

Arh.farm (315 - 332) 2004

LEKOVITI PREPARATI
LAKSATIVA I ANTIDIJAROIKA -
- FARMACEUTSKO TEHNOLOŠKI ASPEKT

ZORICA ĐURIC, MILICA JOVANOVIĆ, JELENA PAROJČIĆ,
SVETLANA IBRIĆ

*Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet Beograd,
Vojvode Stepe 450*

Kratak sadržaj

U radu su prikazani lekoviti preparati laksativa i antidijaroika i metode koje se koriste u proizvodnji. Objasnjen je značaj specijalnih tehnoloških postupaka kao što je liofilizacija u proizvodnji i stabilizaciji nekih proizvoda iz ove grupe. Najčešće primenjivani oblik ovih lekovitih supstanci su tablete. Za proizvodnju tableta koje će imati dobre fizičke karakteristike, zanemarljivo mala odstupanja u sadržaju leka, jednolikost doze kao i potrebnu bioraspoloživost, koristi se adekvatna kombinacija pomoćnih materija u formulaciji i pravilan izbor metode izrade. Dodatni zahtevi se postavljaju u slučaju proizvodnje tableta za žvakanje, kao što su tablete sa kalcijum polikarbofilom.

U radu su dati i osnovni principi validacije procesa proizvodnje tableta.

Ključne reči: laksativi, antidijaroici, sušenje smrzavanjem, validacija proizvodnje tableta.

Preparati laksativa

Uobičajena podela preparata laksativa je prema mehanizmu delovanja na: zapreminske, emolijentne, lubrikantne, soli, hiperosmotske i stimulantne. Analizom laksativnih preparata registrovanih na našem tržištu 2004 godine, uočava se veoma mali broj preparata iz ove grupe. Takođe nisu zastupljene sve vrste laksativnih preparata, a broj farmaceutskih oblika je mali. Registrovani su sledeći preparati i oblici:

Bisakodil (Dulcolax i Panlax) u obliku dražeja i supozitorija, kao stimulantni laksativ; **Makrogol 4000** (Fortrans, Ipsen) u obliku praška za pripremu oralnog tečnog preparata (hiperosmotski); **Natrijum laurilsulfoacetat** sa glicerolom, sorbitolom i natrijum citratom (Medilax) u formi klizme kao kombinovani laksans; **Natrijum pikosulfat**, u obliku dražeja, kao stimulantni laksans.

Kada je u pitanju izrada bisakodil dražeja i supozitorija, izrađuju se na konvencionalan način, bez većih problema, izuzev što treba voditi računa o tome da je bisakodil osetljiv na svetlost, što je i jedan od razloga da se formuliše u obliku dražeja, odnosno kao obložena tableta.

Dražeje predstavljaju tablete obložene šećernim omotačem. Proces dražiranja se izvodi u seriji bubnjeva sfernog, heksagonalnog ili kruškastog oblika, izrađenih obično od nerđajućeg čelika. Tablete, odnosno tabletna jezgra koja će se oblagati moraju imati određene fizičke karakteristike. Zbog trenja koje se javlja među tabletama tokom rotacije i udaranja o zidove bubnja, važno je da imaju određenu mehaničku otpornost. Tableta mora da ima zadovoljavajuću čvrstinu i nizak procenat habanja, a površina tablete treba da bude dovoljno zakrivljena (konveksna), da ne bi nastali problemi zaokruživanja ivice među zakrivljenim površinama.

Novije tehnike dražiranja obuhvataju upotrebu raspršivača rastvora za oblaganje (umesto klasičnog sipanja) i delimičnu automatizaciju radi jednolikosti obloženih proizvoda. Određen stepen automatizacije procesa samo donekle eliminiše lični faktor.

Supozitorije. Pri formulisanju supozitorija od značaja su fizikohemijske osobine lekovite supstance, osobine podloge, osobine pomoćnih materija, parametri procesa izrade, kao i mehanizam otpuštanja lekovite supstance iz supozitorija. Lekovita supstanca u slučaju bisakodil supozitorija je u čvrstom stanju i kao takva je suspendovana u odgovarajućoj podlozi. Ako je lekovita supstanca u čvrstom stanju vrlo je važan stepen usitnjenosti odnosno veličina čestica, kao i prisustvo kristala koji mogu dovesti do iritacije rektalne sluzokože.

Supozitorije kao dozirani lekoviti oblici treba da sadrže tačno naznačenu količinu lekovite supstance. Lekovita supstanca mora biti ravnomerno raspodeljena u svakoj supozitoriji. Da bi se izbegla mogućnost greške pri doziranju u proizvodnji supozitorija neophodno je voditi računa o baždarenoj vrednosti kalupa, uticaju sedimentacije i uticaju relativne gustine lekovite supstance i podloge.

Osim ovih uobičajenih oblika bisakodila, treba napomenuti da USP propisuje i druge oblike, kao što su Bisakodil tablete sa odloženim delovanjem i Bisakodil suspenzija za rektalnu primenu. Suspenzija za rektalnu primenu je pogodna jer je bisakodil supstanca praktično nerastvorna u vodi.

Praškovi za izradu rastvora i suspenzija za oralnu primenu mogu da sadrže pomoćne materije koje olakšavaju rastvaranje ili suspendovanje i koje sprečavaju lepljenje taloga u suspenziji za dno boce. Ovim preparatima se pre primene dodaje određena količina tečnosti za rastvaranje ili suspendovanje. Posle toga, treba da ispunjavaju zahteve za rastvore ili suspenzije za oralnu primenu. Natrijum pikosulfat je zbog svoje dobre rastvorljivosti u vodi pogodan za formulaciju praškova za izradu rastvora za oralnu primenu, pa se takvi preparati nalaze na svetskom tržištu. Kod nas je zastupljen samo u formi dražeja.

Rektalni rastvori i suspenzije (enemata, klizme) su tečni lekoviti preparati namenjeni za rektalnu aplikaciju uglavnom sa ciljem da se proizvede lokalni efekat.

To su dozirani (jednodozni) preparati koji sadrže jednu ili više rastvorenih ili dispergovanih lekovitih supstanci i to u vodi, glicerolu ili

makrogolu. Suspenzije smeju da imaju talog, ali pod uslovom da se on lako redisperguje, a suspenzija ostane stabilna dovoljno dugo da se može dozirati. Rektalni rastvori i suspenzije mogu da sadrže i pomoćne materije kao što su materije za doterivanje viskoziteta, pufere, solubilizatore i druge stabilizatore. Ove supstance ne smeju da ometaju delovanje leka niti da u koncentracijama u kojima su upotrebljene izazivaju lokalnu iritaciju. Rektalni rastvori ili suspenzije se izdaju u posudama čiji je volumen od 2.5 do 2000 ml, specijalno oblikovane za primenu u rektum, ili uz dodatak pogodnog aplikatora. U slučaju natrijum laurilsulfoacetata priprema se rastvor kome su dodati glicerol, sorbitol i natrijum citrat.

Registar lekova 2004 vodi još i preparat **laktuloze** (Lactulose MIP) koji se koristi u terapiji hiperamonijemije, ali i kao laksans i to u formi 65% **sirupa**. Ovaj blagi laksans je hiperosmotskog tipa. Laktuloza je lako rastvorna u vodi. Po Ph.Eur.III kao i po Ph.Jug.V tečna laktuloza je bistra, viskozna tečnost, bezbojna ili bledo žućkasto braonkasta koja se lako meša sa vodom. Farmakopeje navode da preparat može da predstavlja presićen rastvor i čak da sadrži sitne kristaliće koji iščezavaju pri zagrevanju. Ne sme da sadrži manje od 62 % laktuloze, a može da sadrži male količine drugih šećera, kao što su laktoza, epilaktoza, galaktoza ili fruktoza. Treba da se čuva u dobro zatvorenim sudovima na temperaturama između 2 i 30°C. Preparat se u smislu definicija savremenih farmakopeja svrstava u rastvore, ali se u registru označava kao sirup jer predstavlja koncentrovani rastvor šećera.

U registrovanim preparatima nema preparata zapreminskih laksansa kojima se danas uglavnom daje prednost. Važni predstavnici ove grupe koji se danas najčešće navode su prirodni (hidrofilni koloid iz biljke trputca-Psyllium), polusintetski (metilceluloza) i sintetski (kalcijum polikarbofil). Iako na našem tržištu postoji izvestan broj preparata ovog tipa, registrovanih kao pomoćna lekovita sredstva, njihova nekontrolisana upotreba u samomedikaciji može biti praćena izvesnim štetnim efektima.

Registrovani preparati metilceluloze u drugim zemljama obuhvataju kapsule, granule, prašak za oralnu upotrebu, rastvor za oralnu upotrebu i tablete.

Metilceluloza je higroskopan prašak koji u hladnoj vodi gradi koloidan rastvor. Rastvor metilceluloze je stabilan na sobnoj temperaturi, a po potrebi se može dodati i konzervans. Pri izradi čvrstih preparata treba da se vodi računa o tome da je metilceluloza koja se koristi kao zapreminski laksana, na primer metilceluloza 4000, supstanca veoma loše protočnosti, a doze uglavnom visoke. Loša protočnost utiče na proizvodnju praškova koji pojedinačno treba da budu tačno dozirani, kao i na tačnost punjenja kapsula .

Pored mešanja i kompresije praškova, protočna sposobnost praškova je od izuzetnog značaja u proizvodnji čvrstih farmaceutskih doziranih formi. Dobra protočnost omogućava ujednačeno punjenje iz većih kontejnera ili levkova za punjenje u mehanizme za punjenje koji su deo mašina za tabletiranje ili punjenje kapsula ili kesica, što omogućava ujednačeno pakovanje čestica i konstantan odnos zapremine prema masi, čime se održava ujednačena težina odnosno tačno doziranje.

Efikasnost kojom prašak protiče istovremeno zavisi i od dizajna postupka i osobina samih čestica. Pобољšanje protočnosti praška uključuje: promenu veličine i distribucije čestica po veličini, promenu oblika i teksture čestica, promenu površinskih sila, sušenje praškova i dodatak sredstava za poboljšanje protočnosti, odnosno sredstava za klizanje (talk, koloidni silicijum-dioksid); promena uslova procesa (upotreba vibrirajućih levkova za punjenje, forsirano punjenje). U slučaju metilceluloze problem loše protočnosti može da se pokuša da reši dodatkom sredstava za klizanje u odgovarajućoj koncentraciji, kao što je silicijum dioksid i promenom uslova procesa, odnosno forsiranim punjenjem u kesice ili kapsule. Kada su u pitanju kapsule, mogu se puniti granulama metilceluloze, umesto praškom jer je protočnost granula mnogo bolja.

Kada su u pitanju **tablete metilceluloze**, direktna kompresija uz dodatak mikrokristalne celuloze nije odgovarajuća zbog visokih doza , a vlažna granulacija takođe nije pogodna zbog adhezivne prirode supstance, pa je najpogodnija mogućnost izrada tableta metodom suve granulacije.

Suva granulacija kao metoda izrade tableta koristi se kada vlažna granulacija nije pogodna zbog osjetljivosti leka na vlagu, toplotu ili oboje, a direktno tabletiranje nije moguće zbog osobina i doze lekovite suptancije. U takvim slučajevima, suva granulacija je jedina raspoloživa metoda.

Postupak se sastoji u formiranju kompaktnog oblika kompresijom iz praškova, zatim mlevenjem u cilju dobijanja granulata, i ponovnom kompresijom tako dobijenog granulata u tablete. Primjenjuju se dva načina suve granulacije: najčešće se koristi *briketiranje* gde se prašak prvo komprimuje uz pomoć mašina kojima se postiže veliki pritisak, u velike tablete ili pločice, tzv. brikete, koje se zatim melju do granulata. Drugi način je prethodna kompresija praškova u trake pomoću uređaja kod kojih se pritisak prenosi *valjcima* (Chilzonator).

Kalcijum polikarbofil se izrađuje u formi granulata, tableta ili tableta za žvakanje. Kalcijum polikarbofil je kalcijumova so poliakrilne smole. Maksimalna dnevna doza je limitirana po propisima FDA i ograničena je na 1,8 mg kalcijuma u maksimalnoj dnevnoj dozi, što može da iznosi i do 12 tableta polikarbofila.

Kalcijum polikarbofil nije bioadhezivna supstanca za razliku od samog polikarbofila. Zbog toga što polikarbofil bubri već u ustima, kao laksans se koristi kalcijum polikarbofil. Propisuje ga američka farmakopeja, a komercijalni preparat kalcijum polikarbofila se sreće pod imenom Noveon CA-1 i CA-2, proizvođača Goodrich.

Glavna karakteristika kalcijum polikarbofila vezana za delovanje je sposobnost da u kiseloj sredini želuca oslobađa kalcijumove jone pri čemu nastaje sam polikarbofil koji ima sposobnost bubrenja i kojim se postiže efikasan tretman opstipacije. Ujedno je ova osobina bitna i sa farmaceutsko tehnološkog aspekta. Ako sam kalcijum polikarbofil ne vezuje vodu i ne bubri, onda se od njega može jednostavno izraditi oblik pogodan za peroralno uzimanje, na primer granulata, tablete, tablete za žvakanje ili čak vodena suspenzija kojoj je na pogodan način korigovan ukus.

Veoma često se kalcijum polikarbofil formuliše u obliku tableta za žvakanje. Aktivnost leka zavisi od veličine čestica pa se može očekivati bolje oslobađanje kalcijuma i formiranje polikarbofila ako je tableta pre

gutanja smrvljena u sitne deliće. Osim toga, kako su uobičajene doze kalcijum polikarbofila visoke, uglavnom su konvencionalne tablete nepogodne za gutanje zbog velike konačne mase, pa su tablete za žvakanje daleko pogodnije.

Tablete za žvakanje. Za izradu tableta za žvakanje koriste se neke od pomoćnih materija koje nalaze primenu i u proizvodnji ostalih vrsta tableta. *Sredstva za dopunjavanje* obuhvataju saharozu, laktozu. Sugartab, Di-Pac, glukozu, manitol, D-sorbitol i ksilitol. Glavni kriterijum za izbor određenog sredstva za dopunjavanje je sposobnost da maskira ili uspori ispoljavanje lošeg ukusa leka svojim sopstvenim slatkim ukusom. Relativna slatkoća saharoze se obično uzima da je ravna jedinici i koristi se kao standard za upoređivanje. Sve pobrojane materije za dopunjavanje u principu zahtevaju i dodatak lubrikansa za proces kompresije. Najčešće se kao lubrikansi dodaju magnezijum ili kalcijum-stearat, stearinska kiselina ili sterotex i to od 0,5 – 1,5%. Jedino ako je dopunjujuća materija manitol, treba dodati i do 3% lubrikansa.

Tablete za žvakanje izrađuju se klasičnim metodama vlažne granulacije ili direktnom kompresijom. Ono što je specifično za tablete za žvakanje je da se lek nepoželjnog ukusa pre granulacije i kompresije može tehnološki obrađivati. Prethodna obrada leka omogućava prevazilaženje lošeg ukusa leka, neprijatnog osećaja u ustima za vreme žvakanja ili posle gutanja, ili može imati za cilj postizanje bolje kompresibilnosti leka radi lakšeg tabletiranja. Da bi se postigla oba ova cilja ili samo jedan, koriste se sledeće tehnike: mikroenkapsulacija, adsorpcija, jonska izmena, sušenje raspršivanjem uz hlađenje, granulacija i oblaganje, primena aminokiselina i proteinskih hidrolizata, formiranje soli i derivata. Uz osnovne zahteve, važeće i za druge vrste tableta, kada su u pitanju tablete za žvakanje postavljaju se i neki dodatni, od kojih treba istaći prihvatljiv ukus. Obzirom da različiti lekovi poseduju svojstvene ukuse koji se sami po sebi ne mogu promeniti, oni se koriguju, a uspešnost korekcije se kontroliše odgovarajućim ispitivanjima.

Kalcijum polikarbofil ima karakterističan estarski miris i slabo kiseo ukus koji nije posebno neprijatan, pa ne zahteva posebnu obradu već samo dodatak pogodnih pomoćnih materija. Od pomoćnih materija kao sredstvo za dopunjavanje je naročito pogodan manitol zbog prijatnog ukusa, glatkoće u ustima i osećaja hlađenja zbog negativne toplote rastvaranja. Ujedno je i nehigroskopan pa zato ima prednost u kombinaciji sa kalcijum polikarbofilom koji je osetljiv na vlagu.

Na osnovu eksperimenata urađenih u Institutu za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i objavljenih u specijalističkom radu Koprivice S.(16), a koji su obuhvatili formulaciju i ispitivanje tableta za žvakanje sa kalcijum polikarbofilom, zaključeno je da se tablete zadovoljavajućih farmaceutsko tehnoloških karakteristika mogu uspešno izrađivati metodom vlažne granulacije.

Preparati antidijaroika

U registru lekova 2004 godine u okviru antidijaroika se navode:

Bifidobakterium bifidum (Liobif) u formi tableta i praška za oralnu upotrebu; **Loperamid hlorid** (Loperamid) u obliku tableta i kapi za oralnu upotrebu; **Nitrofurksazid** (Enterofyryl) u obliku kapsula i sirupa.

Bifidobacterium bifidum (ranije nazivan *Lactobacillus bifidus*) sadrži 10 biliona CFU po jednom gramu. Dobija se na podlozi. Kao medijum za rast obično se koristi biljni medijum ojačan prirodnim proteozama, peptonom, vitaminima, amino kiselinama, mineralima, enzimima, supstancama za promociju rasta i konstituentima. Završni proizvod je čist *Bifidobacterium bifidum*, obično u maltodekstrinskoj bazi i sa tragovima drugih saharida, hidrolizovanim proteinima kao konstituensom, i sa krioprotektantima. Poslednje dve decenije se pridaje sve veći značaj *Bifidobacterium bifidum*, kao i ostalim probioticima, i to ne samo kao antidijaroicima već im se pripisuju i druga važna moguća delovanja (1-14).

Stabilnost završnog proizvoda u obliku praška dobijenog liofilizacijom je dobra ukoliko se čuva zaštićeno od vlage, svetlosti i povišene temperature. Tokom transporta i čuvanja, važi princip, što je

niža temperatura, to je duži rok trajanja. Rok trajanja naveden od strane proizvođača preparata se garantuje pod uslovima čuvanja navedenim u uputstvu (u frižideru). Kratka izlaganja višim temperaturama često ne utiču na aktivnost preparata.

Najbolji način za dugoročno čuvanje bakterijskih kultura je proces liofilizacije (sušenje smrzavanjem) pod vakuumom. Rezultat liofilizacije umnogome zavisi od krioprotektanata, jedne ili više supstanci koje štite ćelijsku membranu od izlaganja niskoj temperaturi. Za suspenzije bakterijskih kultura kao krioprotektanti pre liofilizacije su korišćene mnoge supstance kao što su saharoza, laktoza, trehaloza, glicerol, natrijum glutamat, pepton, dekstran. U radu Tršić-Milovanović i koautora (17) ispitivana je efikasnost dva složena krioprotektanta u odnosu na preživljavanje *Bifidobacterium bifidum* i ustanovljeno je da je procenat preživljavanja u krioprotektantu koji je sadržavao glicerol 83,3.

Liofilizirani preparati su proizvodi dobijeni procesom liofilizacije, specifičnom tehnikom sušenja pri kojoj se materijal koji se suši ne podvrgava visokim temperaturama, a dobijeni proizvod ima neuporedivo veću hemijsku i mikrobiološku stabilnost i rok trajanja u odnosu na druge tehnike sušenja i lako se rekonstituiše u prvobitni oblik dodavanjem pogodnog rastvarača. Liofilizirani proizvod se priprema i puni u obliku rastvora, a tehnikom liofilizacije se dobija praškasti suvi proizvod. Liofilizacija stabilizuje formulaciju usporavajući kinetiku degradacionog procesa. Uklanjanjem rastvarača onemogućava se hemijska degradacija i rast mikroorganizama.

Proces se u osnovi odvija tako da se najpre formulacija zamrzne, a zatim rastvarač uklanja sublimacijom (primarno sušenje) i desorpcijom (sekundarno sušenje).

Prirodu formulacije određuju: vreme i temperatura potrebni da se dobije potpuno smrznuti matriks; vreme, temperatura police i pritisak u komori tokom primarnog sušenja; priroda kontejnera i dizajn i konstrukcija opreme za sušenje smrzavanjem. Formulacija se sastoji iz tri osnovne komponente-aktivne supstance, pomoćnih materija (ekscipijenasa) i sistema rastvarača.

Aktivna komponenta je u farmaceutskoj industriji definisana jačinom. Ekscipijensi imaju više funkcija. Oni prvenstveno obezbeđuju

stabilno tečno okruženje aktivnoj supstanci za bar neko, ograničeno vreme. Takođe mogu da deluju kao krioprotektanti aktivne supstance za vreme procesa smrzavanja. Ako formulacija sadrži mikroorganizme, formiranje leda može dovesti do destrukcije mikroorganizama rupturom membrane. Ekscipijensi kao što su saharoza, glukoza i dekstran se koriste kao krioprotektanti za žive organizme. Ekscipijens takođe može da služi kao sredstvo za povećanje mase, odnosno za dopunjavanje. Ako je koncentracija rastvorene čvrste supstance ispod 2 %, kolač koji nastaje može da ima slabu strukturu ili deo supstance odlazi iz kontejnera tokom sušenja zajedno sa rastvaračem. Dodatak sredstava za dopunjavanje kao što su manitol ili dekstran ojačava strukturu kolača. Većina rastvarača je čista voda, mada neke formulacije sadrže butil alkohol koji povećava rastvorljivost nekih komponenti. Iako se rastvarač otklanja tokom sušenja, njegov sastav i termalne osobine igraju važnu ulogu u osobinama kolača.

Pravilna formulacija lekovitog preparata omogućava stabilnost leka za vreme njegovog roka trajanja. Izborom pogodnog oblika, pomoćnih materija, farmaceutsko-tehnološke obrade, vrste pakovanja i načina čuvanja, i relativno nestabilna lekovita supstanca, kao što je *Bifidobacterium bifidum* može da ostane stabilna u prihvatljivom vremenskom periodu .

Na stranom tržištu nalaze se i drugi oblici i jačine preparata koji sadrže *Bifidobacterium bifidum*, a često se radi i o kombinovanim preparatima. Vrlo čest tip preparata su kapsule. Pojedini proizvođači proizvode gastrozistentni tip kapsula iz kojih se oslobađaju *Bifidobacterium bifidum* i druge vrste bifidobakterija zajedno sa uključenim određenim vrstama *Lactobacillus*-a tek u crevima, pri pH vrednosti od 7,5 što povoljno utiče na stabilnost primenjenih probiotika.

Loperamid hidrohlorid se koristi kao antidijaroik u formi kapi, tableta ili kapsula. Loperamid se takođe koristio u formi proleka, kao loperamid oksid koji se konvertovao u digestivnom traktu u loperamid (15). Loperamid kao supstanca je umereno rastvorna u vodi i treba je čuvati zaštićeno od svetlosti.

Za formulaciju tableta, pa i tableta antidijaroika, važe osnovni principi kao i za formulaciju svih drugih oblika (19).

Kada je lekovita supstanca hemijski stabilna, osnovna determinanta u formulaciji je njena doza. Za nisko dozirane lekovite supstance obično je metoda izbora direktna kompresija zbog malog broja operacija i ekonomičnosti. Na tržištu su dostupni direktno kompresibilni punioci koji imaju dovoljno veliki kapacitet razblaživanja da se većina nisko doziranih supstanci u smeši sa njima, bez obzira na njenu eventualno lošu kompresibilnost ili protočnost, može tabletirati direktno, bez granulacije. U slučaju loperamida je doza niska, pa postoji više mogućnosti načina izrade.

Osim metode izrade, važan je izbor svih pomoćnih materija, a naročito izbor lubrikansa i sredstava za raspadanje. Od lubrikansa i danas najveću primenu ima magnezijum-stearat. Pri formulaciji se pažljivo procenjuje potrebna koncentracija ovog lubrikansa u tableti koja treba da omogući lako izbacivanje gotove tablete iz matrice i da joj da određen sjaj, a da u isto vreme ne dovede do problema vezanih za kvašenje i raspadanje tablete kada ona stigne u digestivni trakt. Previsoka koncentracija magnezijum-stearata i predugo mešanje sa ostalim komponentama, može da dovede do toga da čestice praška ili granulata budu potpuno obložene hidrofobnim lubrikansom, pa se gotova tableta teško kvasi digestivnim tečnostima. Umesto magnezijum-stearata može da se koristi stearinska kiselina. Jednolikost doze u svakoj pojedinoj tableti se obezbeđuje dobrom protočnošću koju potpomažu sredstva za klizanje.

Pravilan izbor sredstva za raspadanje (dezintegraciju) omogućava da se tableta u kontaktu sa digestivnim tečnostima brzo raspadne na granule, a zatim na primarne čestice praška, ili već u prvom koraku na čestice praška ako je metoda izrade bila direktna kompresija. Danas je skrob kao klasičan dezintegrator potisnut novim, tzv. „super” dezintegratorima kojima se postiže isti efekat kao sa skrobom ali u mnogo manjoj količini. Takvi su natrijum-skrobglikolat (Explotab, Primojel) ili unakrsno vezana natrijum-karboksimetilceluloza (Ac-Di-Sol). Radi efikasnijeg delovanja, dezintegrator se obično dodaje i intragranularno i ekstragranularno pri primeni vlažne granulacije.

Ukoliko je lekovita supstanca nestabilna, pri formulaciji mora da se vodi računa i o toj činjenici. Na primer ako je supstanca osetljiva na

vlagu i/ili na povišenu temperaturu, kao u slučaju Bifidobakterium bifidum, mogućnosti za izradu su direktna kompresija ako je doza niska, i suva granulacija, odnosno briketiranje ako je doza visoka. Što se tiče izbora ostalih pomoćnih materija, važe isti kriterijumi kao i za stabilne lekovite supstance, osim što izabrani ekscipijensi ne smeju da imaju visok sadržaj vlage ni da budu higroskopni. Nestabilna lekovita supstanca se u tabletama može da zaštiti i oblaganjem, naročito ako je problem higroskopnost ili osetljivost na svetlost.

Takođe je bitan i način pakovanja kada su u pitanju nestabilne lekovite supstance. Tako je Liobif prašak doziran i pakovan u ampule koje ga štite od negativnog uticaja vlage i svetlosti tokom čuvanja u frižideru. Tablete su u višedoznom primarnom pakovanju od plastike i takođe se čuvaju u frižideru.

Antidijaroici u obliku kapsula su u većem broju registrovani u drugim zemljama. Formulacija tvrdih želatinskih kapsula se u osnovi izvodi na identičan način kao i tableta, u odnosu na izbor pomoćnih materija, izuzev u poslednjem stadijumu kada se umesto komprimovanja masa puni u kapsule. Formulacije kapsula su jednostavnije od tabletnih jer su i sile kompresije niže. Obzirom na niske doze antidijaroika prilagođava se i veličina kapsula i koriste uobičajene pomoćne materije.

Za formulaciju tečnih oralnih oblika, antidijaroika u obliku kapi, važna je doza i rastvorljivost lekovite supstance u rastvaraču, kao i ukus. Kao rastvarači se koriste voda, etanol, glicerol, propilen glikol i niži članovi reda polietilenglikola.

Validacija procesa proizvodnje tableta

Većina preparata laksativa i antidijaroika je u formi tableta. U cilju obezbeđenja kvaliteta tableta, kao i drugih lekovitih preparata, postavlja se zahtev za validaciju procesa. Validacijom se obezbeđuje visok stepen sigurnosti da će svaka jedinica iz proizvedene serije ili uzastopno proizvedenih serija biti u skladu sa propisanom specifikacijom i odobrena. Istovremeno se obezbeđuje visok stepen kvaliteta proizvoda, smanjuje prerada, dorada, ponovno uzorkovanje i škart u proizvodnji, redukuje se testiranje i smanjuju ukupni troškovi, povećava se produktivnost i smanjuju reklamacije. Validacija procesa proizvodnje tableta je deo ukupne validacije sistema.

Validacija procesa proizvodnje počinje identifikacijom kritičnih procesnih parametara, na osnovu kojih se pristupa dizajniranju protokola validacije, kojim će se dati parametri istražiti. Kritične procesne parametre treba definisati tokom sastavljanja formulacije, u fazi razvoja proizvoda i izrade scale-up studije. U slučaju tableta za oralnu upotrebu proizvedenih granuliranjem i komprimovanjem, kritični parametri mogu obuhvatiti:

- distribuciju veličine čestice lekovite supstance
- vreme mešanja praška
- vreme i brzina granuliranja
- količina tečnosti za granuliranje/koncentracija vezivnog sredstva
- vreme sušenja/finalni sadržaj vlage
- distribucija veličine čestica granulata (granulometrijski sastav)
- sadržaj leka u granulatu i homogenost
- vreme mešanja u eksternoj fazi
- čvrstina tableta u odnosu na sadržaj vode, friabilnost, raspadljivost i brzinu rastvaranja
- nivo lubrikacije u odnosu na čvrstinu tablete, raspadljivost, brzinu rastvaranja i silu izbacivanja tableta iz matrice
- kontrola težine i debljine tablete
- ujednačenost sadržaja lekovite supstance u tableti.

U slučaju da se tableta dalje podvrgava filmovanju, potrebna je evaluacija dodatnih parametara, na primer:

- brzina raspršivanja rastvora za oblaganje
- temperatura ulaznog i izlaznog vazduha
- težina obloge polimera u odnosu na izgled tablete, friabilnost, raspadljivost i brzinu rastvaranja.

Sledeća faza procesne validacije podrazumeva proizvodnju serija proizvoda, uz kontrolisanje kritičnih parametara identifikovanih tokom prethodne faze i uz sveobuhvatno testiranje usaglašenosti sa

specifikacijama, tokom celokupnog procesa. Validacija procesa proizvodnje je praktično završna faza transfera proizvoda, poslednja pre predaje proizvoda u rutinsku proizvodnju.

Proizvodnja tableta je kompleksna i višefazna te je i validacija procesa proizvodnje ovih oblika takođe složena. Najčešće proizvodne faze u procesu proizvodnje tableta su: mešanje, granulacija, sušenje, komprimovanje, oblaganje i pakovanje.

Procesne varijable (promenljive) za svaku fazu moraju biti dobro razmotrene i validacioni eksperiment mora biti osmišljen tako da pokaže da varijacije koje se očekuju u rutinskoj proizvodnji neće uticati na kvalitet proizvoda.

Mešanje, Granulacija, Sušenje. Ove proizvodne faze se mogu posmatrati kao fundamentalne u proizvodnji čvrstih lekovitih preparata i zbog toga ih je neophodno posebno istaći u validaciji procesa. Kao rezultat sprovođenja ovih farmaceutskih operacija, tj. proizvodnih faza, potrebno je da se dobije granulati koji će imati uniformne granule, dobro protočne i kompresibilne kako bi se sledeća proizvodna faza mogla sprovesti a to je tabletiranje ili punjenje u kapsule. Takođe granule moraju biti takve da kada se komprimuju u tabletu obezbeđuju adekvatnu brzinu rastvaranja aktivne komponente (leka). Postoji nekoliko ključnih osobina koje je potrebno kontrolisati:

- homogenost i distribucija sastojaka (aktivne komponente)
- distribucija veličine čestica – ova osobina može imati ključnu ulogu u brzini rastvaranja aktivne supstancije, specijalno kod vlažne granulacije.
- vlaga ili sadržaj rastvarača.

Validacioni eksperiment mora prvo dati odgovor na pitanje koji procesni parametri utiču na ove navedene osobine granulata i kako. Procesni parametri koji utiču na ove ključne osobine su najčešće: vreme mešanja i / ili sušenja, brzina mešanja i parametri granulacije. Parametri granulacije direktno zavise od vrste opreme koja se koristi za granulaciju.

U najvećem broju slučajeva eksperiment se bazira na uzimanju uzoraka proizvoda u ključnim fazama i sa pažljivo izabranih lokacija. Postoje različiti faktori pri izboru načina uzorkovanja: vreme, mesto, lokacija uzimanja uzoraka, veličina uzorka.

Na izbor prihvatljivih kriterijuma utiču i drugi faktori. Vrednost za prosečni sadržaj i uniformnost sadržaja se svakako moraju dovesti u vezu sa homogenošću granula i varijacijom mase tableta / kapsula. Kada se pažljivo uzme uzorak moraju se definisati i in - procesni parametri koji će se kontrolisati te se za njih pažljivo odaberu prihvatljivi kriterijumi. U fazi mešanja, granulacije i sušenja najčešće se in - procesno mere sledeći parametri: distribucija ingredijenata, veličina čestica i sadržaj vlage.

U fazi *komprimovanja* potrebno je proceniti koliko često uzorkovati, koliko uzoraka uzeti, koje testove predvideti i raditi, koji su limiti tj. dozvoljena odstupanja i koje procesne varijable razmotriti.

Kod proizvodne faze *oblaganja* ukoliko se nanose film obloge automatski postoji mnogo parametara koji mogu varirati i koji mogu imati sinergistički efekat: protok, tj. količina vazduha za atomiziranje, temperatura ulaznog vazduha, količina ulaznog vazduha, brzina rotiranja bubnja za oblaganje, viskozitet suspenzije za oblaganje i veličina otvora na dizni. Za oblaganje filmom najčešće se kao atributi kvaliteta u in – procesu ispituju: masa tableta – preko mase se najčešće indirektno određuje debljina filma, i dezintegracija i brzina rastvaranja leka iz obložene tablete.

Kada je funkcija filma ne samo da zaštiti proizvod ili maskira ukus nego i da obezbedi enterosolventnost tada je osnovni parametar koji se prati brzina rastvaranja leka.

Validacija *pakovanja* kao proizvodne faze je u najvećoj meri uslovljena dizajnom opreme. Ključnu ulogu imaju senzori koji mogu detektovati kritične tačke: nedostatak tablete u blisteru (bočici ili nekoj drugoj kontaktnoj ambalaži), nedostatak uputstva ili blistera u osnovnoj kutiji, čitač koda kao provera vrste upotrebljenog materijala i sl.

Većina ovih provera se radi u okviru operacione kvalifikacije .

Nakon što se na minimalno tri proizvodne šarže svaka od proizvodnih faza izvalidira, tj. sprovede na definisan način i uz kontrolu definisanih parametara sa definisanim, validiranim testovima, priprema se izveštaj o izvršenoj validaciji procesa, nakon čega je proizvod spreman da pređe u tzv. rutinsku proizvodnju.

Značaj In – procesne kontrole u validaciji procesa

U toku proizvodnog procesa kao potvrda dobro sprovedenih proizvodnih koraka testiraju se međuproizvodi. Od izuzetnog značaja je pravilno definisati: koji međuproizvodi će se ispitivati, šta će se ispitivati, kojim metodama će se ispitivati i koji su prihvatljivi limiti (granične vrednosti) za svaki pojedinačni test. Takođe je od izuzetnog značaja da se pri ovom izboru vodi računa o tome da in – procesna kontrola bude locirana tako da se u sledećem proizvodnom koraku eventualno uočeni propust može korigovati. U validaciji procesa proizvodnje tableta kao in – procesni parametri u toku validacije procesa se kontrolišu različiti parametri, zavisno od faze izrade.

- Testiranje u fazi izrade granulata: uniformnost sadržaja u smeši aktivne i pomoćnih komponenti, završna tačka granulacije, vlaga granulata, nasipna gustina (bulk density), tapkana gustina (tape density), analiza veličine čestica i protočnost granulata.
- Testiranje u fazi tabletiranja: prosečna masa tableta, variranje od prosečne mase, čvrstina tableta, dimenzije – visina i prečnik, habanje (friabilitet) i raspadljivost (dezintegracija).
- Ukoliko se radi o obloženim tabletama (dražeje ili film tablete) onda se u fazi oblaganja, mogu kontrolisati: prosečna masa, variranje od prosečne mase i raspadljivost

U proizvodnim procesima koji su validirani kao kontrola međuproizvoda ili in – procesna kontrola (IPC) koristi se smanjeni broj testova i analiza i to najčešće sledeći testovi:

za fazu granulacije - završna tačka granulacije, vlaga granulata i nasipna gustina (bulk density), a u fazi tabletiranja ispituju se prosečna masa, variranje prosečne mase, čvrstina, habanje i raspadljivost. In procesni testovi su identični testovi kao i testovi koji se sprovode u toku validacije, ali se ovde ušteda vremena i novca postiže različitim vremenskim intervalima u kojima se vrše ova ispitivanja u odnosu na validacione šarže, tj. manjom frekvencijom sprovođenja ovih testova.

Proces validacije novog proizvoda mora da uključi i ispitivanje tri validirane šarže na stabilnost, prema protokolu za ispitivanje stabilnosti

koji obuhvata način ispitivanja, uslove ispitivanja, način uzorkovanja i interval uzorkovanja (18).

PREPARATIONS OF LAXATIVES AND ANTIDIARRHOEALS – PHARMACEUTICALLY – TECHNOLOGICAL ASPECT

ZORICA ĐURIĆ, MILICA JOVANOVIĆ, JELENA PAROJČIĆ AND
SVETLANA IBRIĆ

*Institute of pharmaceutical technology and cosmetology, Faculty of Pharmacy, 11000 Belgrade,
Vojvode Stepe 450*

Summary

In this report preparations of laxatives and antidiarrhoeals and the technological procedures used in production, have been reviewed. The importance of special technological procedure as freeze drying in the production and stabilisation has been explained.

The most frequent dosage forms for these drugs are tablets. Good physical characteristics of tablets, insignificant variation of drug content, uniformity of dosage as required bioavailability are to be provided by using adequate combination of excipients in the formulation and by proper selection of production method and order of technological operations. Additional requirements are to be achieved in the production of chewable tablets, frequently used as a dosage form for laxatives as calcium polycarbophil.

Basic concept of tablet production validation is included in this report.

Key words: laxatives, antidiarrhoeals, freeze drying, tablet production validation.

Literatura

1. De Simone C, Vesely R, Bianchi SB, et al. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. *Int J Immunother* 1993;9:23–8.
2. Veldman A. Probiotics. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 1992;117:345–8.
3. Rasic JL. The role of dairy foods containing bifido and acidophilus bacteria in nutrition and health. *N Eur Dairy J* 1983;4:80–8.
4. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 2000;54:263–7.
5. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, et al. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Sci* 1995;78:1597–606.
6. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992;116:353–7.
7. Reid G, Millsap K, Bruce AW. Implantation of *Lactobacillus casei* var *rhamnosus* into vagina. *Lancet* 1994;344:1229.
8. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. *JAMA* 1996;275:870–6.
9. Scarpignato C, Rampal P. Prevention and treatment of traveler's diarrhea: a clinical pharmacological approach. *Chemotherapy* 1995;41:48–81.
10. Bengmark S. Econutrition and health maintenance: A new concept to prevent inflammation, ulceration and sepsis. *Clin Nutr* 1996;15:1–10.
11. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1 Suppl):S5–7 [review].
12. Golledge CL, Riley TV. „Natural” therapy for infectious diseases. *Med J Aust* 1996;164:94–5 [review].
13. Loizeau E. Can antibiotic-associated diarrhea be prevented? *Ann Gastroenterol Hepatol* 1993;29:15–8.
14. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using probiotics. *Br J Nutr* 1998;80(Suppl 2):S209–S12.
15. Van Otryve M, Toussaint J., Loperamide oxide in the treatment of Crohn's disease, *J Int Med res* 1995;23:335-41.
16. Koprivica S. Laksantna lekovita sredstva, Specijalistički rad iz farmaceutske tehnologije, Beograd, 1998 .
17. Tršić Milovanović N. et al. The Influence of a cryoprotective medium containing glycerol on the lyophilization of lactic acid bacteria, *J Serb Soc Chem* 2001, 435-441
18. Stupar B, Validacija procesa proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika, Specijalistički rad iz farmaceutske tehnologije, Beograd 2001.
19. Jovanović M. „Tablete”, Farmaceutski fakultet Beograd, 1990.