



XVI Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo
Decembar 2024

Funkcionalnost nusproizvoda prehrambene industrije kao novih farmaceutskih ekscipijenasa u lekovima dobijenim tehnologijom 3D štampe

Mladena N. Lalić-Popović^{1,2}, Nemanja B. Todorović^{1,2}, Jelena M. Čanji-Panić¹, Senka Z. Popović³, Aleksandra D. Čoškov¹, Marija R. Dangubić¹, Boris Ž. Milijašević⁴

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Centar za medicinsko-farmaceutska ispitivanja i kontrolu kvaliteta (CEMFIK), Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Tehnološki fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

⁴ Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija



Uvod

- Tehnologija 3D štampe je sve aktuelnija u različitim industrijama
- Iako je odlikuju brojne prednosti, veću primenu ove tehnologije u farmaceutskoj industriji ograničava nedostatak odgovarajućih farmaceutskih ekscipijenasa
- Koncentrat proteina soje i pogača uljane tikve golice su nusproizvodi prehrambene industrije koje odlikuje visoka bezbednost i potencijal za primenu u farmaceutskoj industriji

Materijal i metode

- Kao model supstanca odabran je ketoprofen (niska rastvorljivost, visoka permeabilnost, BSK klasa 2).
- Hidroksipropilceluloza je upotrebljena kao osnovni polimer
- Ispitivanja su urađena i sa dodatkom koncentrata proteina soje ili pogače uljane tikve golice u udelima od 10%
- Manitol je upotrebljen kao plastifikator
- Natrijum-skrobglikolat je dodat u udelima od 2% i 10% kako bi se ispitali njegovi efekti u 3D štampanim tabletama

Materijal i metode

- Tablete su izrađene tehnikom deponovanja istopljenog filamenta (DFM), od filamenata dobijenih metodom ekstruzije topljenjem (HME)
- FTIR i DSC analiza je sprovedena u cilju karakterizacije čvrstog stanja
- Disoluciona ispitivanja su urađena u medijumima dve pH vrednosti (1,2 i 6,8)

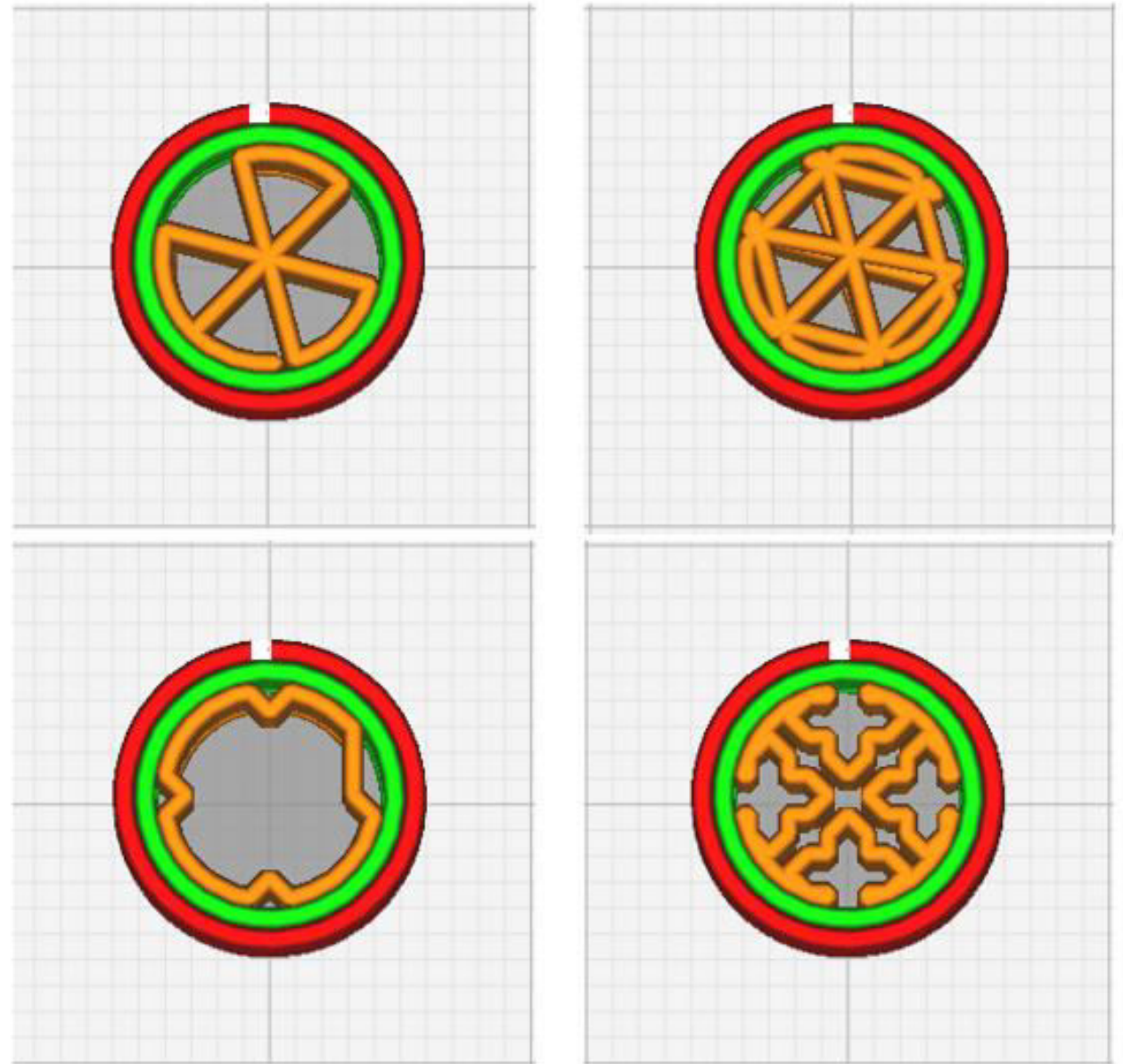
Materijal i metode

Tabela 1. Sastav formulacije filamenata i parametri ekstruzije topljenjem

		Formulacija			
		E1	E2	E3	E4
Sastav	HPC	ad 100%	ad 100%	ad 100%	ad 100%
	Manitol	25%	25%	25%	25%
	NaSG	2%	10%	2%	10%
	KPS	/	/	10%	10%
	ketoprofen	10%	10%	10%	10%
HME parametri	Temperatura (°C)	125 i 120	125 i 120	125 i 120	125 i 120
	Broj obrtaja (rpm)	15	15	15	15

Materijal i metode

- Način punjenja: trougao, krst
- Gustina punjenja: 25%, 75%
- Osnovni oblik: cilindar prečnika osnove 12 mm, visina podešavada se de dobije odgovarajuća doza ketoprofena – 3,5 mm za printlete sa 25% gustinom punjenja i 2,4 mm za printlete sa 75% gustinom punjenja, bez gornjeg i donjeg sloja
- Nozdrva: BB 0,8
- Rezolucija: 0,3 mm
- Brzina: 20 mm/s
- Temperatura ploče: 60 °C



Slika 1. Modeli printleta

Materijal i metode

Tabela 2. Karakteristike izrađenih printleta

Formulacija	Ekstrudat	Oblik	Punjenje	Temperatura štampe (°C)
P1	E1	trougao	25%	140
P2	E1	krst	25%	140
P3	E1	trougao	75%	140
P4	E1	krst	75%	140
P5	E2	trougao	25%	170
P6	E2	krst	25%	170
P7	E2	trougao	75%	170
P8	E2	krst	75%	170
P9	E3	trougao	25%	160
P10	E3	krst	25%	160
P11	E3	trougao	75%	160
P12	E3	krst	75%	160
P13	E4	trougao	25%	190
P14	E4	krst	25%	190
P15	E4	trougao	75%	190
P16	E4	krst	75%	190



Rezultati

- Metodom ekstruzije topljenjem se dobijaju filament homogenog sadržaja, dimenzija i glatke strukture, a dodatak ispitanih nusproizvoda prehrambene industrije ne menja značajno njihova svojstva
- Ketoprofen je ispoljio efekte plastifikatora. Tablete ketoprofena u dozi od 25 mg su uspešno štampane, ujednačenih dimenzija, mase i sadržaja
- Visoki udeli natrijum-skrobglikolata su otežavali 3D štampu i nisu doprineli ubrzanju rastvaranja
- Tablete karakteriše produženi profil oslobađanja ketoprofena, koji se ubrzava pod dejstvom dodatka koncentrata proteina soje

Rezultati

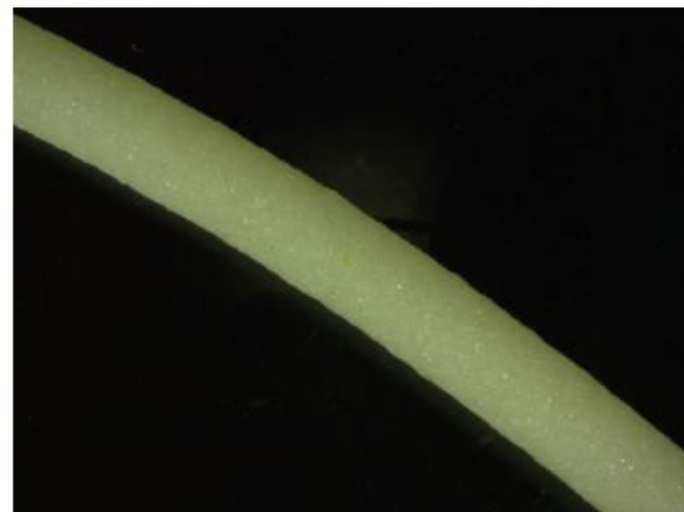


Tabela 3. Karakteristike izrađenih filamenata

Formulacija	Prečnik [mm]			Vizuelni opis filamenata
	1	2	3	
E1	2,70	2,70	2,70	bela boja i delimično transparentan, hrapava, ujednačen sa blagim talasastim prelazima na pojedinim mestima
E2	2,90	2,80	2,74	bela boja, nema transparentnost, hrapava površina, ujednačen sa blagim talasastim prelazima na pojedinim mestima više izraženo nego za formulaciju E1
E3	2,70	2,66	2,67	oker boja, blago hrapava površina, bez vijugavih delova, ujednačen bez prelaza
E4	2,75	2,76	2,80	oker boja, blago hrapava površina, ujednačen bez vijugavih delova

Rezultati

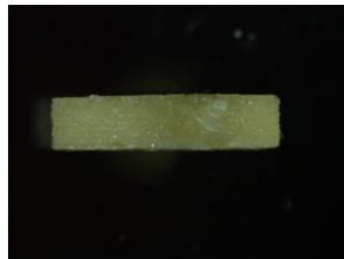
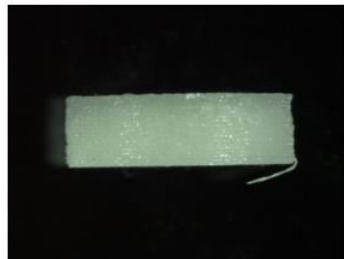
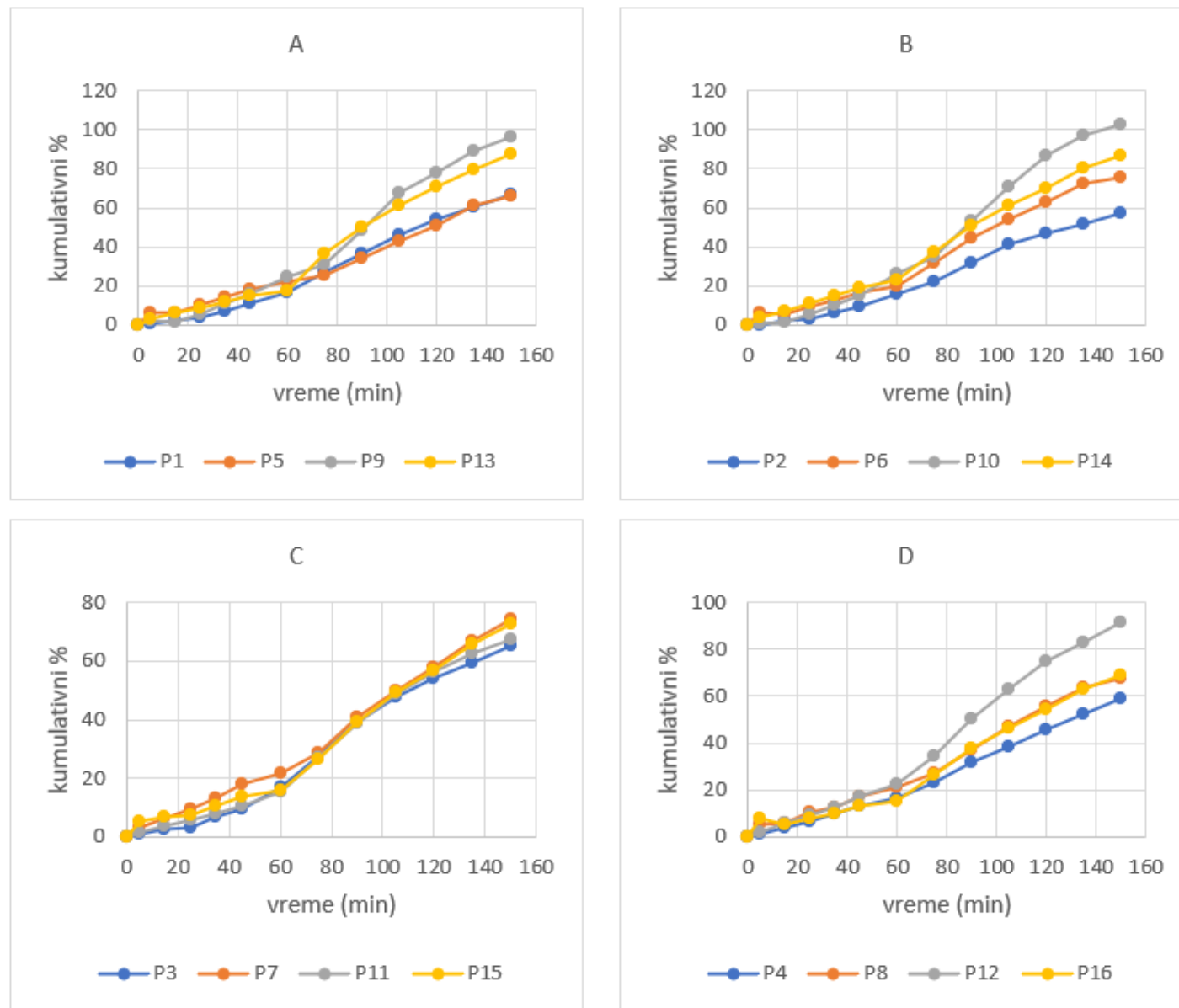


Tabela 4. Variranje mase, dijametra, debljine i sadržaj dobijenih printleta

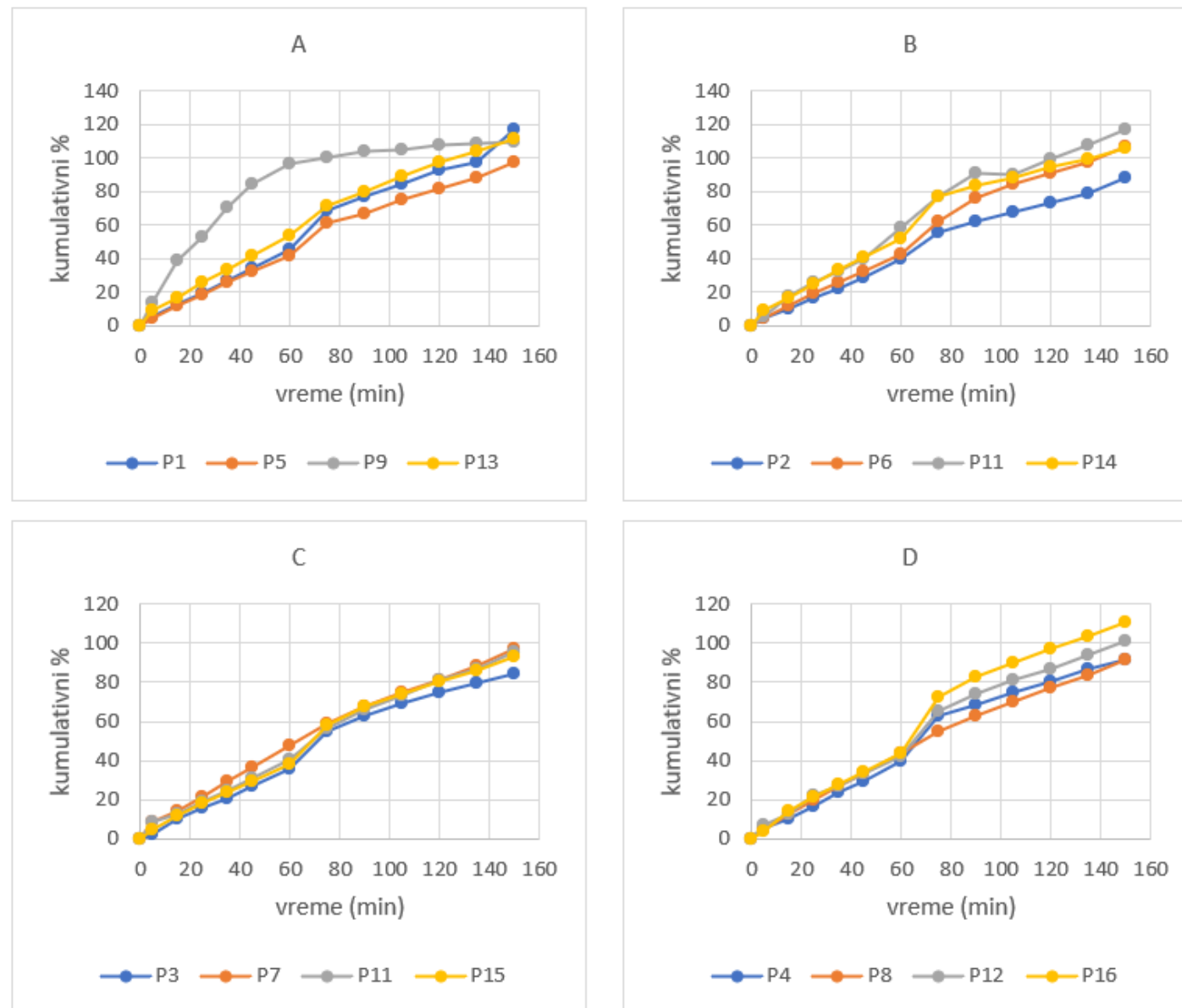
Formulacija	Variranje mase (%)		Prečnik (mm)		Debljina (mm)		Sadržaj (%)	
	min	max	sr	SD	sr	SD	sr	SD
P1	96,28	102,22	11,77	0,10	3,57	0,03	98,36	2,38
P2	96,69	102,53	11,78	0,10	3,62	0,10	96,54	0,95
P3	94,10	101,17	11,82	0,11	2,30	0,07	97,28	1,23
P4	94,17	101,58	11,81	0,07	2,40	0,06	98,67	2,14
P5	96,02	100,26	11,81	0,11	3,30	0,33	98,64	2,28
P6	94,50	98,97	11,76	0,10	3,49	0,12	97,52	1,35
P7	95,65	103,36	11,85	0,13	2,19	0,12	98,67	2,32
P8	94,59	98,22	11,78	0,07	2,62	0,08	97,17	1,30
P9	94,55	98,09	11,74	0,10	3,34	0,03	97,93	1,35
P10	96,50	97,53	11,74	0,09	3,66	0,14	98,65	1,76
P11	90,12	102,69	11,79	0,11	2,90	0,04	100,43	2,63
P12	93,56	95,31	11,81	0,06	2,65	0,06	98,03	1,20
P13	95,58	98,60	11,76	0,09	3,31	0,22	98,55	1,81
P14	97,08	103,34	11,77	0,12	2,86	0,09	97,52	1,27
P15	89,51	100,10	12,02	0,14	2,89	0,07	99,74	2,71
P16	96,70	103,10	11,71	0,17	2,66	0,10	98,16	1,59

Rezultati



Grafikon 2. Kumulativni profil brzine oslobađanja printleta u medijumu pH 1,2: A – trougao, 25% punjenje; B – krst, 25% punjenje; C – trougao, 75% punjenje; D – krst, 75% punjenje

Rezultati



Grafikon 3. Kumulativni profil brzine oslobađanja printleta u medijumu pH 6,8: A – trougao, 25% punjenje; B – krst, 25% punjenje; C – trougao, 75% punjenje; D – krst, 75% punjenje

Zaključak

- Natrijum-skrobglikolat kao konvencionalni dezintegrator ne ispoljava iste efekte u 3D štampanim tabletama i otežava njihovu izradu
- Do ubrzanja oslobađanja ketoprofena iz 3D štampanih tableta sa hidroksipropilcelulozom kao osnovnim polimerom može doći uz dodatak koncentrata proteina soje.