

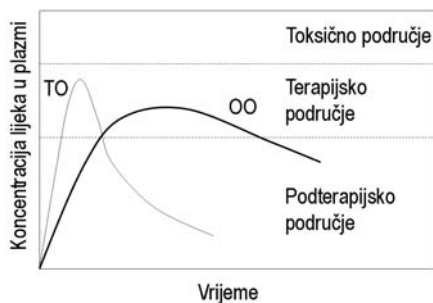
Uređuje: Gordana BARIĆ



# Mehanizmi stvaranja polimernoga *matriksa* u tabletama s produljenim oslobađanjem lijekovite tvari\*

Priredili: Aleksandra DUMIČIĆ\*\*, M. Zahir I. KHAN\*\*\*, Ian G. Tucker\*\*\*

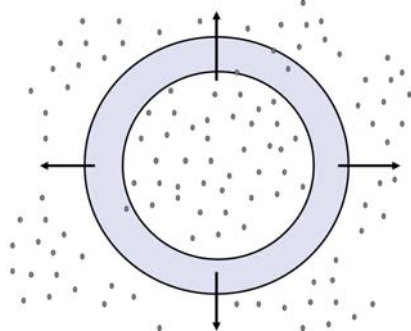
S obzirom na fizičko stanje, lijekovi se dijele u tri osnovne skupine: tekuće, polučvrste i čvrste. U čvrstom stanju lijekovi mogu biti: tablete, kapsule i suhi sirupi. Najčešće se rabe tablete i kapsule koje se, s obzirom na kinetiku oslobađanja, dijele na one s trenutnim i s modificiranim oslobađanjem lijekovite tvari. Dok trenutno oslobađanje lijekovite tvari podrazumijeva oslobađanje cijele doze u vremenu kraćem od jednog sata, modificirano oslobađanje znači odgodu oslobađanja doze, primjerice samo dok tableta ne prođe kroz želudac, ili se oslobađanje lijeka može produljiti i desetak sati. Kako se samo lijek oslobođen iz lijekovitog sustava apsorbira u krv, produljeno vrijeme oslobađanja omogućuje produljeno zadržavanje lijeka u krvi unutar terapijskih koncentracija (slika 1), a time je omogućeno i doziranje jedanput ili dvaput na dan.



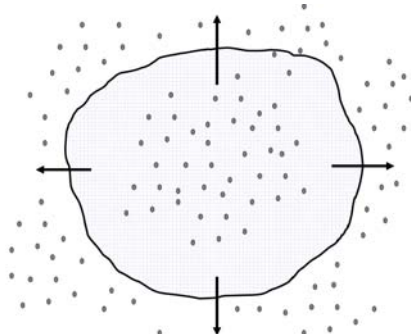
SLIKA 1. Usporedba koncentracija lijeka u plazmi nakon primjene tableta s trenutnim te produljenim oslobađanjem (TO = trenutno oslobađanje, OO = odgodeno oslobađanje)

Kinetika oslobađanja lijekovite tvari definirana je sastavom lijeka. Naime, svaki oblik lijeka, uz lijekovitu tvar, sadržava i niz pomoćnih tvari koje utječu na njegova fizička svojstva, a time i na kinetiku oslobađanja lijekovite tvari. Načini na koje se postiže učinak produljenoga oslobađanja su različiti, ovisno o samom sustavu. Tako membranski sustavi sadržavaju ovojnicu

(film) koja kontrolira oslobađanje lijeka (slika 2), dok *matriksni* sustavi sadržavaju dispergiranu lijekovitu tvar u *matriksu* (slika 3). Svojstva ovojnice i svojstva *matriksa* utječu na kinetiku oslobađanja lijeka.



SLIKA 2. Shematski prikaz membranskoga sustava

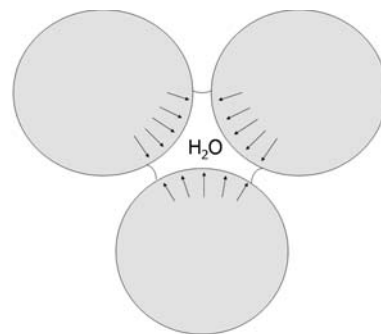


SLIKA 3. Shematski prikaz *matriksnoga* sustava

Tvari za stvaranje *matriksa* mogu se svrstati u skupinu lipida koji svojim hidrofobnim svojstvima kontroliraju oslobađanje lijeka te u vrlo široku skupinu polimera gdje se mehanizam kontrole oslobađanja postiže netopljivošću polimera u vodi [npr. poli(metakrilati)] ili sposobnošću bubrenja u kontaktu s vodom (npr. derivati celuloze). Time dolazi i do produljenja oslobađanja lijeka iz tablete. Iz proizvodnih se razloga polimeri upotrebljavaju češće nego lipidi.

Kako se isti polimeri upotrebljavaju za stvaranje membrana (ovojnica) u membranskim sustavima i za *matrikse* u *matriksnim* susta-

vima, dugo se vjerovalo da je mehanizam stvaranje *matriksa* istovjetan mehanizmu stvaranja filma. Detaljnije, danas se u farmaceutskoj industriji najčešće rabe polimeri u obliku vodenih otopina ili suspenzija. Ako se primjenjuju otopine, tada isparavanjem vode dolazi do povezivanja molekula polimera u strukturu ujednačenih svojstava. Ako se polimeri primjenjuju u obliku vodenih suspenzija, tada isparavanjem vode dolazi do stvaranja kapilarnih sila koje deformiraju polimerne čestice dovodeći do njihova uspješnijeg (mekše čestice) ili slabijeg (tvrđe čestice) povezivanja, odnosno koalescencije (slika 4).



SLIKA 4. Shematski prikaz koalescencije polimernih čestica iz vodenih suspenzija

Razumljivo je da je poželjno da polimerne čestice budu mekše jer su podložnije većoj deformaciji uz utjecaj kapilarnoga tlaka, odnosno bolje se raspodjeljuju po tableti, a time stvaraju i ovojnice sa sposobnošću zadržavanja željenih svojstava tijekom duljeg vremena. Stoga se, radi omekšavanja polimera pri standardnim proizvodnim uvjetima, u sastavu upotrebljavaju sredstva za omekšavanje (plastifikatori). Plastifikatori su kapljevine niska staklišta ( $T_g$ ) koje u smjesama s polimerima snižavaju staklišta polimera. Drugim riječima, pri standardnim procesnim uvjetima polimer je mekan i stvara postojanu, robusnu ovojnicu, omogućujući oslobađanje lijeka tijekom duljeg vremena.

\* U tekstu je korištena službena terminologija farmaceutske struke.

\*\* PLIVA-Istraživanje i razvoj d.o.o., Zagreb, \*\*\* School of Pharmacy, University of Otago, Dunedin, Novi Zeland

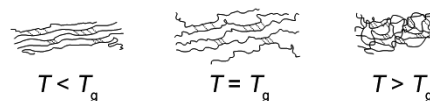
Unatoč vjerovanju da je mehanizam nastajanja *matriksa* istovjetan mehanizmu nastajanja ovojnice, istraživanja su pokazala da to nije točno i da se opisani mehanizam nastajanja ovojnice ne može ekstrapolirati na *matriksne* sustave. Naime, tablete s produljenim oslobađanjem koje su sadržavale kao ljekovitu supstanciju diklofenak natrij uklopljen u poli(metakrilatni) *matriks* [poli(etilakrilat):metil-metakrilat, u omjeru 2:1], pokazale su različit profil oslobađanja lijeka ovisno o tome jesu li analize obavljene u pH1.2 te pH6.8 ili samo u pH6.8. Radi boljeg razumijevanja, treba spomenuti da ispitivanje oslobađanja lijeka iz ovog tipa tableta podrazumijeva upotrebu medija koji po svom sastavu nastoje biti što bliže uvjetima u probavnom traktu. Radi jednostavnosti analiza, najčešće je riječ o podešavanju pH-medija, pa tako kloridna kiselina pH1.2 simulira uvjete u želucu, dok više pH-vrijednosti odgovaraju uvjetima u nižim dijelovima probavnoga sustava, odnosno u crijevima.

Prema tome, ako bi navedene tablete dulje vrijeme ostale u želucu, lijek bi se oslobodio sporije. Odnosno, ako bi vrijeme prolaska kroz želudac bilo kratko, lijek bi se oslobodio brzo, a tada bi količina lijeka koja se kroz stijenke probavnoga sustava apsorbira u krv bila veća od planirane. Odnosno, tada bi koncentracija lijeka u krvi iz terapijskoga prešla u toksično područje. Drugim riječima,

Čestična razina: **deformacija** pod utjecajem sile



Molekularna razina: **interdifuzija** polimernih lanaca



SLIKA 5. Shematski prikaz formiranja polimernoga *matriksa*

rezultati istraživanja upućivali su da je prilikom analiza dolazilo do nepoželjnih i nepredvidljivih promjena u polimernome *matriksu*. Dakle, rezultati su upućivali na nepotpuno stvaranje *matriksa* tijekom proizvodnje pa su i takve tablete bile podložne promjenama uz promjene uvjeta u okolini. To znači da se mehanizam stvaranja polimernoga *matriksa* ne može poistovjetiti s mehanizmom stvaranja ovojnice.

Dodatna ispitivanja pokazala su da upravo djelovanje sile pri tabletiranju smjese u tablete dovodi do deformacije polimernih čestica, dovodeći ih u blizak dodir. To omogućuje interdifuziju polimernih lanaca, odnosno povezivanje u *matriksnu* strukturu (slika 5). Ako je temperatura pri kojoj djeluje sila iznad staklišta polimera, čestice su mekane i podložne deformaciji, rezultirajući stabilnim, robusnim *matriksom*. U suprotnom, ako je temperatura pri kojoj djeluje sila ispod staklišta polimera, čestice su krute,

stvarajući *matriks* podložan promjenama ako se promijene uvjeti skladištenja lijeka, odnosno uvjeti u probavnom sustavu nakon uzimanja tablete.

Drugim riječima, nepotpuno stvoren *matriks* može dovesti do prenaplog oslobađanja ljekovite tvari, odnosno nakon uzimanja takve tablete rezultirati nuspojavama koje mogu ugroziti pacijentov život. Takve neželjene situacije moguće je spriječiti upravo razumijevanjem mehanizama i uvjeta koji dovode do povezivanja polimernih čestica u stabilne strukture čija su svojstva neovisna o uvjetima skladištenja ili o uvjetima u probavnom sustavu. Na taj je način omogućena i sigurna i djelotvorna terapijska uporaba ovih sustava.

KORIŠTENA LITERATURA

Dumičić, A.: *Mechanisms of polymer matrix formation in sustained release tablets*, Doktorska disertacija, University of Otago, Dunedin, Novi Zeland, 2004.

Poslovanje i marketing

Priredile: Gordana BARIĆ i Maja RUJNIĆ-SOKELE

Rotacijsko kalupljenje u Europi

Rotacijskim se kalupljenjem preradi najmanje širokoprimjenjivih plastomera, samo 1%. U Europi tim postupkom plastomere prerađuje više od 300 tvrtki. Najveći broj europskih prerađivača plastike rotacijskim kalupljenjem nalazi se u Velikoj Britaniji i Irskoj. Dva su razloga tomu. Povijest ovoga postupka vezana je za Veliku Britaniju, a ondje je i najjača potražnja za pojedinim proizvodima načinjenim rotacijskim kalupljenjem, kao što su npr. veliki spremnici za loživo ulje.

Poboljšanjem ovoga postupka pojačala se i njegova zanimljivost, posebice u skandinavskim zemljama, kada je potrebno načiniti male serije proizvoda velikih izmjera kao što su to čamci, plutače i splavi koji se izrađuju od polietilena koji proizvodi upravo skandinavska tvrtka *Borealis*. Bilježi se i znatan porast preradbe rotacijskim kalupljenjem u srednjoeuropskim zemljama, a nekoliko je velikih tvrtki svoje pogone izgradilo u Poljskoj. Time se zadovoljavaju potrebe lokalnoga, ali i širega europskog tržišta te proizvodi uz niže troškove rada.

Prema izvještaju savjetodavne tvrtke *Applied Market Information Ltd.*, rotacijskim se kalupljenjem bave uglavnom male tvrtke, a od njih 315 u Europi, samo ih je nešto više od 200 u privatnom vlasništvu. Posljednjih je godina došlo do konsolidacije ovoga područja preradbe polimera koja je iznjedrila vodeću tvrtku nastalu nakon povezivanja pojedinih manjih tvrtki pod vodstvom islandskoga investicijskog fonda *Atorka*. Danas ta grupacija ima 13 pogona u Francuskoj, Njemačkoj, Nizozemskoj, Španjolskoj, Norveškoj, Danskoj, Poljskoj i na Islandu. Na drugom je mjestu britanska tvrtka *Kingspan PLC*, koja ima pet pogona u Velikoj Britaniji, Irskoj i Poljskoj. Slijede tvrtke *Albert Hohlkörper*, *Elkamet*, *Allibert*, *Simop*, *Rototech* i *Wavin*.

Slika 6 prikazuje udio pojedinih zemalja i regija Europske unije u ukupno rotacijskim kalupljenjem prerađenim plastomerima u 2006.

AMI Press Release, 3/2007.

Hoće li i 2007. biti uspješna?

Cijene nafte smirile su se na oko 60 USD po barelu u prva dva mjeseca ove godine. Ipak, cijene polimernih materijala i dalje će biti visoke zbog daljnega rasta cijena energije te zbog nekoliko uočenih svjetskih plastičarskih trendova.



SLIKA 6. Udio pojedinih zemalja i regija Europske unije u rotacijskom kalupljenju u 2006.

Rast kineske privrede doveo je do rasta potražnje za polimernim materijalima, osobito plastomerima, od gotovo 10%, a više od 30% ukupne kineske potrošnje se uvozi. Porasla je potražnja za polietilenom, za koju se očekuje da će rasti do 2015., prije svega u azijskim zemljama. Odgovor na rast potražnje za PE-LD-om je gradnja novih kapaciteta te bolja iskoristivost postojećih. U 2007. se očekuje rast cijena etilena, a samim time i rast cijena polietilena.

Svjetska potražnja za polipropilenom dosegnula je u 2005. razinu od oko 65 milijuna tona, potražnja za njime nije se smanjivala ni u 2006. godini, a u 2007. se očekuje porast potražnje za PP-om za oko 6%. Iskorištenost kapaciteta za proizvodnju PP-a do-