Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

# RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

**Rezaković, Džemal**

**1991**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

## Odjeljenje medicinskih nauka
## Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

# UTICAJ FARMACEUTSKOG OBLIKA NA KVALITET TERAPIJE

SABIRA HADŽOVIĆ, JELA MILIĆ-AŠKRABIĆ, AIDA MEHMEDAGIĆ, LJILJANA SAVKOVIĆ
*Katedra za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutskog fakulteta, Sarajevo*

UDC 615.01

**Apstrakt.** U radu je dat prikaz nekih biofarmaceutskih faktora vezanih za vrstu farmaceutskog oblika lijeka za peroralnu primjenu koji mogu uticati na brzinu i količinu resorpcije, a time i na brzinu nastupanja, intenzitet i dužinu trajanja farmakodinamskog efekta.

Ključne riječi: vrsta farmaceutskog oblika, biofarmaceutski faktori, resorpcija, biološka raspoloživost.

## UVOD

Racionalna farmakoterapija podrazumijeva primjenu optimalnog lijeka u adekvatnoj dozi kroz dovoljno dug vremenski period.

Uslovi za postizanje optimalne terapije su višestruki, a među najznačajnijim svrstavaju se oni vezani za bolesnika, za samu bolest, za lijek i za ljekara (1).

Za postizanje optimalnog farmakološkog efekta neophodno je odabrati adekvatan put davanja lijeka, odgovarajući farmceutski oblik i režim doziranja.

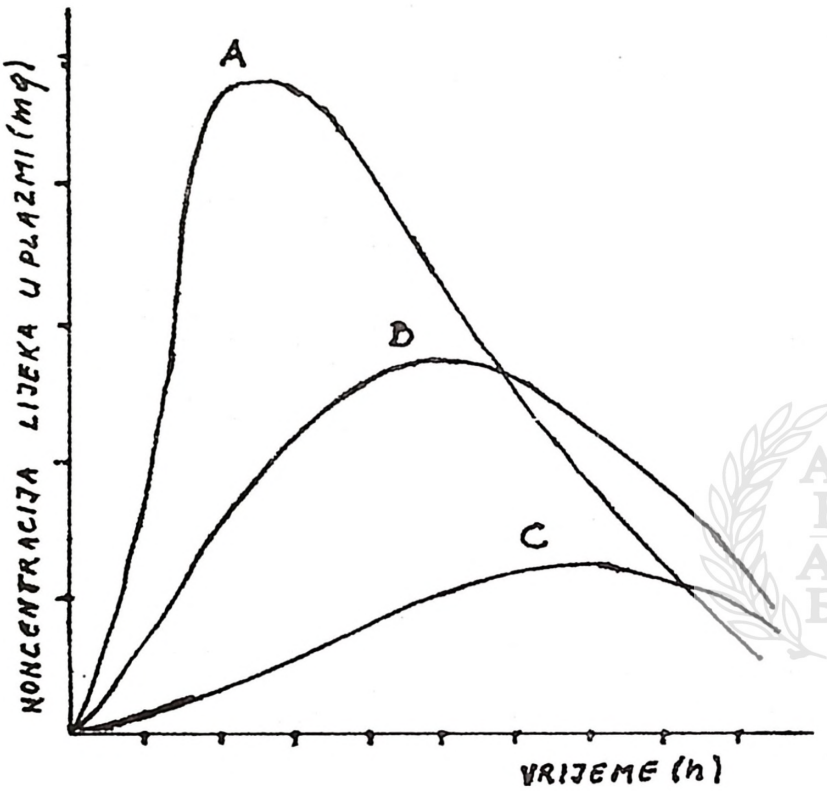
Poznavanje osnovnih svojstava lijeka (djelatne komponente) u pogledu terapeutske djelatvornosti, neželjenih djelovanja i farmaceutskog oblika lijeka, adekvatne doze i optimalnog trajanja liječenja veoma je značajno za efikasnost terapije.

Terapijski efekat lijeka ne zavisi isključivo od farmakološke aktivnosti, aktivne komponente njene čistoće ili tačnosti doziranja nego i od samog ljekovitog oblika, odnosno formulacije.

Lijek primljen u raznim farmaceutsko-tehnološkim oblicima ili različitim putevima davanja resorbovaće se u različitim količinama i različitim brzinama, što ima za posljedicu razlike u brzini nastupanja, intenzitetu i dužini trajanja farmakodinamskog ili klinčkog efekta. Za ilustraciju može poslužiti prikaz na slici 1.

Uzrok tome može biti jedan ili više od slijedećih faktora:

— fizičko-hemijska svojstva ljekovite supstance;
— upotrebljene pomoćne materije;
— tehnološki postupak;
— vrsta farmaceutskog preparata;
— način čuvanja, odnosno stabilnost.



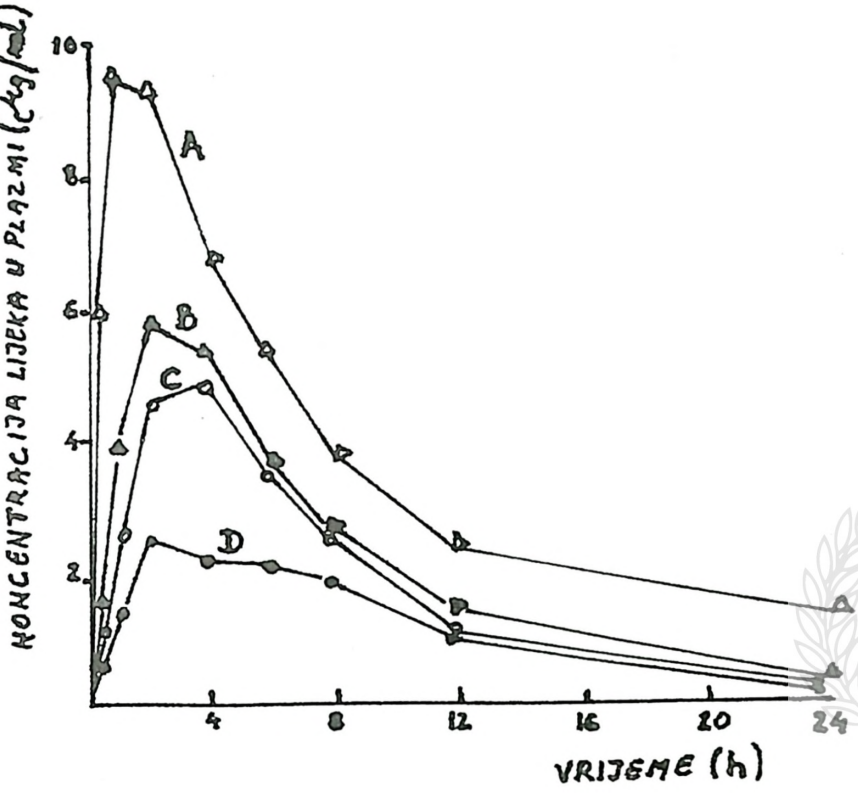

Slika 1. Promjena koncentracije istog lijeka prema vremenu, primjenjenog u istoj dozi u tri različita farmaceutska oblika
A — rastvor (p. o.), B — tableta, C — draže ja

Razlike u terapeutskom efektu odnosno djelotvornosti lijekova javljaju se i kod istovrsnih lijekova, tj. kod paralela s istom aktivnom supstancom u istom obliku (2). Kao ilustracija može poslužiti prikaz na slici 2.

Razlike se mogu pripisati biofarmaceutskim faktorima lijekova i biološkim faktorima bolesnika koji lijek primaju.

Ova saznanja promijenila su svrhu farmaceutskog oblikovanja lijekova tako da ono nije više prilagođeno samo načinu uzimanja i estetskom izgledu već brzini nastajanja, jačini i dužini trajanja farmakološkog djelovanja. Ova saznanja su pokazala da hemijsko standardizovanje lijekova nije više dovoljno za kontrolu kvaliteta lijeka, već je

potrebno lijek podvrgnuti biološkoj standardizaciji, odnosno biofarmaceutskim ispitivanjima, od kojih je za proizvođača najvažnije određivanje biološke raspoloživosti.




Slika 2. Promjena koncentracije istog lijeka (kloramfenikol) prema vremenu, primijenjenog u istoj dozi u istom farmaceutskom obliku (kapsule) od različitih proizvođača (A, B, C, D)

Biološka raspoloživost je isto tako važna za djelovanje lijeka kao i njegova farmakološka aktivnost, jer tek oboje su pretpostavka za puni terapeutski uspjeh.

Za procjenu djelotvornosti lijekova primjenjuju se različiti postupci za ispitivanje oslobađanja i apsorpcije. Ovi postupci mogu se svrstati u dvije grupe, in vitro testovi i in vivo testovi.

## METODE IN VITRO ISPITIVANJA ZA ČVRSTE OBLIKE

In vitro ispitivanja kinetike oslobađanja služe, s jedne strane, za izbor najbolje formulacije za in vivo ispitivanja, a s druge strane, kao mogućnost za provjeru kvaliteta u toku proizvodnje ili ispitivanja stabilnosti u toku čuvanja.

Najčešće metode za in vitro ispitivanja za čvrste ljekovite oblike su:

ispitivanje brzine raspadanja;
ispitivanje rastvaranja;
ispitivanja apsorpcije.

## METODE ISPITIVANJA IN VIVO

### Određivanje biološke raspoloživosti

Kod određivanja biološke raspoloživosti koriste se dvije metode:

1. mjerenje koncentracije djelujuće supstance u krvi ili urinu nakon jednokratne ili višekratne primjene kod ljudi;
2. mjerenje farmakodinamskog ili biohemijskog efekta djelujuće supstance ili njenog aktivnog metabolita.

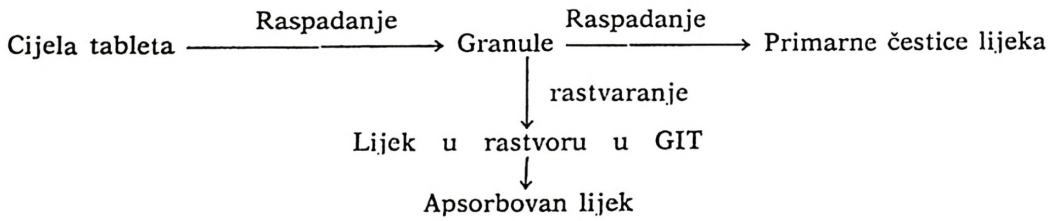
### Faktori koji utiču na oslobađanje i apsorpciju lijeka iz čvrstih ljekovitih preparata

Za svaku ljekovitu supstancu mora se posebno odabrati farmaceutski oblik i način unošenja da bi djelovanje lijeka nastupilo odgovarajućom brzinom i trajalo dovoljno dugo.

Gruba procjena kod peroralnih preparata je pokazala da razlike mogu biti dva do pet puta, pa i veće u biološkoj raspoloživosti ili efikasnosti gastrointestinalne resorpcije u zavisnosti od primijenjenog ljekovitog oblika.

Poznato je da se resorpcija iz čvrstih ljekovitih preparata odvija znatno sporije nego iz tečnih preparata, što se smatra nedostatkom čvrstih oblika. Ovakvo ponašanje čvrstih ljekovitih preparata je posljedica različite brzine oslobađanja lijeka iz ljekovitog oblika i njegovog prelaza u biološke tečnosti.

Procesi oslobađanja (dezintegracija i rastvaranje) koji prethode procesu apsorpcije ljekovite supstance iz tablete mogu biti složeni, a shematski se mogu prikazati na sljedeći načinsl. 3.




Slika 3. Shematski prikaz oslobađanja lijeka iz tablete

Veliki problem kod primjene lijeka u obliku tablete predstavlja prevođenje lijeka u rastvor u gastrointestinalne tečnosti, jer proces granulacije i komprimovanja dovodi do velikog smanjenja efektivne površine aktivne supstance. Pravilan izbor i procjena pomoćnih materija

od posebnog su značaja s biofarmaceutskog aspekta, odnosno brzine oslobađanja lijeka, kao i s aspekta stabilnosti preparata. Tako npr. sredstva za dopunjavanje, sredstva za vezivanje, sredstva za raspadanje, sredstva za klizanje, antiadheziju, lubrikansi i dr., ako nisu dobro odabrani, odnosno ako nije prethodno provjerena njihova kompatibilnost s aktivnim supstancama i drugim komponentama koje ulaze u sastav tablete, mogu znatno uticati na brzinu oslobađanja, a time i terapeutski efekat.

Poznata je nepodnošljivost aminskih lijekova sa laktozom ili adsorpcija i kompleksiranje tetraciklinskih antibiotikia na aluminijum hidroksid, magnezijum oksid, magnezijum trisilikat i dr.

Tehnološki procesi izrade, više nego kod drugih oblika, mogu uticati na oslobađanje lijeka iz tableta.

Među značajne faktore koji utiču na oslobađanje lijeka, a vezani su za sam proces izrade tableta spadaju: vrsta i količina upotrebljenog sredstva za granuliranje, veličina granula, različiti postupci izrade granulata, izbor pritiska za komprimovanje, tip mašine za tabletiranje i dr.

Preparati sa produženim djelovanjem (preparati sa zadržanim oslobađanjem) predstavljaju savremenije oblike lijekova.

Većina standardnih (konvencionalnih) proizvoda lijekova je formulisana tako da se odmah oslobodi aktivna supstanca (lijek) da bi se postigla brza i potpuna apsorpcija lijeka.

Poslednjih godina razvijeni su različiti modifikovani preparati lijekova koji oslobađaju lijek usporeno (zadržano), a poželjno je da to bude oslobađanje čija se brzina može kontrolisati (3).

Preparatima s produženim djelovanjem mogu se u odnosu na konvencionalne oblike postići poželjne terapijske prednosti:

— smanjena učestalost doziranja, a time poboljšano prihvatanje od strane pacijenta;

— smanjenje oscilacije nivoa lijeka u krvi koje se javljaju kod višestrukog doziranja klasičnih oblika;

— mogućnost smanjenja ukupne količine datog lijeka;

— mogućnost bolje kontrole apsorpcije lijeka, odnosno izbjegavanje visokih nivoa lijeka koji se uočavaju nakon davanja konvencionalnih oblika visoke raspoloživosti;

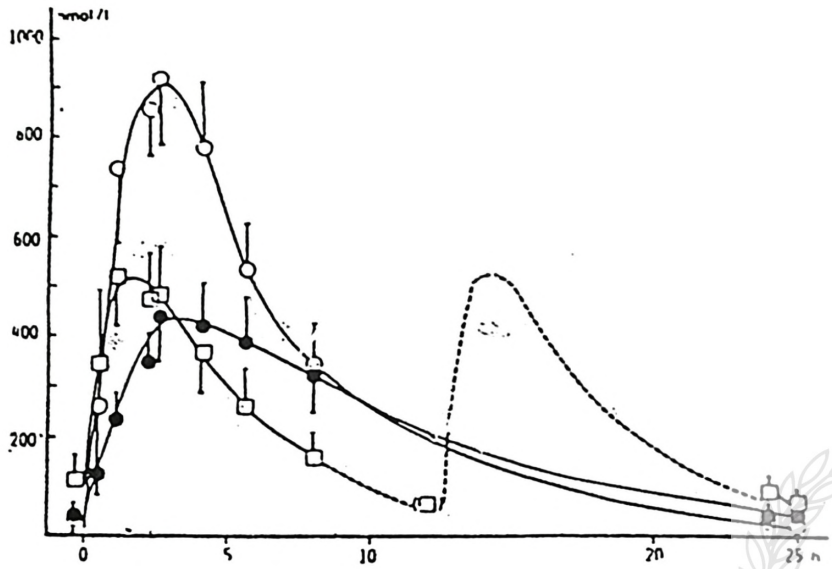
— povećanje granice sigurnosti kod lijekova s jakim djelovanjem;

— smanjenje učestalosti kako lokalnih tako i sistemskih sporednih djelovanja (4).

Kao ilustracija nekih od ovih prednosti, može poslužiti grafički prikaz nivoa lijeka u krvi posle davanja istog lijeka u obliku uobičajnih tableta i matriks tableta sa zadržanim oslobađanjem (sl. 4).

Razumljivo je da se moraju imati u vidu i nedostaci ove grupe preparata kao što su nemogućnost brzog prekida terapije kad je to potrebno, zatim manja fleksibilnost u formiranju režima doziranja koji skoro isključivo ovisi o upotrebljenoj formulaciji koja je oblikovana za normalnu populaciju.

Pri formulaciji preparata s produženim djelovanjem pred formulatora se postavlja niz problema kao što su količina (doza) lijeka, izbor odgovarajuće tehnike, odnosno postupka izrade koje je potrebno riješiti da bi lijek iz preparata bio resorbovan odnosno da bi se postigao terapeutski efekat.




Slika 4. Plazma koncentracija lijeka u ravnotežnom stanju poslije ponovljenog doziranja tablete lijeka sa zadržanim oslobađanjem (0,2g) jednom na dan (●), dvije konvencionalne tablete (0,1 g) jednom na dan (0), jedne konvencionalne tablete (0,1 g) svakih 12 h (□).

ANU BiH AHY

## INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM ON QUALITY OF THERAPY

*Summary*

Some biopharmaceutical factors related to drug dosage form were presented. These factors might influence the rate and extent of absorpion, changing thus time of onset, intensity and duration of pharmacodynamic effect.

## LITERATURA

(1) Vrhovac, E.: *Problemi racionalne farmakoterapije,* I Jugoslovenski simpozij o nuspojavama, Zbornik radova, Portorož, 1985.

(2) *Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man,* Washington D. C. Am. Pharm. Ass., Academy of Pharm. Sci. 1972.

(3) Glazko, A. J., Kinkel, A. W., Alegani, W. C., Holmes, E. L.: Clinical Pharmacontical Therapy, 9; 472, 1968.

(4) Kozjek, F., Mrhar, A., Karba, R.: Pharmaca 18; 63, 1980.

(5) Danilović, M., Stupar, M.: Arhiv za farm., XXVII; 347, 1977.

(6) Gibaldi, M.: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics,* 2nd edn., Lea and Fabiger, Philadelphia; 121, 1977.

(7) Lord, N. G.: *Sustained Release Dosage Forms,* u: Lachman, L.. Liberman H. A., Kanig, J. L. edts.: *The theory and practice of industrial pharmacy;* 430, 1986.

(8) Cunningham, Sloman, G., Nyberg, Nyberg, G.: Med. J. Aust., 1; 370, 1977.

(9) Forssell, G.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 17; 209, 1980

(10) Kalowski, S., Radford, N., Kincaid-Smith, P.: N. Engl. J. Med, 240; 385, 1974.

(11) Borg, K. O., Jeppsson, J., Sjorgen, J.: Acta Pharm. Suec., 11; 133, 1974.

ANU BiH АНУ БиХ