

MODIFIKACIJA pH MIKROOKRUŽENJA KAO PRISTUP ZA POVEĆANJE BRZINE RASTVARANJA VALSARTANA IZ LEK-POLIMER ČVRSTIH DISPERZIJA

Đorđe Medarević¹, Slađana Čestić², Živka Malić³, Ljiljana Tomić⁴,
Svetlana Ibrić⁵

Apstrakt

U ovom radu ispitivana je mogućnost primene ternarnih čvrstih disperzija valsartana sa hidrofilnim polimerom i alkalizerom u cilju poboljšanja brzine rastvaranja valsartana u kiselom medijumu. Kao model lekovita supstanca odabran je valsartan usled njegove niske rastvorljivosti pri niskim pH vrednostima i postojanja apsorpcionog prozora u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta, što zajedno uzrokuje njegovu nisku biološku raspoloživost nakon peroralne primene. Polivinilpirolidon i hipromeloza korišćeni su kao komponente polimernog matriksa čvrstih disperzija, dok su kao alkalizeri ispitivani magnezijum-oksidi, kalcijum-oksidi, meglumin i natrijum-karbonat. Iz binarnih čvrstih disperzija postignuto je sporo i nepotpuno rastvaranje valsartana, dok su svi ispitivani alkalizeri, u određenom stepenu doveli do povećanja pH vrednosti mikrokruženja i povećanja brzine rastvaranja valsartana. Formulacije koje su sadržale valsartan, polivinilpirolidon i natrijum-karbonat (odnos lek:polimer:alkalizer 1:2:1 i 1:2:2) i valsartan, polivinilpirolidon i kalcijum-oksidi (odnos lek:polimer:alkalizer 1:2:1) pokazale su brzo i trenutno oslobađanje valsartana sa više od 80% rastvorene lekovite supstance nakon 30 minuta ispitivanja.

¹ Đorđe Medarević, dr, naučni saradnik, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija, E-mail: djordje.medarevic@pharmacy.bg.ac.rs.

² Slađana Čestić, mr, asistent, Univerzitet „Bijeljina“, Farmaceutski fakultet, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republika Srpska, BiH, E-mail: sladjanacestic@yahoo.com.

³ Živka Malić, dr, docent, Univerzitet „Bijeljina“, Farmaceutski fakultet, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republika Srpska, BiH, E-mail: zivkamalic88@gmail.com.

⁴ Ljiljana Tomić, dr, docent, Univerzitet „Bijeljina“, Farmaceutski fakultet, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republika Srpska, BiH E-mail: dekan.farmacija@ubn.rs.ba.

⁵ Svetlana Ibrić, dr, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija, E-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs.

Ključne reči: čvrste disperzije, teško rastvorljive lekovite supstance, pH mikrokruženja, brzina rastvaranja lekovite supstance

Uvod

Sve veći broj lekovitih supstanci pokazuje nisku rastvorljivost u vodi i vodenim medijumima različite pH vrednosti. Procenjuje se da oko 40% lekova koji se nalaze na tržištu sadrži teško rastvorljive lekovite supstance, dok je njihov udeo među supstancama koje se nalaze u različitim fazama razvoja novog leka značajno veći i iznosi preko 70%. Porastu udela teško rastvorljivih lekovitih supstanci u značajnoj meri doprinela je promena pristupa u razvoju novog leka, sa fokusom na dobijanju jedinjenja koja se sa visokim afinitetom vezuju za ciljna mesta delovanja i ispoljavaju visoku farmakološku aktivnost, dok su fizičko-hemijske osobine jedinjenja stavljene u drugi plan (Williams et al., 2013). Iako je veliki broj novosintetisanih lekovitih supstanci lipofilne prirode i usled toga dobro prolaze kroz ćelijske membrane, niska rastvorljivost u vodenim medijumima za posledicu ima nisku i varijabilnu biološku raspoloživost ovih lekovitih supstanci nakon oralne primene (Ma, Williams, 2019). Problemi sa postizanjem odgovarajuće biološke raspoloživosti teško rastvorljivih lekovitih supstanci javljaju se usled toga što je rastvaranje lekovite supstance u gastrointestinalnim tečnostima, koje predstavljaju vodene medijume različitih pH vrednosti, neophodan preduslov za njihovu apsorpciju u sistemsku cirkulaciju. Porast broja teško rastvorljivih lekovitih supstanci praćen je uporednim razvojem tehnika za poboljšanje njihove rastvorljivosti i biološke raspoloživosti. Najčešći pristupi koji se primenjuju u cilju povećanje biološke raspoloživosti teško rastvorljivih lekovitih supstanci obuhvataju: smanjenje veličine čestica lekovite supstance (mikronizaciju), formulaciju lekovite supstance u obliku rastvornih soli, primenu korastvarača i solubilizatora, formulaciju mikro- i nanoemulzija i samoemulgujućih sistema, formulaciju nanosuspenzija, kompleksiranje sa ciklodekstrinima i formulaciju čvrstih disperzija (Vo et al., 2013). Formulacija čvrstih disperzija predstavlja jedan od najuspešnijih pristupa za poboljšanje rastvorljivosti i biološke raspoloživosti teško rastvorljivih lekovitih supstanci. Čvrste disperzije predstavljaju sisteme u kojima je lekovita supstanca rastvorena ili dispergovana u kristalnom ili amorfnom obliku u hidrofilnom polimeru. Dobijaju se metodama topljenja ili rastvaranja, ili kombinacijom ova dva metoda (Chiou and Riegelman, 1971). Povećanje brzine rastvaranja i biološke raspoloživosti lekovitih supstanci primenom čvrstih disperzija može se objasniti kombinacijom više mehanizama, kao što su smanjenje veličine čestica lekovite supstance i smanjenje njihove aglomeracije, poboljšano kvašenje čestica lekovite supstance i stvaranje amorfnog oblika lekovite supstance (Vasconcelos et al., 2007; Pandi et al., 2020). Ipak, primenom samih čvrstih disperzija lekovite supstance u polimeru često nije moguće postići željeno povećanje

biološke raspoloživosti lekovite supstance. Poznato je da više od dve trećine lekovitih supstanci po hemijskoj prirodi predstavljaju slabe kiseline ili slabe baze koje jonizuju u fiziološkom opsegu pH vrednosti, što uzrokuje i velike razlike u njihovoj rastvorljivosti pri različitim pH vrednostima duž gastrointestinalnog trakta (GIT-a). Tako se može desiti da se lekovita supstanca ne nađe u rastvorenom obliku u delu GIT-a u kome treba da se apsorbuje. Takođe, pH vrednost duž GIT-a može pokazati velike varijacije usled različitih fizioloških ili patoloških stanja, uzimanja određenih lekova i hrane, što posledično dovodi i do varijacija u rastvorljivosti lekovite supstance. Primenom supstanci koje modifikuju pH vrednost u neposrednoj okolini čestica lekovite supstance (tzv. pH mikrookruženja) može se značajno povećati brzina rastvaranja lekovitih supstanci slabih kiselina i slabih baza (Tran et al., 2010, Taniguchi et al., 2014). Ovaj efekat se jasno može uočiti iz *Noyes-Whitney-eva* jednačine, koja se koristi da opiše proces rastvaranja čvrstih supstanci:

$$dc/dt = k \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$

gde je dc/dt – brzina rastvaranja supstance; k – konstanta brzine rastvaranja, S – površina čvrste faze raspoloživa za rastvaranje, C_s – koncentracija supstance u neposrednoj okolini čvrstih čestica (ravnotežna rastvorljivost supstance) i C_t – koncentracija supstance u medijumu za rastvaranje. Dobro je poznato prema *Henderson-Hasselbalch-ovoj* jednačini da se povećanjem pH vrednosti povećava rastvorljivost supstanci tipa slabih kiselina, a smanjenjem pH vrednosti povećava rastvorljivost supstanci tipa slabih baza. Na taj način se promenom pH vrednosti u okruženju čvrstih čestica može značajno povećati vrednost rastvorljivosti supstance (C_s), čime se povećava koncentracioni gradijent ($C_s - C_t$) u procesu rastvaranja i posledično i brzina rastvaranja (Tran et al., 2010). Povećanje rastvorljivosti supstance iznad vrednosti njene termodinamičke rastvorljivosti (postizanje stanja prezasićenja) predstavlja pokretačku silu za rekristalizaciju rastvorene lekovite supstance, ali polimerni ekscipijensi koji ulaze u sastav čvrstih disperzija mogu značajno usporiti taj proces (Taniguchi et al., 2014).

Cilj ovog rada predstavlja ispitivanje mogućnosti povećanja brzine rastvaranja valsartana iz čvrstih disperzija sa hidrofilnim polimerima (polivinilpirolidon i hipromeloza) dodatkom alkalizera, koji povećavaju pH vrednost mikrookruženja. Za model lekovitu supstancu odabran je valsartan, pošto kao slaba kiselina ($pK_{a1} = 3,9$; $pK_{a2} = 4,7$) pokazuje slabu rastvorljivost pri niskim vrednostima pH (Nekkanti et al., 2016). Za valsartan je karakteristično i postojanje apsorpcionog prozora u gornjim partijama GIT-a, što zajedno sa slabom rastvorljivošću valsartana u ovim delovima GIT-a, za rezultat ima njegovu nisku biološku raspoloživost (oko 23%) nakon oralne primene (Chella et al., 2016).

Materijal i metode

Materijali

Kao model teško rastvorljive lekovite supstance korišćen je valsartan (Hemofarm AD, Vršac, Srbija). Za izradu čvrstih disperzija korišćeni su hidrofilni polimeri hipromeloza (HPMC E5) (*MethocelTM E5 LV premium*, Dow Chemicals, SAD) i polivinilpirolidon (PVP K25) (*Kollidon[®] 25*, BASF, Ludwigshafen, Nemačka). Za modifikaciju pH vrednosti mikrookruženja korišćeni su kalcijum-oksidi (CaO), magnezijum-oksidi (MgO), natrijum-karbonat (Na₂CO₃) i meglumin, svi farmakopejskog kvaliteta. Kao rastvarač u postupku izrade čvrstih disperzija korišćen je apsolutni etanol.

Izrada čvrstih disperzija

Čvrste disperzije izrađivane su metodom rastvaranja u masenim odnosima valsartan-polimer-alkalizer 1:2:0,5, 1:2:1 i 1:2:2 (**Tabela 1**). Najpre su u apsolutnom etanolu rastvarani valsartan i polimer, nakon čega je dispergovan alkalizer. Uklanjanje rastvarača vršeno je primenom rotirajućeg vakuum uparivača (*Büchi Rotavapor[®]*, Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švajcarska) na temperaturi od 50 °C. Nakon toga, smeša je delimično pulverizovana i sušena u vakuum sušnici (*Heraeus VT6025*, Thermo Scientific, Waltham, MA, SAD), na temperaturi od 40 °C, tokom 24 h. Uzorci su zatim pulverizovani i prosejavani kroz sito promera otvora 355 µm, nakon čega su čuvani u zatvorenim staklenim bočicama do daljih ispitivanja.

Tabela 1. Sastav izrađenih formulacija čvrstih disperzija sa izmerenim vrednostima pH mikrookruženja (pH_M)

| Oznaka formulacije | V:P:A odnos ³ | Polimer | Alkalizer | pH_M ⁴ |
|--------------------|--------------------------|---------|---------------------------------|---------------------|
| SD1 | 1:2:0,5 1:2:0,5 | PVP K25 | MgO | 10,24±0,13 |
| SD2 | 1:2:0,5 1:2:0,5 | PVP K25 | CaO | 12,94±0,17 |
| SD3 | 1:2:0,5 | PVP K25 | Meglumin Na | 1,48±0,02 |
| SD4 | 1:2:0,5 | PVP K25 | Na ₂ CO ₃ | 6,96±0,06 |
| SD5 | 1:2:1 | PVP K25 | MgO | 10,38±0,05 |
| SD6 | 1:2:1 | PVP K25 | CaO | 12,91±0,08 |
| SD7 | 1:2:1 | PVP K25 | Meglumin Na | 5,07±0,03 |
| SD8 | 1:2:1 | PVP K25 | Na ₂ CO ₃ | 9,73±0,05 |
| SD9 | 1:2:2 | PVP K25 | MgO | 10,44±0,03 |
| SD10 | 1:2:2 | PVP K25 | CaO | 12,97±0,07 |
| SD11 | 1:2:2 | PVP K25 | Meglumin Na | 9,45±0,08 |
| SD12 | 1:2:2 | PVP K25 | Na ₂ CO ₃ | 10,31±0,03 |
| SD13 | 1:2:0,5 | HPMC E5 | MgO | 10,37±0,07 |
| SD14 | 1:2:0,5 1:2:0,5 | HPMC E5 | CaO | 12,73±0,04 |
| SD15 | 1:2:0,5 | HPMC E5 | Meglumin Na | 1,49±0,05 |
| SD16 | 1:2:0,5 | HPMC E5 | Na ₂ CO ₃ | 6,31±0,14 |
| SD17 | 1:2:1 | HPMC E5 | MgO | 10,43±0,13 |
| SD18 | 1:2:1 | HPMC E5 | CaO | 12,95±0,10 |
| SD19 | 1:2:1 | HPMC E5 | Meglumin Na | 5,29±0,14 |
| SD20 | 1:2:1 | HPMC E5 | Na ₂ CO ₃ | 9,86±0,29 |
| SD21 | 1:2:2 | HPMC E5 | MgO | 10,38±0,06 |
| SD22 | 1:2:2 | HPMC E5 | CaO | 12,99±0,07 |
| SD23 | 1:2:2 | HPMC E5 | Meglumin Na | 9,43±0,18 |
| SD24 | 1:2:2 | HPMC E5 | Na ₂ CO ₃ | 10,30±0,08 |
| SDP | 1:2:0 | PVP K25 | - | 0,93±0,06 |
| SDH | 1:2:0 | HPMC E5 | - | 0,92±0,04 |

Izvor: Autori

³ Valsartan:polimer:alkalizer maseni odnos

⁴ Srednja vrednost ± standardna devijacija

Karakterizacija čvrstih disperzija

In vitro ispitivanje brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka čvrstih disperzija vršeno je tokom 3 h u aparaturi sa rotirajućom lopaticom (*Erweka DT600, Heusenstamm, Nemačka*) u 900 ml 0,1 M HCl, na temperaturi od $37 \pm 0,5$ °C, pri brzini okretanja lopatica od 50 o/min. Ispitivana je masa uzoraka koja sadrži 80 mg valsartana. U unapred definisanim vremenskim intervalima (5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 i 180 min), uzimano je 4 ml uzorka i nakon filtriranja kroz filter veličine pora 0,45 μm , koncentracija rastvorenog valsartana određivana je spektrofotometrijski (*Evolution 300 UV/Vis spektrofotometar, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SAD*) na 202 i 250 nm. Ispitivanje je vršeno u triplikatu.

pH vrednost mikrokruženja (pH_M) određivana je tako što je merena pH vrednost koncentrovane suspenzije uzorka, koja predstavlja pokazatelj pH vrednosti na površini čvrstih čestica. Odmerena količina uzorka, koja odgovara 80 mg valsartana dodata je u 3 ml 0,1 M HCl i nakon 5 min intenzivnog mešanja na vorteks mešalici merena je pH vrednost uranjanjem elektrode pH metra (*HI9321, Hanna Instruments Inc., SAD*) u uzorak, na temperaturi $23 \pm 0,5$ °C. Ispitivanje je vršeno u triplikatu, a rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija.

U cilju ispitivanja eventualno prisutnih interakcija između sastojaka čvrstih disperzija, uzorci su analizirani primenom FT-IR spektroskopije. Uzorci su ispitivani korišćenjem FT-IR spektrometra *Nicolet iS10 (Thermo Scientific, Waltham, MA, SAD)*, opremljenog ATR sistemom (*Smart iTR, Thermo Scientific, Waltham, MA, SAD*). Spektri ispitivanih uzoraka su snimani u intervalu od 4000 do 650 cm^{-1} , sa rezolucijom od 4 cm^{-1} , pri čemu je vršeno 16 skeniranja za svaki spektar.

Rezultati i diskusija

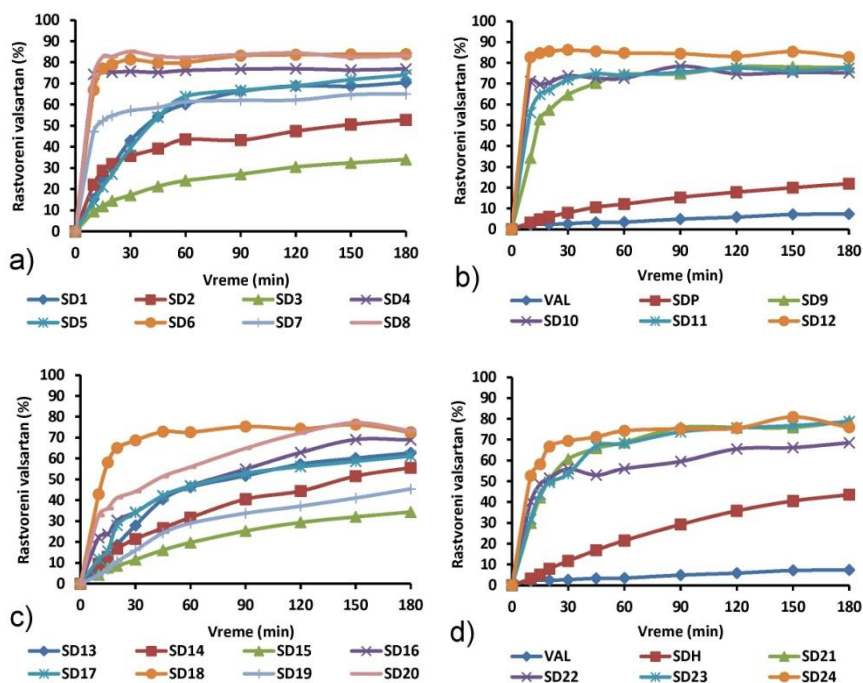
Profili brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka čvrstih disperzija u poređenju sa čistom lekovitom supstancom prikazani su na **slici 1**. Sam valsartan je pokazao veoma sporo i nepotpuno rastvaranje i tokom 3 h ispitivanja rastvorilo se manje od 10% od ukupne ispitivane količine. Iz uzoraka binarnih čvrstih disperzija postignuto je određeno povećanje brzine rastvaranja valsartana, ali je jasno uočljivo da je najveći deo valsartana ostao nerastvoren nakon 3 h ispitivanja. Primenom hipromeloze kao hidrofилnog polimera, nakon 3 h ispitivanja rastvoreno je oko 45% valsartana, dok se iz uzorka izrađenog sa polivinilpirolidonom rastvorilo tek nešto iznad 20% valsartana. Postignuto povećanje brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka binarnih čvrstih disperzija može se objasniti dispergovanjem valsartana u polimernom matriksu u obliku sitnijih čestica tokom izrade čvrstih disperzija, kao i poboljšanim kvašenjem čestica valsartana koje su okružene hidrofилnim polimerom (Medarević et al.,

2018). Ipak, usled veoma niske rastvorljivosti valsartana pri niskoj vrednosti pH na kojoj je vršeno ispitivanje, primenom ispitivanih hidrofilnih polimera nije bilo moguće postići zadovoljavajući stepen povećanja brzine rastvaranja valsartana. Zbog toga se pristupilo dodatku alkalizera, kao treće komponente čvrstih disperzija, sa ciljem modifikacije pH vrednosti mikrookruženja.

Iz svih izrađenih uzoraka čvrstih disperzija postignuto je povećanje brzine rastvaranja valsartana u poređenju sa binarnim čvrstim disperzijama, izuzev uzorka izrađenog sa HPMC E5 i megluminom u odnosu lek:polimer:alkalizer 1:2:0,5 (SD15), kod koga je profil brzine rastvaranja valsartana sličan kao i kod binarne čvrste disperzije sa HPMC E5 (SDH). Poređenjem profila brzine rastvaranja iz uzoraka izrađenih sa HPMC E5 i PVP K25, koji su sadržali iste udele istih alkalizera, može se uočiti brže rastvaranje valsartana iz čvrstih disperzija izrađenih sa PVP K25, pri čemu su te razlike najizraženije tokom prvih 30 min ispitivanja. Ovakvi rezultati su u suprotnosti sa rezultatima ispitivanja binarnih čvrstih disperzija, gde je iz formulacija izrađenih sa HPMC E5 postignuto značajno brže rastvaranje valsartana. Sporije oslobađanje valsartana iz uzoraka ternarnih čvrstih disperzija izrađenih sa HPMC-om, može se pripisati bubrenju ovog polimera u vodenom medijumu što dovodi do usporavanja difuzije molekula lekovite supstance u rastvor. Ovaj efekat nije karakterističan za PVP polimer, pa se kod uzoraka čvrstih disperzija izrađenih sa ovim polimerom, dodatak alkalizera pokazao kao efikasniji pristup za povećanje brzine rastvaranja teško rastvorljive model lekovite supstance. Pri svim ispitivanim udelima alkalizera, najveću efikasnost u povećanju brzine rastvaranja valsartana pokazao je Na_2CO_3 , sa izuzetkom uzoraka čvrstih disperzija izrađenih sa HPMC E5 u masenom odnosu lek:polimer:alkalizer 1:2:1, gde je najbrže rastvaranje valsartana postignuto kada je kao alkalizer korišćen CaO (SD18). Primenom CaO postignut je gotovo identičan profil brzine rastvaranja valsartana, kao i kod primene Na_2CO_3 , kod uzorka čvrstih disperzija izrađenih sa PVP K25 u lek:polimer:alkalizer odnosu 1:2:1. Poređenjem različitih masenih odnosa alkalizera, uočava se trend povećanja brzine rastvaranja valsartana sa povećanjem masenog udela alkalizera, izuzev kod CaO, gde dolazi do smanjenja količine rastvorenog valsartana prelaskom sa odnosa lek:polimer:alkalizer 1:2:1 na odnos 1:2:2, kod uzoraka izrađenih sa oba korišćena polimera. Kod uzoraka čvrstih disperzija izrađenih sa PVP polimerom i Na_2CO_3 kao alkalizerom uočava se gotovo identičan profil brzine rastvaranja valsartana pri masenim odnosima komponenata 1:2:1 i 1:2:2. Uobičajeni zahtev za preparate sa trenutnim oslobađanjem, da se nakon 30 minuta ispitivanja rastvori više od 80% lekovite supstance (FIP, 1997), ispunjen je samo kod 3 od ukupno 24 izrađene formulacije, pri čemu je kod svih formulacija koje su zadovoljile ovaj uslov kao polimer korišćen PVP K25. To su formulacije SD8 i SD12, izrađene sa Na_2CO_3 kao alkalizerom u lek:polimer:alkalizer masenim

odnosima 1:2:1 i 1:2:2 i formulacija SD6, kod koje je kao alkalizer korišćen CaO, a izrađena je u odnosu lek:polimer:alkalizer 1:2:1. Kako kod ovih uzoraka nema značajne razlike u profilima brzine rastvaranja valsartana, pri razvoju formulacije prednost se može dati formulacijama sa nižim sadržajem alkalizera, pošto omogućavaju inkorporiranje većeg udela lekovite supstance i drugih pomoćnih supstanci, a da se pri tome zadrži masa finalnog farmaceutskog oblika koja je pogodna za peroralnu primenu. U literaturi se mogu naći podaci vezani za ispitivanje mogućnosti primene čvrstih disperzija sa poloksamerom i dodatim alkalizerom (Na_2CO_3 , MgO , meglumin i arginin) u cilju povećanja brzine rastvaranja valsartana. Ipak, u navedenom ispitivanju, za rastvaranje ekvivalentne količine valsartana (više od 80% od 80 mg valsartana u uzorku) bilo je potrebno više od 1h (Ha et al., 2011).

Slika 1. Profili brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka čiste lekovite supstance (VAL), binarnih (SDH i SDP) i ternarnih čvrstih disperzija (SD1-SD24)

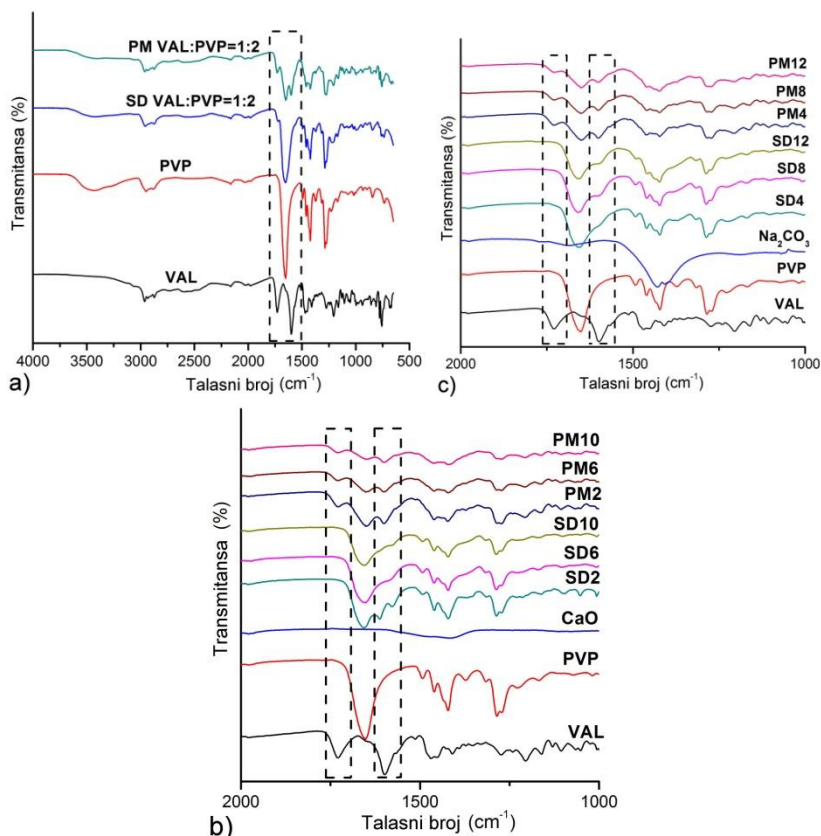


Kako bi se utvrdilo da li postoji veza između pH mikrookruženja (pH_M) i uočenih razlika u brzini rastvaranja valsartana iz različitih uzoraka, pristupilo se merenju pH vrednosti koncentrovanih suspenzija uzoraka i izmerene vrednosti prikazane su u **tabeli 1**. Kod uzoraka binarnih čvrstih disperzija bez dodatog alkalizera, izmerene su pH vrednosti oko 1, što odgovara pH vrednosti 0,1 M HCl i pokazuje da ni valsartan, ni polimer ne

utiču značajno na pH vrednost mikrookruženja. Poređenjem pH_M vrednosti kod uzoraka čvrstih disperzija izrađenih sa različitim alkalizerima, uočava se da su najniže vrednosti pH_M postignute kada je kao alkalizer korišćen meglumin, što je u skladu sa najmanjom efikasnošću koje je ovaj alkalizer pokazao u povećanju brzine rastvaranja valsartana. Iako je najveću efikasnost u povećanju brzine rastvaranja valsartana pokazao Na_2CO_3 , pH_M vrednosti kod uzoraka izrađenih sa Na_2CO_3 niže su odnosu na vrednosti ovog parametra kod uzoraka gde su kao alkalizeri korišćeni CaO i MgO. Izmerene vrednosti pH_M su najviše kod uzoraka koji sadrže CaO i karakteristično je da su u slučaju ovog alkalizera maksimalne vrednosti pH_M postignute već pri najnižem udelu alkalizera i ne menjaju se sa daljim povećanjem udela alkalizera. Iako se ne može uspostaviti jasna korelacija između izmerenih vrednosti pH_M i uočenih razlika u brzini rastvaranja valsartana, izmerene značajno više vrednosti pH_M kod uzoraka ternarnih u odnosu na binarne čvrste disperzije ukazuju da povećanje vrednosti pH_M značajno doprinosi poboljšanju brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka čvrstih disperzija. Ovo dodatno potvrđuju male razlike pH_M između uzoraka čvrstih disperzija bez alkalizera (SDH i SDP) i uzoraka sa najnižim udelom meglumina, a kod navedenih uzoraka je zabeleženo sporo i nepotpuno rastvaranje valsartana. Brže rastvaranje valsartana iz uzoraka čvrstih disperzija koje sadrže Na_2CO_3 u odnosu na uzorke koji sadrže MgO i CaO (osim formulacija SD6 i SD18) može biti posledica bolje rastvorljivosti Na_2CO_3 u 0,1 M HCl. Brzo rastvaranje Na_2CO_3 omogućava nastajanje pora u strukturi čvrstih disperzija kroz koje difunduje medijum za rastvaranje ka česticama lekovite supstance koje su fino dispergovane u polimernom matriksu. Dodatno, rastvaranje Na_2CO_3 u kiselom medijumu generiše ugljen-dioksid, koji dodatno doprinosi boljem dispergovanju čestica lekovite supstance i smanjuje njihovu agregaciju.

U cilju utvrđivanja eventualnog prisustva intermolekulskih interakcija između komponenti čvrstih disperzija, uzorci čvrstih disperzija izrađeni sa PVP K25 kao hidrofилnim polimerom i Na_2CO_3 i CaO, kao alkalizerima koji su pokazali najveću efikasnost u povećanju brzine rastvaranja valsartana, podvrgnuti su analizi primenom FT-IR spektroskopije. Ispitivanje je vršeno na uzorcima čiste lekovite supstance, čvrstih disperzija i fizičkih smeša ekvivalentnog sastava. Na FT-IR spektrima binarnih čvrstih disperzija uočene su promene u intenzitetu i poziciji pikova karakterističnih za valsartan, u poređenju sa spektrima fizičkih smeša ekvivalentnog sastava. Tako se uočava smanjenje intenziteta i pomeranje pika valsartana na 1729 cm^{-1} (karakterističnog za karboksilnu C=O grupu) i potpuni nestanak pika valsartana na 1599 cm^{-1} (karakterističnog za amidnu C=O grupu). Ovo ukazuje da obe C=O grupe prisutne u strukturi valsartana stupaju u interakcije sa PVP polimerom. Promene istih

Slika 2. FT-IR spektri valsartana (VAL), ostalih polaznih supstanci (PVP, Na_2CO_3 i CaO) i odabranih uzoraka čvrstih disperzija (SD) i odgovarajućih fizičkih smeša (PM)



pikova valsartana uočene su i na spektrima ternarnih čvrstih disperzija, sa tim da pik valsartana na 1729 cm^{-1} nije prisutan u spektru ternarnih čvrstih disperzija, dok je kod pika na 1599 cm^{-1} uočeno smanjenje intenziteta. Pošto su promene istih pikova uočene na FT-IR spektrima i binarnih i ternarnih čvrstih disperzija sa alkalizerom, nije pokazano prisustvo dodatnih intermolekulskih interakcija koje su posledica dodatka alkalizera i pomoću kojih bi mogle da objasne uočene razlike u brzini rastvaranja valsartana između binarnih i ternarnih čvrstih disperzija.

Zaključak

Primenom alkalizera moguće je postići značajno povećanje brzine rastvaranja valsartana iz uzoraka čvrstih disperzija sa polivinilpirolidonom (PVP K25) i hipromelozom (HPMC E5). Od svih testiranih alkalizera, najveću efikasnost u povećanju brzine rastvaranja valsartana pokazao je natrijum-karbonat. Trenutno oslobađanje valsartana iz formulacije (više od

80% oslobođenog valsartana nakon 30 minuta) postignuto je jedino kod čvrstih disperzija izrađenih sa polivinilpirolidonom i natrijum-karbonatom, ili kalcijum-oksikom kao alkalizerima. Dodatak svih ispitivanih alkalizera doveo je do značajnog porasta pH vrednosti mikrookruženja, pri čemu su uočene razlike kao posledica različite vrste i koncentracije alkalizera. Nije uočena pojava dodatnih intermolekulskih interakcija usled dodatka alkalizera binarnim valsartan-polimer čvrstim disperzijama. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je formulacija lek-polimer-alkalizer čvrstih disperzija pogodan pristup za prevazilaženje problema niske brzine rastvaranja valsartana u kiseloj sredini, sa potencijalom za poboljšanje biološke raspoloživosti valsartana nakon peroralne primene.

Zahvalnica

Istraživanje je finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (broj ugovora 451-03-68/2020-14/200161). Autori se zahvaljuju kolegama Vladimiru Maleševiću i Nini Vićentijević na pomoći u realizaciji dela eksperimenata.

Literatura

1. Chella N, Daravath B, Kumar D, Tadikonda RR. (2016): Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Polymeric Dispersions Containing Valsartan. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 41(5):517-26.
2. Chiou WL, Riegelman S. (1971): Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 60(9):1281-302.
3. Ha NS, Tran TT-D, Tran PH-L, Park J-B, Lee B-J. (2011): Dissolution-enhancing mechanism of alkalizers in poloxamer-based solid dispersions and physical mixtures containing poorly water-soluble valsartan. *Chem Pharm Bull.* 59(7):844-50.
4. Ma X, Williams III, RO. (2019): Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *J Drug Del Sci Tec,* 50: 113-124.
5. Medarević D, Cvijić S, Dobričić V, Mitrić M, Djuriš J, Ibrić S. (2018): Assessing the potential of solid dispersions to improve dissolution rate and bioavailability of valsartan: In vitro-in silico approach. *Eur J Pharm Sci.* 124:188-198.
6. Nekkanti V, Venkatesan N, Wang Z, Betageri GV. (2015): Improved oral bioavailability of valsartan using proliposomes: design, characterization and in vivo pharmacokinetics. *Drug Dev Ind Pharm.* 41(12):2077-88.
7. Pandi P, Bulusu R, Kommineni N, Khan W, Singh M. (2020): Amorphous solid dispersions: An update for preparation,

characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *Int J Pharm.* 586:119560.

8. Taniguchi C, Kawabata Y, Wada K, Yamada S, Onoue S. (2014): Microenvironmental pH-modification to improve dissolution behavior and oral absorption for drugs with pH-dependent solubility. *Expert Opin Drug Deliv.* 11(4):505-516.
9. The International Pharmaceutical Federation (FIP). *FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products*, 1997.
10. Tran PH, Tran TT, Lee KH, Kim DJ, Lee BJ. (2010): Dissolution-modulating mechanism of pH modifiers in solid dispersion containing weakly acidic or basic drugs with poor water solubility. *Expert Opin Drug Deliv.* 7(5):647-61.
11. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. (2007): Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 12(23-24):1068-75.
12. Vo CL, Park C, Lee BJ. (2013): Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 85(3 Pt B):799-813.
13. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, Porter CJ. (2013): Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* 65(1):315-499.

MODIFICATION OF MICROENVIRONMENTAL PH AS AN APPROACH FOR IMPROVING VALSARTAN DISSOLUTION RATE FROM DRUG-POLYMER SOLID DISPERSIONS

Dorđe Medarević¹, Slađana Čestić², Živka Malić³, Ljiljana Tomić⁴, Svetlana Ibrić⁵

Abstract

This study investigated potential using of valsartan ternary solid dispersions containing hydrophilic polymer and alkalizer in order to improve valsartan dissolution rate in an acidic medium. Valsartan was selected as a model drug due to its low solubility at low pH and presence of absorption window in the upper part of gastrointestinal tract, which altogether causes its low bioavailability after peroral administration. Polyvinylpyrrolidone and hypromellose were used as components of solid dispersion polymeric matrix, while magnesium oxide, calcium oxide, meglumine and sodium carbonate were evaluated as alkalizers. Slow and incomplete valsartan release was achieved from binary solid dispersions, while all tested alkalizers to certain degree led to increase of microenvironmental pH and improvement of valsartan dissolution rate. Formulations containing valsartan, polyvinylpyrrolidone and sodium carbonate (drug:polymer alkalizer ratios 1:2:1 and 1:2:2) and valsartan, polyvinylpyrrolidone and calcium oxide (drug:polymer alkalizer ratio 1:2:1) exhibited fast and immediate valsartan release, with more than 80% of dissolved drug after 30 minutes of testing.

Key words: solid dispersions, poorly soluble drugs, microenvironmental pH, drug dissolution rate

¹ Dorđe Medarević, PhD, University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia, E-mail: djordje.medarevic@pharmacy.bg.ac.rs.

² Slađana Čestić, MSc, Bijeljina University, Faculty of Pharmacy, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, E-mail: sladjanacestic@yahoo.com.

³ Živka Malić, PhD, Bijeljina University, Faculty of Pharmacy, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, E-mail: zivkamalic88@gmail.com.

⁴ Ljiljana Tomić, PhD, Bijeljina University, Faculty of Pharmacy, Pavlovića put bb, 76300 Bijeljina, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, E-mail: dekan.farmacija@ubn.rs.ba.

⁵ Svetlana Ibrić, PhD, University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia, E-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs.