2015a). Izrađeni placebo uzorci su zadovoljili navedene kriterijume, s tim da je jedino kod uzoraka sa PVA-PEG i superdezintegratorima (K5, K7 i K8), procenat elongacije bio neznatno niži od preporučene granice. Velika istegljivost, uočena kod uzoraka H3 i H4, onemogućila je adekvatno rukovanje filmovima. Uzorci sa bubrećim superdezintegratorom kroskarmeloza-natrijumom i nebubrećim superdezintegratorom kalcijum-silikatom, koji su pokazali najveći uticaj na ispitivana mehanička svojstva, odabrani su kao nosači za inkorporiranje kofeina i ibuprofena.

Ispitivan je i uticaj kofeina i ibuprofena, lekovitih supstanci sa različitim rastvorljivostima u vodi i veštačkoj salivi, na mehanička svojstva ODF (Slika 4.10). Poznato je da, u zavisnosti od udela i hemijske strukture, može doći do umetanja molekula lekovitih supstanci između lanaca polimera i sprečavanja intermolekularnog vezivanja, uzrokujući olakšano pomeranje lanaca i samim tim, veću fleksibilnost filma (Alanazi i sar., 2007). Kod svih uzoraka sa ibuprofenom uočeno je značajno smanjenje mehaničke otpornosti. Može se pretpostaviti da je došlo do interakcije i ostvarivanja veza između karboksilne grupe ibuprofena i hidroksilnih grupa ispitivanih hidrofilnih polimera koja je prouzrokovala nešto veću fleksibilnost, tj. smanjenu rigidnost (niže vrednosti *YM*), i manju čvrstinu uzoraka. Uzorci H9 i H10, koji su se sastojali iz smeše HPC, ibuprofena i kroskarmeloze-natrijum, odnosno kalcijum-silikata, su pokazali izuzetno malu čvrstinu (0,3 MPa, odnosno 0,1 MPa) i veoma visoku fleksibilnost (2 MPa, odnosno 1 MPa). Inkorporiranje kofeina u uzorke sa HPC dovelo je do narušavanja fleksibilnosti ODF, prikazano kroz izraženo smanjenje stepena elongacije i povećanje *YM* (Tabela 4.2. i Slika 4.10.b). Takođe, ti uzorci su pokazali nešto veću čvrstinu u odnosu na poredbeni placebo uzorak. Kod poredbenih uzoraka sa kalcijum-silikatom nije uočen isti trend uticaja na mehanička svojstva ukazujući na postojanje kompleksnih interakcija sa prisutnim ekscipijensima. Među ispitivanim uzorcima jedino je uzorak K11 koji je sadržao kroskarmelozu-natrijum i kofein, bio izuzetno krto i rigidno (najniža određena vrednost procenta elongacije od 2,4% i veoma visoka vrednost *YM* – 301 MPa) i bio sklon lakom pucanju prilikom rukovanja. Uočava se da je inkorporiranje kofeina u filmove sa PVA-PEG praćeno pojavom izrazito loših mehaničkih svojstava, koja onemogućuju adekvatno rukovanje filmovima (nemogućnost uklanjanja pripremljenog filma sa ploče za izlivanje - uzorak K12 ili dobijanje izuzetno krkih ODF - uzorak K11). Suprotno, iako je dodatak ibuprofena doveo do lošijih mehaničkih svojstava uzoraka sa HPC (niže vrednosti zatezne čvrstine i veća fleksibilnost) u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa PVA-PEG, te promene se nisu odrazile, u velikoj meri, na mogućnost manipulacije filmovima.

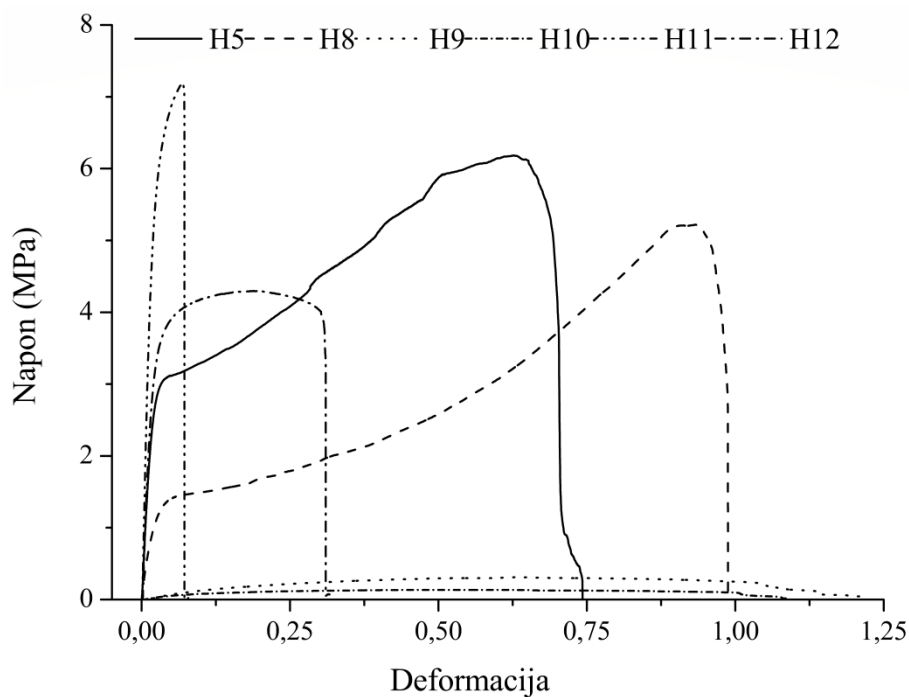
Sveobuhvatna analiza mehaničkih karakteristika pripremljenih uzoraka ukazala je da su, generalno, filmovi na bazi PVA-PEG čvršći (veće zatezne čvrstine) u poređenju sa odgovarajućim HPC filmovima. Jedno od objašnjenja za uočen fenomen može biti nešto veća debljina PVA-PEG uzoraka koja doprinosi većoj mehaničkoj otpornosti. Takođe, analiza uzoraka ukazala je na primetno veće vrednosti procenta elongacije filmova na bazi HPC u poređenju sa odgovarajućim PVA-PEG filmovima, što ukazuje na istegljiviju i fleksibilniju strukturu. Vrednosti *Young*-ovog modula (Tabela 4.2) su takođe potvrdile veću fleksibilnost, tj. manju rigidnost uzoraka sa HPC. Veći sadržaj vlage u uzorcima sa PVA-PEG se nije

odrazio na ispitivane mehaničke karakteristike ODF. Nije uočena jasna veza između zatezne čvrstine ili procenta elongacije filmova i sadržaja vlage, što ukazuje na neznatan efekat prisustva rezidualne vlage, bar u koncentraciji nižoj od 10% (m/m), na mehaničko ponašanje ODF.

(a)



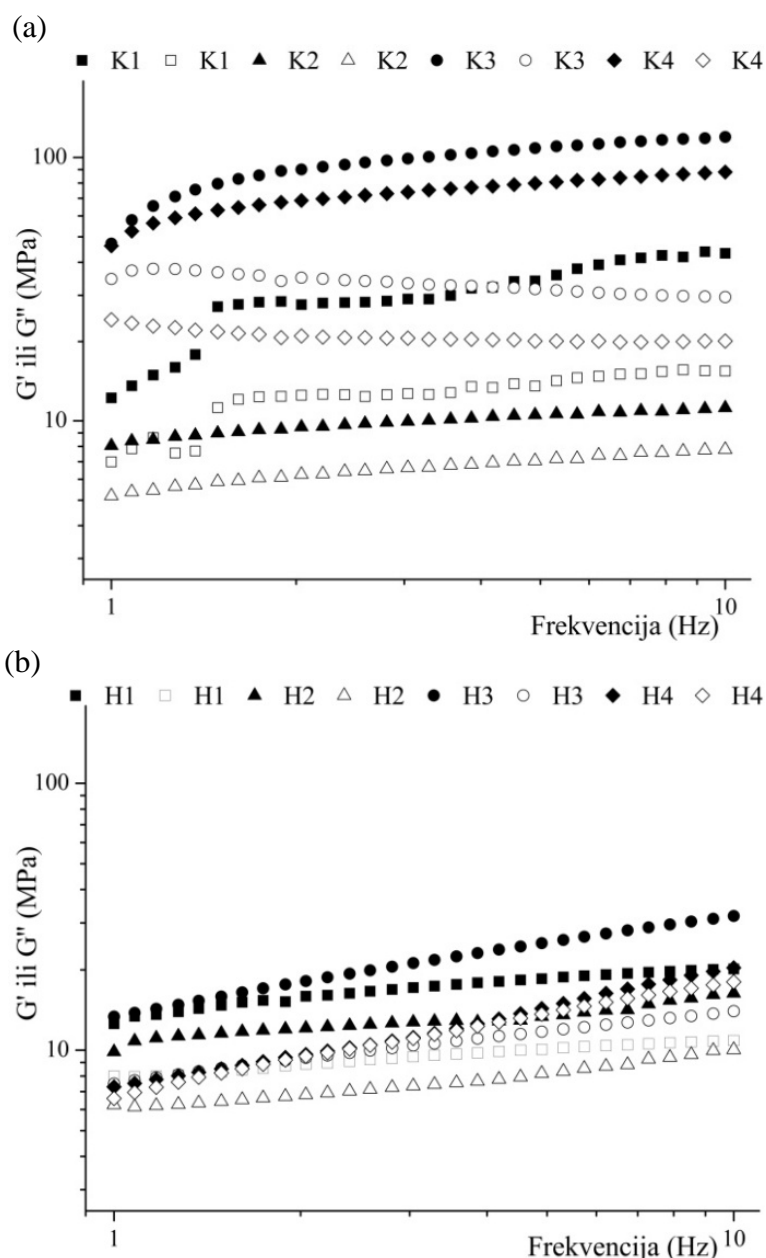
(b)



**Slika 4.10.** Krive napon-deformacija uzoraka sa PVA-PEG (a) ili HPC (b) i različitim lekovitim supstancama, upoređene sa krivama odgovarajućih poredbenih placebo uzoraka

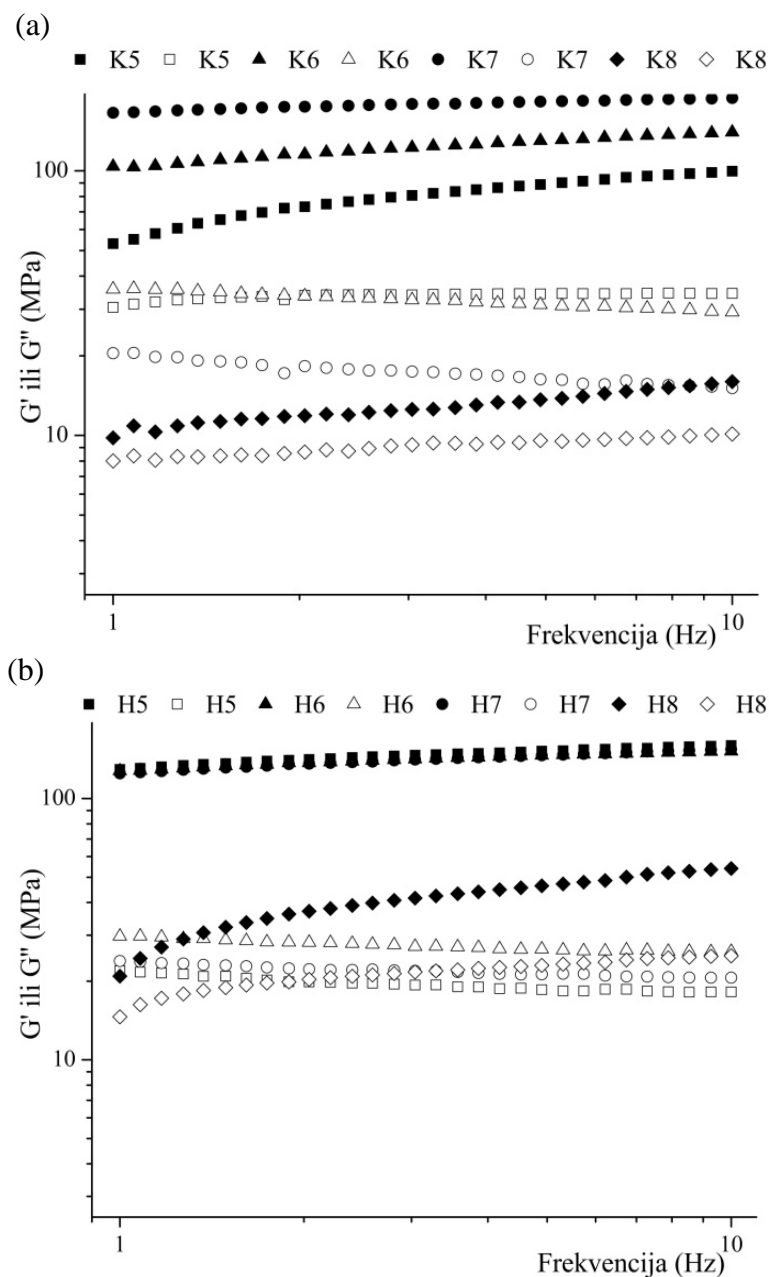
### Viskoelastična svojstva oralno-disperzibilnih filmova

Na slikama 4.11-4.13 prikazan je uticaj udela glicerola, prisustva ispitivanih superdezintegratora, kao i izabranih lekovitih supstanci na vrednost elastičnog ( $G'$ ) i viskoznog ( $G''$ ) modula oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa PVA-PEG ili HPC.S obzirom da su kod većine uzoraka uočene veće vrednosti elastičnog modula, u odnosu na viskozni modul, ispitivani uzorci pokazuju predominantno elastičnu strukturu. Profili viskoznog i elastičnog modula skoro kod svih ispitivanih uzoraka su gotovo paralelni i ne menjaju se bitnije sa promenom frekvence, na osnovu čega se može pretpostaviti da u ispitivanim filmovima postoji stabilna, strukturirana polimerna mreža.



**Slika 4.11.** Elastični ( $G'$ , puni simboli) i viskozni ( $G''$ , prazni simboli) modul oralno-disperzibilnih filmova sa PVA-PEG (a) ili HPC (b), i sa različitim udelima glicerola

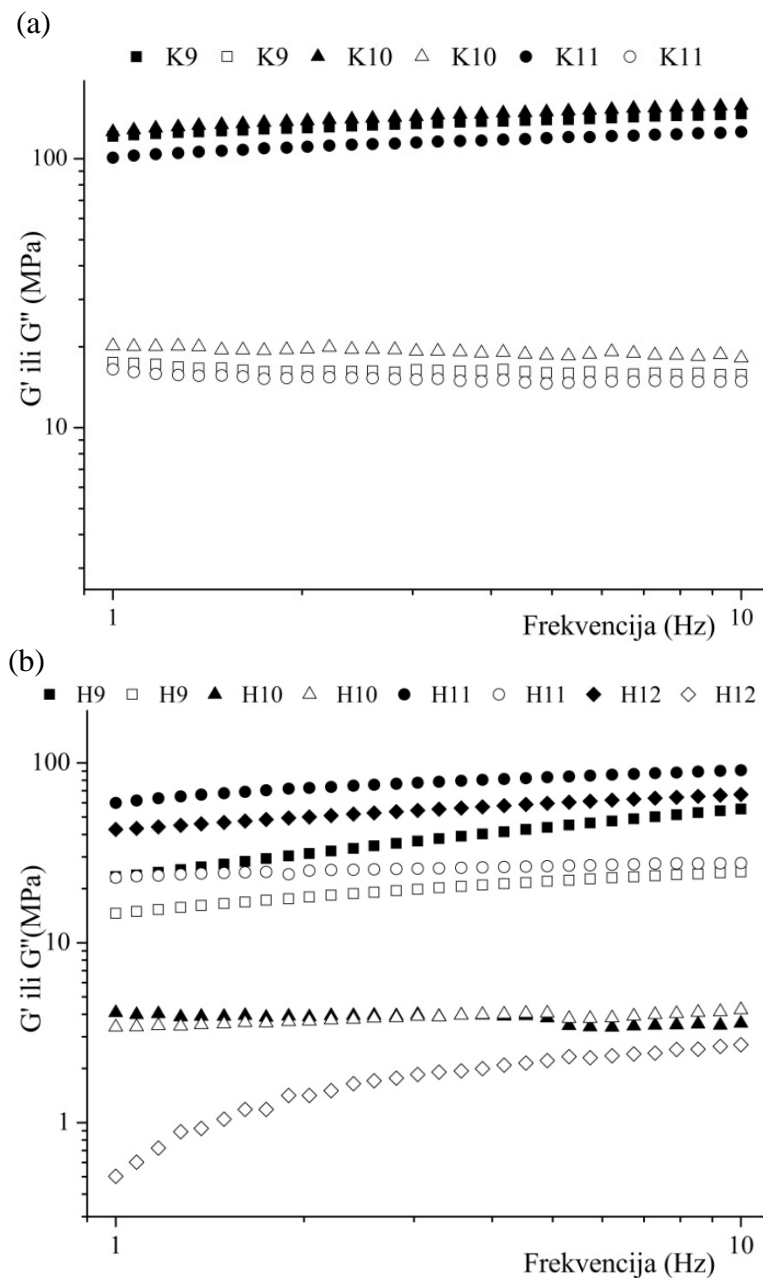
Jedini izuzetak se uočava kod uzorka H10, kod kojeg prilikom ispitivanja dolazi do razrušavanja strukture (sa porastom frekvence dolazi do inverzije elastičnog i viskoznog modula). Taj uzorak je u prethodnim ispitivanjima pokazao najmanju zateznu čvrstinu (0,1 MPa) i veoma izraženu fleksibilnost, prikazano kroz najnižu vrednost  $YM$  (1 MPa) i visok procenat elongacije (99,6%). Odabrani parametri oscilatorne reologije, uključujući prevashodno kompleksni modul ( $G^*$ ) i tangens faznog ugla, određeni na 3 Hz, navedeni su u Tabeli 4.2.



**Slika 4.12.** Elastični ( $G'$ , puni simboli) i viskozni ( $G''$ , prazni simboli) modul oralno-disperzibilnih filmova sa PVA-PEG (a) ili HPC (b), i sa različitim superdezintegratorima

Prikazani rezultati upućuju na veću fleksibilnost (niži  $G^*$ ) uzoraka sa HPC i glicerolom, u poređenju sa odgovarajućim PVA-PEG filmovima, što je u skladu sa vrednostima mehaničkih

parametara, dobijenih primenom tenzionog testa (Tabela 4.2). Povećanje koncentracije glicerola bilo je praćeno povećanjem rigidnosti uzoraka na bazi PVA-PEG. Iako je dodatak supedeintegratora smanjio fleksibilnost uzoraka, primetan uticaj uočen je jedino u slučaju bubrećih superdezintegratora, kao što su kroskarmeloza-natrijum, krosponidon i natrijum-skrobglikolat.



**Slika 4.13.** Elastični ( $G'$ , puni simboli) i viskozni ( $G''$ , prazni simboli) modul oralno-disperzibilnih filmova sa PVA-PEG (a) ili HPC (b), i sa različitim lekovitim supstancama

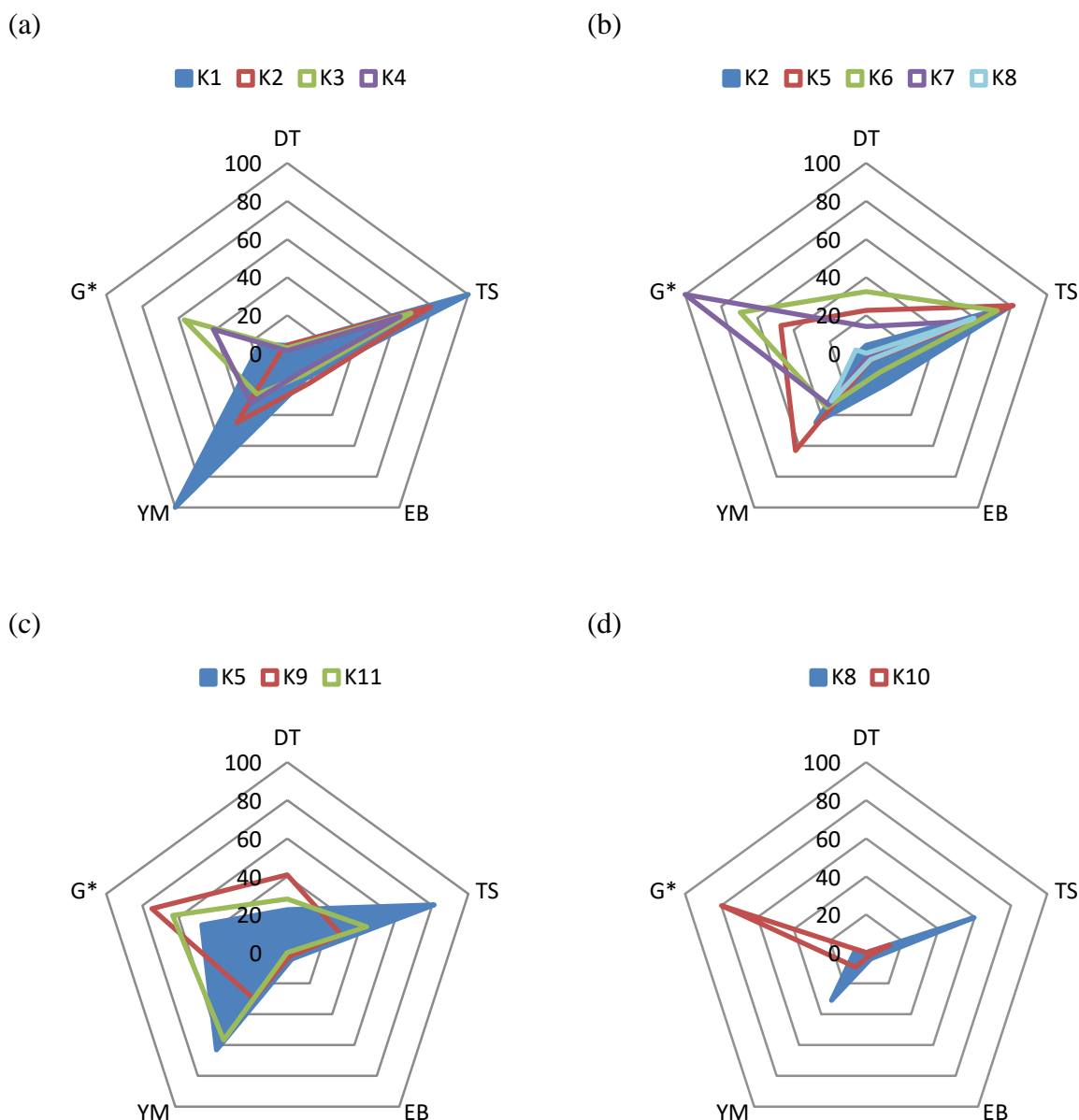
Najniže vrednosti *Young*-ovog modula i  $G^*$  (Tabela 4.2) zabeležene su kod filmova sa kalcijum-silikatom (K8 i H8). Inkorporiranje odabranih lekovitih supstanci u uzorke sa PVA-PEG povećalo je njihovu rigidnost, tj. otpornost na deformaciju, dok je suprotan efekat uočen kod HPC filmova (Tabela 4.2). Iako rezultati tenzionog testa i oscilatorne reologije nisu

direktno uporedivi zbog različitih tipova sila koje se primenjuju na uzorak u toku sprovođenja ispitivanja, oba parametra (i *Young*-ov modul i kompleksni modul) su pokazala sličan trend promene usled razlika u sastavu analiziranih uzoraka.

#### 4.3.1.7. Raspadljivost

Eksperimentalno određene vrednosti vremena raspadanja ODF prikazane su u Tabeli 4.2. Vreme raspadanja uzoraka sa HPC bilo je znatno duže u poređenju sa odgovarajućim uzorcima na bazi PVA-PEG, uprkos činjenici da su ti filmovi bili manje debljine. Može se pretpostaviti da je razlika u molekulskoj masi korišćenih hidrofilnih polimera (370 kDa za HPC, u odnosu na 45 kDa za PVA-PEG) doprinela uočenoj razlici u raspadljivosti. Dodatno, filmovi sa HPC su pokazali niži sadržaj rezidualne vlage što je moglo da doprinese očvrćavanju veza između polimernih lanaca tokom sušenja disperzije za izlivanje i, samim tim, otežanoj penetraciji vode. Uprkos uočenoj razlici, svi uzorci su se raspali za vreme znatno kraće od gornje preporučene granice za raspadljivost ODT, koja iznosi 180 s (Ph. Eur. 10.0, 2019). Dodatak glicerola nije uticao na raspadljivost uzoraka na bazi PVA-PEG, dok je vreme raspadanja HPC filmova značajno smanjeno, moguće zbog olakšanog kvašenja i smanjene rigidnosti polimernih lanaca, kao i čvrstine tih uzoraka. Na osnovu prikazanih rezultata može se uočiti da je dodatak superdezintegratora ili aktivnih supstanci produžio vreme raspadanja skoro svih ispitivanih uzoraka. Jedini izuzetak uočen je kod uzoraka K8 i K10 sa kalcijum-silikatom, koji su pokazali nešto kraće vreme raspadanja u poređenju sa poredbenim uzorkom (K2). Međutim, rezultati statističke analize ukazuju da se uočena razlika ne može smatrati statistički značajnom ( $p > 0,05$ ). Statistička analiza podataka ukazuje na izraženiji efekat inkorporiranih supstanci na raspadljivost ODF kod uzoraka na bazi HPC (Tabela 4.2). Dodatak superdezintegratora, ključnih ekscipijenasa u formulaciji ODT nije doveo do pozitivnog uticaja na dezintegraciju ODF, već je čak, u većini slučajeva, značajno produženo vreme raspadanja ispitivanih filmova ( $p < 0,05$ ), u odnosu na poredbeni uzorak (K2, odnosno H2). Jedino inkorporiranje kalcijum-silikata nije uzrokovalo značajnu promenu u raspadljivosti uzoraka, dok je kod uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom ili natrijum-skrobglikolatom uočeno najveće produženje dezintegracije. Pokazano je da kroskarmeloza-natrijum može da formira hidrogel u kontaktu sa vodenim medijumom pri povišenoj temperaturi (37°C) (Markl i Zeitler, 2017). Može se pretpostaviti da nastali gel otežava penetraciju medijuma i produžava raspadanje. Dodatni razlog za usporavanje raspadanja može da bude i povećanje u gustini kristalnih regiona polimera, koji su, zbog svoje strukture i prisustva kohezivnijih i čvršćih međulančanih veza, manje dostupni molekulima vode (Schott, 1992). Inkorporiranje lekovitih supstanci dovelo je do značajnog ( $p < 0,05$ ) produženja vremena raspadanja uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom, dok su uzorci sa kalcijum-silikatom, u pogledu raspadljivosti, bili slični poredbenim uzorcima (K8 i H8). Rezultati statističke analize (nisu prikazani) jasno ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) između raspadljivosti uzoraka sa kofeinom, odnosno ibuprofenom koji u svom sastavu sadrže isti superdezintegrator i hidrofilni polimer, što ukazuje na zanemarljiv efekat lekovite supstance, za razliku od efekta inkorporiranog superdezintegratora (Tabela 4.2). Nezavisno od polimera korišćenog za pripremu ODF, uzorci sa kofeinom i kroskarmeloza-natrijumom (K11, H11) su pokazali duga vremena raspadanja. Ti uzorci su se znatno razlikovali, u pogledu mehaničkih svojstava, od ostalih uzoraka koji su sadržali inkorporiranu lekovitu supstancu. Najveća čvrstina i najmanja elongacija, u odnosu na ostale ODF pripremljene sa istim polimerom, doprinele su dužem vremenu raspadanja.

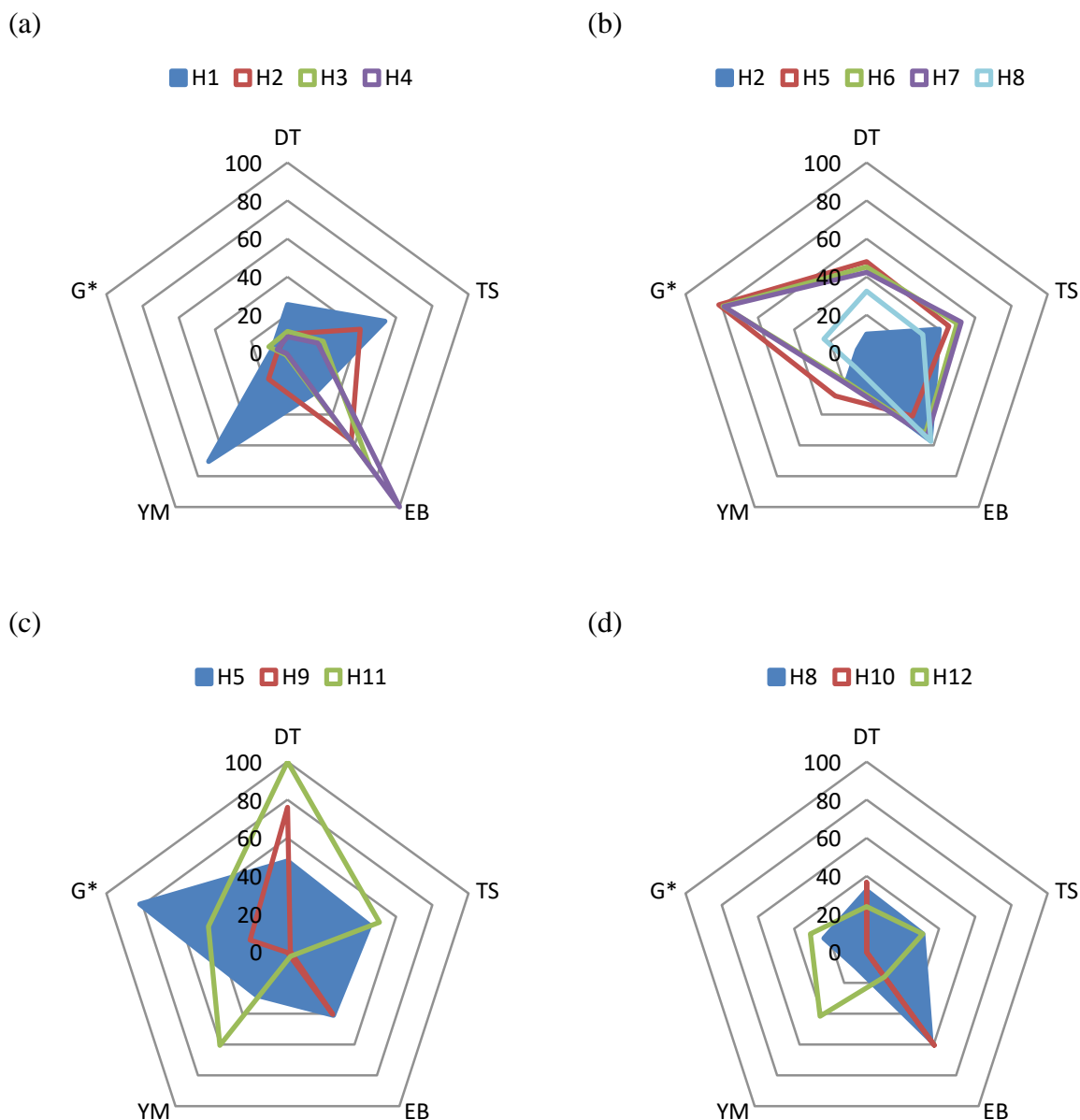
Na slikama 4.14 i 4.15 prikazani su radarski grafikoni korišćeni za vizuelizaciju uticaja ispitivanih faktora formulacije (udeo plastifikatora, vrsta superdezintegratora i inkorporirane lekovite supstance) na kritična svojstva kvaliteta ODF pripremljenih sa PVA-PEG, odnosno HPC.



**Slika 4.14.** Uticaj udela plastifikatora (a); vrste superdezintegratora (b); i inkorporirane aktivne supstance (c,d) na kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa PVA-PEG (K1-K11)

Eksperimentalni rezultati su normalizovani u opsegu vrednosti 0 (najniža vrednost) - 100 (najviša vrednost), kako bi bilo omogućeno njihovo međusobno poređenje. Na ovaj način je bilo moguće proceniti u kojoj meri je koji faktor formulacije doprineo promeni određenog kritičnog svojstva kvaliteta ODF. Kod uzoraka sa PVA-PEG porast koncentracije glicerola doveo je do najvećih promena u pogledu fleksibilnosti izraženo smanjenjem YM (Slika 4.14.a), dok je kod filmova pripremljenih sa HPC, pored povećanja fleksibilnosti, dodatak glicerola uslovio promene i u istegljivosti (povećanje EB) uzoraka (Slika 4.15.a). I kod uzoraka pripremljenih sa PVA-PEG i kod poredbenih uzoraka sa HPC, dodatak superdezintegratora doveo je do najznačajnijih promena u pogledu raspadljivosti i vrednosti kompleksnog modula (slike 4.14.b i 4.15.b). Dispergovanje čestica superdezintegratoradoveo

je do produženog vremena raspadanja i povećane krutosti ODF, s tim da je znatno slabiji efekat uočen kod nebubrećeg kalcijum-silikata.



**Slika 4.15.** Uticaj udela plastifikatora (a); vrste superdezintegratora (b); i inkorporirane aktivne supstance (c,d) na kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa HPC (H1-H12)

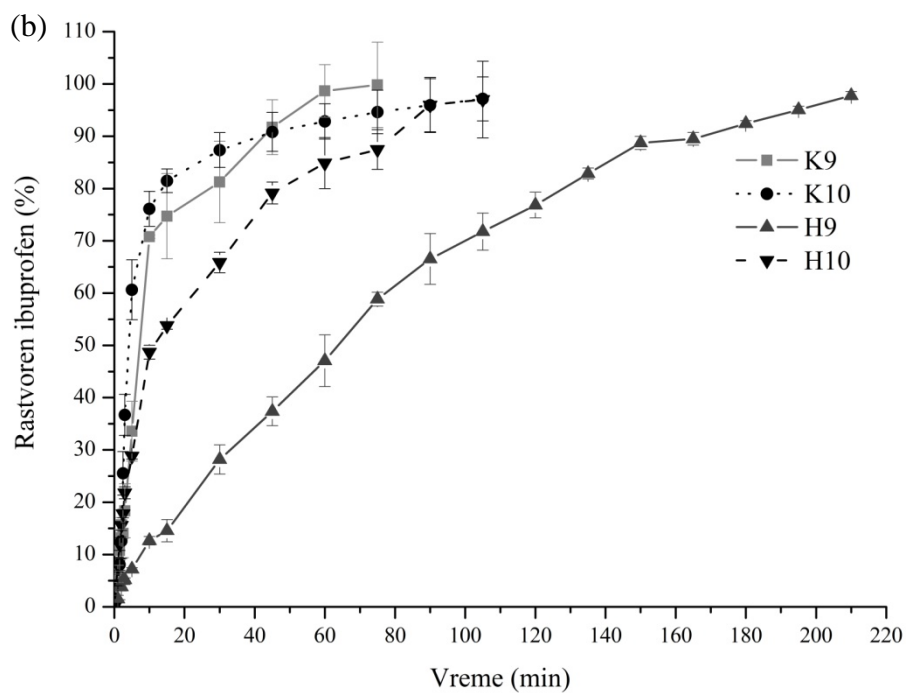
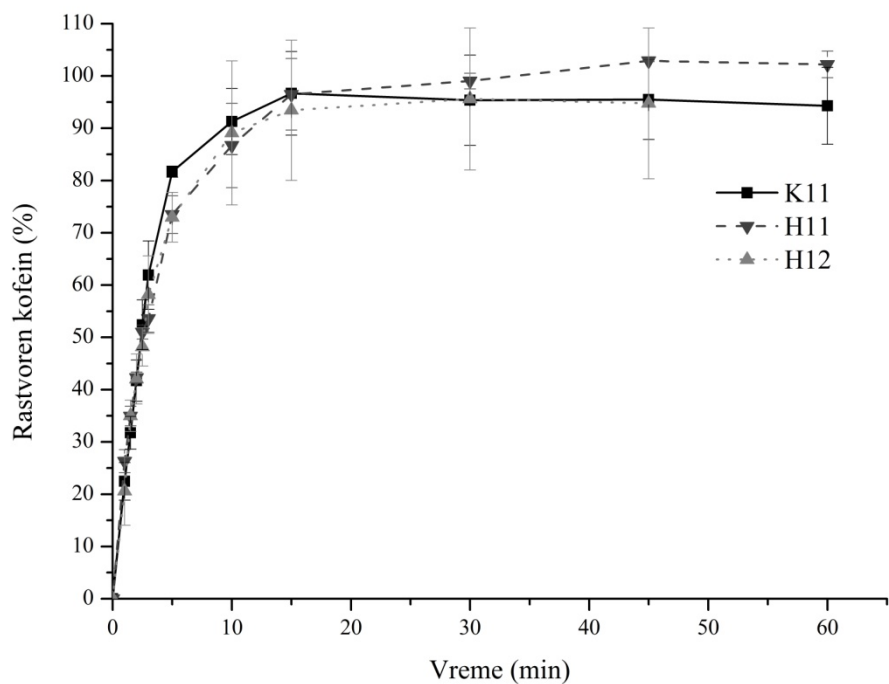
Inkorporiranje lekovitih supstanci u uzorke sa PVA-PEG dovelo je do najznačajnijih promena u pogledu mehaničke otpornosti i raspadljivosti (smanjenje *TS* i povećanje *DT*), posebno kod uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom (Slika 4.14.c). Isti trend promena u mehaničkim svojstvima primetan je kod odgovarajućeg uzorka sa kalcijum-silikatom, s tim da je uticaj inkorporirane lekovite supstance na raspadljivost, u ovom slučaju, zanemarljiv (Slika 4.14.d). Nezavisno od odabira superdezintegratora, inkorporiranje ibuprofena, odnosno kofeina u uzorke sa HPC dovelo je do promena u istim svojstvima ispitivanih ODF. Inkorporiranje ibuprofena (prevashodno na molekulskom nivou) smanjilo je čvrstinu i povećalo fleksibilnost



filmova, dok je dispergovanje čestica kofeina povećalo rigidnost uzoraka (slike 4.15.c i 4.15.d). Svi uzorci sa kroskarmeloza-natrijumom su se raspadali sporije u odnosu na poredbeni uzorak (Slika 4.15.c), dok je odsustvo značajnog efekta na raspadljivost uočeno kod filmova sa kalcijum-silikatom (Slika 4.15.d). Sveobuhvatnom procenom rezultata može se zaključiti: (i) da se najveće promene u fleksibilnosti uzoraka detektuju pri inkorporiranju plastifikatora; (ii) da na raspadljivost ODF, u najvećoj meri, utiče dodatak superdezintegratora; i (iii) da na vrednost zatezne čvrstine najviše utiče inkorporiranje lekovite supstance. Dobijeni rezultati ukazuju da je HPC, polimer velike molekulske mase, robusniji, u poređenju sa PVA-PEG, s obzirom da omogućava inkorporiranje do 22% (m/m) kofeina, odnosno 25% (m/m) ibuprofena u formulaciji, uz održavanje kratkog vremena raspadanja (< 120 s) i prihvatljivih mehaničkih svojstava filmova, čime se obezbeđuje adekvatna manipulacija.

#### *4.3.1.8. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih filmova*

Profili brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz ispitivanih uzoraka oralno-disperzibilnih filmova prikazani su na Slici 4.16. Profili rastvaranja kofeina iz ispitivanih uzoraka su bili gotovo identični, pri čemu je nakon 15 minuta rastvorena celokupna količina lekovite supstance (Slika 4.16.a). Rastvaranje ibuprofena iz ispitivanih filmova bilo je znatno sporije. Nakon 3 minuta samo 5,2%, odnosno 18,4% ibuprofena se rastvorilo iz uzoraka sa kroskarmeloza-natrijumom i HPC, odnosno PVA-PEG, u odnosu na 53,6% i 61,9% rastvorenog kofeina iz odgovarajućih uzoraka (Slika 4.16.b). Sporije rastvaranje ibuprofena iz analiziranih ODF može se pripisati njegovoj niskoj rastvorljivosti. Nešto brže oslobađanje lekovite supstance postignuto je iz uzoraka sa nebubrećim superdezintegratorom, kalcijum-silikatom (21,8%, odnosno 36,7% ibuprofena se rastvorilo za 3 minuta iz filmova sa HPC, odnosno PVA-PEG). Poznato je da kroskarmeloza-natrijum u kontaktu sa vodom može da formira hidrogel koji može da uspori oslobađanje i rastvaranje lekovite supstance (Markl i Zeitler, 2017). S obzirom da i HPC pokazuje sposobnost bubrenja u kontaktu sa medijumom (Teller i sar., 2014) koje može da dovede do usporavanja oslobađanja lekovite supstance može se pretpostaviti da je kombinovanje HPC i kroskarmeloze-natrijum dovelo do značajno sporijeg oslobađanja ibuprofena iz ispitivanih filmova. Međutim, u slučaju kofeina, takav trend nije uočen verovatno zbog znatno manje debljine filmova (146  $\mu\text{m}$ , u odnosu na 358  $\mu\text{m}$ ) i veće rastvorljivosti kofeina. Dobijeni profili ukazuju da prisustvo rastvorljive lekovite supstance, kao što je kofein, kompenzuje uticaj ostalih komponenti formulacije na brzinu oslobađanja, dok je u slučaju uzoraka sa ibuprofenom, uticaj vrste polimera i superdezintegratora znatno izraženiji.



*Slika 4.16. Profili brzine rastvaranja kofeina (a) i ibuprofena (b) iz ispitivanih oralno-disperzibilnih filmova*

Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih filmova su pokazali da mehanička svojstva (zatezna čvrstina, procenat elongacije, *Young*-ov modul, kompleksni modul) i raspadljivost, kao kritična svojstva kvaliteta ODF, u velikoj meri zavise od ispitivanih faktora formulacije (izbor hidrofilnog polimera, superdezintegratora, koncentracija plastifikatora i vrsta lekovite supstance). Izraženiji uticaj odabranih faktora formulacije uočen je u slučaju mehaničkih svojstava, u odnosu na raspadljivost oralno-disperzibilnih filmova. Nije bilo moguće uspostaviti kvantitativnu korelaciju između mehaničkih svojstava filmova i njihove raspadljivosti što ukazuje na kompleksan međusobni uticaj različitih komponenti formulacije. Inkorporiranje superdezintegratora nije dovelo do brže dezintegracije pripremljenih filmova, već je kod svih uzoraka sa bubrećim sredstvima za raspadanje uočeno čak znatno duže vreme raspadanja. Dodatak nebubrećeg superdezintegratora (kalcijum-silikat) je pokazao najmanji uticaj na vreme dezintegracije pripremljenih filmova. Analizirani rezultati ukazuju: (i) da se najveće promene u fleksibilnosti uzoraka detektuju pri inkorporiranju plastifikatora; (ii) da na raspadljivost ODF, u najvećoj meri, utiče dodatak superdezintegratora tako što dovodi do produženog vremena dezintegracije; i (iii) da na vrednost zatezne čvrstine najviše utiče inkorporiranje lekovite supstance. Na osnovu sveobuhvatne analize pokazanih rezultata može se zaključiti da je HPC, polimer velike molekulske mase, robusniji u poređenju sa PVA-PEG, s obzirom da omogućava inkorporiranje do 25% (m/m) različitih lekovitih supstanci, uz održavanje kratkog vremena raspadanja i prihvatljivih mehaničkih svojstava filmova, čime se obezbeđuje adekvatna manipulacija. Suprotno, uprkos kraćem vremenu raspadanja, filmovi sa PVA-PEG i kofeinom su pokazali izuzetno slaba mehanička svojstva koja su onemogućila odgovarajuće rukovanje.

# 5. Razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela za *in silico* predviđanje apsorpcije lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova

## 5.1. Materijal i metode

Za predviđanje/simulaciju apsorpcije ispitivanih lekovitih supstanci i procenu uticaja farmaceutskog oblika i karakteristika formulacije na njihovu biološku raspoloživost nakon peroralne i intraoralne primene, korišćeni su prostorni model apsorpcije i tranzita kroz usnu duplju (*OCCAT*<sup>TM</sup>) i unapređen prostorni model apsorpcije i tranzita (*ACAT*<sup>TM</sup>) programskog paketa GastroPlus<sup>TM</sup> (verzija 9.0.0007, Simulation Plus Inc., SAD).

Kao ulazni parametri za gastrointestinalnu simulaciju apsorpcije korišćeni su: (i) fizičko-hemijski i farmakokinetički podaci o odabranim model supstancama preuzeti iz literature; (ii) *in silico* generisani podaci; kao i (iii) eksperimentalno određeni profili brzine rastvaranja model supstanci iz ispitivanih preparata. U okviru *OCCAT*<sup>TM</sup> modela prilikom simulacije korišćena su dva dodatna parametara,  $F_{ut}$  (frakcija slobodnog leka u oralnoj mukozi) i  $Diff$  (stepen difuzije leka u oralnu mukozi) koji se preračunavaju na osnovu jednačina:

$$F_{ut} = \frac{C_{1,u}^{epi}}{C_{1,t}^{epi}} = \frac{C^{sal}}{C_{1,t}^{epi}} = \frac{1}{P} = \frac{1}{2.12 \times e^{0.523 \times \log D_{pH7,4}}} \quad \text{jednačina 5.1}$$

gde je  $C_{1,u}^{epi}$ , koncentracija slobodnog leka u površinskom sloju epitela za koju se smatra da je jednaka koncentraciji rastvorenog leka u salivi ( $C^{sal}$ ). Frakcija slobodnog leka u oralnoj mukozi je u recipročnoj vezi sa koeficijentom raspodele leka između epitela i salive ( $P$ ), odnosno predstavlja odnos između koncentracije lekovite supstance rastvorene u salivi i ukupne koncentracije lekovite supstance u površinskom sloju epitela ( $C_{1,t}^{epi}$ ). Na osnovu prikazanih jednačina uočava se da je na osnovu  $\log D_{pH7,4}$  vrednosti lekovite supstance moguće izračunati očekivanu frakciju slobodnog leka u oralnoj mukozi.

za supstance sa  $\log D_{pH7,4} \leq 3$ :

$$Diff = 10^{-0,0803 \times (\log D_{pH7,4})^2 + 0,5006 \times \log D_{pH7,4} - 6,7316} \quad \text{jednačina 5.2}$$

za supstance sa  $\log D_{pH7,4} > 3$ :

$$Diff = 10^{-5,9514} \quad \text{jednačina 5.3}$$

*PKPlus*<sup>TM</sup> modul, integrisan u okviru programskog paketa GastroPlus<sup>TM</sup>, korišćen je za preračunavanje farmakokinetičkih podataka, na osnovu *in vivo* profila koncentracije leka u plazmi. *DigiIt*<sup>TM</sup> program (verzija 1.0.4, Simulations Plus, Inc., SAD) korišćen je za preuzimanje podataka sa grafičkih prikaza *in vivo* profila koncentracije leka u plazmi dostupnih u literaturi.

Kako bi se procenila sposobnost predviđanja generisanih modela, simulirani profili koncentracije ispitivanih lekovitih supstanci u plazmi upoređeni su sa publikovanim rezultatima kliničkih studija nakon peroralne primene ibuprofena (Bramlage i Goldis, 2008;

Pavliv i sar., 2011) ili kofeina (Kamimori i sar., 2002; Perera i sar., 2011). Prihvatljivost modela procenjena je poređenjem vrednosti generisanih farmakokinetičkih parametara ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$ ) sa opsegom vrednosti farmakokinetičkih parametara kofeina/ibuprofena uočenih u okviru objavljenih *in vivo* studija.

Generisani fiziološki-zasnovani farmakokinetički modeli korišćeni su za predviđanje/simuliranje profila apsorpcije kofeina/ibuprofena iz različitih intraoralnih i oralnih preparata (oralno-disperzibilnih i konvencionalnih oralnih preparata sa trenutnim oslobađanjem) kako bi se procenilo da li se formulisanjem lekovite supstance u obliku ODT ili ODF menja obim njene *in vivo* apsorpcije. Kao oralno-disperzibilni preparati razmatrani su različiti, prethodno pripremljeni i ispitani uzorci (uzorci oralno-disperzibilnih tableta F6 i F7 (Tabela 3.20)) i uzorci oralno-disperzibilnih filmova K9-K11, H9-H12 (Tabela 4.1)), sa ciljem evaluacije uticaja razlike u formulaciji na stepen i brzinu apsorpcije odabranih lekovitih supstanci. Kako bi se omogućilo direktno poređenje, dobijeni rezultati su, u slučaju ODF, normalizovani na srednju dozu od 25 mg lekovite supstance, što odgovara srednjoj vrednosti eksperimentalno određenih količina inkorporirane supstance (Tabela 4.3), dok je u slučaju ODT, doza kofeina iznosila 50 mg.

S obzirom da je OCCAT™ model razvijen sa ciljem procene intraoralne apsorpcije lekovitih supstanci iz intraoralnih preparata koji se, za razliku od oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, duže vreme zadržavaju u usnoj duplji, razmatrana je mogućnost njegove primene kroz odabir različitih ponuđenih opcija u pogledu izbora farmaceutskog oblika leka i regiona za apsorpciju leka u ustima. Razmatrani farmaceutski oblici obuhvatili su: (i) supralingvalne tablete (za koje se očekuje regionalna apsorpcija u obimu od 43,9% preko nepca i 56,1% preko gornje površine jezika (preporučena GastroPlus™ vrednost)) i (ii) intraoralne tablete (koje pružaju mogućnost za samostalan odabir regiona u kojima se očekuje depozicija leka). Kao dodatni faktor, procenjivana je i brzina protoka salive od: (i) 0,04 ml/min (što odgovara uobičajenom protoku u uslovima „mirovanja”, tj. prazne usne duplje (preporučena GastroPlus™ vrednost)) i (ii) 1,75 ml/min (što odgovara stimulisanom protoku salive koji izaziva prisustvo preparata u ustima (Ben-Aryeh i sar., 1986; Toida i sar., 2010)). Kao model oralnog tranzita odabrana je opcija „Hold & Swallow” koja podrazumeva, nakon definisanog vremena zadržavanja salive, njeno gutanje. Vreme zadržavanja salive podešeno je u skladu sa prethodno *in vitro* određenim vremenima raspadanja ispitivanih preparata (prikazanim u tabelama 3.21 i 4.2).

## 5.2. Rezultati i diskusija

### 5.2.1. Razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela

Podaci korišćeni kao ulazni parametri prilikom razvoja *in silico* modela apsorpcije ispitivanih model supstanci prikazani su u Tabeli 5.1. Farmakokinetički podaci o ibuprofenu odgovaraju dvoprostornom modelu (Wagner i sar., 1984) i preračunati su na osnovu *in vivo* profila koncentracije lekovite supstance nakon primene intravenske infuzije (Pavliv i sar., 2011). Farmakokinetika kofeina se najbolje opisuje primenom jednodimenzionalnog modela. Odabrani farmakokinetički parametri (Tabela 5.1) odgovaraju vrednostima navedenim u literaturi (Kamimori i sar., 2002; Kaplan i sar., 1997; Perera i sar., 2011). Svi fiziološki parametri su podešeni na uobičajene vrednosti za odraslu osobu uzrasta 30 godina i mase 70 kg, bele rase, u uslovima na gladno.

**Tabela 5.1 .Prikaz ulaznih parametara korišćenih za simulaciju apsorpcije kofeina i ibuprofena**

Parametar	Kofein	Ibuprofen
Molekulska masa (g/mol)	194,2	206,3
Log $D$	-0,10 <sup>a</sup>	3,68 <sup>n</sup>
$pK_a$	0,80 <sup>b</sup> (baza)	4,5 <sup>n</sup> (kiselina)
Permeabilnost kroz jejunum ( $\times 10^{-4}$ cm/s)	5,999 <sup>c</sup>	3,520 <sup>n</sup>
Rastvorljivost pH 1,2 (mg/ml)	-	0,029 <sup>n</sup>
Rastvorljivost pH 6,75 (mg/ml)	30,96 <sup>d</sup>	-
Srednje vreme precipitacije (s)	900 <sup>e</sup>	900 <sup>e</sup>
Koeficijent difuzije ( $\times 10^{-5}$ cm <sup>2</sup> /s)	0,9697 <sup>f</sup>	0,9388 <sup>f</sup>
Stepen difuzije kroz oralnu mukozu, $Diff$ ( $\times 10^{-7}$ cm <sup>2</sup> /s)	1,65 <sup>g</sup>	11,18 <sup>o</sup>
Gustina čestica (g/ml)	1,43 <sup>d</sup>	1,10 <sup>d</sup>
Prečnik čestica ( $\mu$ m)	20 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>
Frakcija slobodnog leka u plazmi, $f_u$ (%)	68 <sup>h</sup>	1 <sup>n</sup>
Frakcija slobodnog leka u oralnoj mukozu ( $F_{ut}$ )	0,5 <sup>i</sup>	0,06 <sup>i</sup>
Odnos koncentracije leka između krvi i plazme	1,00 <sup>j</sup>	0,55 <sup>n</sup>
Klirens, $CL$ (l/h/kg)	0,09 <sup>k</sup>	0,05 <sup>p</sup>
Volumen distribucije, $V_c$ (l/kg)	0,6 <sup>l</sup>	0,076 <sup>p</sup>
Konstanta distribucije, $k_{12}$	-	2,008 <sup>p</sup>
Konstanta distribucije, $k_{21}$	-	3,510 <sup>p</sup>
Volumen distribucije, $V_2$ (l/kg)	-	0,043 <sup>m</sup>
Poluvreme eliminacije, $t_{1/2}$ (h)	4,62 <sup>m</sup>	1,73 <sup>m</sup>
Vreme simulacije (h)	24	24

<sup>a</sup> Literarni podatak (Hitzel i sar., 2000)

<sup>b</sup> Literarni podatak (Allen i Ansel, 2013)

<sup>c</sup> Preračunato na osnovu podataka o permeabilnosti na Caco-2 ćelijama

<sup>d</sup> Eksperimentalna vrednost

<sup>e</sup> Preporučena GastroPlus<sup>TM</sup> vrednost

<sup>f</sup> Izračunata GastroPlus<sup>TM</sup> vrednost

<sup>g</sup> Izračunata GastroPlus<sup>TM</sup> vrednost na osnovu jednačine 5.2

<sup>h</sup> Literarni podatak (Lelo i sar., 1986)

<sup>i</sup> Izračunata GastroPlus<sup>TM</sup> vrednost na osnovu jednačine 5.1

<sup>j</sup> Literarni podatak (Garattini i sar., 1978)

<sup>k</sup> Optimizovana vrednost

<sup>l</sup> Literarni podatak (Kaplan i sar., 1997)

<sup>m</sup> GastroPlus<sup>TM</sup> izračunata vrednost

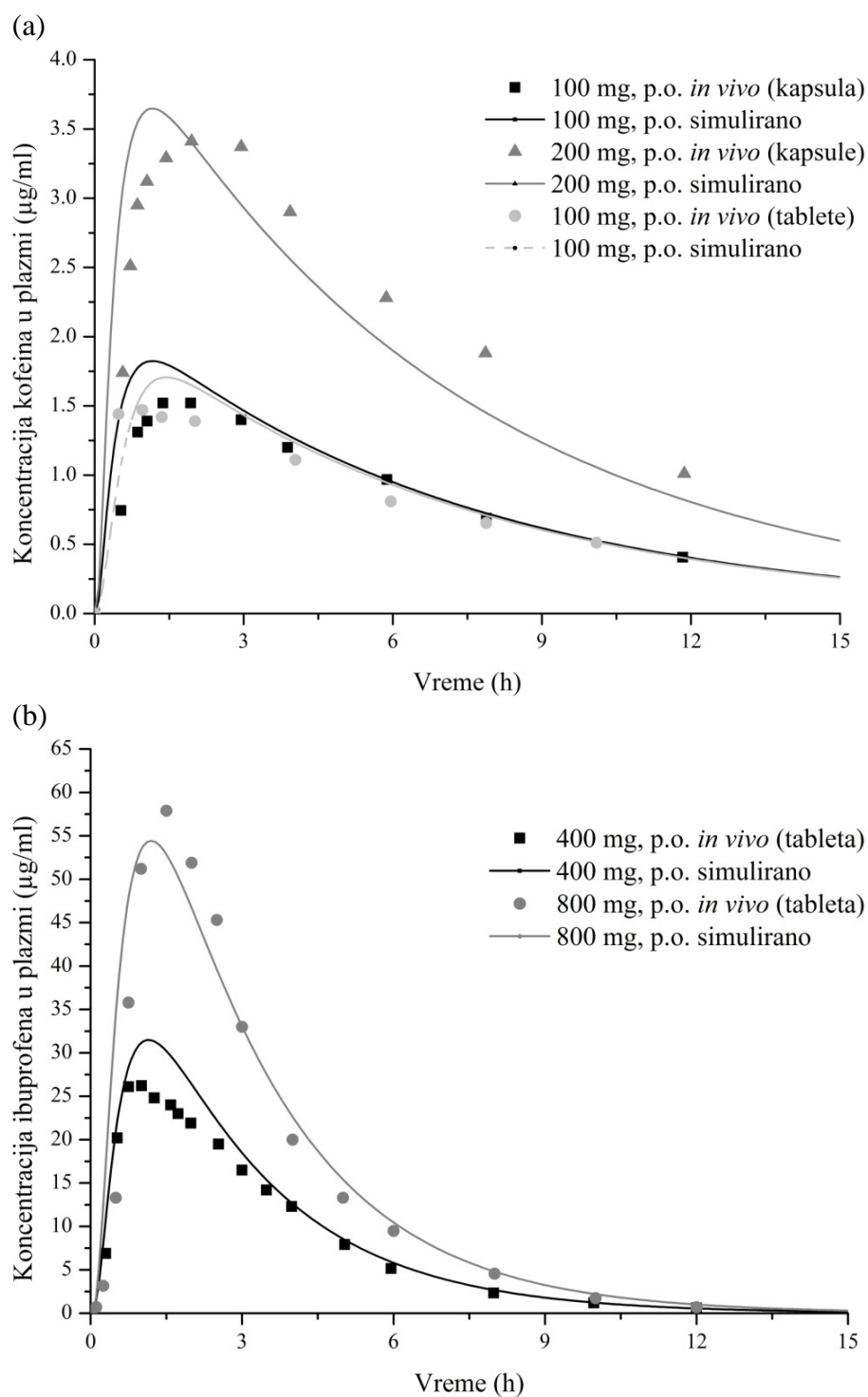
<sup>n</sup> Literarni podatak (Cvijić i sar., 2018)

<sup>o</sup> Izračunata GastroPlus<sup>TM</sup> vrednost na osnovu jednačine 5.3

<sup>p</sup> Preračunato iz *in vivo* podataka (Pavliv i sar., 2011) primenom

PKPlus<sup>TM</sup> modula

Simulirani i *in vivo* uočeni profili koncentracije kofeina, odnosno ibuprofena, u plazmi nakon primene tableta ili kapsula sa različitim dozama lekovite supstance, prikazani su na Slici 5.1. Poređenjem *in silico* predviđenih sa *in vivo* uočenim opsegom vrednosti farmakokinetičkih parametara dostignutih nakon oralne primene tableta i kapsula sa različitim dozama ispitivanih lekovitih supstanci, prezentovanih u Tabeli 5.2, može se zaključiti da generisani modeli apsorpcije kofeina i ibuprofena mogu da posluže za adekvatno opisivanje apsorpcije odabranih lekovitih supstanci iz konvencionalnih farmaceutskih oblika, uključujući različite doze leka. Prikazani rezultati za kofein ukazuju na određeno neslaganje u vrednostima za  $C_{max}$  i  $t_{max}$ , u odnosu na srednje *in vivo* vrednosti pomenutih farmakokinetičkih podataka, dostupnih u literaturi (Kamimori i sar., 2002; Perera i sar., 2011). Međutim, s obzirom da su simulirane vrednosti u okviru opsega vrednosti određenih u različitim kliničkim studijama (Tabela 5.2) i da farmakokinetika kofeina pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (Higaki i sar., 2008; Kamimori i sar., 2002), generisan model apsorpcije se može smatrati prihvatljivim. U slučaju ibuprofena, predviđene vrednosti farmakokinetičkih parametara odgovaraju *in vivo* definisanom opsegu vrednosti ukazujući na dobru predvidljivost razvijenog modela.



**Slika 5.1.** Simulirani i *in vivo* uočeni profili koncentracije kofeina (a); odnosno ibuprofena (b) u plazmi nakon primene različitih peroralnih (p.o) farmaceutskih oblika

**Tabela 5.2.** Predviđene i in vivo uočene vrednosti farmakokinetičkih parametara različitih farmaceutskih oblika kofeina i ibuprofena

Farmakokinetički parametri				
<b>Kofein</b>		$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_{max}$ (h)	$PIK_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )
Kapsule, 100 mg	Predviđena vrednost	1,82	1,20	14,78
	Uočena srednja vrednost <sup>a</sup> (opseg vrednosti <sup>a</sup> )	1,52 (1,14-2,54)	1,38 (0,80-2,32)	13,98 (7,44-21,96)
Kapsule, 200 mg	Predviđena vrednost	3,65	1,20	29,56
	Uočena srednja vrednost <sup>a</sup> (opseg vrednosti <sup>a</sup> )	3,41 (2,21-6,05)	1,95(1,00-3,00)	33,57 (19,80-47,20)
Tableta, 100 mg	Predviđena vrednost	1,71	1,44	14,12
	Uočena srednja vrednost <sup>b</sup> (opseg vrednosti <sup>b</sup> )	1,47 (1,00-2,00)	0,96 (1,00-1,00)	14,91 (9,20-21,80)
<b>Ibuprofen</b>		$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_{max}$ (h)	$PIK_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )
Tableta, 400 mg	Predviđena vrednost	31,48	1,12	118,15
	Uočena srednja vrednost <sup>c</sup> (opseg vrednosti <sup>c,d</sup> )	26,20 (24,56-42,78)	1,01 (0,33-2,87)	105,33 (93,38-148,94)
Tableta, 800 mg	Predviđena vrednost	54,43	1,20	208,03
	Uočena srednja vrednost <sup>e</sup> (opseg vrednosti <sup>e</sup> )	57,90 (51,00-75,00)	1,50 (0,92-2,08)	196,84 (160,00-232,00)

<sup>a</sup> Literaturni podatak (Kamimorii sar., 2002)

<sup>b</sup> Literaturni podatak (Perera i sar., 2011)

<sup>c</sup> Literaturni podatak (Bramlage and Goldis, 2008)

<sup>d</sup> Literaturni podatak (Stead i sar., 1983)

<sup>e</sup> Literaturni podatak (Pavliv i sar., 2011)

### 5.2.2. Predviđanje apsorpcije ispitivanih lekovitih supstanci

U Tabeli 5.3 prikazan je predviđen obim intraoralne apsorpcije kofeina/ibuprofena nakon primene ispitivanih oralno-disperzibilnih preparata uzimajući u obzir različite regione za apsorpciju. U slučaju odabira „supralingvalnih tableta” (kao farmaceutskog oblika) definisana je regionalna apsorpcija u obimu od 43,9% preko nepca i 56,1% preko gornje površine jezika, dok je u slučaju odabira „intraoralnih tableta”, kao farmaceutskog oblika, samostalno podešen regionalni intraoralni obim apsorpcije preko bukalne sluzokože (15%), gornjeg nepca (35%) i površine jezika (50%), (Cvijić i sar., 2016). S obzirom da se oralno-disperzibilni preparat stavlja na jezik i dozvoljeno je vršiti blag pritisak na gornje nepce nakon primene preparata, vrlo je verovatno da će izvesna količina lekovite supstance biti apsorbovana preko bukalne sluzokože, posebno uzimajući u obzir bolju permeabilnost lekovite supstance kroz bukalnu sluzokožu, u odnosu na gornje nepce. Kao što se može uočiti, i u slučaju kofeina i u slučaju ibuprofena, porast brzine protoka salive dovodi do smanjenja stepena intraoralne apsorpcije lekovite supstance. Preduslov da se lekovita supstanca apsorbuje na nivou usne duplje je njeno rastvaranje u ograničenoj zapremini salive. Bazalna vrednost zapremine salive u usnoj duplji iznosi 0,9 ml (Xia i sar., 2015). U stanju mirovanja, sublingvalne žlezde luče salivu brzinom od 0,32 ml/min, dok je preko bukalne sluzokože obim lučenja salive svega 0,04 ml/min (Lagerlof i Dawes, 1984). Međutim, pri stimulaciji koja može biti izazvana prisustvom preparata u ustima, lučenje se višestruko povećava i dostiže srednju vrednost od 1,75 ml/min (preračunata prosečna vrednost srednjih vrednosti



stimuliranih protoka salive određenih *in vivo* u različitim studijama na ispitanicima oba pola (Ben-Aryeh i sar., 1986; Toida i sar., 2010)). U literaturi se navodi da do spontanog gutanja pljuvačke dolazi pri zapremini salive  $\geq 1,8$  ml (Xia i sar., 2015).

**Tabela 5.3.** Simulirani obim intraoralne apsorpcije kofeina/ibuprofena nakon primene oralno-disperzibilnih preparata

Uzorak		Intraoralna apsorpcija (%)			Vreme raspadanja (s)	
		Brzina protoka salive (ml/min)				
		0,04 <sup>a</sup>	1,75 <sup>a</sup>	1,75 <sup>b</sup>		
<b>Kofein</b>	<b>ODT 50 mg</b>	F6	6,5	1,1	1,4	40
		K11	8,5	1,9	2,2	53
	<b>ODF 25 mg</b>	H11	8,7	2,9	3,1	104
		H12	8,5	1,8	2,1	50
<b>Ibuprofen</b>	<b>ODF 25 mg</b>	K9	10,2	1,7	2,6	62
		K10	10,4	1,2	2,1	33
		H9	10,3	2,2	3,0	87
		H10	10,2	1,7	2,5	59

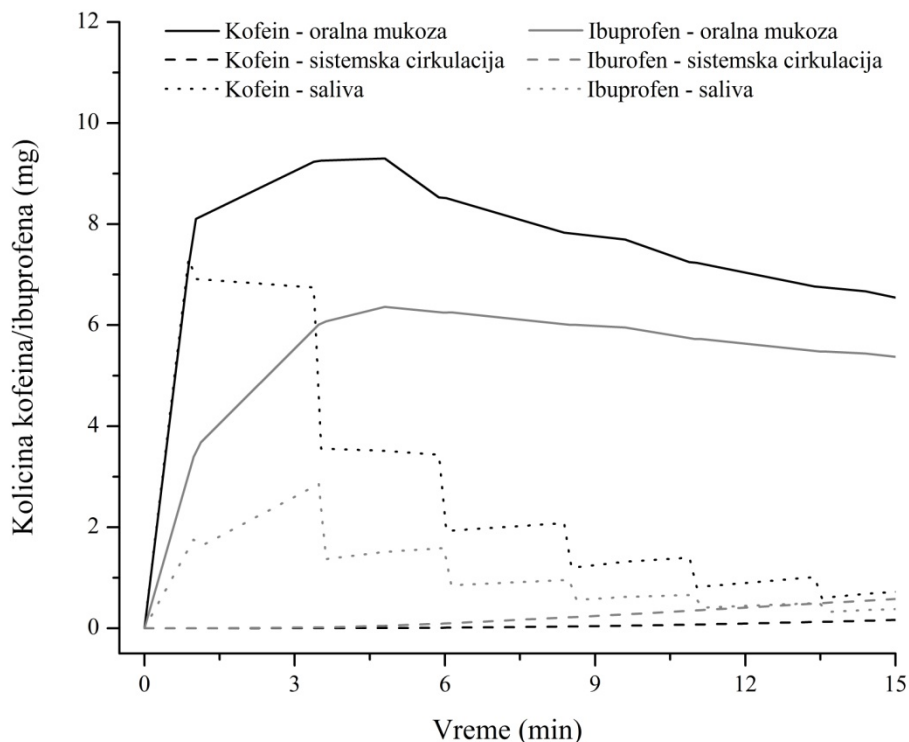
<sup>a</sup> unapred definisan odabir regiona za apsorpciju

<sup>b</sup> samostalan odabir regiona za apsorpciju

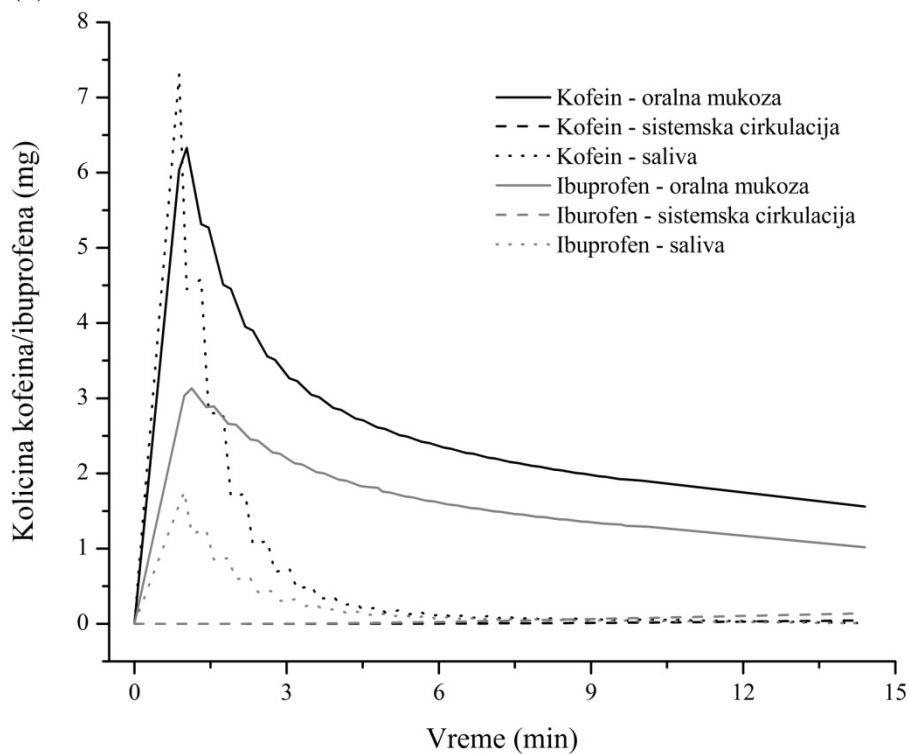
Grafički prikaz raspodele količine kofeina, odnosno ibuprofena u epitelu oralne mukoze; u salivi i sistemske cirkulaciji za uzorke K11 i H10, koji su pokazali slično vreme raspadanja *in vitro*, pri „supralingvalnoj primeni” preparata i pri različitim brzinama protoka salive dat je na Slici. 5.2. S obzirom da je pri modelovanju odabran „Hold & Swallow”, kao oralni tranzitni model, pretpostavlja se da do gutanja preparata dolazi tek nakon njegovog raspadanja (eksperimentalno određene *in vitro* vrednosti su 53 s (K11), odnosno 59 s (H10)). Uočava se postepeno, a ne naglo smanjenje količine kofeina, odnosno ibuprofena u salivi nakon gutanja preparata zbog toga što lekovita supstanca koji se nalazi u epitelu difunduje u salivu kako bi se izjednačila koncentracija lekovite supstance u usnoj duplji i oralnoj mukozi. Pri bržem protoku salive (Slika 5.2.b) smanjenje količine kofeina, odnosno ibuprofena u salivi je brže zbog učestalijeg gutanja izazvanog prisustvom većeg volumena salive. Sporije gutanje i sporiji protok salive (Slika 5.2.a) obezbeđuju veći obim intraoralne apsorpcije lekovite supstance u sistemske cirkulaciju. Rezultati prikazani u Tabeli 5.3 ukazuju na visok stepen pozitivne korelacije između vremena zadržavanja preparata u ustima (definisano vremenom raspadanja) i procenta apsorbovane lekovite supstance u slučaju bržeg protoka salive (kofein  $r > 0,95$ ; ibuprofen  $r > 0,99$ ). Međutim, pri sporijem protoku salive, od 0,04 ml/min, vreme zadržavanja preparata u ustima ne predstavlja faktor od značaja, već procenat apsorbovane supstance zavisi prevashodno od karakteristika lekovite supstance. Uočava se neznatno veći obim intraoralne apsorpcije kofeina i ibuprofena pri uključivanju bukalne sluzokože kao regije za apsorpciju. Prikazani rezultati ukazuju da, pri bržem protoku salive, što se i očekuje prilikom intraoralne primene preparata, ne dolazi do značajne razlike u obimu intraoralne apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena iz ispitivanih preparata. Kao što je ranije prodiskutovano, OCCAT™ model razvijen je sa ciljem procene apsorpcije lekovitih supstanci iz usne duplje. Oralno-disperzibilni preparati se vrlo kratko zadržavaju u ustima, nakon čega se gutaju, tako da se ne mogu smatrati pravim intraoralnim preparatima, kao što su sublingvalne tablete ili bukalni mukoadhezivni filmovi. Pretpostavljeno je da, nakon početnog zadržavanja salive, dok je preparat još u ustima, dolazi do njihovog istovremenog gutanja, koje je dalje praćeno uobičajenim gutanjem salive. Model ne prepoznaje da je sa prvim

gutanjem salive i preparat uklonjen iz usne duplje, zbog čega se predviđeni procenti intraoralne apsorpcije lekovite supstance ne mogu smatrati pouzdanim, odnosno može se pretpostaviti da će zbog gutanja preparata obim apsorpcije biti još manji u odnosu na predviđenu vrednost.

(a)



(b)



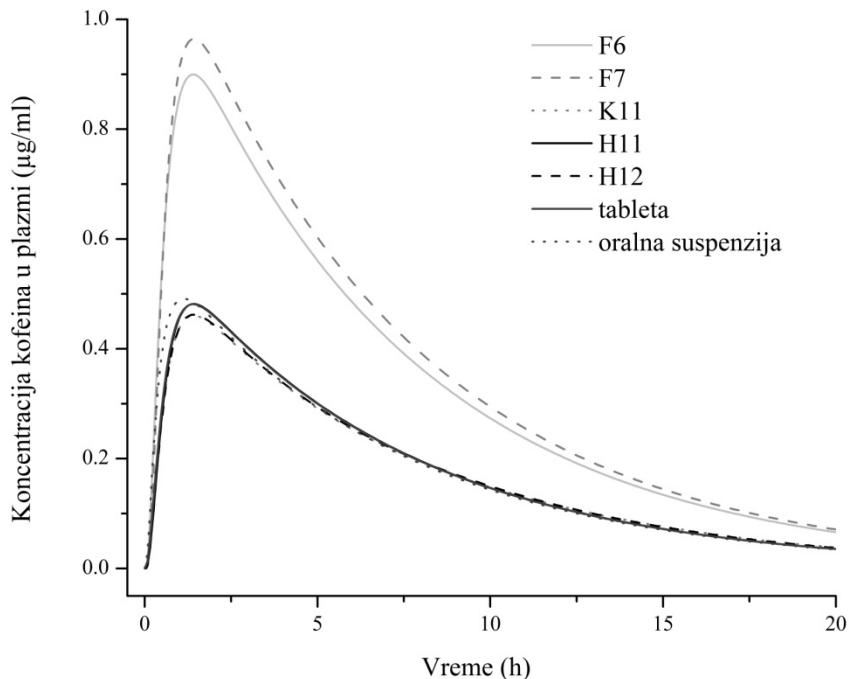
**Slika 5.2.** Prikaz raspodele kofeina i ibuprofena između salive, epitela oralne mukoze i sistemske cirkulacije pri brzini protoka salive od 0,04 ml/min (a), odnosno 1,75 ml/min (b)

Iako se preparat guta, i dalje se može pojaviti određena količina lekovite supstance u usnoj duplji, zbog preraspodele lekovite supstance sa ciljem uspostavljanja ravnoteže između oralne mukoze i salive. Izvesna količina lekovite supstance se može progutati, dodatno, čime se smanjuje količina lekovite supstance koja može biti intraoralno apsorbovana, u odnosu na onu koja je definisana u trenutku gutanja preparata. Kambayashi i saradnici (2020) su primenom metode  $\gamma$ -scintigrafije pratili kinetiku pražnjenja radioizotopa, kao model supstanci različite rastvorljivosti, iz usne duplje, nakon primene u obliku ODT. Prikazani rezultati su ukazali da se u toku 6 minuta kod većine ispitanika preparat ukloni iz usne duplje, s tim da je kod nekih ispitanika uočena radioaktivnost u ustima i nakon 30 minuta od trenutka primene preparata. Nije pokazana značajna razlika u stepenu radioaktivnosti uzoraka sa radioizotopima različite rastvorljivosti. Srednje vreme raspadanja svih uzoraka je bilo  $\leq 1$  min (Kambayashi i sar., 2019). Na osnovu rezultata prikazanih na Slici 5.2.b količina kofeina, odnosno ibuprofena u salivi je praktično zanemarljiva nakon 6 minuta, čak i kada se pretpostavlja da se preparat zadržava u ustima, što ukazuje na veliki značaj brzine protoka salive na intraoralnu apsorpciju lekovitih supstanci. Na osnovu rezultata prikazanih na Slici 5.2 nakon otpočinjanja gutanja preparata, veća je količina kofeina, odnosno ibuprofena u oralnoj mukozu u odnosu na salivu. Vremenom dolazi do opadanja ovih vrednosti zbog toga što se određena količina lekovite supstance apsorbuje i prelazi u sistemsku cirkulaciju, dok se ostatak gubi gutanjem. Niže količine ibuprofena u salivi i oralnoj mukozu, u odnosu na kofein se mogu pripisati prevashodno razlici u pogledu rastvorljivosti i stepenu jonizacije. Relativni odnos količine apsorbovane supstance u odnosu na količinu lekovite supstance u salivi, u različitim vremenskim tačkama, ukazuje na to da je pri sporijem protoku salive prisutan veći udeo ibuprofena u oralnoj mukozu u odnosu na salivu, u poređenju sa kofeinom i da se to može dovesti u vezu sa većim stepenom difuzije, kao i manjom frakcijom slobodnog leka u oralnoj mukozu. Međutim, prilikom razmatranja relativnih odnosa količine apsorbovane lekovite supstance, u odnosu na količinu supstance u salivi, uočava se da se vrlo brzo, već nakon 5 minuta, postiže ujednačen odnos tih vrednosti, nezavisno od odabira lekovite supstance, ukazujući da pri bržem protoku salive razlike u pogledu rastvorljivosti, stepena jonizacije i permeabilnosti lekovitih supstanci postaju zanemarljive.

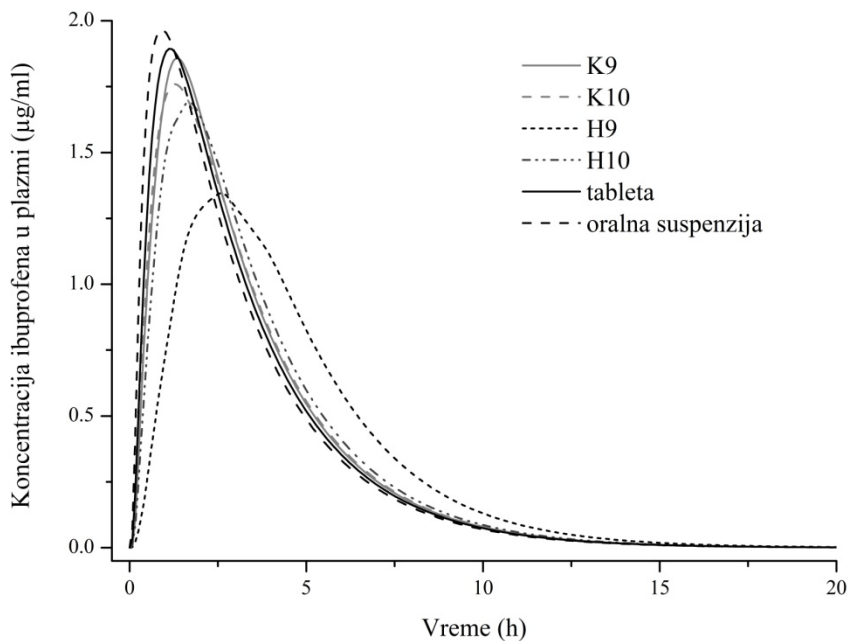
Kako bi se procenila apsorcija ispitivanih lekovitih supstanci iz gastrointestinalnog trakta, nakon gutanja oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, ispitivani ODF i ODT su testirani kao „disperzibilni” oblici namenjeni peroralnoj primeni. Za poređenje su korišćeni farmakokinetički podaci nakon oralne primene tablete, odnosno oralne suspenzije sa 25 mg lekovite supstance. Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja kofeina i ibuprofena iz ODF, odnosno kofeina iz ODT (prikazani na slikama 3.15 i 4.16) korišćeni su kao ulazni podaci za simulaciju. Predviđeni profili koncentracije kofeina i ibuprofena u plazmi prikazani su na Slici 5.3, dok su odgovarajući farmakokinetički parametri navedeni u Tabeli 5.4. Na osnovu predviđenih vrednosti farmakokinetičkih parametara  $C_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$  za sve ispitane oralno-disperzibilne filmove sa kofeinom se očekuje *in vivo* ponašanje slično onom kod konvencionalnih peroralnih farmaceutskih oblika (tableta sa trenutnim oslobađanjem i oralnih suspenzija), s tim da je vrednost  $t_{max}$  nešto veća. Ova razlika u  $t_{max}$  se može objasniti postepenom dezintegracijom ODF, koja se može pripisati prisustvu hidrofилnih polimera, koji u većoj meri obezbeđuju rastvaranje, a ne raspadanje preparata. U slučaju ODT sa obloženim česticama, zbog sporijeg raspadanja i rastvaranja predviđeno je nešto duže vreme do postizanja  $C_{max}$ , u odnosu na konvencionalne peroralne farmaceutske oblike i tablete sa neobloženim česticama. U slučaju ibuprofena, uticaj polimera korišćenog za formiranje filma i superdezintegratora, na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz farmaceutskog oblika, pa time i predviđeni profil apsorcije *in vivo* je bio više izražen. Formulacija H9 (koja sadrži HPC i kroskarmelozu-natrijum) je pokazala više nego dvostruki porast  $t_{max}$  u poređenju sa oralnom suspenzijom ili tabletom sa trenutnim oslobađanjem, dok se formulacije sa PVA-

PEG (K9 i K10) mogu smatrati sličnim konvencionalnim peroralnim farmaceutskim oblicima. Međutim, rezultati simulacije su ukazali da, iako postoje određene razlike u simuliranim vrednostima  $C_{max}$  i  $t_{max}$ , predviđen obim apsorpcije ibuprofena, izražen kao  $PIK_{0-\infty}$ , nije zavisio od ispitivanih faktora formulacije. Sveobuhvatnom procenom simuliranih profila može se zaključiti da sve formulacije dostižu sličnu bioraspodivnost kao i konvencionalni peroralni preparati, istovremeno pružajući prednosti u pogledu olakšane primene (u poređenju sa konvencionalnim tabletama) i preciznijeg doziranja (u odnosu na oralne suspenzije).

(a)



(b)



**Slika 5.3.** Simulirani profili koncentracije kofeina (a), odnosno ibuprofena (b) u plazmi, nakon primene različitih oralno-disperzibilnih preparata, konvencionalne tablete i suspenzije za oralnu primenu

**Tabela 5.4.** Predviđene vrednosti farmakokinetičkih parametara ispitivanih oralno-disperzibilnih tableta i filmova, kao i konvencionalnih tableta i suspenzija za oralnu primenu sa kofeinom ili ibuprofenom

Farmakokinetički parametri	Uzorci sa kofeinom					Uzorci sa ibuprofenom							
	ODT		ODF			Tableta	Oralna suspenzija	ODF				Tableta	Oralna suspenzija
	F6	F7	K11	K12	H12			K9	K10	H9	H10		
$C_{max}$ (µg/ml)	0,90	0,96	0,46	0,48	0,46	0,48	0,49	1,86	1,76	1,35	1,69	1,89	1,97
$t_{max}$ (h)	1,36	1,44	1,44	1,44	1,44	1,36	1,12	1,36	1,28	2,56	1,68	1,12	0,88
$PIK_{0-\infty}$ (µg h/ml)	7,40	7,92	3,93	3,96	3,94	3,96	3,96	7,14	7,14	7,12	7,14	7,14	7,14
$F^*$ (%)	93,1	99,7	98,9	99,7	99,2	99,7	99,7	100,0	100,0	99,6	99,9	100,0	100,0

*In silico* modelovanje predstavlja koristan alat za procenu/predviđanje *in vivo* ponašanja lekovitih supstanci/farmaceutskih preparata nakon različitih puteva primene. Na taj način moguće je, relativno jednostavno, proceniti uticaj različitih fizioloških i formulacionih faktora na brzinu i stepen apsorpcije lekovite supstance, što može poslužiti kao smernica za razvoj formulacije. Pokazano je da se, nedavno razvijeni prostorni model apsorpcije i tranzita kroz usnu duplju (*OCCAT*<sup>TM</sup>), na osnovu odabira odgovarajućih fizioloških faktora, može koristiti za grubo predviđanje obima intraoralne apsorpcije lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika. Međutim, za precizniju procenu potrebno je, prevashodno, uvrstiti u model opciju odabira uklanjanja preparata iz usta, što se, u slučaju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, dešava nakon raspadanja. Takođe je potrebno sprovesti detaljne *in vivo* studije kojima bi se potvrdila pouzdanost primene razvijenog modela u slučaju ODT i ODF.



# ZAKLJUČAK





## 6.1. Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih tableta

- Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih tableta su pokazali da su najznačajnija kritična svojstva kvaliteta ODT, zatezna čvrstina i raspadljivost, pod velikim uticajem ispitivanih faktora formulacije (vrsta koprocesovanog ekscipijensa i izbor lekovite supstance), s tim da se izraženiji efekat može pripisati karakteristikama multifunkcionalnih ekscipijenasa. Kraće vreme dezintegracije ODT postiže se primenom koprocesovanog ekscipijensa koji pokazuje nešto slabiju tabletabilnost i kompaktilnost (Disintequik™ ODT i Pharmaburst® 500), odnosno koji dovodi do formiranja komprimata manje zatezne čvrstine. Pretpostavlja se da je izraženija elastična relaksacija komprimata sa Pharmaburst® 500, u kombinaciji sa slabijom kompaktilnošću doprinela ostvarivanju slabijih veza koje su dovele do formiranja poroznijeg komprimata manje mehaničke otpornosti, ali i kraćeg vremena raspadanja. Izrazita tabletabilnost Parateck® ODT i Ludiflash® uslovlila je veću otpornost na lomljenje i sporije raspadanje ODT, čak i pri primeni veoma niskih pritisaka kompresije. Na osnovu pokazanih rezultata može se zaključiti da je potrebno pažljivo razmotriti uticaj svakog od potencijalnih koprocesovanih ekscipijenasa sa ciljem optimizacije zatezne čvrstine i raspadljivosti ODT. Iako se kraće vreme raspadanja dovodi u vezu sa komprimatima slabije mehaničke otpornosti, pokazano je da se odabirom adekvatnih procesnih parametara, prevashodno pritiska kompresije, može obezbediti ravnoteža između kratkog vremena raspadanja (< 30 s) i prihvatljive zatezne čvrstine (> 1 MPa) kod koprocesovanih ekscipijenasa sa slabijim tabletnim svojstvima i visokim udelima ispitivanih supstanci (≥ 50 % (m/m)).
- Iako su rezultati dinamičke analize kompakcije ukazali na znatno lošiju kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost ibuprofena u odnosu na kofein, inkorporiranje pomenute lekovite supstance u formulaciju ODT nije bilo praćeno značajnim smanjenjem zatezne čvrstine, ukazujući na sposobnost ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa da održe dobra mehanička svojstva komprimata nezavisno od udela i karakteristika inkorporiranih supstanci. Međutim, razlike u rastvorljivosti ispitivanih lekovitih supstanci pokazale su značajan uticaj na raspadljivost pripremljenih komprimata. ODT sa ibuprofenom, lekovitom supstancom niže rastvorljivosti, su pokazale znatno duže vreme dezintegracije u poređenju sa tabletama koje su sadržale visoko rastvorljivu lekovitu supstancu, kofein.
- Primenom teorije perkolacije pokazano je da je raspadljivost ograničavajući parametar kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta, s obzirom da je, pri znatno nižim udelima lekovitih supstanci u formulaciji, dolazilo do velikih promena u pogledu raspadljivosti, uz neznatno promenjenu zateznu čvrstinu. Najmanji kapacitet razblaženja pokazao je Ludiflash®, pri čemu su komprimati zadovoljavajućih kritičnih svojstava kvaliteta sadržali 36,8% (m/m) kofeina, odnosno 17,7% (m/m) ibuprofena. Najveći kapacitet razblaženja pokazao je Pharmaburst® 500, koprocesovani ekscipijens sa najvećim vrednostima elastične relaksacije (preko 20%), nešto slabijom tabletabilnošću i kompaktilnošću i izraženim porozitetom komprimata (20-30%) okarakterisanih manjom čvrstinom. Bilo je moguće izraditi ODT sa Pharmaburst® 500 i 66,9% (m/m) kofeina, odnosno 48,8% (m/m) ibuprofena uz postizanje kratkog vremena raspadanja (< 60 s) i prihvatljive zatezne čvrstine (> 1 MPa). Ovaj koprocesovani ekscipijens sadrži relativno krupne čestice (≈ 100 μm) ujednačene veličine u čiji sastav ulazi silicijum-dioksid, što se može dovesti u vezu sa olakšanim inkorporiranjem većih količina lekovite supstance. S druge strane, pokazano je da

sitniji aglomerati čestica Ludiflash® ( $\approx 70 \mu\text{m}$ ), za koje se pretpostavlja da zbog fragmentacije uzrokuju mali porozitet i veliku zateznu čvrstinu komprimata, čak i pri niskim pritiscima kompresije, dovode do promene kritičnih svojstava kvaliteta ODT pri nižim udelima lekovitih supstanci.

- Pokazano je da dinamička analiza kompakcije omogućava uvid u karakteristike materijala od značaja za izradu tableta, kao i njihovo međusobno poređenje. Nije, međutim, bilo moguće direktno uporediti rezultate dobijene dinamičkom analizom kompakcije i kompresijom na ekscentar tablet mašini. Može se pretpostaviti da su uočene razlike u zateznoj čvrstini komprimata posledica različitog načina kompresije materijala, odnosno prisustva faze odvajanja komprimata sa površine za kompresiju, praćene pojavom sile trenja koja dovodi do smanjenja mehaničke otpornosti tableta izrađenih na simulatoru kompakcije. Međutim, podaci dobijeni tokom ove faze kompakcije se mogu iskoristiti sa ciljem procene stepena adhezije materijala za delove uređaja i prisustva potencijalnih problema prilikom izrade/proizvodnje tableta, što je od velikog značaja prilikom razvoja formulacije.
- Direktno oblaganje čestica kofeina, odnosno paracetamola disperzijom polimera pH zavisne rastvorljivosti (Eudragit® EPO) u uređaju sa fluidizirajućim sistemom pokazalo se kao adekvatan pristup za dobijanje visokog prinosa obloženih čestica pogodne veličine (oko 73% čestica paracetamola, odnosno 80% čestica kofeina bilo je veličine 125-250  $\mu\text{m}$ ) za koje se očekuje dobra prihvatljivost od strane pacijenata. Inkorporiranje obloženih čestica lekovitih supstanci nije narušilo kritična svojstva kvaliteta ODT.
- Rezultati *in vivo* procene efikasnosti maskiranja ukusa pokazali su viši stepen prihvatljivosti formulacija sa obloženim lekovitim supstancama u odnosu na uzorke sa neobloženim lekovitim supstancama uz dodatak arome. Viši stepen maskiranja ukusa postignut je kod formulacija sa paracetamolom, u odnosu na uzorke sa kofeinom, što je u skladu sa većom rastvorljivošću i izraženijom gorčinom kofeina, određenom *in vivo*. Rezultati *in vitro* procene maskiranja ukusa ispitivanih lekovitih supstanci ukazali su na sporije rastvaranje kofeina, odnosno paracetamola iz uzoraka sa obloženim česticama, u odnosu na ODT sa neobloženim česticama. Međutim, uprkos očiglednoj razlici u profilima rastvaranja kofeina, odnosno paracetamola, iz svih uzoraka se tokom prvih 15 minuta ispitivanja rastvorilo više od 85% lekovite supstance, na osnovu čega se može zaključiti da oblaganje disperzijom na bazi Eudragit® EPO neće dovesti do značajnog uticaja na biološku raspoloživost i efikasnost ispitivanih formulacija. Uspostavljen je visok stepen korelacije između rezultata *in vitro* ispitivanja dispergovanja lekovitih supstanci iz ispitivanih preparata u maloj zapremini medijuma i rezultata dobijenih u *in vivo* studiji ( $r = 0,997$  za paracetamol, odnosno  $r = 0,970$  za kofein) što ukazuje na mogućnost primene predloženog modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma, kao zamene za *in vivo* ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa.

## 6.2. Izrada i ispitivanje oralno-disperzibilnih filmova

- Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih filmova su pokazali da mehanička svojstva (zatezna čvrstina, procenat elongacije, *Young*-ov modul, kompleksni modul) i raspadljivost, kao kritična svojstva kvaliteta ODF, u velikoj meri zavise od ispitivanih faktora formulacije (izbor hidrofilnog polimera, superdezintegratora, koncentracija plastifikatora i vrsta lekovite supstance).
- Primenom izabranih hidrofilnih polimera, polivinilalkohol/polietilenglikol graft kopolimera i hidrokispropilceluloze, bilo je moguće formirati placebo ODF kratkog vremena raspadanja (< 67 s) i prihvatljivih mehaničkih karakteristika (zatezna čvrstina > 2 MPa, *Young*-ov modul < 430 MPa i procenat elongacije > 6%) uprkos velikim razlikama u njihovoj hemijskoj strukturi i molekulskoj masi.
- Povećanje koncentracije plastifikatora (glicerol) dovelo je do smanjenja zatezne čvrstine svih izrađenih ODF, dok je negativan uticaj na istegljivost uočen samo kod filmova na bazi PVA-PEG. Najveći udeo glicerola u formulaciji doveo je do smanjenja zatezne čvrstine ODF za 40% kod uzoraka sa PVA-PEG, odnosno skoro za 70% u slučaju HPC filmova. Povećanje udela glicerola u formulaciji ODF sa HPC dovelo je do bržeg raspadanja filmova, ali i do velikog porasta u istegljivosti, koja je onemogućila adekvatno rukovanje (pri vrednostima procenta elongacije većim od 120%).
- Inkorporiranje superdezintegratora nije dovelo do poboljšanja raspadljivosti ispitivanih filmova, već je, kod većine uzoraka, zabeleženo značajno duže vreme dezintegracije ( $p < 0,05$ ). Prisustvo dispergovanih čestica superdezintegratora pokazalo je neznatan uticaj na mehanička svojstva ODF uzrokujući blage promene u zateznoj čvrstini, procentu elongacije i *Young*-ovom modulu. Međutim, izražen uticaj na viskoelastična svojstva je bio očigledan. Pretpostavlja se da se prisustvo bubrećih superdezintegratora može dovesti u vezu sa formiranjem rigidnije mikrostrukture koja se manifestuje promenama u vrednostima kompleksnog modula. Za razliku od opisanog, dodatak nebubrećeg kalcijum-silikata nije doveo do promene u strukturi i mehaničkim karakteristikama, pri čemu su izrađeni filmovi pokazali raspadljivost uporedivu sa uzorcima bez dodatih sredstava za raspadanje ( $p > 0,05$ ) u slučaju uzoraka sa PVA-PEG, dok su kod filmova sa HPC doveli do neznatnog produženja vremena raspadanja.
- Inkorporiranje kofeina, odnosno ibuprofena dovelo je do kompleksnih promena mehaničkih karakteristika i raspadljivosti izrađenih filmova koje ukazuju na interakcije između različitih sastojaka formulacije. Nezavisno od odabira hidrofilnog polimera i superdezintegratora, inkorporiranje ibuprofena bilo je praćeno smanjenjem zatezne čvrstine, procenta elongacije i *Young*-ovog modula, dok u slučaju kofeina nije bilo moguće jasno uočiti uticaj inkorporirane lekovite supstance na mehanička svojstva ispitivanih ODF. Iako su izrađeni uzorci pokazali velike varijacije u pogledu vrednosti ispitivanih mehaničkih parametara (zatezna čvrstina 0,1-6,8 MPa; procenat elongacije 2,4-99,6% i *Young*-ov modul 1-301 MPa) to se nije odrazilo na mogućnost rukovanja. Jedino je uzorak koji se sastojao iz PVA-PEG, kroskarmeloze-natrijum i kofeina, koji je bio izuzetno krt i rigidan (najniža određena vrednost procenta elongacije od 2,4% i veoma visoka vrednost *Young*-ov modula od 301 MPa) bio sklon lakom pucanju prilikom rukovanja. Nije bilo moguće uspostaviti direktnu vezu između

promene mehaničkih svojstava filmova i njihove raspadljivosti. Iako su obe lekovite supstance dovele do sporije dezintegracije filmova koji su sadržali kroskarmelozu-natrijum, postignuto je prihvatljivo vreme dezintegracije ( $< 120$  s). Kod uzoraka sa kalcijum-silikatom nisu uočene značajne promene u pogledu raspadljivosti, bez obzira na izbor hidrofilnog polimera i lekovite supstance. Na osnovu sveobuhvatne analize pokazanih rezultata može se zaključiti da je HPC, polimer velike molekulske mase, robusniji u poređenju sa PVA-PEG, s obzirom da omogućava inkorporiranje do 20% (m/m) kofeina, odnosno do 25% (m/m) ibuprofena, uz postizanje kratkog vremena raspadanja ( $< 120$  s) i prihvatljivih mehaničkih svojstava filmova, koji omogućavaju adekvatnu manipulaciju. Uprkos kraćem vremenu raspadanja, filmovi sa PVA-PEG i kofeinom su pokazali izuzetno slaba mehanička svojstva koja su onemogućila odgovarajuće rukovanje. Dobijeni rezultati ukazuju da se, u slučaju ODF, mehanička svojstva mogu smatrati kritičnijim parametrom kvaliteta u odnosu na raspadljivost.

- Oscilatorna reološka merenja su pokazala da placebo uzorci sa kalcijum-silikatom, koji imaju najkraće vreme raspadanja, pokazuju niže vrednosti kompleksnog modulau poređenju sa uzorcima koji sadrže bubreći superdezintegrator. Iako nije bilo moguće uspostaviti direktnu vezu između zatezne čvrstine, procenta elongacije, *Young*-ovog modula i kompleksnog modula i tangensa faznog ugla, pokazano je da oscilatorna reološka merenja mogu pružiti koristan uvid u mikrostrukturu ispitivanih filmova i omogućiti bolje razumevanje njihovih performansi.

### **6.3. Razvoj *in silico* modela za predviđanje apsorpcije lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova**

- Primena, prostornog modela apsorpcije i tranzita lekovite supstance kroz usnu duplju (*OCCAT*<sup>TM</sup> model) omogućila je procenu obima intraoralne apsorpcije ispitivanih lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika. Sprovedena je optimizacija modela u pogledu vremena zadržavanja preparata u ustima, obima apsorpcije kroz različite delove usne duplje i brzine protoka salive i pokazano da predviđeni obim apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena u usnoj duplji, pri bržem protoku salive koji se očekuje usled prisustva preparata u ustima, iznosi svega 2-3% primenjene doze. Takođe je pokazano da pri bržem protoku salive razlike koje postoje između lekovitih supstanci u pogledu stepena jonizacije, rastvorljivosti i permeabilnosti, postaju manje izražene.
- *In silico* rezultati simulacije apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena iz pripremljenih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika ukazuju da se primenom ispitivanih formulacija može postići slična biološka raspoloživost kao pri primeni konvencionalnih farmaceutskih oblika sa trenutnim oslobađanjem, uz odgovarajuće prednosti koje podrazumevaju jednostavniju primenu preparata i preciznije doziranje.

# **LITERATURA**



1. Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle P. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int J Pharm.* 2004; 278: 423–433.
2. Abdelbary G, Eouani C, Prinderre P, Joachim J, Reynier J, Piccerelle P. Determination of the *in vitro* disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. *Int J Pharm.* 2005; 292: 29–41.
3. Abdelbary A, Bendas ER, Ramadan AA, Mostafa DA. Pharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of a novel fast dissolving film formulation of flupentixol dihydrochloride. *AAPS PharmSciTech.* 2014; 15(6): 1603–1610.
4. Abdullah EC, Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.* 1999; 102: 151–165.
5. Aburub A, Dinesh M, Buckner I. Use of compaction energetics for understanding particle deformation mechanism. *Pharm Dev Technol.* 2007; 12: 405–414.
6. Aguilar-de-Leyva Á, Sharkawi T, Bataille B, Baylac G, Caraballo I. Release behaviour of clozapine matrix pellets based on percolation theory. *Int J Pharm.* 2011; 404(1-2): 133–141.
7. Alakayleh F, Rashid I, Al-Omari MM, Al-Sou'od K, Chowdhry BZ, Badwan AA. Compression profiles of different molecular weight chitosan. *Powder Technol.* 2016; 299: 107–118.
8. Alalaiwe A, Fayed MH, Alshahrani SM, Alsulays BB, Alshetaili AS, Tawfeek HM, Khafagy ES. Application of design of experiment approach for investigating the effect of partially pre-gelatinized starch on critical quality attributes of rapid orally disintegrating tablets. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019; 49: 227–234.
9. Alanazi FK, Rahman AAA, Mahrous GM, Alsarra IA. Formulation and physicochemical characterisation of buccoadhesive films containing ketorolac. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2007; 17: 183–192.
10. Albertini B, Cavallari C, Passerini N, Voinovich D, González-Rodríguez M. L, Magarotto L, Rodriguez L. Characterization and taste-masking evaluation of acetaminophen granules: comparison between different preparation methods in a high-shear mixer. *Eur J Pharm Sci.* 2004; 21(2): 295–303.
11. Allen L, Ansel HC, editors. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013.
12. Amelian A, Szekalska M, Ciosek P, Basa A, Winnicka K. Characterization and taste masking evaluation of microparticles with cetirizine dihydrochloride and methacrylate-based copolymer obtained by the spray drying. *Acta Pharm.* 2017; 67(1): 113–124.
13. Amidon GE, Secreast PJ, Mudie D. Particle, powder and compact characterization. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GG, Liu L, Porter W, editors. *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice.* Academic Press Inc., San Diego, 2009; 177.
14. Amin P, Prabhu N, Wadhvani A. Indion 414 as superdisintegrant in formulation of mouth dissolve tablets. *Indian J Pharm Sci.* 2006; 68: 117–119.
15. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *Int J Chem Tech Res.* 2010; 2: 576–583.
16. Augsburg LL, Brzezczko AW, Shah U, Hahm HA. Superdisintegrants: Characterization and function. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,* Marcel Dekker Inc., New York, 2006; pp 269–291.
17. Avantor, Pan Excea<sup>®</sup>, Technical brochure, via: <https://www.avantormaterials.com/Pharmaceutical/Products/Pharmaceutical-Excipients/PanExcea-Multi-Functional-and-Co-Processed-Performance-Excipients.aspx>.

18. Awasthi R, Sharma G, Dua K, Kulkarni GT. Fast disintegrating drug delivery systems: A review with special emphasis on fast disintegrating tablets. *J Chronother Drug Deliv.* 2013; 4(1): 15–30.
19. Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm.* 2011; 61: 117–139.
20. Badwan A, Al-Remawi M. Chitosan-silicon dioxide coprecipitate and use as excipient in solid dosage forms. U.S. Patent Application N<sup>o</sup> 12/064,659, 2008.
21. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig.* 2013; 3(2): 67–76.
22. Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm.* 2008; 2: 2–11.
23. Bartlett JA, Van der Voort MK. Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine. *AAPS PharmSciTech.* 2012; 13(4): 1110–1115.
24. BASF, Kollicoat IR Coating Systems, Technical information, 2012, via <https://docplayer.net/49492230-Kollicoat-ir-coating-systems.html>
25. BASF, Ludiflash<sup>®</sup>, Technical information via: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludiflash.html>.
26. Ben-Aryeh H, Shalev A, Szargel R, Laor A, Laufer D, Gutman D. The salivary flow rate and composition of whole and parotid resting and stimulated saliva in young and old healthy subjects. *Biochem Med Metab Biol.* 1986; 36(2): 260-265.
27. Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull.* 1996; 44: 2121–2127.
28. Blattner D, Kolb M, Leuenberger H. Percolation theory and compactability of binary powder systems. *Pharm Res.* 1990; 7: 113–117.
29. Bley O, Siepmann J, Bodmeier R. Protection of moisture-sensitive drugs with aqueous polymer coatings: importance of coating and curing conditions. *Int J Pharm.* 2009; 378(1): 59–65.
30. Bodmeier R, Paeratakul O. Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS30D. *Int J Pharm.* 1993; 96(1-3): 129–138.
31. Bogda MJ. Tablet compression: Machine theory, design and process troubleshooting. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, CRC Press, Florida, 2013; pp. 3494–3510.
32. Bora D, Borude P, Bhise K. Taste masking by spray-drying technique. *AAPS PharmSciTech.* 2008; 9(4): 1159–1164.
33. Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. *J Control Release.* 2015; 206: 1–19.
34. Borges AF, Silva BM, Silva C, Coelho JF, Simões S. Hydrophobic polymers for orodispersible films: a quality by design approach. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016; 13(10): 1357–1374.
35. Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharm Dev Technol.* 2017; 22(2): 237–245.
36. Bowles BJ, Dziemidowicz K, Lopez FL, Orlu M, Tuleu C, Edwards AJ, Ernest TB. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(6): 2598–2609.
37. Bramlage P, Goldis A. Bioequivalence study of three ibuprofen formulations after single dose administration in healthy volunteers. *BMC pharmacol.* 2008; 8(1): 18.



38. Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4: 37–45.
39. Brniak W, Jachowicz R, Krupa A, Skorka T, Niwinski K. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18(2): 464–474.
40. Brniak W, Maślak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *Eur J Pharm Sci.* 2015a; 75: 81–90.
41. Brniak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J.* 2015b; 23(4): 437–443.
42. Canovas M, Canals M, Polonio F, Cabré F. Bioequivalence study of 2 orodispersible formulations of zolmitriptan 5 mg in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2012; 62(10): 482–486.
43. Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015; 41(7): 1156–1164.
44. Caraballo I. Factors affecting drug release from hydroxypropyl methyl cellulose matrix systems in the light of classical and percolation theories. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010; 7: 1291–1301.
45. Caramella C, Ferrari F, Gazzaniga A, Conte U, Manna AL, Geddo M. A new computer-aided apparatus for simultaneous measurements of water uptake and swelling force in tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 1988; 14: 2167–2177.
46. Casas M, Aguilar-de-Leyva Á, Caraballo I. Towards a rational basis for selection of excipients: excipient efficiency for controlled release. *Int J Pharm.* 2015; 494(1): 288–295.
47. Chandile GK, Kumar JA, Kakade SM, Rajasekar S, Jadhav RT. Development and evaluation of haloperidol orally disintegrating tablets using novel co-processed superdisintegrants. *Int J Res Pharm Sci.* 2011; 2(3): 348–352.
48. Chen BK, Shen CH, Chen SC, Chen AF. Ductile PLA modified with methacryloyloxyalkyl isocyanate improves mechanical properties. *Polym.* 2010; 51 (21): 4667–4672.
49. Childress A, Stark JG, McMahan R, Engelking D, Sikes C. A Comparison of the pharmacokinetics of methylphenidate extended-release orally disintegrating tablets with a reference extended-release formulation of methylphenidate in healthy adults. *Clin Pharm Drug Dev.* 2018; 7(2): 151–159.
50. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 70: 895–900.
51. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Buratti S, Selmin F, Gennari CG, Montanari L. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11(4): 1511–1517.
52. Clarke A, Brewer F, Johnson ES, Mallard N, Hartig F, Taylor S, Corn TH. A new formulation of selegiline: improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *J Neural Transm.* 2003; 110(11), 1241–1255.
53. Council of Europe. European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> edition. Strasbourg, 2001.
54. Council of Europe. European Pharmacopoeia, 10<sup>th</sup> edition. Strasbourg, 2019.
55. Cvijić S. Primena *in silico* metoda biofarmaceutske karakterizacije u razvoju farmaceutskih preparata za oralnu primenu (specijalistički rad). Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet. Beograd, 2015.
56. Cvijić S, Dzodić S, Djorović I, Ignjatović J, Drašković M, Aleksić I, Parojčić J. *In silico* simulation of caffeine absorption after oral administration. 10<sup>th</sup> World Meeting on

- Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, United Kingdom/Glasgow, April 2016.
57. Cvijić S, Aleksić I, Ibrić S, Parojčić J. Assessing the risk of alcohol-induced dose dumping from sustained-release oral dosage forms: *in vitro*–*in silico* approach. *Pharm Dev Technol.* 2018; 23(9): 921–932.
  58. Dadey E. Bioequivalence of ondansetron oral soluble film 8 mg (ZUPLENZ) and ondansetron orally disintegrating tablets 8 mg (ZOFRAN) in healthy adults. *Am J Ther.* 2015; 22(2): 90–97.
  59. Daicel-excipients, GRANFILLER-D, Technical information via [https://daicel-excipients.com/gnf/product\\_description.php](https://daicel-excipients.com/gnf/product_description.php).
  60. Daicel-excipients, HiSORAD, Technical information via <https://daicel-excipients.com/hsr/>.
  61. Damle B, Duczynski G, Jeffers BW, Crownover P, Coupe A, LaBadie RR. Pharmacokinetics of a novel orodispersible tablet of sildenafil in healthy subjects. *Clin Ther.* 2014; 36(2): 236–244.
  62. Dave VS, Saoji SD, Raut NA, Haware RV. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *J Pharm Sci.* 2015; 104: 906–915.
  63. Deshmukh H, Chandrashekhara S, Nagesh C, Murade A, Usgaunkar S. Superdisintegrants: A Recent Investigation and Current Approach. *Asian J Pharm. Tech.* 2012; 2(1): 19–25.
  64. Devi KJ, Divya Y, Himabindhu A, Madhavi RL. Coprocessed novel superdisintegrants in design and evaluation of rapimelts of an antimigraine drug. *J Pharm Res.* 2013; 6(7): 743–749.
  65. Dey P, Maiti S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sci Biol Med.* 2010; 1(1): 2–5.
  66. Dixit AS, Kulkarni PK, Reddy SC. Methotrexate fast disintegrating tablet as a dosage form for dysphagia patients. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014; 6: 217–225.
  67. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release.* 2009; 139(2): 94–107.
  68. Dor PJ, Fix JA. *In vitro* determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method. *Pharm Dev Technol.* 2000; 5: 575–577.
  69. Douroumis DD, Gryczke A, Schminke S. Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2011; 12(1): 141–151.
  70. Dsamou M, Palicki O, Septier C, Chabanet C, Lucchi G, Ducoroy P, Chagnon MC, Morzel M. Salivary protein profiles and sensitivity to the bitter taste of caffeine. *Chem Senses.* 2012; 37: 87–95.
  71. Duriez X, Joshi AA. Added functionality excipients: an answer to challenging formulations. *Pharm Technol.* 2004; 28: 12–19.
  72. Eckert C, Pein M, Reimann J, Breitzkreutz J. Taste evaluation of multicomponent mixtures using a human taste panel, electronic taste sensing systems and HPLC. *Sens. Actuators B: Chem.* 2013; 182: 294–299.
  73. Elmeshad AN, El Hagrasy AS. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations. *AAPS PharmSciTech.* 2011; 12: 1384–1392.
  74. El-Setouhy DA, El-Malak NSA. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11(3): 1018–1025.
  75. Elwerfalli AM, Al-Kinani A, Alany RG, ElShaer A. Nano-engineering chitosan particles to sustain the release of promethazine from orodispersibles. *Carbohydr Polym.* 2015a; 131: 447–461.

76. Elwerfalli AM, Ghanchi Z, Rashid F, Alany R, ElShaer A. New Generation of Orally Disintegrating Tablets for Sustained Drug Release: A Propitious Outlook. *Curr Drug Deliv.* 2015b; 12(6): 652–667
77. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP). Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010.
78. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms, 2014.
79. Evonik Industries, Eudragit® E PO, Technical information via: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/protective-formulations/e-po/pages/default.aspx>.
80. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci.* 1970; 59: 688–691.
81. Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int J Pharm.* 2018; 541(1-2): 101–107.
82. Foo WC, Khong YM, Gokhale R, Chan SY. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *Int J Pharm.* 2018; 539(1-2): 165–174.
83. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, 2008.
84. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations. Rockville, 2003.
85. Fu Y, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004; 21(6): 433–475.
86. Fuertes I, Miranda A, Millan M, Caraballo I. Estimation of the percolation thresholds in acyclovir hydrophilic matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 64: 336–342.
87. Fuji Chemical Industry Co, F-Melt® type C, Brochure via: [http://www.f-melt.com/product/general\\_properties.php](http://www.f-melt.com/product/general_properties.php).
88. Gamlen MJ. Assessing tablet manufacturability: will your powder formulation actually produce a good tablet? Gamlen Tableting. 2017; 1–4.
89. Gao Y, Guan Y, Yang L, Wang YS, Zhang LN. Preparation of roxithromycinpolymeric microspheres by the emulsion solvent diffusion method for taste masking. *Int J Pharm.* 2006; 318: 62–69.
90. Garattini S, Bonati M, Latini R. Studies on the kinetics and metabolism of caffeine. In: Proceedings of First International Caffeine Committee Workshop, Keauhou-kona, Hawaii, 1978.
91. Garsuch V, Breitzkreutz J. Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73: 195–201.
92. Garsuch V, Breitzkreutz J. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 62(4): 539–545.
93. German Institute for Standardization. DIN EN ISO 527-1. Plastics—Determination of tensile properties - Part 1: General principle, Beuth Verlag, Berlin, 1996.
94. German Institute for Standardization. DIN EN ISO 527-3. Plastics—Determination of tensile properties - Part 3: Test conditions for films and sheets,, Beuth Verlag, Berlin, 2003.
95. Gittings S, Turnbull N, Roberts C. J, Gershkovich P. Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *J Control Release.* 2014; 173: 32–42

96. Goel H, Vora N, Rana V. A Novel approach to optimize and formulate fast disintegrating tablets for nausea and vomiting. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9(3): 774–781.
97. Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci*. 2005; 8: 76–93.
98. Gohel MC, Parikh RK, Brahmabhatt BK, Shah AR. Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: atechical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007a; 8(1): E63–E69.
99. Gohel MC, Parikh RK, Brahmabhatt BK, Shah AR. Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: atechical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007b; 8(1): E94–E99.
100. Gontard N, Guilbert S, Cuq, JL. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. *J Food Sci*. 1993; 58(1): 206–211.
101. Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Breitreutz J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch Dis Child*. 2012; 97(12): 1081–1085.
102. Guhmann M, Preis M, Gerber F, Pöllinger N, Breitreutz J, Weitschies W. Design, development and in-vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41(4): 540–551.
103. Hancock BC, Colvin JT, Mullarney PM, Zinchuk AV. The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets. *Pharm Technol*. 2003; 27: 64–80.
104. Harada T, Narazaki R, Nagira S, Ohwaki T, Aoki S, Iwamoto K. Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test. *Chem Pharm Bull*. 2006; 54: 1072–1075.
105. Harada T, Uchida T, Yoshida M, Kobayashi Y, Narazaki R, Ohwaki T. A new method for evaluating the bitterness of medicines in development using a taste sensor and a disintegration testing apparatus. *Chem Pharm Bull*. 2010; 58: 1009–1014.
106. Haware RV, Chaudhari PD, Parakh SR, Bauer-Brandl A. Development of a melting tablet containing promethazine HCl against motion sickness. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9(3): 1006–1015.
107. Heer D, Aggarwal G, Kumar SH. Development of fast dissolving oral films and tablets of cinnarizine: effect of superdisintegrants. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6(2): 186–191.
108. Higaki K, Choe SY, Löbenberg R, Welage LS, Amidon GL. Mechanistic understanding of time-dependent oral absorption based on gastric motor activity in humans. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70(1): 313–325.
109. Hitzel L, Watt AP, Locker KL. An increased throughput method for the determination of partition coefficients. *Pharm Res*. 2000; 17(11): 1389–1395.
110. Hoashi Y, Tozuka Y, Takeuchi H. Development of a novel and simple method to evaluate disintegration of rapidly disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull*. 2013; 61(9): 962–966.
111. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011; 8(3): 299–316.
112. ICH Guideline, 2009. Pharmaceutical Development Q8 (R2) via: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf).
113. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: a modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J*. 2016; 24(5): 537–546.
114. Ishikawa T, Watanabe Y, Utoguchi N, Matsumoto M. Preparation and evaluation of tablets rapidly disintegrating in saliva containing bitter-taste-masked granules by the compression method. *Chem Pharm Bull*. 1999; 47: 1451–1454.

115. Israel K, Leo M. Salivary stimulant, U.S. Patent Application N<sup>o</sup>4820506, 1989.
116. Janssen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, Breitreutz J. Drug-printing by flexographic printing technology—A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm.* 2013; 441(1-2): 818–825.
117. Jeong SH, Takaishi Y, Fu Y, Park K. Material properties for making fast dissolving tablets by a compression method. *J Mater Chem.* 2008; 18: 3527–3535.
118. Joiris E, Di Martino P, Berneron C, Guyot-Hermann AM, Guyot JC. Compression behavior of orthorhombic paracetamol. *Pharm Res.* 1998; 15: 1122–1130.
119. JRS Pharma, PROSOLV<sup>®</sup> EASYtab, SP Brochure via: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-easytab.pdf>.
120. JRS Pharma, PROSOLV<sup>®</sup> ODT G2, Brochure via: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-ODT-G2.pdf>.
121. Kambayashi A, Sako K, Kondo H. Characterization of the buccal and gastric transit of orally disintegrating tablets in humans using gamma scintigraphy. *Int J Pharm.* 2020; 576: 118937.
122. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, Cox DS, Balkin TJ, Belenky GL, Eddington ND. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int J Pharm.* 2002; 234(1-2): 159–167.
123. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS, Shader RI. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(8): 693–703.
124. Kaushik D, Dureja H, Saini TR. Formulation and evaluation of olanzapine mouth dissolving tablets by effervescent formulation approach. *Indian Drugs.* 2004; 41: 410–412.
125. Kerry, Disintequik<sup>™</sup> ODT, Technical brochure.
126. Khan KA, Rhodes CT. Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J Pharm Sci.* 1975; 64(3): 447–451.
127. Khan S, Kataria P, Nakhat P, Yeole P. Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8(2): E127–E133.
128. Khinchi MP, Bhandari A, Sharma N, Gupta M, Agarwal D. Design and development of orally disintegrating tablets of famotidine prepared by direct compression method using different super-disintegrants. *J Appl Pharm Sci.* 2011; 1: 50–58.
129. Kim EY, Lee SY, Jeon JY, Im YJ, Kim Y, Kim HI, Shin KS, Park SJ, Seo YH, Lee JY, Park JK, Chae SW, Kim MG. Pharmacokinetics of a new orally soluble film formulation of sildenafil administered without water. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52: 437–445.
130. Kim JI, Cho SM, Cui JH, Cao QR, Oh E, Lee BJ. *In vitro* and *in vivo* correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. *Int J Pharm.* 2013; 455(1): 31–39.
131. Kimura SI, Uchida S, Kanada K, Namiki N. Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *Int J Pharm.* 2015; 484(1-2): 156–162.
132. Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissolut Technol.* 2003; 10(2): 6–9.
133. Kraemer J, Gajendran J, Guillot A, Schichtel J, Tuereli A. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64(7): 911–918.
134. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breitreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Del.* 2016a; 13(4): 493–506
135. Krampe R, Sieber D, Pein-Hackelbusch M, Breitreutz, J. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016b; 98: 20–25.

136. Krausbauer E, Puchkov M, Betz G, Leuenberger H. Rational estimation of the optimum amount of non-fibrous disintegrant applying percolation theory for binary fast disintegrating formulation. *J Pharm Sci.* 2008; 97(1): 529–541.
137. Kruse S, Gebert S, Meyer-Böhm K, Maschke A, Kolter K. Compression characterization and lubricant sensitivity of orally disintegrating tablets based on Ludiflash®. In *APV World Meeting*, Vol. 7, N°. 10. 2008
138. Kulkarni AP, Khedkar AB, Lahotib SR, Dehghanb MHD. Development of Oral Disintegrating Tablet of Rizatriptan Benzoate with Inhibited Bitter Taste. *AEJSR.* 2012; 7(2): 47–57.
139. Kumar R, Patil S, Patil MB, Patil S, Paschapur MS. Formulation evaluation of mouth dissolving tablets of fenofibrate using sublimation technique. *Int J Chem Tech Res.* 2009; 1: 840–850.
140. Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. *J Control Release.* 2005; 105: 16–22.
141. Kuno Y, Kojima M, Nakagami H, Yonemochi E, Terada K. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69: 986–992.
142. Lagerlof F, Dawes C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. *J Dent Res.* 1984; 63(5): 618–621
143. Lakshmi PK, Lavanya D, Ali MH. Effect of synthetic super disintegrants and natural polymers in the preparation of donepezil hydrochloride fast disintegration films. *Int. Curr. Pharm. J.* 2014; 3(3): 243–246.
144. Lancaster JK. Relationships between the wear of polymers and their mechanical properties. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Conference Proceedings*, Sage UK, London. 1968; 183(16): 99–108.
145. Late SG, Yu YY, Banga AK. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *Int J Pharm.* 2009; 365: 4–11.
146. Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO. Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22(2): 177–182.
147. Leuenberger H, Rohera BD, Haas C. Percolation theory—a novel approach to solid dosage form design. *Int J Pharm.* 1987; 38: 109–115.
148. Leuenberger H, Leu R. Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon. *J Pharm Sci.* 1992; 81: 976–982.
149. Low AQJ, Parmentier J, Khong, YM, Chai CCE, Tun TY, Berania JE, Liu X, Gokhale R, Chan SY. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *Int J Pharm.* 2013; 455: 138–147.
150. Madhav S, Shakya A, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: A review. *J Control Rel.* 2009; 140: 2–11.
151. Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, Yamasaki K, Iohara D, Ishiguro T, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. Enhancement of the aqueous solubility and masking the bitter taste of famotidine using drug/SBE- $\beta$ -CyD/povidone K30 complexation approach. *J Pharm Sci.* 2010; 99: 4285–4294.
152. Mahesh A, Shastri N, Sadanandam M. Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Curr Drug Deliv.* 2010; 7(1): 21–27.
153. Mahrous GM, Ibrahim MA, Mostafa HF, Elzayat EM. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharm Dev Technol.* 2019; 24(6): 711–719.
154. Markl D, Zeitler JA. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. *Pharm Res.* 2017; 34(5): 890–917.

155. Marshall P, York P, Maclaine JQ. An investigation of the effect of the punch velocity on the compaction properties of ibuprofen. *Powder Technol.* 1993; 74(2): 171–177.
156. Mascoli V, Kuruganti U, Bapuji AT, Wang R, Damle B. Pharmacokinetics of a novel orodispersible tablet of amlodipine in healthy subjects. *J Bioequiv Availab.* 2013; 5(2): 76–79.
157. Mashru RC, Sutariya VB, Sankalia MG, Parikh PP. Development and evaluation of fast dissolving film of salbutamol sulphate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005; 31: 25–34.
158. Meggle, Combilac<sup>®</sup>, Technical brochure, 2015 via: <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/159/brochure-combilac.pdf>.
159. Merck, Parateck<sup>®</sup>ODT, Technical Information via: [http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MY-Site/en\\_US/-/USD/ShowDocument-Pronet?id=201210.181](http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MY-Site/en_US/-/USD/ShowDocument-Pronet?id=201210.181).
160. Mezger TG. The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers. Vincentz Network GmbH & Co KG, Hanower, 2006.
161. Mishra JK, Chang YW, Kim W. The effect of peroxide crosslinking on thermal, mechanical, and rheological properties of polycaprolactone/epoxidized natural rubber blends. *Polym Bull.* 2011; 66(5): 673–681.
162. Mishra R, Amin A. Manufacturing techniques of orally dissolving films. *Pharm Technol.* 2011; 35(1): 70–73.
163. Mizumoto T, Masuda Y, Takeshi Y, Estuo Y, Katsuhide T. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. *Int J Pharm.* 2005; 306(1-2): 83–90.
164. Moqbel HA, El Meshad AN, El-Nabarawi MA. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017; 43(5): 742–750.
165. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 77: 187–199.
166. Moreton RC. Excipient functionality. *Pharm Technol.* 2004; 28: 98–99.
167. Mullarney MP, Hancock BC. Improving the prediction of exceptionally poor tableting performance: an investigation into Hiestand's "special case". *J Pharm Sci.* 2004; 93: 2017–2021.
168. Munoz H, Castan H, Clares B, Ruiz MA. Obtaining fast dissolving disintegrating tablets with different doses of melatonin. *Int J Pharm.* 2014; 467: 84–89.
169. Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm.* 2013; 446(1): 160–165.
170. Narazaki R, Harada T, Takami N, Kato Y, Ohwaki T. A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet. *Chem Pharm Bull.* 2004; 52(6): 704–707.
171. Nishigaki M, Kawahara K, Nawa M, Futamura M, Nishimura M, Matsuura K, Kitaichi K, Kawaguchi Y, Tsukioka T, Yoshida K, Itoh Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: Clinical usefulness. *Int J Pharm.* 2012; 424(1-2): 12–17.
172. Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, Itoh Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm.* 2009; 368: 98–102.
173. Oates RJ, Mitchell AG. Calculation of punch displacement and work of powder compaction on a rotary tablet press. *J Pharm Pharmacol.* 1989; 41: 517–523.
174. Ogata T, Koide A, Kinoshita M, Ozeki T. Taste masking of propiverine hydrochloride by conversion to its free base. *Chem Pharm Bull.* 2012; 60(8): 976–984.
175. Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K, Takeuchi H. Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction

- instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations. *Int J Pharm.* 2016; 510: 195–202.
176. Pabari RM, Ramtoola Z. Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *Int J Pharm.* 2012; 430: 18–25.
177. Parkash V, Maan S, DeepikaSKY, Hemlata VJ. Fast Disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Tech Res.* 2011; 2(4): 223–235.
178. Patel S, Bansal AK. Prediction of mechanical properties of compacted binary mixtures containing high-dose poorly compressible drug. *Int J Pharm.* 2011; 403(1-2): 109–114.
179. Pathare YS, Hastak VS, Bajaj AN. Polymers used for fast disintegrating oral films: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013; 21(1): 169–178.
180. Patil HG, Tiwari RV, Repka MA, Singh KK. Formulation and development of orodispersible sustained release tablet of domperidone. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015; 42(6): 906–915.
181. Pavliv L, Voss B, Rock A. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a rapid infusion of iv ibuprofen in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(1): 47–51.
182. Pechova V, Gajdziok J, Muselík J, Vetchý D. Development of orodispersible films containing benzydamine hydrochloride using a modified solvent casting method. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(6): 2509–2518.
183. Peh KK, Wong CF. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci.* 1999; 2: 53–61.
184. Pein M, Preis M, Eckert C, Kiene FE. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review. *Int J Pharm.* 2014; 465(1): 239–254.
185. Perera V, Gross AS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacokinetics of caffeine in plasma and saliva, and the influence of caffeine abstinence on CYP1A2 metrics. *J Pharm Pharmacol.* 2011; 63(9): 1161–1168.
186. Petrovick GF, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 122: 137–145.
187. Petrović J, Ibrić S, Jocković J, Parojčić J, Đurić Z. Determination of the percolation thresholds for polyethylene oxide and polyacrylic acid matrix tablets. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2009; 19(5): 359–364.
188. Pimparade MB, Morott JT, Park JB, Kulkarni VI, Majumdar S; Murthy SN, Lian Z, Pinto E, Bi V, Durig T, Murthy R, Shivakumar HN, Vanaja K, Kumar PC, Repka MA. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and *in vitro*–*in vivo* evaluations. *Int J Pharm.* 2015; 487: 167–176.
189. Pimparade MB, Vo A, Maurya AS, Bae J, Morott JT, Wuk Kim D, Kulakrni VI, Tiwari R, Vanaja K, Murthy R, Shivakumar HN, Neupane D, Mishra SR, Murthy SN, Repka MA. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017; 119: 81–90.
190. Pitt KG, Webber RJ, Hill KA, Dey D, Gamlen MJ. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses. *Powder Technol.* 2015; 270: 490–493.
191. Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, Vogelpoel H, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *J Pharm Sci.* 2005; 94(10): 2121–2131.
192. Preis M, Pein M, Breitzkreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics.* 2012; 4(4): 551–562.
193. Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitzkreutz, J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10(9): 1303–1317.



194. Preis M, Knop K, Breitreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm*. 2014a; 461(1-2): 22–29.
195. Preis M, Gronkowsky D, Grytzan D, Breitreutz J. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *J Pharm Pharmacol*. 2014b; 66(8): 1102–1111.
196. Preis M, Woertz C, Schneider K, Kukawka J, Broscheit J, Roewer N, Breitreutz J. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014c; 86: 552–561.
197. Quadir A, Kolter K. A comparative study of current superdisintegrants. *Pharm Technol*. 2006; 30: 38–42.
198. Radebaugh GW, Murtha JL, Julian TN, Bondi JN. Methods for evaluating the puncture and shear properties of pharmaceutical polymeric films. *Int J Pharm*. 1988; 45(1-2): 39–46.
199. Radicioni M, Connolly S, Stroppolo F, Granata G, Loprete L, Leuratti C. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharm*. 2013; 51(3): 234–243.
200. Radicioni M, Castiglioni C, Giori A, Cupone I, Frangione V, Rovati S. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 1183–1192.
201. Ramukutty S, Ramachandran E. Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. *Cryst Res Technol*. 2012; 47(1): 31–38.
202. Rashid I, Al-Remawi M, Eftaiha A, Badwan A. Chitin–silicon dioxide coprecipitate as a novel superdisintegrant. *J Pharm Sci*. 2008; 97(11): 4955–4969.
203. Reddy D, Pillay V, Choonara YE, Du Toit LC. Rapidly disintegrating oromucosal drug delivery technologies. *Pharm. Dev Technol*. 2009; 14(6): 588–601.
204. Roh H, Son H, Lee D, Yeon KJ, Kim HS, Kim H, Park K. Pharmacokinetic comparison of an orally disintegrating film formulation with a film-coated tablet formulation of sildenafil in healthy Korean subjects: a randomized, open-label, single-dose, 2-period crossover study. *Clin Ther*. 2013; 35(3): 205–214
205. Rojas J, Guisao S, Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *AAPS PharmSciTech*. 2012a; 13(4): 1054–1062.
206. Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012b; 38: 1159–1170.
207. Roquette, PEARLITOL® Flash, Brochure via: <https://www.roquette.com/media-center/resources/pharma-brochure-pearlitol-flash-mannitol/>.
208. Sagban TH, Ismail KY. Formulation and evaluation of orodispersible film of sildenafil citrate. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6(2): 81–86.
209. Sakuda Y, Ito A, Sasatsu M, Machida Y. Preparation and evaluation of medicinal carbon oral films. *Chem Pharm Bull*. 2010; 58(4): 454–457.
210. Samprasit W, Akkaramongkolporn P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *Int J Pharm*. 2015a; 487(1-2): 213–222.
211. Samprasit W, Akkaramongkolporn P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Opanasopit P. Formulation and evaluation of meloxicam oral disintegrating tablet with dissolution enhanced by combination of cyclodextrin and ion exchange resins. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015b; 41(6): 1006–1016.

212. Sarfraz RM, Khan HU, Mahmood A, Ahmad M, Maheen S, Sher M. Formulation and evaluation of mouth disintegrating tablets of atenolol and atorvastatin. *Indian J Pharm Sci.* 2015; 77(1): 83–90.
213. Sau-hung S, Robert S, Lori D. Fast dissolving orally consumable films, U.S. Patent Application N°6,596,298, 2003.
214. Schott H. Swelling kinetics of polymers. *J Macromol Sci B.* 1992; 31(1): 1–9.
215. Shah AC, Mlodozieniec AR. Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J Pharm Sci.* 1977; 66: 1377–1382.
216. Shah S, Madan S, Agrawal S. S. Formulation and evaluation of microsphere based oro dispersible tablets of itopride hcl. *DARU J Pharm Sci,* 2012; 20(1): 24.
217. Sharma K, Thakkar S, Khurana S, Bansal AK. Excipients and their functionality for enabling technologies in oral dosage forms. In: Koo OMY, editor. *Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry*, John Willey & Sons Inc., New Jersey, 2016; pp 97–145.
218. Sheshala R, Khan N, Chitneni M, Darwis Y. Formulation and *in vivo* evaluation of ondansetron orally disintegrating tablets using different superdisintegrants. *Arch Pharmacol Res.* 2011; 34(11): 1945–1956.
219. Shihora H, Panda S. Superdisintegrants, utility in dosage forms: a quick review. *J Pharm Sci Biosci Res.* 2011; 1: 148–153.
220. Shimizu T, Sugaya M, Nakano Y, Izutsu D, Mizukami Y, Okochi K, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. III. Design of rapidly disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull.* 2003; 51(10): 1121–1127.
221. Shin Etsu, SmartEx<sup>®</sup>, Technical information via: <http://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/smartexr.html>.
222. Shoukri RA, Ahmed IS, Shamma RN. *In vitro* and *in vivo* evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73(1): 162–171.
223. Sievens-Figueroa L, Pandya N, Bhakay A, Keyvan G, Michniak-Kohn B, Bilgili E, Davé RN. Using USP I and USP IV for discriminating dissolution rates of nano- and microparticle-loaded pharmaceutical strip-films. *AAPS PharmSciTech.* 2012; 13(4): 1473–1482.
224. Siewert M, Dressman J, Brown CK, Shah VP, Aiache JM, Aoyagi N, Bashaw D, Brown C, Brown W, Burgess D, Crison J, DeLuca P, Djerki R, Dressman J, Foster T. FIP/AAPS guidelines to dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech.* 2003; 4(1): 43–52.
225. Sjögren E, Thörn H, Tannergren C. *In silico* modeling of gastrointestinal drug absorption: predictive performance of three physiologically based absorption models. *Mol Pharm.* 2016; 13(6): 1763–1778
226. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 75: 2–9.
227. Smart JD. Buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005; 2(3): 507–517.
228. Soh JLP, Grachet M, Whitlock M, Lukas T. Characterization, optimisation and process robustness of a co-processed mannitol for the development of orally disintegrating tablets. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18: 172–185.
229. Sohi H, Sultana Y, Khar R. K. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004; 30(5): 429–448.
230. Song Q, Guo X, Sun Y, Yang M. Anti-solvent precipitation method coupled electrospinning process to produce poorly water-soluble drug-loaded orodispersible films. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(7): 273.

231. Soto J, Winzenburg G, Turner R, Desset-Brethes S, Sheng Y, Orlu-Gul M, Tuleu C. Assessing the bitter taste of medicines: A comparison between rat taste panels (via the brief-access taste aversion (BATA) model) and human taste panels. *Int J Pharm.* 2016; 511(2): 1127–1128.
232. Speer I, Steiner D, Thabet Y, Breitzkreutz J, Kwade A. Comparative study on disintegration methods for oral film preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2018; 132: 50–61.
233. Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Novel Dissolution Method for Oral Film Preparations with Modified Release Properties. *AAPS PharmSciTech.* 2019a; 20(1): 7.
234. Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and non-compendial methods. *Int J Pharm.* 2019b; 561: 124–134.
235. SPI Pharma, Pharmaburst® 500, Product Sales Bulletin via:<https://www.spipharma.com/media/2377/pharmaburst-product-salesbulletin.pdf>.
236. Stead JA, Freeman M, John EG, Ward GT, Whiting B. Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies. *Int J Pharm.* 1983; 14(1): 59–72.
237. Steiner D, Finke JH, Kwade A. Efficient production of nanoparticle-loaded orodispersible films by process integration in a stirred media mill. *Int J Pharm.* 2016; 511(2): 804–813.
238. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 78(3): 462–469.
239. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK, Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release.* 2006; 114: 15–40.
240. Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, Yoshino H, Nakano M, Handa T. Effect of formulated ingredients on rapidly disintegrating oral tablets prepared by the crystalline transition method. *Chem Pharm Bull.* 2006; 54(2): 175–180.
241. Sugiura T, Uchida S, Namiki N. Taste-masking effect of physical and organoleptic methods on peppermint-scented orally disintegrating tablet of famotidine based on suspension spray-coating method. *Chem Pharm Bull.* 2012; 60(3): 315–319.
242. Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.* 2002; 122:188–198.
243. Susarla R, Afolabi A, Patel D, Bilgili E, Davé RN. Novel use of superdisintegrants as viscosity enhancing agents in biocompatible polymer films containing griseofulvin nanoparticles. *Powder Technol.* 2015; 285: 25–33.
244. Takeuchi Y, Umemura K, Tahara K, Takeuchi H. Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018a; 46: 93–100.
245. Takeuchi Y, Kawamoto M, Tahara K, Takeuchi H. Design of a new disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films. *Int J Pharm.* 2018b; 553(1-2): 281–289.
246. Tan Q, Zhang L, Liu G, He D, Yin H, Wang H, Zhang J. Novel taste-masked orally disintegrating tablets for a highly soluble drug with an extremely bitter taste: design rationale and evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013; 39(9): 1364–1371.
247. Teller RS, Rastogi R, Johnson TJ, Blair MJ, Hitchcock RW, Kiser PF. Intravaginal flux controlled pump for sustained release of macromolecules. *Pharm Res.* 2014; 31(9): 2344–2353.
248. Thabet Y, Lunter D, Breitzkreutz J. Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *Int J Pharm.* 2018; 546(1-2): 180–187.
249. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary.* USP 42–NF 37. Rockville, MD, 2019.

250. Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Iida K, Kato K, Shibata, T. Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39(5): 407–419.
251. Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M, Uchida T. Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products. *Chem Pharm Bull.* 2009; 57: 382–387.
252. Türkmen Ö, Şenyiğit ZA, Baloğlu E. Formulation and evaluation of fexofenadine hydrochloride orally disintegrating tablets for pediatric use. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018; 43: 201–210.
253. 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. *J Pharm Sci.* 2005; 94: 465–472.
254. Uzunović A, Vranić, E. Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007; 7(3): 279.
255. Visser JC, Dohmen WM, Hinrichs WL, Breikreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm.* 2015a; 485(1): 70–76.
256. Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WL, Breikreutz J, Frijlink HW. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations. *Int J Pharm.* 2015b; 478(1): 155–163.
257. Visser JC, Weggemans OA, Boosman RJ, Loos KU, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Increased drug load and polymer compatibility of bilayered orodispersible films. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 107: 183–190.
258. Wagner JG, Albert KS, Szpunar GJ, Lockwood GF. Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV: absorption and disposition. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1984; 12(4): 381–399.
259. Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, Kiriyama M, Matsumoto Y, Matsumoto M. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18: 1308–1310.
260. Williams III RO, McGinity JW. Compaction properties of microcrystalline cellulose and sodium sulfathiazole in combination with talc or magnesium stearate. *J Pharm Sci.* 1989; 78: 1025–1034.
261. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breikreutz J. Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2. *J. Pharm Biomed Anal.* 2010; 51: 497–506.
262. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breikreutz J. A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development. *J Pharm Biomed Anal.* 2011; 55(2): 272–281.
263. Wray PE. The physics of tablet compaction revisited. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992; 18(6-7): 627–658.
264. Xia B, Yang Z, Zhou H, Lukacova V, Zhu W. Development of a novel oral cavity compartmental absorption and transit model for sublingual administration: illustration with zolpidem. *AAPS J.* 2015; 17: 631–642.
265. Yan YD, Woo JS, Kang JH, Yong CS, Choi HG. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33(8): 1364–1370.
266. Yang Z, Sothivirat S, Wu Y, Lalloo A, Nissley B, Manser K, Li H. Application of *in vitro* transmucosal permeability, dose number, and maximum absorbable dose for biopharmaceutics assesment during early drug development for intraoral delivery. *Int J Pharm.* 2016; 503: 78–89.

267. Yehia SA, El-Ridi MS, Tadros MI, El-Sherif NG. Phenylalanine-free taste-masked orodispersible tablets of fexofenadine hydrochloride: development, in vitro evaluation and in vivo estimation of the drug pharmacokinetics in healthy human volunteers. *Pharm Dev Technol.* 2015; 20(5): 528–539.
268. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y. Studies on the development of intragastric floating and sustained release preparation. I. Application of calcium silicate as a floating carrier. *Chem Pharm Bull.* 1996; 44: 1361–1366.
269. Zhang X, Lionberger R, Davit B, Yu L. Utility of physiologically based absorption modeling in implementing quality by design in drug development. *AAPS J.* 2011; 13(1): 59–71.



# **PRILOZI**





## 7.1. Publikovani i saopšteni radovi koji čine deo doktorske disertacije

### Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)

1. **M. Drašković**, J. Djuriš, S. Ibrić, J. Parojčić. (2018) Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder Technol.* 326, 292-301. (IF 3.413)

### Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

1. **M. Drašković**, E. Turković, I. Vasiljević, K. Trifković, S. Cvijić, D. Vasiljević, J. Parojčić. (2020) Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films. *J Drug Deliv Sci Technol.* 101614 (IF 2.606)
2. **M. Drašković**, Đ. Medarević, I. Aleksić, J. Parojčić. (2017) In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 43(5), 723-731. (IF 2.367)

### Radovi objavljeni u domaćim časopisima (M52)

1. **M. Drašković**, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić. (2018) Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta i filmova. *Arh farm.* 68, 839-859.

### Radovi saopšteni na međunarodnim skupovima štampani u celini (M33):

1. **M. Drašković**, I. Vasiljević, K. Trifković, D. Vasiljević, J. Parojčić. Influence of plasticizer and superdisintegrants on disintegration and mechanical properties of hydroxypropyl cellulose based orodispersible films. 11<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Spain/Granada, March 2018, Poster number 83.
2. **M. Drašković**, I. Vasiljević, L. Docci, D. Vasiljević, J. Parojčić, D. Medarević. Orodispersible films: an investigation into relationship between viscoelastic properties and disintegration. 2<sup>nd</sup> European Conference on Pharmaceutics, Poland/Krakow, April, 2017.
3. **M. Drašković**, I. Vasiljević, E. Turković, D. Vasiljević, V. Radojević, J. Parojčić. An investigation into mechanical and disintegration properties of orodispersible films prepared with different polymers. 11<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Serbia/Belgrade, September 2016.
4. **M. Momčilović**, N. Cvetković, Dj. Medarević, S. Cvijić, J. Parojčić. An investigation into the effect of drug load and tablet diameter on the characteristics of orodispersible tablets prepared with Disintequik<sup>TM</sup> ODT. 10<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Slovenia/Portorož, September 2014, *Farmaceutski vestnik*, pp. 168-170

**Radovi saopštteni na međunarodnim skupovima štampani u izvodu (M34):**

1. **M. Momčilović**, Dj. Medarević. J. Parojčić. Evaluation of efficiency of fluidized-bed coating approach for caffeine taste masking. 6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences Strategies to Improve the Quality and Performance of Modern Drug Delivery Systems, Finland/Helsinki, September 2015, Abstract book, p 72.
2. **M. Momčilović**, I. Vasiljević, E. Turković, N.Cvetković, J. Parojčić. An investigation into the effect of drug load, tablet size and co-processed excipients on orodispersible tablet characteristics. The Second Congress of Pharmacists of Montenegro with the International Participation, Montenegro/Budva, May 2015, Abstract book pp. 237-238.

**Radovi saopštteni na nacionalnim skupovima štampani u izvodu (M64):**

1. **M. Drašković**, E. Turković, J. Đuriš, J. Parojčić. Formulacija i optimizacija oralno-disperzibilnih tableta izrađenih direktnom kompresijom sa visokim udelom aktivne supstance. VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd/Srbija, oktobar 2018. Arh farm. 68, 348-349.

## 7.2. Biografija autora

Milica Drašković (devojačko prezime Momčilović) rođena je u Beogradu, 10.07.1989. godine. Osnovnu i srednju školu završila je u Beogradu. Farmaceutski fakultet u Beogradu upisala je školske 2008/2009. godine, a diplomirala je 2013. godine sa prosečnom ocenom 9,47 i ocenom 10 na završnom radu. Doktorske akademske studije iz Farmaceutske tehnologije na Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu upisala je školske 2013/2014. godine.

U toku 2013. i 2014. godine obavila je pripravnički staž u okviru apoteka *Prof. Miloš Mladenović* i *Euromedik* i bolničke apoteke *Kliničko-bolničkog centra Zemun*, nakon čega je u aprilu 2015. godine položila stručni ispit. Od oktobra 2013. godine zaposlena je kao istraživač pripravnik na projektu tehnološkog razvoja pod nazivom *Razvoj proizvoda i tehnologija koje obezbeđuju željeno oslobađanje lekovitih supstanci iz čvrstih farmaceutskih oblika* (TR 34007), Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja. U periodu jun/jul 2014. godine, u okviru bilateralnog projekta saradnje sa Nemačkom *Primena mašinskog učenja u razvoju prostora za dizajn u razvoju čvrstih farmaceutskih oblika*, bila je na studijskom boravku na Odesku za farmaciju, Fakulteta za matematiku i prirodne nauke Univerziteta u Dizeldorfu. U julu 2015. godine je u okviru Erasmus+ projekta *LIAT-Ph (Linking Industry and Academia in Teaching Pharmaceutical Development and Manufacture)* boravila na stručnoj praksi u APC Ltd u Dublinu. U septembru 2018. godine izabrana je u zvanje asistenta na Katedri za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju.

Autor je i koautor 1 rada u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), 2 rada u istaknutim međunarodnim časopisima (M22), 1 rada u međunarodnom časopisu (M23), 1 rada u domaćem časopisu (M52), 6 saopštenja sa međunarodnih skupova štampanih u celini (M33), 5 saopštenja sa međunarodnih skupova štampanih u izvodu i 1 saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampanog u izvodu (M64).

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Милица Драшковић

Број индекса 9/13

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Формулација и карактеризација орално-дисперзибилних фармацеутских облика са високим  
уделом лековитих супстанци: допринос механистичком разумевању система

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 26.2.2020. године

М. Драшковић

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милица Драшковић

Број индекса 9/13

Студијски програм модул Фармацеутска технологија

Формулација и карактеризација орално-дисперзибилних  
Наслов рада фармацеутских облика са високим уделом лековитих супстанци:  
допринос механистичком разумевању система

Ментор проф. др Јелена Паројчић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 26.2.2020. године

М. Драшковић

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Формулација и карактеризација орално-дисперзибилних фармацеутских облика са високим уделом лековитих супстанци: допринос механистичком разумевању система

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 26.2.2020. године

Н. Зрашковић

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.