

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATARINA ŠPAJZER

**IZDELAVA IN VREDNOTENJE TABLET S PODALJŠANIM  
SPROŠČANJEM NA OSNOVI KOMBINACIJ KARAGENANOV IN  
HPMC**

**FORMULATION AND EVALUATION OF PROLONGED RELEASE  
TABLETS BASED ON COMBINATION OF CARRAGEENANS AND  
HPMC**

**DIPLOMSKA NALOGA**

LJUBLJANA, 2008

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Saše Baumgartner.

Mentorici doc. dr. Saši Baumgartner se zahvaljujem za razumevanje in strokovno pomoč pri opravljanju diplomskega dela.

Hvala tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, še posebej asist. Mateju Pavliju mag. farm, za vsestransko pomoč pri praktičnem delu in pisanju diplomske naloge.

Za pregled diplomske naloge se zahvaljujem predsedniku komisije zasl. prof. dr. Alešu Krbavčiču in članici komisije izr. prof. dr. Mariji Bogataj.

Še posebej pa bi se rada zahvalila staršem in Simonu za vsestransko podporo med študijem.

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Saše Baumgartner.

## 1. VSEBINA

1. VSEBINA.....	- 1 -
2. SEZNAM OKRAJŠAV .....	- 5 -
3. POVZETEK .....	- 6 -
4. UVOD.....	- 8 -
4.1 PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE Z NADZOROVANIM SPROŠČANJEM.....	- 8 -
4.2. HIDROFILNE OGRODNE TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM..	- 9 -
4.2.1. Nabrekanje hidrofilnih ogrodnih tablet .....	- 10 -
4.2.2. Erozija hidrofilnih ogrodnih tablet .....	- 12 -
4.3. HIDROGELI .....	- 13 -
4.4. POLIMERI ZA IZDELAVO TABLET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM .	- 14 -
4.4.1. Karagenani.....	- 14 -
4.4.2. Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC).....	- 18 -
4.4.3. Mikrokristalna celuloza (MCC) .....	- 20 -
5. NAMEN DELA .....	- 21 -
6. EKSPERIMENTALNO DELO .....	- 22 -
6.1. MATERIALI .....	- 22 -
6.1.1. Pomožne snovi za izdelavo tablet.....	- 22 -
6.1.2. Reagenti za pripravo medijev za nabrekanje, sproščanje .....	- 24 -
6.1.3. Priprava medijev za sproščanje .....	- 24 -
6.2. NAPRAVE .....	- 25 -
6.3. POSTOPKI IN METODE .....	- 26 -
6.3.1. Izdelava tablet.....	- 26 -
6.3.2. Določanje enakomernosti mase tablet.....	- 28 -
6.3.3. Določanje enakomernosti vsebnosti .....	- 28 -
6.3.4. Določanje trdnosti tablet.....	- 28 -
6.3.5. Določanje nabrekanja in erozije .....	- 29 -
6.3.6. Izdelava umeritvenih premic za določanje koncentracije sproščene učinkovine .	- 30 -
6.3.7. Določanje sproščanja učinkovine iz tablet .....	- 31 -

7. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	- 33 -
7.1. VREDNOTENJE OGRODNIH TABLET .....	- 33 -
7.1.1. Enakomernost mase .....	- 33 -
7.1.2. Enakomernost vsebnosti učinkovine .....	- 34 -
7.1.3. Trdnost tablet .....	- 35 -
7.1.4. Velikost tablet ter indeks elastične relaksacije .....	- 36 -
7.2. SPROŠČANJE IZBRANE KATIONSKE UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET .....	- 38 -
7.3. NABREKANJE IN EROZIJA HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET .....	- 47 -
7.3.1. Nabrekanje in erozija tablet iz posameznih polimerov .....	- 47 -
7.3.2. Nabrekanje in erozija tablet na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC .....	- 52 -
8. SKLEPI .....	- 62 -
9. LITERATURA .....	- 64 -

## 2. SEZNAM OKRAJŠAV

A.....	absorbanca
c.....	koncentracija učinkovine v vzorcu
ER.....	indeks elastične relaksacije
HPMC.....	hidroksipropilmetilceluloza
i.....	oznaka za iota karagenan pri podajanju sestave tablet
K.....	oznaka za kapa karagenan pri podajanju sestave tablet
$k_{uv}$ .....	koeficient umeritvene premice
L.....	oznaka za lambda karagenan pri podajanju sestave tablet
MCC.....	mikrokristalna celuloza
$R^2$ .....	kvadrat Pearsonovega korelacijskega koeficienta
SDS.....	(Sodium Dodecyl Sulfate) natrijev lavrilsulfat
$t_{1/2}$ .....	biološki razpolovni čas
T.....	temperatura
$T_g$ .....	temperatura steklastega prehoda
UA.....	učinkovina A

### 3. POVZETEK

Peroralne farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem so predmet mnogih raziskav, ker zagotavljajo bolnikom prijazno terapijo. Med njimi najbolj uporabljive so hidrofilne ogrodne tablete, katerih ključna sestavina je nabreklijiv polimer. Pri našem delu smo uporabili dve vrsti polimerov, in sicer HPMC in različne vrste karagenanov. Slednje že dolgo uporablja prehrabena in kozmetična industrija, vse bolj pa postajajo pomembni tudi v farmaciji.

Namen našega dela je bila izdelava in vrednotenje farmacevtsko - tehnoloških parametrov tablet na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC po Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed, in sicer enakomernost mase, enakomernost vsebnosti in trdnost. Spremljali smo tudi sproščanje učinkovine ter določali nabrekanje in erozijo izdelanih tablet. Proučevali smo vpliv sestave, razmerja med polimeri, ionske moči medija na omenjene procese.

V ta namen smo pripravili različne serije tablet s spreminjanjem vrste ( $\iota$ -,  $\kappa$ -,  $\lambda$ -) in razmerja karagenanov in HPMC, z modelno kationsko učinkovino A. Sproščanje učinkovine smo spremljali v dveh medijih, in sicer v fosfatnem pufru s pH=7 z dodatkom natrijevega lavrilsulfata (SDS) ter v fosfatnem pufru s pH=7 z dodatkom SDS in NaCl za ugotavljanje vpliva povišane ionske moči na sproščanje učinkovine. Uporabili smo Napravo 1 s košaricami (Apparatus 1 - basket method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.).

Ugotovili smo, da z večanjem deleža HPMC v tabletah s karagenani lahko podaljšamo sproščanje tudi za več kot 20h. Povišana ionska moč upočasni sproščanje učinkovine, vendar je pri tabletah z večjim deležem HPMC ta vpliv manjši. Slednje je posledica manjše občutljivosti HPMC polimera za spremembo ionske moči. Dodatek MCC v tableto ne vpliva na sproščanje učinkovine.

V drugem delu smo izdelali tablete brez učinkovine, vendar iz istih kombinacij polimerov kot za sproščanje. Prav tako smo izdelali tudi tablete iz čistih polimerov. Nabrekanje in erozijo tablet smo spremljali na modificirani Napravi 2 z vesli (Apparatus 2 – paddle method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.) v različnih časovnih intervalih in v istih medijih kot za preskus sproščanja učinkovine.

Ugotovili smo, da z spreminjanjem različnih parametrov (medij, hitrost mešanja, ionska moč) vplivamo na nabrekanje ter erozijo samih karagenanov. Uporaba prečiščene vode namesto pufra poveča nabrekanje in erozijo, povišana hitrost mešanja ne vpliva na

nabrekanje, poveča pa erozijo. Povišana ionska moč medija zmanjša tako nabrekanje kot erozijo. Na HPMC ima povišana ionska moč manjši vpliv kot na karagenane.

Za profile nabrekanja in erozije tablet s kombinacijo karagenanov in HPMC smo ugotovili, da so ravno med profili nabrekanja in erozije čistih polimerov. Z večanjem deleža HPMC v tableti upočasnimo nabrekanje in zmanjšamo erozijo. Povišana ionska moč vpliva le na nabrekanje tablet v kombinaciji z  $\lambda$ -karagenanom, večje pa so razlike pri eroziji, kar se odraža tudi pri sproščanju.

Glede na naše rezultate preiskovanih tablet, izdelanih iz kombinacije karagenanov in HPMC, lahko sklepamo, da med nabrekanjem, erozijo tablet in sproščanjem učinkovine iz njih obstaja določena korelacija. Ne moremo pa z gotovostjo napovedovati, kako bosta nabrekanje in erozija vplivala na sproščanje iz tablet. Za slednje bi morali ugotoviti mehanizem sproščanja učinkovine in natančneje določiti strukturo nabrekajočih tablet z uporabo drugih naprav.

## 4. UVOD

### 4.1 PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE Z NADZOROVANIM SPROŠČANJEM

Peroralno odmerjanje zdravil je najpogostejše tako za konvencionalne farmacevtske oblike kot tudi za nove dostavne sisteme predvsem zaradi večje sprejemljivosti za pacienta in enostavnega odmerjanja. Jemanje zdravil skozi usta je namreč enako naravni poti za vnos hrane.

Poleg tega, da je zdravilo kakovostno, učinkovito in varno, je pomembno tudi, da je bolniku prijazno. To lahko dosežemo z oblikovanjem farmacevtskih oblik z nadzorovanim sproščanjem. S tem zmanjšamo pogostost odmerjanja (manj je nočnih odmerjanj), povečamo učinkovitost zdravilne učinkovine z zadrževanjem oblike na mestu delovanja, zmanjšamo odmerke in hkrati vzdržujemo optimalne koncentracije učinkovine v plazmi ter tako zmanjšamo možne neželene učinke (manjše nihanje koncentracije učinkovine v plazmi), povečamo complianco in tako skrajšamo čas oskrbe pacienta itd. Prav iz teh razlogov so v preteklosti začeli razvijati farmacevtske oblike z nadzorovanim sproščanjem (1, 2). Te lahko razdelimo na:

- Farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem (extended-release dosage forms), ki sproščajo zdravilno učinkovino skozi daljše časovno obdobje
- Farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem (delayed-release dosage forms), ki imajo časovno zamaknjeno nadzorovano sproščanje zdravilne učinkovine
- Farmacevtske oblike s pulzirajočim sproščanjem (pulsative-release dosage forms), ki sproščajo zdravilno učinkovino v določenih časovnih intervalih (3)

Za načrtovanje takšnih sistemov pa se moramo zavedati, da na njihovo obnašanje vpliva veliko število dejavnikov. V grobem jih lahko razdelimo na **biološke** in **fizikalno-kemijske dejavnike**. Prvi so odvisni od stanja organizma, razlike so lahko večje ali manjše med predstavniki iste vrste in so posledica patološkega izvora ali variabilnosti znotraj vrste. Mednje uvrščamo biološki razpolovni čas, absorpcijo, distribucijo in metabolizem. Za fizikalno-kemijske dejavnike velja, da so različni tako za različne učinkovine kot za



različne načine odmerjanja in jih lahko razdelimo glede na velikost odmerka, ionizacijo, pKa, topnost, porazdelitveni koeficient in stabilnost (1, 4). Zato lahko predpostavimo, da je v FO z nadzorovanim sproščanjem smiselno vgraditi učinkovine:

- s primernim razpolovnim časom ( $2 \text{ uri} < t_{1/2} < 8 \text{ ur}$ ), saj tako zmanjšamo pogostost jemanja zdravil;
- s hitrostjo absorpcije, ki je večja od hitrost sproščanja iz FO. Slednje lahko dosežemo tudi z izborom ustreznih pomožnih snovi, kot so na primer pomožne snovi, ki hkrati omogočajo bioadhezijo in so selektivni pospeševalci absorpcije;
- ki se ne metabolizirajo v svetlini prebavnega trakta ali v črevesnem tkivu, kar lahko preprečimo tudi s sočasno vgradnjo zaviralcev teh encimov v FO;
- z velikostjo odmerka med 0,5 in 1 g največ;
- s spodnjo mejo topnosti 0,1 mg / ml, saj sicer sama topnost učinkovine nadzira sproščanje;
- s poznanim porazdelitvenim koeficientom (visok porazdelitveni koeficient nam pove, da je učinkovina dobro topna v lipidih in slabo v vodi ter da dobro prehaja biološke membrane in se dlje časa zadržuje v telesu, ker se kopiči v lipidnih membranah celic) (1, 2).

Zavedati pa se moramo tudi nekaterih slabosti pri izdelavi farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem. Pri odmerjanju se lahko sprosti celoten odmerek na enkrat, pri počasni absorpciji se lahko pojavi zakasnen učinek, poveča se možnost večjega obsega predsystemskega metabolizma, sproščanja učinkovine ne moremo neomejeno podaljšati, saj je čas sproščanja učinkovine omejen s časom zadrževanja farmacevtske oblike na mestu absorpcije, zmanjšana pa je tudi možnost individualnega odmerjanja (1).

## **4.2. HIDROFILNE OGRODNE TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM**

Ena od vrst tablet s podaljšanim sproščanjem so hidrofilne ogrodne tablete. Po eni izmed definicij lahko ogrodni sistem definiramo kot sistem za dostavo učinkovine, v katerem je učinkovina molekularno ali po delcih dispergirana v polimerni mreži (4).

Sproščanje učinkovine iz take hidrofilne tablete je zapleten proces in največkrat ne gre le za en mehanizem, temveč za kombinacijo različnih. Na osnovi različnih mehanizmov, ki nadzirajo sproščanje, ločimo naslednje sisteme:

- **Difuzijsko nadzorovani sistemi**, kjer je sproščanje učinkovine odvisno od difuzije skozi inertno bariero;
- **Erozijsko nadzorovani sistemi**, kjer je sproščanje učinkovine odvisno od erozije polimernega ogrodja;
- **Kombinirani difuzijsko-erozijski**, kjer sproščanje učinkovine nadzorujeta oba mehanizma.

Pomembno je poudariti, da je sproščanje lahko nadzorovano tudi z raztapljanjem učinkovine. Učinkovine, ki so v vodi slabo topne in dobro permeabilne, že same po sebi omogočajo upočasnjeno sproščanje. Po drugi strani za dobro topne učinkovine lahko dosežemo manjšo hitrost raztapljanja v nekaterih primerih tako, da pripravimo primerno sol ali derivate, obložimo učinkovino s težko topnim materialom ali pa jo vgradimo v tableto s počasi raztapljajočim nosilcem. V diplomskem delu smo proučevali tablete iz hidrofilnih nabrekajočih polimerov, ki jih natančneje obravnavamo v nadaljevanju (1, 5).

#### 4.2.1. Nabrekanje hidrofilnih ogrodnih tablet

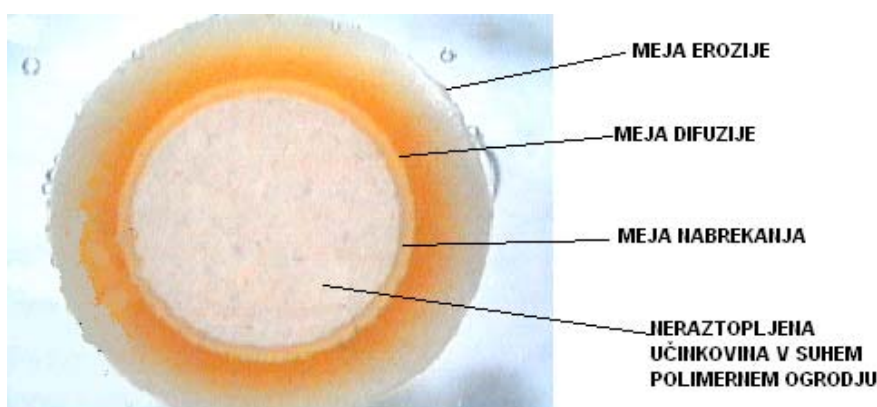
Hidrofilne ogrodne tablete pripravimo s stiskanjem praškaste zmesi učinkovine in polimera, ki v vodi nabreka, poleg so lahko vključene tudi druge pomožne snovi. V vodi ali v telesnih tekočinah ogrodne tablete iz hidrofilnih polimerov ne razpadejo takoj, temveč tvorijo viskozno gelsko plast, ki preprečuje razgradnjo ogrodja in nadaljnjo hitro penetracijo vode ter tako uravnava sproščanje učinkovine.

Na sproščanje učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet vpliva več procesov, in sicer močenje polimernega ogrodja s topilom, nabrekanje polimera, difuzija učinkovine skozi hidratiran polimer, raztapljanje učinkovine v topilu in erozija/raztapljanje polimera. Pomembne pa so tudi fizikalne lastnosti polimera, ki vključujejo viskoznost polimera, velikost delcev ter tudi njegova količina v uporabljenem matriksu. Sproščanje v vodi topnih učinkovin je ponavadi kontrolirano z difuzijo skozi gelsko plast, slabo topnih pa z erozijo/raztapljanjem polimera (5, 6, 7).

Na splošno lahko rečemo, da sproščanje učinkovine iz nabrekajočih ogrodnih tablet temelji na prehodu polimera iz steklastega v elastično stanje, kar je posledica prodiranja vode v ogrodje. V suhi tableti je polimer v steklastem stanju, saj je pod temperaturo steklastega prehoda ( $T_g$ ). Pri prodiranju vode v ogrodje tablete se  $T_g$  zniža. Vezava vode na polimerne verige povzroči prehod polimera iz steklastega v elastično stanje in s tem spremembo mobilnosti polimernih verig, pride do nabrekanja polimera. Sočasno z nabrekanjem polimera se raztaplja tudi učinkovina, vendar je njena difuzija iz ogrodja zaradi nabrekanja polimera omejena. Nastaja elastični hidrogel, pri čemer se meja nabrekanja začne pomikati proti sredini tablete, meja difuzije učinkovine in erozije polimera pa se pomikata navzven (stran od tablete). Osrednji del tablete predstavlja rezervoar učinkovine. Čez določen čas se vzpostavi ravnotežje med nabrekanjem in erozijo. Pri popolnoma omočeni tableti steklasto jedro izgine in z njim meja nabrekanja. Prevladovati začne erozija, dokler se tableta popolnoma ne razgradi. (5, 7, 8).

Kot smo že omenili, se med nabrekanjem hidrofilnih ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem znotraj tablete ustvarijo tri različna področja oz. plasti (slika 1):

- **meja nabrekanja** (predstavlja mejo med polimerom, ki prehaja iz steklastega v elastično stanje)
- **meja difuzije** (predstavlja mejo med neraztopljeno in raztopljeno učinkovino v gelu)
- **meja erozije** (predstavlja mejo med ogrodjem in medijem za raztapljanje) (9).



**Slika 1:** Gelska plast, ki se tvori okoli hidrofilne ogrodne tablete (9).

Debelina gelske plasti je odločilnega pomena pri sproščanju učinkovine iz nabrekajočih sistemov in je odvisna od penetracije vode, relaksacije polimernih verig in erozije. Na

začetku prevladuje penetracija vode, ki povzroči nabrekanje polimera, ki se s časom upočasni zaradi manjše penetracije vode (povečana difuzijska razdalja). Sledi faza ravnotežja, v kateri sta hitrosti penetracije vode in relaksacija oz. erozija polimernih verig podobni. Debelina gelske plasti je v tej fazi konstantna, konstantno je tudi sproščanje učinkovine. Potem pa začne prevladovati erozija in debelina gelske plasti se postopno zmanjšuje. V povezavi s sproščanjem lahko rečemo, da je za tvorbo gelske plasti potreben določen čas, da se polimerne verige hidratirajo in povzročijo rast gelske plasti. V začetku je penetracija topila v ogrodno tableto enostavna, zato je najprej sproščanje učinkovine nekoliko hitrejše kot kasneje, ko je že prisoten gelski plašč, ki ovira nadaljnje sproščanje (9, 10).

#### **4.2.2. Erozija hidrofilnih ogrodnih tablet**

Erozija je proces odplavljanja polimernih verig s površine tablete. Hitrost erozije je odvisna od kemične sestave in od fizikalno - tehnoloških lastnosti ogrodnih tablet ter od pogojev preskušanja tablet. Na erozijo lahko vplivata dva procesa:

- razpad polimera/polimerov na oligomere in monomere, ki poteka v celotnem polimernem ogrodju (le v primeru kemijsko pogojene razgradnje),
- razpletanje polimernih verig na površini ogrodne tablete, ko je polimerno ogrodje v celoti hidratirano in relaksirano.

V procesu erozije prevladujejo adhezijske sile med polimerom in vodo, ki olajšajo razpletanje in odcepljanje polimernih verig. Kot smo že omenili, je erozija lahko tudi eden izmed mehanizmov, ki nadzira sproščanje učinkovine iz polimernega ogrodja. Kadar je velika, ima vpliv na sproščanje tako dobro topnih kot slabo topnih učinkovin. V primeru majhne erozije pa ima večji vpliv na sproščanje slabše vodotopnih učinkovin (11).

### 4.3. HIDROGELI

Hidrogeli so tridimenzionalne strukture, sestavljene iz hidrofilnih polimerov, ki nabrekajo v vodi ali bioloških tekočinah in so sposobni sprejeti veliko količino vode. Lahko so iz polimerov različnega izvora od naravnih, polysinteznih in sineznih. Karakteriziramo jih lahko na osnovi njihove kapacitete za vezavo vode oz. vodnih raztopin. Na vsebnost vode v ravnotežju vpliva primarna oz. molekularna sestava polimera, stopnja premreženja polimera, temperatura, ionska moč, pH medija. Glede na tip premreževanja ločimo fizikalne in kemijske hidrogelne. Za fizikalne hidrogelne je značilno, da nastanejo z reverzibilnim geliranjem. Povezave med polimernimi verigami so van der Waalove, vodikove, ionske, hidrofobne vezi ali pa pride le do prepleta verig. Kemijski hidrogeli pa nastanejo z ireverzibilnim geliranjem, ker so povezave med molekulami polimera kovalentne. Polimeri tvorijo skupaj z vodo v hidrogelih trdno gelsko mrežo, ki ima določene lastnosti tekočin (prepustnost snovi v hidrogelu zaradi ujete vode v tridimenzionalni mreži polimera). Ujeto vodo v hidrogelu razdelimo v dva razreda:

- **vezano** (povezava vode s hidrofilnimi skupinami polimera)
- **prosto** (hidrogel zaradi osmoze vsrka dodatno prosto vodo, ki zapolni vmesne prostore med polimernimi verigami in ima enake lastnosti kot navadna prosta voda)

Delež vode v hidrogelu in razmerje med količino proste ter vezane vode bistveno vplivata na raztapljanje in difuzijo snovi skozi hidrogel. V splošnem velja: več kot je vezane vode, manj je je na razpolago za raztapljanje zdravilne učinkovine in za njeno difuzijo skozi gel.

Hidrogeli so zaradi svoje sorazmerno visoke vsebnosti vode ter mehke konsistence podobni tkivom. Ker so mehke konsistence in večje prožnosti, je zmanjšana možnost draženja okoliškega tkiva, zato je biokompatibilnost večja, v mnogo primerih pa je polimerni nosilec tudi biorazgradljiv. Zaradi številnih prednosti hidrogelov so možnosti njihove uporabe v biomedicini in farmaciji zelo velike. Uporabljamo jih za pripravo nosilnih sistemov za večino načinov dostave učinkovin (peroralno, intranazalno, implantiranje pod kožo idr.). Danes se povečuje število raziskav o izdelavi in vrednotenju polimerov, ki se odzivajo na spremembe v pogojih fiziološkega okolja, kot so pH, ionska moč, temperatura ali koncentracija specifičnih endogenih snovi (glukoza, antigeni). Take hidrofilne polimere bi lahko uporabili za pripravo hidrogelov, ki nabrekajo v odvisnosti od

različnih fizioloških dejavnikov in sproščajo učinkovino glede na trenutne potrebe organizma (12, 13).

#### 4.4. POLIMERI ZA IZDELAVO TABLET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Pri izdelavi tablet s podaljšanim sproščanjem je na voljo veliko polimerov (npr. polivinil acetat, karnauba vosek, čebelji vosek, etilceluloza, celulozni acetat HPMC in drugi celulozni etri, polivinil alkohol, hitosan, karagenani, natrijev alginat, želatina, ksantan gumi, ...) (14). Mi smo uporabili dva sistema, in sicer karagenane in HPMC.

##### 4.4.1. Karagenani

Karagenani so hidrofilni, visokomolekularni, linearni heteropolisaharidi, ki jih ekstrahirajo iz rdečih morskih alg *Rhodophyceae*, posebno iz vrst *Chondrus*, *Eucheuma* in *Gigartina*. Za zagotavljanje kakovosti gojijo alge v nadzorovanih pogojih, zato je zagotovljena tudi homogenost naravnega materiala. Poznamo različne vrste karagenanov, v farmaciji pa se uporabljajo tri:  $\kappa$ ,  $\iota$  in  $\lambda$  (15, 16).

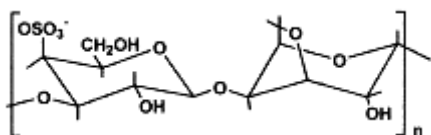
Pridobivajo jih tako, da izhodni material najprej hitro posušijo ter s tem preprečijo razgradnjo. Sledi ponavljajoče izpiranje zaradi odstranjevanja nečistoč, kot je npr. pesek, vroča ekstrakcija karagenanov iz celic z vodo ali alkalnimi raztopinami in prečiščevanje ter koncentriranje v raztopini. Iz nje lahko pridobijo karagenane na dva načina:

- **tehnika zamrzovanja in odtaljevanja** (Freeze-thaw) - Pripravijo gel z dodatkom različnih soli in ga zamrznejo. Po odtaljevanju se odstrani voda in dobijo material (karagenani in soli), ki ga zmeljejo na želeno velikost delcev.
- **izparevanje alkohola** (Alcohol evaporation) - Koncentrirano raztopino karagenanov dajo v etanol, kar povzroči precipitacijo le-teh. Etanol in vodo odparijo, precipitirane karagenane posušijo ter nato zmeljejo na želeno velikost delcev.

Karagenani so sestavljeni iz kalijevih, natrijevih, kalcijevih, magnezijevih in amonijevih sulfatnih estrov galaktoze in 3,6-anhidrogalaktoze. Sladkorne enote so med seboj povezane

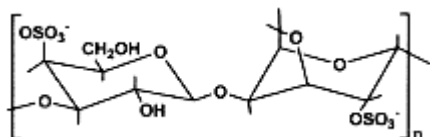
z menjajočimi se 1,3- $\alpha$  in 1,4- $\beta$  glikozidnimi vezmi (17). Posamezni karagenani se med seboj razlikujejo po številu in poziciji esterskih sulfatnih skupin, kar vpliva na njihove splošne lastnosti.

**Kappa ( $\kappa$ )-karagenan** je polimer, ki močno gelira (slika 2), sestavljen je iz okoli 25% 1,3- $\beta$ -D-galaktoze-4-sulfata in približno 34% 1,4- $\alpha$ -3,6-anhidro-D-galaktoze (17, 18).



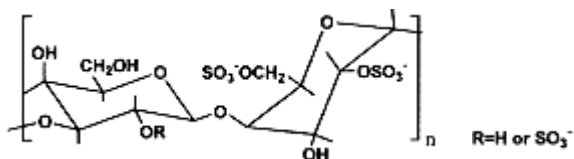
Slika 2: Primarna struktura  $\kappa$ -karagenana (18).

**Iota ( $\iota$ )-karagenan** je polimer, ki gelira (slika 3), sestavljen je iz okoli 32% 1,3- $\beta$ -D-galaktoze-4-sulfata in približno 30% 1,4- $\alpha$ -3,6-anhidro-D-galaktoze-2-sulfata (17, 18).



Slika 3: Primarna struktura  $\iota$ -karagenana (18).

**Lambda ( $\lambda$ )-karagenan** je polimer, ki ne gelira (slika 4), temveč tvori viskozne raztopine, vsebuje okoli 35% 1,3- $\beta$ -D-galaktoze-4-sulfata in 1,4- $\alpha$ -D-galaktoze-2,6-disulfata, ne vsebuje pa 3,6-anhidrogalaktoze (17, 18).

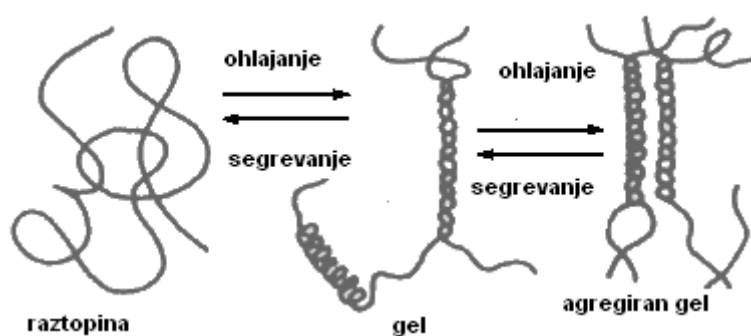


Slika 4: Primarna struktura  $\lambda$ -karagenana (18).

Zavedati se je potrebno, da so prikazane strukture ponavljajočih se enot idealizirane, saj so v praksi lahko prisotne tudi druge regije, prav zaradi naravnega izvora karagenanov .

Če so izpolnjeni ustrezni pogoji, je za  $\kappa$ - in  $\iota$ -karagenan v vodnih raztopinah značilen termoreverzibilen prehod »sol-gel« (18). Oba namreč tvorita gel, ki pa se razlikuje v reoloških lastnostih.  $\kappa$ -karagenan tvori trden, vendar krhek gel, medtem ko  $\iota$ -karagenan

tvori šibkejšega, ki je mehkejši oz. bolj plastičen. Za  $\kappa$ -karagenan je značilno, da vsebuje eno sulfatno skupino na vsakem monomeru, zato je tvorba gela pospešena v prisotnosti kalijevh, kalcijevih, cezijevih in robidijevih kationov. Ti kationi nevtralizirajo negativni naboj na verigi in tako zmanjšajo odbojno silo med verigami polimera. V procesu geliranja preide struktura  $\kappa$ -karagenana iz linearne verige preko dvojne vijačnice do medsebojno povezanih dvojnih vijačnic (slika 5). Kalijeve ioni lahko inducirajo nastanek dvojne vijačnice in pospešujejo njihovo medsebojno povezavo, saj tako kot kalcijevi ioni zmanjšujejo odbojno silo med posameznimi verigami. Če povečamo količino kalijevih ionov, se struktura tesno poveže, kar pomeni tudi večjo čvrstost gela (15).



Slika 5: Mehanizem tvorbe gela pri karagenanih (16).

Obseg medsebojne povezave dvojnih vijačnic je pri  $\iota$ -karagenanu manj izrazit, saj ima več sulfatnih skupin kot  $\kappa$ -karagenan, zato je elektrostatski odboj med verigami večji (18).  $\kappa$ -karagenan v prisotnosti dvovalentnih kationov, kot je npr  $\text{Ca}^{2+}$ , tvori moten in drobljiv gel.  $\iota$ -karagenan pa v prisotnosti enovalentnih ionov tvori šibak gel (pri isti koncentraciji teh ionov kot za  $\kappa$ -karagenan), medtem ko v prisotnosti dvovalentnih ionov tvori transparenten in rigidni gel (19).

Za karagenane je značilno, da je sorbcija vode zelo velika celo pri nizki vlažnosti, zato je potrebno ustrezno shranjevanje. Veliko nabrekajočih polimerov je namreč higroskopnih, privzeta vlaga pa lahko spremeni tudi profil sproščanja učinkovine, zato so preučevali vsebnost vlage v karagenanih pred tabletiranjem. Ugotovili so, da različna vsebnost vlage v karagenanih pred tabletiranjem ne vpliva na profil sproščanja učinkovine (6, 20). Sami karagenani vežejo dosti več vode kot HPMC, in sicer dva- ali celo trikrat več, pri 80% relativni vlažnosti. Medtem ko med  $\iota$ - in  $\kappa$ -karagenanom pri visoki relativni vlažnosti ni razlike, oba vežeta isto količino vode, pri nizki relativni vlažnosti opazimo, da več vode



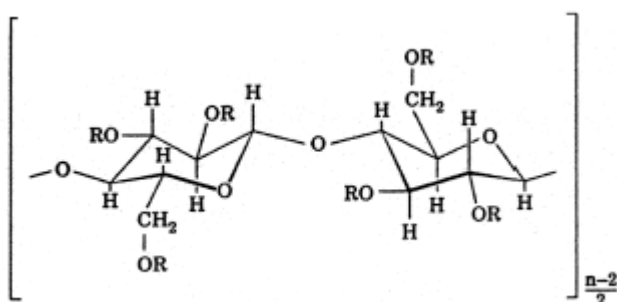
veže  $\iota$ -karagenan, kar kaže na to, da je voda v večjem odstotku vezana zaradi dodatne sulfatne skupine.

Kakšna sta obseg in hitrost nabrekanja določenega polimera, je pomembno vedeti zaradi vpliva na sproščanje učinkovine. Vsi trije karagenani so si med sabo zelo različni. Po literaturnih podatkih  $\kappa$ -karagenan nabreka hitreje in v večjem obsegu kot  $\iota$ -karagenan, kar ni v skladu z vezavo vode iz atmosfere pri različnih relativnih vlažnostih. V prvih dveh urah je nabrekanje dvakrat večje, po daljšem času pa je obseg nabrekanja za obe vrsti karagananov enak, vendar to nima praktične veljave, ker se učinkovina sprosti že prej. Razlog za hitrejše nabrekanje  $\kappa$ -karagenana je visoka mobilnost vodnih molekul med polimernimi verigami, ki je lažja pri  $\kappa$ -karagenanu zaradi manjšega števila sulfatnih skupin, ki vežejo vodo tesno v obliki solvatov.  $\kappa$ -karagenan sicer vsebuje tudi  $K^+$  ione, ki so ostali od proizvodnje (predvsem Gelcarin GP-812 NF). Ti ioni prav tako vežejo vodo tesno, vendar so mobilni za razliko od vode, ki je vezana na verige polimera preko sulfatnih skupin. Ker je sulfatnih skupin v  $\kappa$ -karagenanu manj kot v  $\iota$ -karagenanu, je nabrekanje večje, posledično pa je tudi sproščanje učinkovine iz  $\kappa$ -karagenana hitrejše (21).

Karagenani se že dolgo uporabljajo v prehrambeni in kozmetični industriji kot zgoščevala, sredstva za geliranje in povečanje stabilnosti, kjer jih v izdelkih najdemo pod oznako E407. Prav zaradi teh lastnosti in dokazane varnosti so jih začeli uporabljati tudi v farmacevtski industriji predvsem za doseganje podaljšanega sproščanja učinkovin (3, 6, 22). Drugače lahko rečemo, da je danes uporaba karagenanov v farmaciji zelo široka, in sicer v neparanternih farmacevtskih oblikah kot so suspenzije, dermalni geli, kapljice za oči, svečke ter tablete in kapsule. Za suspenzije se uporabljata predvsem  $\iota$ - in  $\lambda$ -karagenan, za svečke pa  $\kappa$ -karagenan, ker omogoča tvorbo bolj rigidne strukture (17). Ugotovili so celo, da karagenani izkazujejo protitumorno delovanje, ker delujejo kot antagonisti za vezavo nekaterih rastijskih faktorjev, in sicer predvsem  $\iota$ -karagenan (18, 23). Opazili so tudi protivirusno aktivnost predvsem proti herpes simplex virusu tipa 2. Raziskava je bila narejena na miših, zato predvidevajo, da bi lahko z nadaljnjimi raziskavami potrdili tudi možnost zdravljenja vaginalnih okužb s tem virusom pri ženskah (24).

#### 4.4.2. Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)

HPMC je najpomembnejši hidrofilni polimer, ki se uporablja za pripravo tablet s prirejenim sproščanjem. Ena izmed najbolj pomembnih lastnosti je zmožnost nabrekanja polimera, ki vpliva na sproščanje vgrajene učinkovine. Kemijsko je HPMC delno O-metilirana in O-(2-hidroksipropilirana) celuloza (slika 6). Na tržišču je prisotnih več vrst HPMC, ki se med sabo razlikujejo po viskoznosti in stopnji substitucije (DS). Fizikalno-kemijske lastnosti polimera so odvisne od vsebnosti metoksilnih in hidroksipropoksilnih skupin ter od molekulske mase polimera. USP razlikuje štiri različne vrste HPMC, ki jih razvršča glede na povprečno vsebnost obeh prisotnih skupin in jih označuje s štirimi števkami (npr. 1828). Prvi dve številki povesta, kakšna je povprečna vsebnost metoksilnih skupin v odstotkih, zadnji dve številki pa označujeta povprečno vsebnost hidroksipropoksilnih skupin, ki jih določijo po dveh urah sušenja na 105°C. Razlikujemo jih tudi glede na viskoznost 2% vodne raztopine polimera, pri 20°C in glede na molsko maso, ki se giblje nekako med 10.000 in 1.500.000 g/mol (17, 25).



Slika 6: Strukturna formula HPMC, R je lahko H, CH<sub>3</sub> ali CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub> (25)

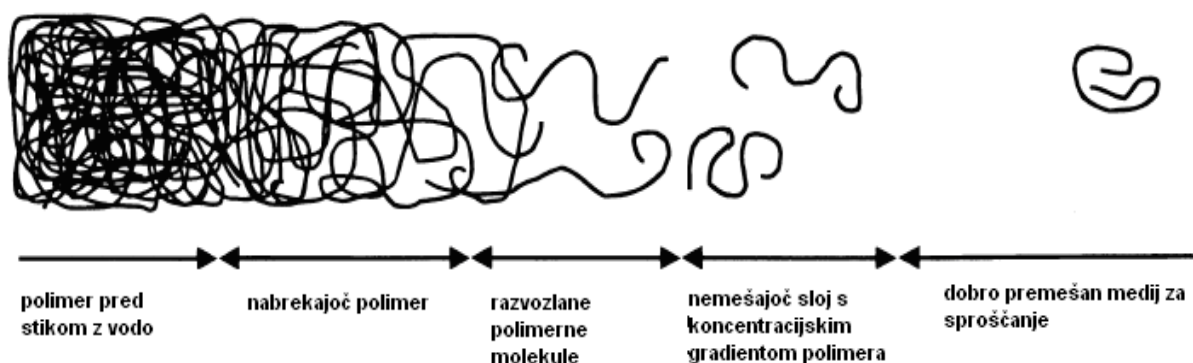
HPMC pridobivajo iz prečiščene celuloze tako, da jo najprej izpostavijo raztopini NaOH in tako pripravijo kemično bolj reaktivno celulozo. V naslednji fazi dodajo klorometan in propilen oksid ter tako dobijo metilni hidroksipropilni eter celuloze. Ta material potem prečistijo in zmeljejo na ustrezno velikost delcev (17).

Preglednica 1: Vrste HPMC (17)

Vrsta HPMC	Viskoznost 2% raztopine pri 20°C [mPa*s]
<b>K100LV</b>	80-120
<b>K4M</b>	3000-5600

K15MP	12000-21000
K100MP	80000-120000
E4MP	3500-5600
E10MP CR	8000-13000
E3 PREM. LV	2,4-3,6
E5 PREM. LV	4-6
E6 PREM. LV	5-7
E15 PREM. LV	12-18
E50 PREM. LV	40-60
K3 PREM. LV	2,4-3,6

Mehanizem sproščanja učinkovine iz ogrođij, katerih osnova je HPMC, nadzorujeta nabrekanje in erozija oz. raztapljanje polimera (slika 7). V stiku z vodo ali drugo fiziološko tekočino se ogrođje hidratira, tvori viskozno gelsko plast in tako nadzira sproščanje učinkovine z difuzijo skozi gel in erozijo nastale gelske bariere. Na tržišču je prisotnih veliko vrst HPMC, zato se moramo zavedati, da HPMC visoke viskoznosti oz. z višjo molekulsko maso (npr. K4M, K15M) bolj nabreka, ker ima večjo zmožnost privzema vode kot tisti z nižjo viskoznostjo (npr. K100LV), ki hitreje erodira in omogoča hitrejše sproščanje učinkovine. Kadar imamo visoko vsebnost polimera, to omogoča večji obseg nabrekanja in posledično zmanjša sproščanje učinkovine (26, 27). HPMC je neionski polimer, zato je nabrekanje relativno neodvisno od ionske moči ali pH vrednosti medija. Vendar pa zasledimo večji vpliv ionske moči na HPMC z nižjo molekulsko maso, kjer se dodatek ionov kaže v manjšem nabrekanju in tudi manjši eroziji polimera, ker ioni odtegnejo vodo za hidratacijo polimernih verig (28).



Slika 7: Shematski prikaz razgradnje ogrođja iz HPMC (31)

HPMC je široko uporabna pomožna snov, ki se uporablja v peroralnih in dermalnih farmacevtskih oblikah v farmacevtski industriji. Zelo pa je razširjena tudi v kozmetiki in prehrabnih izdelkih. Pri peroralnih farmacevtskih oblikah se najpogosteje uporablja za

filmsko oblaganje tablet ter za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem. Kot zgoščevalo se uporablja v dermalnih farmacevtskih oblikah in v kapljicah za oči. V dermalnih gelih in kremah ima tudi vlogo steričnega stabilizatorja, saj ščiti kapljice in delce pred koalescenco oz. aglomeracijo (17).

#### **4.4.3. Mikrokristalna celuloza (MCC)**

Mikrokristalna celuloza je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza, ki je sestavljena iz kristaliničnih poroznih delcev. Njena molska masa je približno 36000 g/mol. Na tržišču najdemo več vrst MCC, ki se med sabo razlikujejo v velikosti delcev in vsebnosti vlage, zaradi česar imajo različne lastnosti in tudi različno uporabnost (17).

MCC pridobivajo iz celuloze s kontrolirano hidrolizo v razredčeni mineralni kislini. Ta material nato prečistijo s filtracijo ter nato posušijo, da dobijo porozne delce (17).

Poznana je kot ena izmed najboljše stisljivih in kompatibilnih pomožnih snovi za direktno tabletiranje, saj lahko pripravimo dovolj trdne tablete za rokovanje pri nizkih tlakih stiskanja. To ji omogoča tvorba močnih vodikovih vezi, ki zagotavlja kohezijo med polimernimi verigami in delci v tableti, zato MCC ne nabreka, ampak omogoča razgradnjo tablete in hitro sproščanje učinkovine, pri čemer veže velike količine vode (29).

V farmacevtskih oblikah se veliko uporablja kot suho vezivo in polnilo za kapsule in tablete. Je relativno netoksičen, nedražeč material, ki se ne absorbira v prebavnem traktu in zato ne povzroča neželenih sistemskih učinkov. MCC ima lahko tudi funkcijo drsila in razgrajevala. V velikih količinah deluje odvajalno, vendar so to dosti večje količine, kot jih uporabljamo v farmacevtskih oblikah. Delci MCC pa dražijo očno sluznico in sluznico dihalnega trakta (17).

## 5. NAMEN DELA

Namen diplomskega dela bo izdelati in ovrednotiti tablete s podaljšanim sproščanjem na osnovi kombinacij različnih polimerov, in sicer treh vrst karagenanov in dveh vrst HPMC. Literaturni podatki nakazujejo možnost uporabe teh polimerov v kombinaciji, vendar po nam znanih podatkih še niso bile narejene raziskave v tem obsegu. Diplomsko delo predstavlja nadaljevanje predhodno narejene diplome, kjer so preučevali posamezne polimere (28). Zato smo se odločili, da bomo raziskali, za koliko časa lahko podaljšamo sproščanje modelne, kationske učinkovine iz ogrodnih tablet, narejenih iz kombinacij karagenanov in HPMC.

Najprej bomo izdelali tablete, kjer bomo uporabili različne kombinacije in razmerja karagenanov ( $\iota$ -,  $\kappa$ -,  $\lambda$ -), HPMC (bolj viskozen K4M ali manj viskozen K100LV), v nekaterih primerih MCC ter kationsko učinkovino A. Vsem izdelanim serijam tablet bomo določili nekatere farmacevtsko – tehnološke parametre po Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed, in sicer enakomernost mase, enakomernost vsebnosti, trdnost. Določili bomo tudi debelino in premer tablet. Spremljali bomo sproščanje učinkovine A na Napravi 1 s košaricami (Apparatus 1 - basket method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.) 20h v fosfatnem pufru pH=7 z SDS in fosfatnem pufru pH=7 z SDS ter NaCl. Fosfatnemu pufru bomo dodali NaCl zato, da bi lahko ugotovili, kako povišana ionska moč vpliva na sproščanje učinkovine iz tablete, saj se v prebavnem traktu ionska moč spreminja. Za medij z dodatkom SDS smo se odločili, ker je bilo v predhodni diplomski ugotovljeno, da dodatek SDS v fosfatni pufer s pH=7 onemogoča kompleksiranje kationske učinkovine s karagenani. Poskušali bomo poiskati tudi kombinacijo, pri kateri se bo profil sproščanja učinkovine najbolj ujema s profilom sproščanja iz tablet, ki so že prisotne na tržišču, v izbranem mediju.

V drugem delu diplome bomo izdelali tablete brez učinkovine iz posameznih polimerov, nato pa še z enakimi kombinacijami polimerov kot pri proučevanju sproščanja. Spremljali bomo nabrekanje in erozijo tablet na modificirani Napravi 2 z vesli (Apparatus 2 – paddle method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.) v enakem mediju, kot smo ga uporabili za sproščanje učinkovine. Na koncu bomo poskušali poiskati povezavo med nabrekanjem in erozijo tablet ter sproščanjem učinkovine iz njih.

## 6. EKSPERIMENTALNO DELO

### 6.1. MATERIALI

#### 6.1.1. Pomožne snovi za izdelavo tablet

##### KARAGENANI:

##### **Kappa ( $\kappa$ ) karagenan** (GELCARIN GP-911 NF; št: 90305060)

Kemijsko: kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-D-galaktoze, medsebojna povezava 1,3- $\alpha$  in 1,4- $\beta$  vezmi

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

Lastnosti: topen v vroči vodi, netopen v večini organskih topil, kompatibilen s topili, ki se mešajo z vodo

Uporaba: kot zgoščevalo v prehrambeni in kozmetični industriji, sredstvo za geliranje, zadnje čase pa tudi vse bolj v farmacevtski industriji kot pomožna snov pri izdelavi različnih farmacevtskih oblik (16).

*Oznaka v nalogi:* pri posameznih formulacijah (K)

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

##### **Iota ( $\iota$ ) karagenan** (GELCARIN GP-379NF; št: 50443050)

Kemijsko: kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-Dgalaktoze-2-sulfata, medsebojna povezava 1,3 in 1,4 vezmi

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

Lastnosti: topen v vroči vodi; natrijeve soli  $\iota$ -karagenana so topne v mrzli in topli vodi, netopen v večini organskih topil, v večjih koncentracijah v vodi nabreka, raztopine izkazujejo tiksotropne lastnosti (16).

Uporaba: zgoščevalo v prehrambeni in kozmetični industriji, danes vse več v farmacevtski industriji

*Oznaka v nalogi:* pri posameznih formulacijah (i)

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

**Lambda ( $\lambda$ ) karagenan** (VISCARIN GP 209NF; št:40620160)

Kemijsko: monomerni enoti sta D-galaktoza-2-sulfat in D-galaktoza-2,6-disulfat

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

Lastnosti: delno topen v hladni vodi in dobro topen v vroči, netopen v večini organskih topil, v vodi ne nabreka, tvori pseudo-plastične raztopine v vodi, dodatek kationov vpliva na viskoznost raztopine

Uporaba: kot zgoščevalo v prehrambeni in kozmetični industriji, danes vse večji pomen v farmacevtski industriji pri izdelavi farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem (16)

Oznaka v nalogi: pri posameznih formulacijah (L)

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

**HPMC:****HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA K4M**

(METHOCEL K4M PREMIUM; kontrolna št: UB3321)

Kemijsko: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter

Izgled: bel ali kremno bel prašek brez vonja in okusa

Uporaba: vezivo v tabletah, sestavina polimernega ogrodja v farmacevtskih oblikah z nadzorovanim sproščanjem, sestavina filmskih oblog, sredstvo za povečanje stabilnosti suspenzij, sredstvo za povečanje viskoznosti sirupov in suspenzij, zaščitni koloid

Molekulska masa: 95000 g/mol (17).

Oznaka v nalogi: K4M

Proizvajalec: Colorcon (ZDA)

**HIDROKSIPROPILCELULOZA K100LV**

(HPMC K100 PREMIUM LV; kontrolna št: UA8687)

Kemijsko: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter

Izgled: bel ali kremno bel prašek brez vonja in okusa

Uporaba: podobna kot za K4M

Molekulska masa: 52300 g/mol (17).

Oznaka v nalogi: K100LV

Proizvajalec: Colorcon (ZDA)

**MCC (Avicel PH 101 št: UA2704)**

Mikrokristalna celuloza (MCC-Avicel) je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza z molsko maso približno 36000 g/mol, ki je odvisna od dolžine verige.

Izgled: bel voluminozen prašek

Uporaba: kot razgrajevalo in polnilo pri izdelavi tablet ali kapsul in kot adsorbent (17).

Oznaka v nalogi: MCC

Proizvajalec: donacija od Krke

### **MAGNEZIJEV STEARAT**

Izgled: bel fin prašek

Uporaba: drsilo

Proizvajalec: Sigma Aldrich (ZDA)

### **UČINKOVINA A**

Učinkovina A je modelna kationska učinkovina

#### **6.1.2. Reagenti za pripravo medijev za nabrekanje, sproščanje**

- Prečiščena voda
- Natrijev klorid; NaCl (Lex, Slovenija)
- Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  (Merck, Nemčija)
- Natrijev hidroksid; NaOH (Merck, Nemčija)
- Natrijev lavrilsulfat;  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Na}^+$  (Merck, Nemčija)

#### **6.1.3. Priprava medijev za sproščanje**

##### **Fosfatni pufer pH=7,0**

1,17 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  smo natehtali v 1000 ml bučko in dodali 980 ml prečiščene vode in z 1M NaOH uravnali pH na  $7,0 \pm 0,05$ . Nato smo dopolnili s prečiščeno vodo do oznake in ponovno preverili pH.



**Fosfatni pufer pH=7,0+SDS**

1,17 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  smo natehtali v 1000 ml bučko in dodali 980 ml prečiščene vode in z 1M NaOH uravnali pH na  $7,0 \pm 0,05$ . Nato smo dopolnili s prečiščeno vodo do oznake. 900 ml tega pufra smo prelili v litrsko čašo ter ob rahlem segrevanju in mešanju z magnetnim mešalom dodali 5 g SDS in 100 ml prečiščene vode in uravnali pH z dodatno količino 1M NaOH. SDS draži dihalno sluznico, zato je potrebno pri delu z njim vedno nositi zaščitno masko.

**Fosfatni pufer pH=7,0+SDS z dodatkom NaCl**

Z njim smo simulirali povišano ionsko moč v prebavnem traktu. Pripravili smo ga po istem postopku kot fosfatni pufer s pH=7 in dodanim SDS, le da smo mu dodali še 2 g/l NaCl, premešali in še enkrat umerili pH na 7,0. Pri določanju nabrekanja in erozije posameznih polimerov smo uporabili tudi fosfatni pufer s pH=7 brez dodanega SDS in z dodatkom 2g/l NaCl, ki smo ga pripravili na enak način kot fosfatni pufer s pH=7.

**6.2. NAPRAVE**

- pH METER, Mettler Toledo MA235 (Švica)
- precizna tehtnica, AG 245, Mettler Toledo (Švica)
- naprava za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp®, VK 2000, Tablet hardness tester (ZDA)
- tabletirka na udarec, Kilian SP 300 01-SP3 (Nemčija)
- spektrofotometer Hewlett Packard, HP 8453, UV-Visible spectroscopy system (Nemčija)
- avtomatski vzorčevalnik VK 8000 Avto Sempler, Varian Inc
- naprava za spremljanje sproščanja s košaricami VANKEL VK 7000 (ZDA)
- naprava za spremljanje nabrekanja in erozije z vesli – ERWEKA DT 6 (Nemčija)
- sušilnik za steklovino Net Elmed (Nemčija)

## 6.3. POSTOPKI IN METODE

### 6.3.1. Izdelava tablet

Izdelali smo dve vrsti tablet:

- a) tablete brez učinkovine A, ki smo jim določili nabrekanje in erozijo
- b) tablete z učinkovino A, iz katerih smo spremljali sproščanje učinkovine

Z metodo direktnega tabletiranja smo izdelali različne serije 300 mg tablet z različnimi kombinacijami polimerov (K4M, K100LV,  $\kappa$ -,  $\iota$ -,  $\lambda$ -karagenani in MCC) in kationsko učinkovino A (8 mg) pri tabletah, ki smo jim določili profil sproščanja. Odmerek kationske učinkovine A (8 mg) smo izbrali glede na komercialno dostopno zdravilo.

Sestavine smo zmešali po pravilu rastočih mas v pateni, razen magnezijev stearat smo dodali na koncu. Tablete smo izdelali ročno na tabletirki tako, da smo celotno zmes raztehtali na  $m = 300$  mg ter vsako maso posebej stresli v odprtino ( $2r = 10$  mm) in stisnili v tableto. Silo stiskanja smo prilagajali tako, da smo dobili želeno trdnost tablet med 80 in 100 N, kar smo preverjali s preskusom trdnosti. Tablete, ki so vsebovale  $\lambda$ -karagenan, niso dosegle zelene trdnosti zaradi slabše stisljivosti. Potem smo tablete ovrednotili in jim poleg trdnosti določili enakomernost mase, dimenzije (premer, debelina), nabrekanje in erozijo, sproščanje učinkovine iz tablet ter nekaterim serijam tablet tudi vsebnost.

Učinkovina, ki smo jo uporabljali pri eksperimentalnem delu, je bila v obliki soli, zato smo je natehtali ustrezno več. Mase učinkovine v tabelah in nadaljnjem tekstu pa so uporabljene na osnovno molekulo in ne na sol. Pri oznakah serij pomenijo številke odstotke posameznih polimerov v tableti. Sestava tablet in oznake so predstavljene v preglednicah (preglednica II, III, IV).

**Preglednica II:** Sestava tablet s HPMC, karagenani in 8 mg UA,  $m_{\text{tablet}}=300$  mg

Oznaka tablet	UA (mg)	K4M (mg)	K100LV (mg)	$\iota$ -karag (mg)	$\kappa$ -karag (mg)	$\lambda$ -karag (mg)	Mg- stear (mg)
25/75 K4M/i	8,0	71,8	-	215,5	-	-	3,0
25/75 K4M/K	8,0	71,8	-	-	215,5	-	3,0
25/75 K4M/L	8,0	71,8	-	-	-	215,5	3,0
50/50 K4M/i	8,0	143,7	-	143,7	-	-	3,0
50/50 K4M/K	8,0	143,7	-	-	143,7	-	3,0

50/50 K4M/L	8,0	143,7	-	-	-	143,7	3,0
75/25 K4M/i	8,0	215,5	-	71,8	-	-	3,0
75/25 K4M/K	8,0	215,5	-	-	71,8	-	3,0
75/25 K4M/L	8,0	215,5	-	-	-	71,8	3,0
25/75 K100LV/i	8,0	-	71,8	215,5	-	-	3,0
50/50 K100LV/i	8,0	-	143,7	143,7	-	-	3,0
75/25 K100LV/i	8,0	-	215,5	71,8	-	-	3,0
25/75 K100LV/L	8,0	-	71,8	-	-	215,5	3,0
50/50 K100LV/K	8,0	-	143,7	-	143,7	-	3,0
75/25 K100LV/L	8,0	-	215,5	-	-	71,8	3,0
15/85 K4M/i	8,0	43,1	-	244,3	-	-	3,0
15/85 K100LV/i	8,0	-	43,1	244,3	-	-	3,0

**Preglednica III:** Sestava tablet s K4M, karagenani, MCC in 8 mg UA,  $m_{\text{tablet}}=300$  mg

Oznaka tablet	UA (mg)	K4M (mg)	$\iota$ -karag (mg)	$\kappa$ - karag (mg)	$\lambda$ - karag (mg)	MCC (mg)	Mg- stear (mg)
15/40/45 K4M/i/MCC	8,0	43,1	115,0	-	-	129,3	3,0
15/65/20 K4M/i/MCC	8,0	43,1	186,8	-	-	57,5	3,0
15/40/45 K4M/K/MCC	8,0	43,1	-	115,0	-	129,3	3,0
15/65/20 K4M/L/MCC	8,0	43,1	-	-	186,8	57,5	3,0

**Preglednica IV:** Sestava tablet s K100LV, karagenani, MCC in 8 mg UA,  $m_{\text{tablet}}=300$  mg

Oznaka tablet	UA (mg)	K100LV (mg)	$\iota$ -karag (mg)	$\kappa$ -karag (mg)	$\lambda$ -karag (mg)	MCC (mg)	Mg- stear (mg)
15/40/45 K100LV/i/MCC	8,0	43,1	115,0	-	-	129,3	3,0
15/65/20 K100LV/i/MCC	8,0	43,1	186,8	-	-	57,5	3,0
15/40/45 K100LV/K/MCC	8,0	43,1	-	115,0	-	129,3	3,0
15/65/20 K100LV/L/MCC	8,0	43,1	-	-	186,8	57,5	3,0

Pri določanju nabrekanja in erozije pa smo tablete izdelali brez učinkovine, zato smo ustrezno preračunali mase posameznega polimera v tableti ( $m=300$  mg), da smo ohranili njihovo razmerje. Da smo lahko ovrednotili prispevke posameznih polimerov k celokupnemu nabrekanju tablet, smo najprej preučevali posamezne polimere. Izdelali smo

tablete (m=300 mg), ki so vsebovale samo  $\iota$ -,  $\kappa$ -,  $\lambda$ - karagenan, K4M in K100LV ter 1% Mg stearata (297 mg karagenana oz. HPMC in 3 mg Mg stearata).

### **6.3.2. Določanje enakomernosti mase tablet**

Vsem narejenim serijam tablet smo določili enakomernost mase, kot ga določa 6. Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.). Dvajset enot smo stehali, izračunali povprečno maso in odstopanja od povprečja. Kriterij za ustreznost tablet po Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed. je, da lahko dve tableti odstopata od povprečja med 5 in 10 %, nobena pa ne sme odstopati več kot 10 %, kadar je povprečna masa tablet v vsaki seriji večja od 250 mg.

### **6.3.3. Določanje enakomernosti vsebnosti**

Enakomernost vsebnosti smo določali samo za nekaj določenih serij tablet, kjer se v času poskusa sproščanja ni sprostilo 100% učinkovine. Tako smo potrdili, da je to posledica podaljšanega sproščanja in ne premajhne vsebnosti učinkovine v tableti. Preskus smo izvedli tako, da smo v sterilnici strli tableto in jo raztopili v 10ml metanola. Vsebino smo nato kvantitativno prenesli v 900ml čašo ter dodali 890ml medija, ki smo ga uporabljali za sproščanje (fosfatni pufer pH=7 z dodatkom SDS). Na magnetnem mešalu smo raztopino mešali minimalno 12h, nato pa smo odvzeli vzorce po 10ml in jim izmerili absorbanco ter tako določili koncentracijo učinkovine. Vsebnost smo določali vsaj trem tabletam iz posamezne serije.

### **6.3.4. Določanje trdnosti tablet**

Trdnost tablet smo določili s pomočjo naprave za merjenje trdnosti (Vanderkamp®, VK 200, ZDA). Tableto smo položili med mirujoči in gibljivi del naprave. Pri merjenju gibljivi del potisne tableto ob mirujoči del, pri čemer se meri sila, dokler tableta ne počí. Trdnost tablete pomeni najmanjšo silo, izraženo v Newton-ih, ki je potrebna, da tableta počí ali se poškoduje. Zaradi omejenega števila enot smo določili trdnost samo petim enotam in ne dvajsetim kot jih predpisuje Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed. Rezultat smo podali z naslednjimi parametri:

maksimalna, minimalna in povprečna vrednost trdnosti ter standardna deviacija trdnosti tablet.

### 6.3.5. Določanje nabrekanja in erozije

Nabrekanje in erozijo smo določali na modificirani Napravi 2 z vesli (Apparatus 2 – paddle method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.). Najprej smo določali nabrekanje in erozijo tabletam, ki so bile sestavljene iz samih karagenanov, kjer smo tudi razvili sam način dela. Sprva smo izvajali poskus pri 150 obratih/min in v različnih medijih, kasneje pa pri 75 obratih/min. Mediji, ki smo jih uporabili, so bili prečiščena voda, fosfatni pufer pH = 7, fosfatni pufer pH = 7 z dodatkom SDS ter fosfatni pufer pH = 7 z dodatkom SDS in NaCl. Pri tabletah na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC smo nabrekanje določali samo v fosfatnem pufru z dodatkom SDS in fosfatnem pufru pH = 7 z dodatkom SDS in NaCl pri 75 obratih/min.

V posodo smo najprej nalili 900 ml medija in počakali, da se je segrel na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Stehtane tablete smo namestili v nerjaveče čajne kroglice, ki so imele premer 5 cm, izdelane so bile iz drobne mrežice (proizvajalec ChaCult Herman – Wüsthof, Nemčija). Pri vsakem poskusu smo naenkrat v posodo dali tri čajne kroglice. Tablete smo potem jemali iz medija v različnih časovnih intervalih (0,5; 1; 2; 4 in 8-urah) ter jim določili maso. Delali smo tri ponovitve. Postopek določanja mase nabreklih tablet je bil sledeč: Ko smo vzeli čajne kroglice iz medija, smo jih najprej dali na celulozni papir. Nato smo iz njih previdno prenesli tablete ter jih položili na stehtan filtrirni papir, ki smo ga skupaj s tableto stehali in v sušilniku pri  $60^\circ\text{C}$  sušili 24 ur. Na koncu smo stehali še posušen filtrirni papir s tableto.

Količino privzete vode smo določili po enačbi 1:

$$\text{Odstotek privzete vode (NABREKANJE)} = ((m_t - m_e)/m_e) \times 100 \quad \text{/enačba 1/}$$

$m_t$ .....masa hidratirane tablete po določenem času nabrekanja [mg]

$m_e$ ..... masa preostale tablete po sušenju [mg]

Odstotek erodiranega polimera smo določili po enačbi 2:

$$\text{Odstotek erodiranega polimera (EROZIJA)} = ((m_o - m_e) / m_o) \times 100 \quad /\text{enačba 2/}$$

$m_e$ ..... masa preostale tablete po sušenju [mg]

$m_o$ ..... masa suhe tablete na začetku [mg]

### 6.3.6. Izdelava umeritvenih premic za določanje koncentracije sproščene učinkovine

Količino sproščene učinkovine A smo določili UV-VIS spektrofotometrično, zato smo naredili umeritvene premice za vsak medij, ki smo ga uporabili. Naredili smo po dve natehti za posamezen medij. Standarde znanih koncentracij smo pripravili z redčenjem osnovne raztopine. Kot topilo za osnovno raztopino smo uporabili metanol. Zatehtali smo  $24,18 \pm 0,5$  mg učinkovine A v 100 ml bučko in dopolnili do oznake z metanolom. Ko se je učinkovina raztopila smo osnovno raztopino ustrezno redčili, da smo dobili absorbanco med 0,1 in 1,2, ker v tem območju spektrofotometer daje najbolj zanesljive rezultate. Kot topilo za redčenje pa smo uporabili fosfatni pufer pH=7 z dodatkom SDS (z ali brez NaCl). Redčitve so bile (ml/ml),:

- 6,0/100 ( $c_{UA} = 0,012$  mg/ml)
- 5,0/100 ( $c_{UA} = 0,01$  mg/ml)
- 3,0/100 ( $c_{UA} = 0,006$  mg/ml)
- 1,0/100 ( $c_{UA} = 0,002$  mg/ml)
- 1,0/200 ( $c_{UA} = 0,001$  mg/ml)
- 1,0/500 ( $c_{UA} = 0,0004$  mg/ml)

Nato smo izmerili absorbance pripravljenih raztopin pri valovni dolžini 249 nm in izračunali umeritveno premico (enačba 3). Potrebovali smo jo za določanje količine sproščene učinkovine iz tablet v določenih časovnih intervalih. Preverili smo tudi, če se naklon kaj spremeni pri uporabi medija s povečano ionsko močjo, vendar je bila razlika zelo majhna, zato smo pri vseh poskusih sproščanja uporabili umeritveno premico, kjer smo absorbanco merili v fosfatnem pufru pH=7 z dodatkom SDS.

Determinacijski koeficient ( $R^2$ ) = 0,9999

Naklon umeritvene premice ( $k_{uv}$ ) =  $8,9207 \cdot 10^{-3}$  mg/ml

$$c = k_{uv} \cdot A$$

/enačba 3/

c..... koncentracija [mg/ml]

A..... absorbanca [/]

$k_{uv}$ ..... naklon umeritvene premice [mg/ml]

### 6.3.7. Določanje sproščanja učinkovine iz tablet

Sproščanje učinkovine smo spremljali z napravo 1 s košaricami (Apparatus 1 - basket method; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed.). Izvajali smo ga v dveh medijih: fosfatni pufer pH=7 z dodatkom SDS in fosfatni pufer pH = 7 z dodatkom SDS in NaCl (za vsak pufer tri paralelke).

Ionsko moč uporabljenih medijev smo izračunali po enačbi 4:

$$\mu = \frac{1}{2} \cdot \sum(c_i \cdot z_i^2)$$

/enačba 4/

$c_i$ .....koncentracija posameznih ionov [mg/ml]

$z_i$ .....naboj posameznih ionov

Pri računanju ionske moči medija smo upoštevali  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , SDS ter 1M NaOH, ki je bil potreben za umeritev pH vrednosti na  $7,0 \pm 0,05$ .

Z avtomatskim vzorčevalnikom smo odvezemali po 10 ml vzorca ob določenih časovnih intervalih. Test smo izvajali 20 h v naslednjih časovnih točkah: 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 12h, 14h, 16h, 18h in 20h. Ker lahko avtomatski vzorčevalnik vzorči le v 10 časovnih točkah, smo uporabili dva programa vzorčenja. S prvim smo vzeli vzorce do 5h, potem pa smo zamenjali program, ki je naprej vzorčil do 20h. Odvzetega medija nismo nadomeščali, kar smo tudi upoštevali pri računanju. Kljub zmanjšanju volumna medija smo še vedno zagotavljali sink pogoje za sproščanje. Koncentracijo učinkovine (mg/ml) v odvzetih vzorcih smo določili spektrofotometrično z merjenjem absorbance in računanjem na osnovi umeritvene premice. Za merjenje smo uporabili kiveto (1,0 cm) iz kvarčnega stekla. Študije sproščanja smo izvedli v treh paralelkah. Tako kot pri določanju nabrekanja in erozije smo uporabili volumen medija 900 ml, temperatura medija je bila  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ,

hitrost mešanja pa je bila večja (150 obratov/min). Za takšno hitrost mešanja smo se odločili na osnovi literaturnih podatkov (32), kjer smo zasledili, da lahko primerjamo podatke pridobljene iz naprave z vesli in naprave s košaricami, če je število obratov pri napravi s košaricami dvakrat večje. Tip košaric je bil Basket, 40 MESH Standard, pri jemanju vzorcev pa smo uporabili filtre Ful Flow filter 10 µm.



## 7. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 7.1. VREDNOTENJE OGRODNIH TABLET

Preverjali smo ustreznost izdelanih tablet z nekaterimi farmakopejskimi zahtevami, in sicer če ustrezajo preskusu enakomernosti mase, preskusu trdnosti tablet in preskusu vsebnosti učinkovine.

#### 7.1.1. Enakomernost mase

Preskus enakomernosti mase po Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed. (2.9.5. UNIFORMITY OF MASS OF SINGLE DOSE PREPARATION) zahteva, da posamično stehtamo 20 tablet iz posamezne serije in da lahko največ dve tableti presegata standardno deviacijo, ki je pri obloženih in neobloženih tabletah enaka 5 odstotkov. Nobena tableta pa ne sme odstopati za več kot 10 odstotkov. Rezultati so predstavljeni v preglednici (preglednica V).

**Preglednica V:** Enakomernost mas za posamezno serijo tablet (natančne sestave tablet so podane v preglednicah II-IV) n=20.

Vrsta tablet	Najmanjša masa (mg)	Največja masa (mg)	Povprečna masa (mg)	SD (mg)	RSD (%)
25/75 K4M/i	298	303	300,55	1,36	0,45
25/75 K4M/K	298	302	299,6	1,39	0,46
25/75 K4M/L	298	303	300,55	1,32	0,44
50/50 K4M/i	299	305	302,65	1,76	0,58
50/50 K4M/K	298	302	299,9	1,12	0,37
50/50 K4M/L	299	304	300,75	1,41	0,47
75/25 K4M/i	298	303	300,6	1,31	0,44
75/25 K4M/K	297	302	299,5	1,43	0,48
75/25 K4M/L	298	302	300,4	1,64	0,54
25/75 K100LV/i	298	304	300,35	1,76	0,58
50/50 K100LV/i	298	301	299,5	1,10	0,37
75/25 K100LV/i	299	302	300,65	1,14	0,38
25/75 K100LV/L	298	302	299,95	1,19	0,40
50/50 K100LV/K	298	302	300,4	1,54	0,51
75/25 K100LV/L	300	309	302,7	2,20	0,73
15/85 K4M/i	300	306	303,25	1,65	0,54
15/85 K100LV/i	298	302	299,8	1,36	0,45

15/40/45 K4M/i/MCC	297	301	298,95	1,39	0,47
15/65/20 K4M/i/MCC	296	303	299,27	2,27	0,76
15/40/45 K4M/K/MCC	298	301	298,55	1,05	0,35
15/65/20 K4M/L/MCC	299	305	301,25	1,52	0,50
15/40/45 K100LV/i/MCC	297	303	300,9	1,37	0,46
15/65/20 K100LV/i/MCC	299	304	301,4	1,14	0,38
15/40/45 K100LV/K/MCC	298	300	299,1	1,55	0,52
15/65/20 K100LV/L/MCC	298	305	301,25	1,80	0,60

Kot je razvidno iz preglednice, vse serije tablet ustrezajo preskusu enakomernosti mase, saj nobena ne odstopa za naveden odstotek. Vendar se moramo zavedati, da smo vsako fizikalno zmes za tableto natehtali posebej, jo ročno vsuli v matrično vdolbino ter stisnili. Zato ne moremo sklepati, da so imele fizikalne zmesi, iz katerih smo izdelali tablete, dobre pretočne lastnosti. Pri avtomatskem tabletiranju pa je zelo pomembno, da imajo zmesi dobre pretočne lastnosti, ki zagotavljajo enakomernost mase in enakomernost vsebnosti, zato bi bilo potrebno določiti tudi npr. nasipni kot, pretočni čas. Naše serije so bile premajhne za avtomatsko tabletiranje, zato pretočnih lastnosti fizikalnih zmesi nismo preverjali.

### 7.1.2. Enakomernost vsebnosti učinkovine

Vsebnost učinkovine smo določili serijam, kjer se pri poskusu sproščanja ni sprostila vsa učinkovina v zahtevanem času (20h) ter tudi referenčnim tabletam prisotnih na tržišču. Rezultati so podani v preglednici (preglednica VI).

**Preglednica VI:** Enakomernost vsebnosti za nekatere serije n=3.

Serijska tabela	Deklarirana vsebnost [mg]	Povprečna vsebnost [mg]	Povprečna vsebnost [%]	SD
75/25 K4M/i	8,0	7,943	99,3	0,325
75/25 K4M/K	8,0	8,012	100,1	0,174
75/25 K4M/L	8,0	8,240	103,0	0,351
75/25 K100LV/i	8,0	8,009	100,1	0,211
75/25 K100LV/L	8,0	8,026	100,3	0,167
Referenčne tbl	8,0	7,921	99,0	0,231

V Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed. (poglavje 2.9.6. UNIFORMITY OF CONTENT OF SINGLE DOSE PREPARATION) je predpisan interval vsebnosti učinkovine za enodmerne FO med 85%

in 115% teoretične mase učinkovine v tableti. Predpis sicer zahteva preskušanje desetih tablet, vendar smo ga v našem primeru izvedli le za tri tablete iz omenjenih serij, ker so bile naše serije majhne. Iz preglednice vidimo, da izdelane tablete ustrezajo preskusu enakomernosti vsebnosti po Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed., vendar zaradi manjšega vzorca, na katerem smo izvedli preskus, tega ne moremo z gotovostjo trditi. Dobili pa smo okvirno potrditev, da tablete vsebujejo predpisano količino učinkovine.

### 7.1.3. Trdnost tablet

Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed. predpisuje preskus trdnosti ( 2.9.8. RESISTANCE TO CRUSHING OF TABLETS), ki smo ga izvedli za vse izdelane serije tablet, in sicer na napravi za določanje trdnosti Vanderkamp, VK 200. Rezultati so predstavljeni v preglednici (preglednica VII).

Naš namen je bil izdelati tablete s trdnostjo med 80 in 100N, vendar tega nismo mogli vedno doseči. Pri serijah, ki so vsebovale v kombinaciji  $\lambda$ - karagenan, kljub minimalnemu razmiku (1 mm) med zgornjim in spodnjim pečatom ter visoko silo stiskanja (do 25 kN), nismo dosegli zelene trdnosti (58-60 N). Dodatek učinkovine A k tabletni zmesi je prav tako poslabšal njene stisljive lastnosti, pojavila pa so se tudi nihanja znotraj posamezne serije. Slednje bi lahko razložili s tem, da smo tablete stiskali ročno s tabletirko na ekscenter, tako da smo vrteli kolo za ročno stiskanje. Pri neenakomernem vrtenju lahko pride do neenakomerne sile stiskanja in s tem neenakomerne trdnosti tablet. Razlog bi lahko bila tudi nehomogenost zmesi zaradi nehomogenosti naravnega polimera ali celotne zmesi, vendar smo to na osnovi preverjanja vsebnosti ovrgli.

**Preglednica VII:** Trdnosti izdelanih serij tablet n=10

Serija tablet	Trdnost [N]			SD [N]	RSD [%]
	Najmanjša	Največja	Povprečna		
25/75 K4M/i	86,1	99	92,55	9,12	9,86
25/75 K4M/K	65,8	72,4	69,1	4,67	6,75
25/75 K4M/L	58,8	65,2	62,0	4,52	7,30
50/50 K4M/i	94,4	99,8	97,1	3,82	3,93
50/50 K4M/K	96,1	98,5	97,3	1,7	1,74
50/50 K4M/L	83,4	87,7	86,55	4,45	5,15
75/25 K4M/i	89,9	97,7	93,3	5,51	5,88
75/25 K4M/K	84,4	91	87,7	4,67	5,32
75/25 K4M/L	79,6	86,1	82,85	4,60	5,55
25/75 K100LV/i	88,4	92,5	90,54	2,90	3,21

50/50 K100LV/i	89,9	96,6	93,25	4,74	5,08
75/25 K100LV/i	89,4	94,3	91,85	3,46	3,77
25/75 K100LV/L	45	49,8	47,4	3,39	7,16
50/50 K100LV/K	63,2	70,0	66,6	4,81	7,22
75/25 K100LV/L	46,6	49,3	46,45	4,03	8,68
15/85 K4M/i	82,3	93,8	88,05	8,13	9,24
15/85 K100LV/i	79,9	84,2	82,05	3,04	3,71
15/40/45 K4M/i/MCC	92,4	87,1	89,75	3,75	4,18
15/65/20 K4M/i/MCC	91,2	103,4	97,3	8,63	8,87
15/40/45 K4M/K/MCC	90,3	82,1	86,2	5,80	6,73
15/65/20 K4M/L/MCC	72,1	76,9	74,5	3,39	4,56
15/40/45 K100LV/i/MCC	82,6	86,1	84,35	2,47	2,93
15/65/20 K100LV/i/MCC	86,0	97,0	91,5	7,78	8,50
15/40/45 K100LV/K/MCC	80,0	83,0	81,5	2,12	2,60
15/65/20 K100LV/L/MCC	58,6	62,6	60,6	2,83	4,67

Iz preglednice VII lahko vidimo, da pri tabletah, ki vsebujejo večji delež HPMC, dosežemo večjo trdnost, manjša je standardna deviacija ter večja je bila razlika med nastavitvijo spodnjega in zgornjega pečata. Sklepamo lahko, da je HPMC bolj stisljiv polimer v primerjavi s samimi karagenani. Vidimo lahko, da so tablete s K100LV slabše stisljive in dosegajo nižjo trdnost v primerjavi s K4M. Tablete v kombinaciji z MCC so se prav tako izkazale za ustrezno stisljive in trdne, razen seveda kombinacije z  $\lambda$ -karagenani, kjer je vidno odstopanje pri vseh serijah.

#### 7.1.4. Velikost tablet ter indeks elastične relaksacije

Vsem serijam tablet smo izmerili tudi debelino tablete s kljunastim merilom. Rezultati so podani v preglednici (preglednica VIII). Iz povprečne debeline tablet in najmanjšega razmika med pečatom tabletirke lahko izračunamo indeks elastične relaksacije tablet (enačba 5) pri določeni sili stiskanja.

**Preglednica VIII:** Debeline izdelanih tablet n=20

Serija tablet	Debelina [mm]			SD [mm]	RSD [%]
	Najmanjša	Največja	Povprečna		
25/75 K4M/i	2,84	2,87	2,86	0,01	0,48
25/75 K4M/K	2,97	3,03	3,00	0,02	0,65
25/75 K4M/L	2,90	2,96	2,92	0,02	0,70
50/50 K4M/i	3,06	3,11	3,09	0,01	0,48
50/50 K4M/K	3,02	3,13	3,11	0,03	0,84

50/50 K4M/L	3,04	3,11	3,08	0,02	0,65
75/25 K4M/i	3,22	3,30	3,26	0,02	0,57
75/25 K4M/K	3,38	3,36	3,32	0,02	0,57
75/25 K4M/L	3,23	3,28	3,26	0,02	0,47
25/75 K100LV/i	2,79	2,86	2,83	0,02	0,62
50/50 K100LV/i	3,04	3,09	3,07	0,02	0,56
75/25 K100LV/i	3,18	3,27	3,23	0,02	0,57
25/75 K100LV/L	2,83	2,95	2,92	0,03	0,95
50/50 K100LV/K	3,10	3,16	3,13	0,02	0,48
75/25 K100LV/L	3,26	3,31	3,28	0,02	0,55
15/85 K4M/i	2,84	2,88	2,85	0,01	0,35
15/85 K100LV/i	2,73	2,78	2,75	0,01	0,54
15/40/45 K4M/i/MCC	3,01	3,07	3,04	0,02	0,50
15/65/20 K4M/i/MCC	2,77	2,87	2,82	0,03	0,97
15/40/45 K4M/K/MCC	2,98	3,05	3,02	0,02	0,65
15/65/20 K4M/L/MCC	2,83	2,93	2,90	0,02	0,82
15/40/45 K100LV/i/MCC	2,84	2,87	2,85	0,01	0,50
15/65/20 K100LV/i/MCC	2,91	2,96	2,93	0,01	0,49
15/40/45 K100LV/K/MCC	2,93	2,96	2,94	0,01	0,40
15/65/20 K100LV/L/MCC	2,88	2,94	2,90	0,02	0,61

$$ER = [(H_1 - H_0) / H_0] * 100$$

/enačba 5/

ER.....indeks elastične relaksacije [%]

H<sub>1</sub>.....povprečna debelina tablet znotraj posamezne serije [mm]H<sub>0</sub>.....najmanjši razmik med pečatoma med potekom stiskanja [mm]**Preglednica IX:** ER za različne serije pri določeni sili stiskanja

Serijski št. tablet	ER [%]	Sila stiskanja [kN]
25/75 K4M/i	78,59	15,1
25/75 K4M/K	199,90	25,0
25/75 K4M/L	191,95	24,7
50/50 K4M/i	54,43	8,2
50/50 K4M/K	82,74	16,8
50/50 K4M/L	207,80	25,3
75/25 K4M/i	55,12	8,6
75/25 K4M/K	58,76	8,8
75/25 K4M/L	132,68	24,6
25/75 K100LV/i	135,83	24,3
50/50 K100LV/i	61,61	10,3
75/25 K100LV/i	54,07	8,2
25/75 K100LV/L	192,20	25,0
50/50 K100LV/K	213,25	25,0

75/25 K100LV/L	228,05	25,1
15/85 K4M/i	68,12	9,9
15/85 K100LV/i	111,38	21,6
15/40/45 K4M/i/MCC	52,08	6,9
15/65/20 K4M/i/MCC	87,80	17,5
15/40/45 K4M/K/MCC	59,16	9,1
15/65/20 K4M/L/MCC	189,90	24,7
15/40/45 K100LV/i/MCC	185,05	20,4
15/65/20 K100LV/i/MCC	193,55	8,8
15/40/45 K100LV/K/MCC	194,45	24,5
15/65/20 K100LV/L/MCC	190,40	25,2

ER za različne serije tablet lahko primerjamo le, če so tablete stisnjene pri isti sili. Naš osnovni cilj pa je bil izdelati tablete s trdnostjo med 80 – 100 N, za kar smo uporabili različne sile stiskanja. Kljub temu smo izvedli primerjavo ER med različnimi serijami tablet. Rezultati iz preglednice IX kažejo, da se z večanjem deleža HPMC v tableti praviloma manjša ER. Znotraj enega deleža različnih karagenanov so prisotne dokaj velike razlike, predvsem je to opazno pri  $\lambda$ - karagenanu, kjer smo uporabili najvišje sile stiskanja, razmik med pečatomoma je bil najmanjši, prav tako trdnost tablet kot smo omenili že prej. ER pa je za  $\lambda$ - karagenan praviloma največji. Če pogledamo razlike med tabletami s K4M in K100LV, vidimo, da je pri K100LV potrebna višja sila stiskanja, ER je večji in razmik med pečatomoma manjši kot pri K4M. Dodatek MCC-ja povzroči znižanje ER, saj je zelo dobro stisljiva pomožna snov.

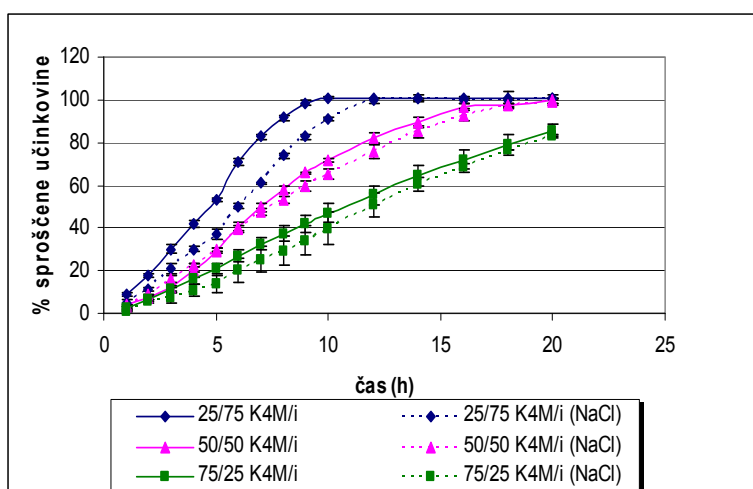
## 7.2. SPROŠČANJE IZBRANE KATIONSKE UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET

Preskuse sproščanja smo naredili z namenom, da bi proučili vpliv različne sestave ogrodnih tablet na sproščanje. Ker je bila predhodno že narejena diploma (28), kjer so preučevali sproščanje iz karagenanov in HPMC, smo želeli preveriti, kako poteka sproščanje iz kombinacije teh polimerov. Spreminjali smo količine in vrste polimerov v posameznih serijah tablet, zanimal nas je vpliv ionske moči ter dodatek MCC k ogrodju.

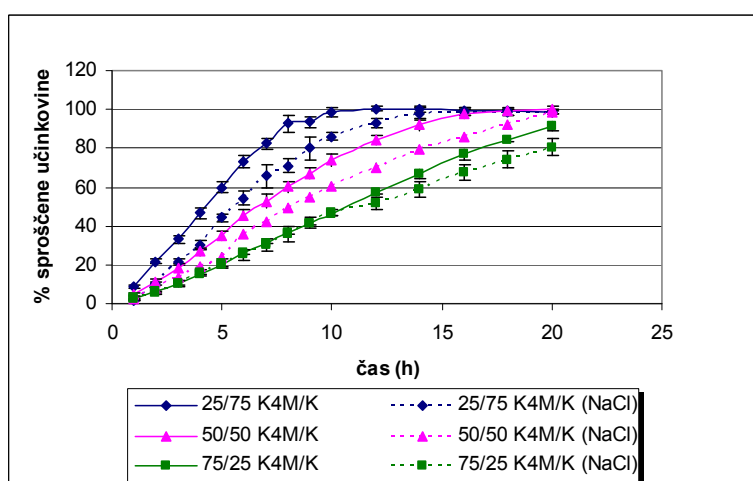
Zaradi spreminjanja ionske moči v prebavnem traktu (0,01-0,2 mol/l) (30) smo povišali ionsko moč osnovnemu mediju tako, da smo mu dodali 2 g/l NaCl (6). Sproščanje smo izvajali vedno v osnovnem fosfatnem pufru z SDS z ionsko močjo (izračunano po enačbi

4) 0,0314 mol/l ter v istem pufru, ki smo mu dodali še 2g/l NaCl in tako dobili raztopino z ionsko močjo 0,0644 mol/l.

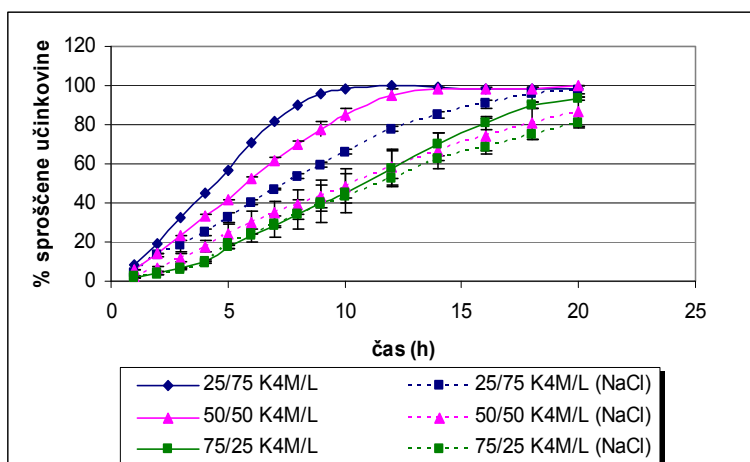
Pri izdelavi tablet smo uporabili dve različni vrsti HPMC (K4M, K100LV) ter vse tri vrste karagenanov ( $\iota$ -,  $\kappa$ -,  $\lambda$ -). Med sabo smo jih zmešali v različnih razmerjih, kot je razvidno iz preglednic II, III, IV. Najprej smo želeli preveriti, kakšen vpliv ima dodatek različnega deleža HPMC-K4M k posameznim karagenanom (slike 8, 9, 10).



**Slika 8:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M k  $\iota$ -karagenanu na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS -neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

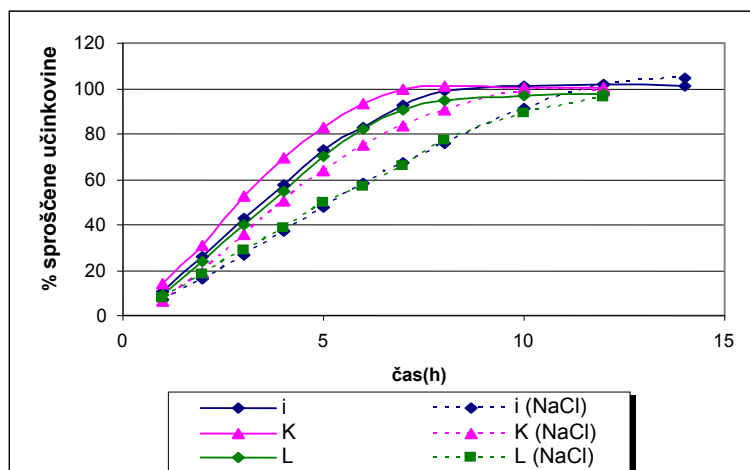


**Slika 9:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M h  $\kappa$ -karagenanu na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.



**Slika 10:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M h  $\lambda$ -karagenanu na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

Iz slik vidimo, da povečanje deleža K4M ne glede na vrsto karagenana upočasni sproščanje. Pri najmanjšem deležu K4M (25%) je sproščanje podaljšano do 12h, pri 50% deležu do 17h, pri največjem deležu (75%) pa se v 20h ni sprostila vsa učinkovina. V predhodni diplomski študiji so ugotovili, da s samimi karagenani lahko podaljšamo sproščanje do 8h (slika 11).



**Slika 11:** Sproščanje učinkovine iz čistih karagenanov v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta (28).

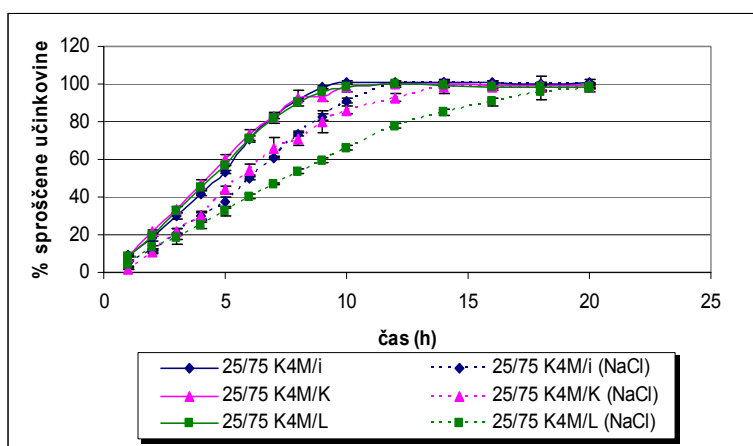
Dodatek HPMC h karagenanom bistveno podaljša sproščanje glede na same karagenane. S spreminjanjem sestave namreč lahko spremenimo lastnosti nabrekajočega sloja okoli tablet in tako tudi profile sproščanja učinkovine. Kadar imamo večjo količino ogrodnega K4M,



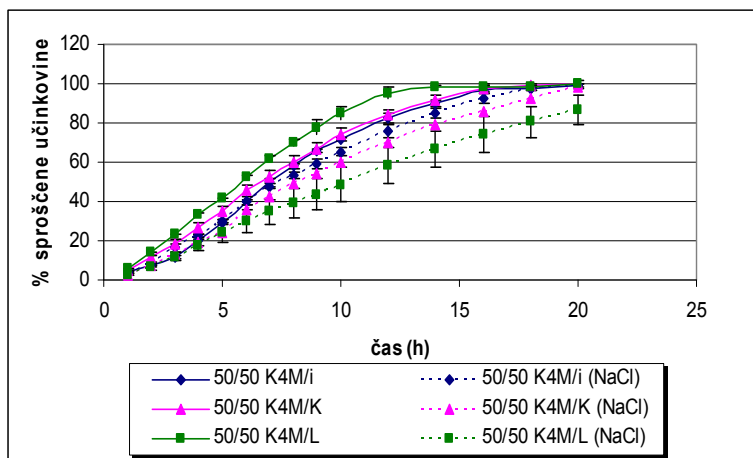
ki ima večjo molekulsko maso ter počasneje erodira, zelo podaljšamo čas sproščanja učinkovine.

Če pogledamo vpliv povišane ionske moči (slike 8, 9, 10), opazimo, da se sproščanje učinkovine upočasni predvsem pri kombinacijah s 25/75 in 50/50 K4M in karagenani ( $\iota$ -,  $\kappa$ -,  $\lambda$ -). Prisotni ioni (povišana ionska moč) lahko odtegnejo vodo za raztapljanje učinkovine, ki se zato počasneje raztaplja, kar se odrazi na profilu sproščanja. Sočasno seveda lahko zaradi prisotnosti večje količine ionov pride do spremenjene strukture nabrekajočega sloja polimera, kar zopet lahko vpliva na sproščanje. Opazimo, da ima povišana ionska moč manjši vpliv takrat, ko je delež K4M večji, kar je v skladu s tem, da ima na HPMC povišana ionska moč manjši vpliv. Pri kombinacijah, ki vsebujejo  $\lambda$ -karagenan, je vpliv povišane ionske moči dosti bolj izražen kot pri ostalih dveh karagenanih, kar lahko razložimo z najvišjim deležem sulfatnih skupin v polimeru.

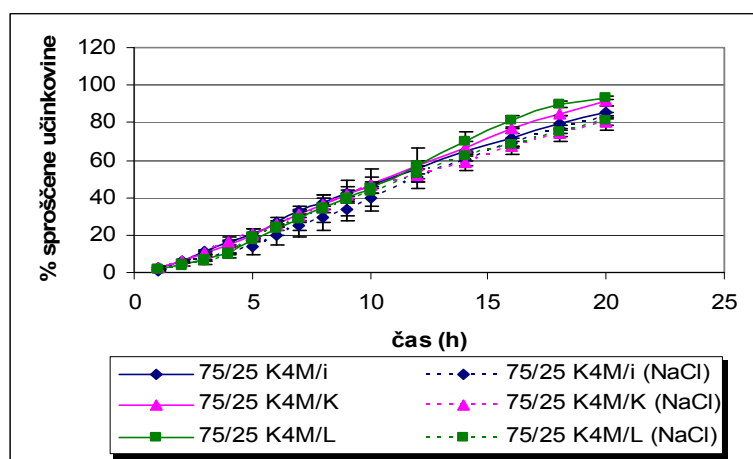
Pri primerjavi odstotkov sproščene učinkovine iz tablet z enakim razmerjem med HPMC in karagenani v mediju brez dodanih ionov je razvidno, da različna vrsta vgrajenega karagenana ne vpliva na profil sproščanja (slike 12, 13, 14). Le pri razmerju polimerov 50/50 (kombinacija z  $\lambda$ -karagenanom) opazimo odstopanje, saj je sproščanje nekoliko hitrejše. Ta medsebojna podobnost profilov je zelo zanimiva, saj literaturni podatki kažejo, da  $\lambda$ -karagenan ne nabreka, temveč tvori samo viskozno raztopino. Za  $\kappa$ -karagenan pa so ugotovili, da naj bi bili za tvorbo gela odgovorni  $K^+$  ioni iz ostankov od proizvodnje,  $Na^+$  ioni iz medija naj ne bi imeli vpliva na tvorbo gela (22).



**Slika 12:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A iz tablet izdelanih iz 25% HPMC K4M in 75% karagenana različnih vrst ( $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ) v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.



**Slika 13:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A iz tablet izdelanih iz 50% HPMC K4M in 50% karagenana različnih vrst ( $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ) v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.



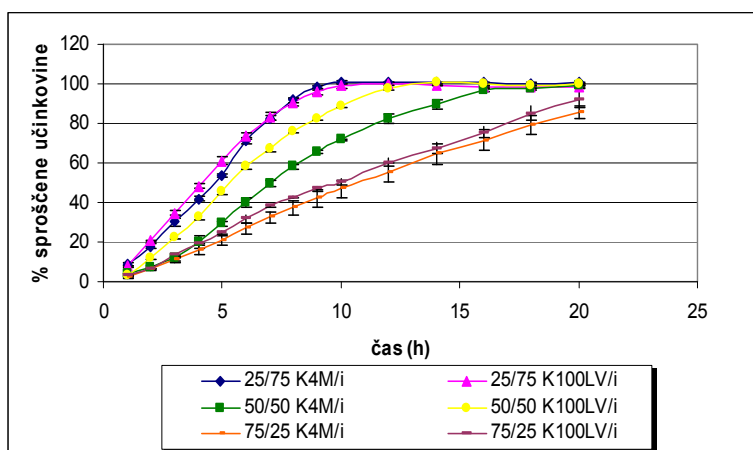
**Slika 14:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A iz tablet izdelanih iz 75% HPMC K4M in 25% karagenana različnih vrst ( $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ) v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

Povišana ionska moč medija upočasni sproščanje in kot smo omenili že prej, se z večanjem odstotka K4M ta vpliv zmanjšuje (slike 12, 13, 14). Zopet nekoliko odstopajo kombinacije z  $\lambda$ -karagenanom (sliki 12, 13), kjer je vpliv ionske moči bistveno večji kot pri ostalih dveh vrstah.

### Vpliv zamenjave HPMC K4M s K100LV

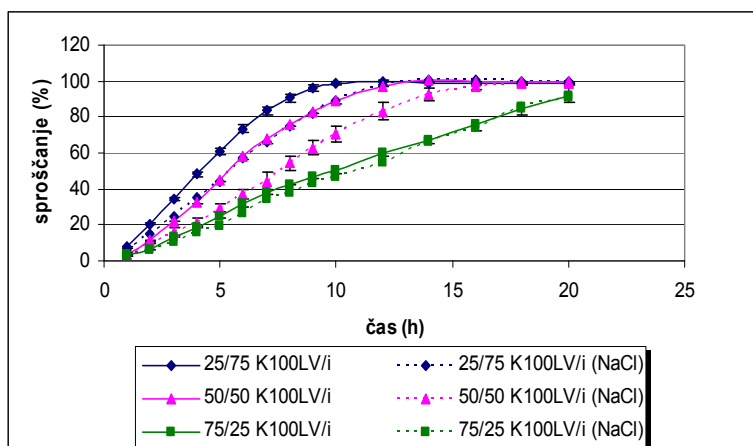
Ker smo uporabili dve vrsti HPMC pri izdelavi tablet, nas je zanimalo ali se profili sproščanja med sabo razlikujejo, glede na to da je K4M visokomolekularni polimer ter bolj viskozen, K100LV pa je nizkomolekularni in manj viskozen polimer.

Iz slike 15 je razvidno, da pri nizki vsebnosti K4M oz. K100LV (25%) ni razlik v profilu sproščanja, saj je količina HPMC očitno premajhna, da bi bistveno vplivala na sproščanje učinkovine. V razmerju polimerov 1:1 opazimo povečanje razlike, in sicer je pospešeno sproščanje učinkovine iz tablet s K100LV tako, da je podaljšano sproščanje omejeno le na 14h namesto 18h kot pri uporabi K4M. Pri 75 odstotnem deležu K4M oz. K100LV pa so razlike presenetljivo zopet zelo majhne. Pričakovali smo, da bo HPMC K100LV tvoril šibkejšo ogrodje kot K4M, s čimer bi se sproščanje bistveno pospešilo. Enak trend smo opazili pri povišani ionski moči, zato tega grafa ne prikazujemo.



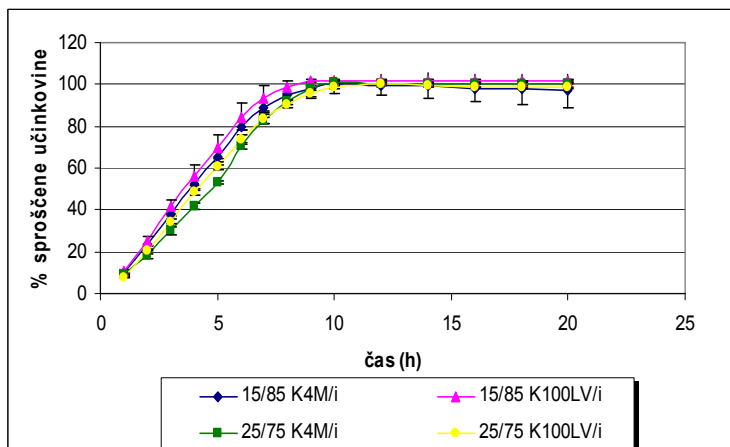
**Slika 15:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A pri uporabi K4M, K100LV in  $\iota$ -karagenana v fosfatnem pufru z SDS.

Obnašanje polimera HPMC K100LV v kombinaciji s karagenani je pri povišani ionski moči podobno kot pri HPMC K4M (slika 16). Še vedno velja, da je sproščanje najhitrejše pri najnižji vsebnosti K100LV, najpočasnejše pa pri najvišji vsebnosti. Dejstvo pa je, da je pri srednji vsebnosti K100LV v kombinaciji s karagenani (50/50) sistem bolj občutljiv na povišano ionsko moč kot K4M v podobni sestavi.



**Slika 16:** Vpliv dodatka različnih deležev K100LV k  $\iota$ -karagenanu na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta

Ko smo zmanjšali količino HPMC le na 15% v tableti, se profil sproščanja, ne glede na to ali smo uporabili K4M ali K100LV, ni spremenil (slika 17). Količina dodanega HPMC je namreč premajhna, da bi v večji meri vplivala na sproščanje učinkovine. Opazimo pa, da se poveča razlika pri povišani ionski moči med kombinacijama polimerov 15/85 in 25/75, kar je pričakovano, saj so karagenani na povišano ionsko moč bolj občutljivi kot HPMC. Tega na grafu ne prikazujemo zaradi boljše preglednosti.

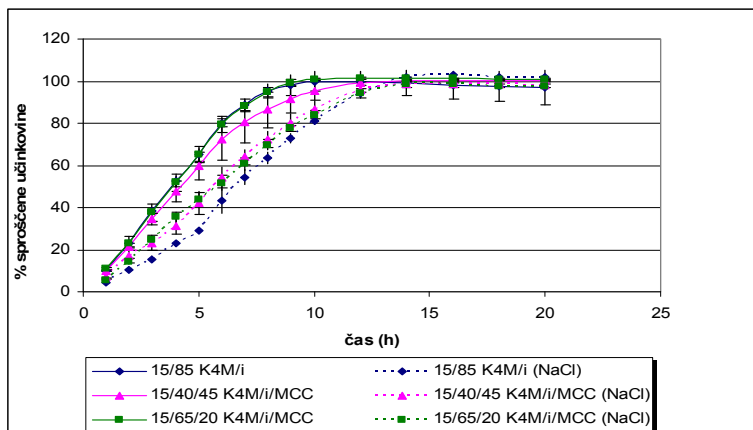


**Slika 17:** Vpliv zmanjšanja količine HPMC na 15% na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS.

### Vpliv dodatka MCC

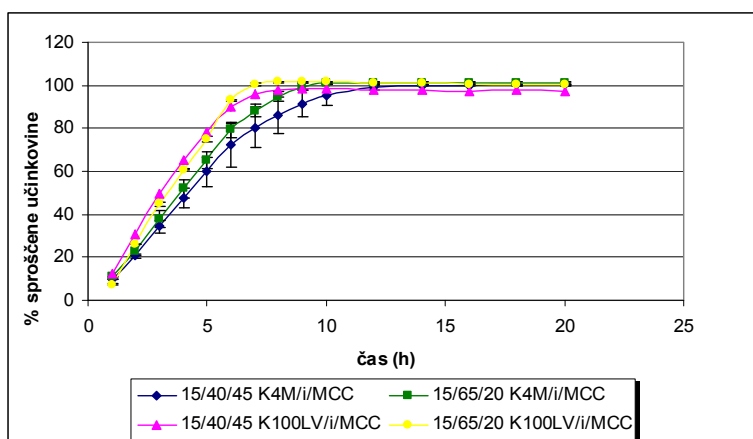
Želeli smo ugotoviti, kakšen je vpliv dodanega MCC v tableto na sproščanje učinkovine. MCC v vodi ne nabreka in se ne raztaplja, v določenih odstotkih lahko deluje kot razgrajevalo. Zato lahko dodatek MCC v tableto pospeši erozijo ogrodja tablete in tako spremeni hitrost sproščanja. V naših poskusih smo ob dodatku MCC ugotovili, da so naši

profili sproščanja zelo podobni profilom iz tablet brez MCC. Večja vsebnost MCC celo nekoliko upočasni sproščanje učinkovine (slika 18). Ko smo v tableto dodali večji delež MCC, smo opazili, da se vpliv povišane ionske moči zmanjša. Večji kot je bil odstotek dodanega MCC, manjša je bila razlika v sproščanju učinkovine v mediju z dodanim NaCl in brez njega. Predvidevamo, da MCC pri povišani ionski moči zaradi svoje relativne inertnosti prispeva k večji stabilizaciji strukture ogrodja in njene funkcionalnosti, ki je posledično manj občutljiva na zunanje vplive.



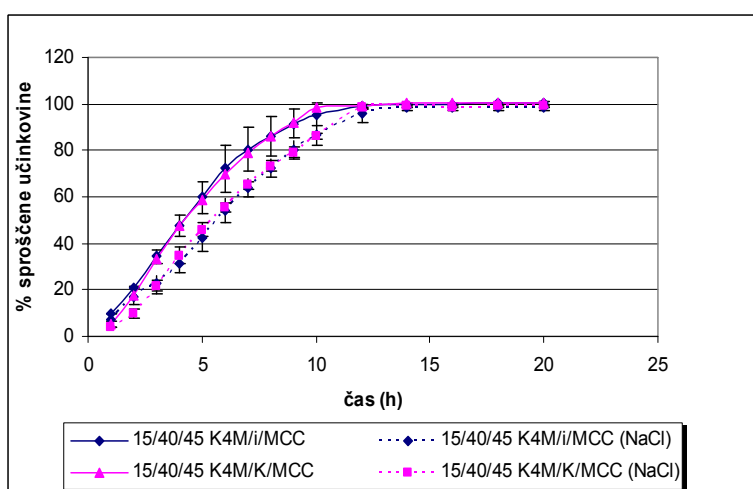
**Slika 18:** Vpliv dodatka MCC na profil sproščanja učinkovine A v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

Če pogledamo vpliv zamenjave K4M s K100LV pri tabletah z dodanim MCC, opazimo, da se sproščanje pospeši (slika 19) in to v večji meri, kot iz enakih tablet brez MCC (tam sta profila sproščanja skoraj identična, kot je razvidno iz slike 17). Zamenjava K4M s K100LV in vpliv na sproščanja je bolj izražen, kadar imamo večji odstotek MCC v tableti. Razlaga za to obnašanje je verjetno v tem, da z večanjem količine MCC pride do zmanjšanja interakcij med polimernimi verigami HPMC med nabrekanjem. To pa se bolj odraža v primeru HPMC K100LV, kjer so zaradi manjše molekulske mase posledično tudi interakcije med polimernimi verigami manjše, zato je sproščanje lahko nekoliko hitrejše.



**Slika 19:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A iz tablet z MCC ter K4M ali K100LV v fosfatnem pufru z SDS.

Ko smo ugotavljali vpliv vrste karagenana na sproščanje iz tablet z MCC, smo ugotovili, da vrsta karagenana ne vpliva na profil sproščanja učinkovine (slika 20). Primerjava vpliva vrste karagenanov na sproščanje torej tudi po dodatku MCC ne kaže razlik, kot smo ugotovili že pri prejšnjih kombinacijah.

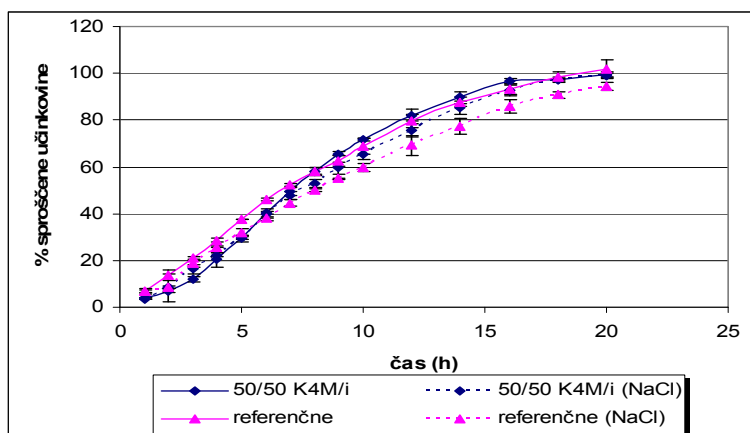


**Slika 20:** Vpliv različnih karagenanov ( $\iota$  in  $\kappa$ ) na profil sproščanja učinkovine A iz tablet z dodatkom MCC v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

### Izbor optimalne kombinacije glede na tablete prisotne na tržišču

Izmed preskušanih tablet smo poskušali poiskati tablete s takšno kombinacijo polimerov, ki bi se najbolj približala profilu sproščanja referenčnih tablet, ki so že na tržišču. To nam je uspelo s kombinacijo, ki je vsebovala 50% K4M in 50%  $\iota$ -karagenana, saj sta profila

precej podobna (slika 21). Manjše odstopanje opazimo samo pri povišani ionski moči, kjer je razlika med medijema z NaCl in brez njega celo večja pri referenčnih tabletah.



**Slika 21:** Primerjava profila sproščanja učinkovine A iz referenčnih tablet s tabletami z izbrano optimalno kombinacijo polimera K4M in  $\iota$ -karagenana v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

### 7.3. NABREKANJE IN EROZIJA HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

#### 7.3.1. Nabrekanje in erozija tablet iz posameznih polimerov

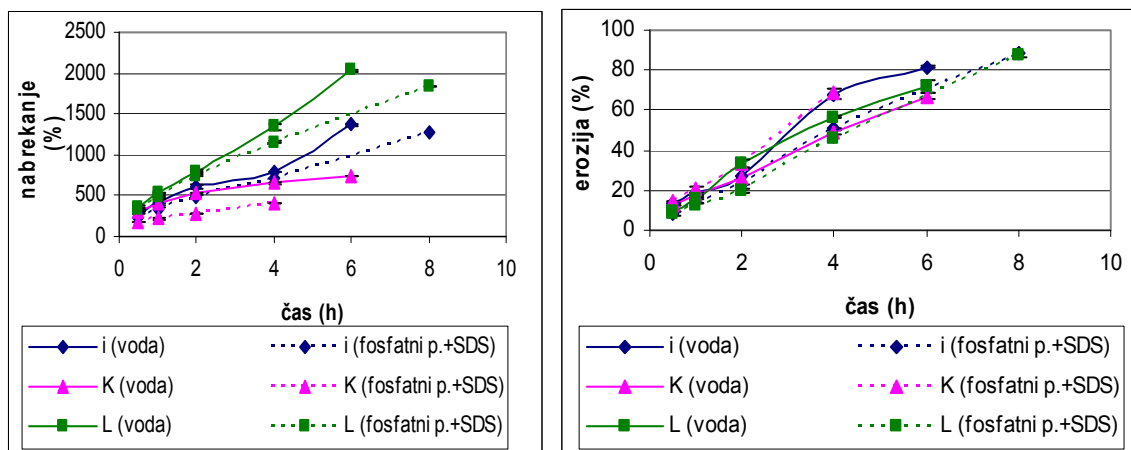
Najprej smo želeli preveriti različne vplive na nabrekanje in erozijo tablet iz karagenanov, saj to v predhodni diplomski (28) še ni bilo raziskano. Ovrednotiti smo želeli tudi nabrekanje in erozijo tablet iz HPMC. Zanimalo nas je torej, kako nabrekajo sami karagenani in HPMC, da bi potem lahko ovrednotili vplive posameznih polimerov pri kombinacijah. Nabrekanje in erozijo smo preverjali pri različnih pogojih. Tako smo uporabili različne medije (prečiščena voda, fosfatni pufer ter fosfatni pufer z dodatkom SDS), različne hitrosti mešanja (75 in 150 obratov/min), zanimal pa nas je tudi vpliv povišane ionske moči (dodatek 2 g/l NaCl k posameznemu mediju). Poudariti je potrebno, da smo zaradi zasedenosti aparature nabrekanje in erozijo v mediju s prečiščeno vodo določali 6h, vse ostale meritve pa 8h.

### Vpliv medija na nabrekanje in erozijo

V začetku smo preučevali vpliv spremembe medija na nabrekanje in erozijo karagenanov pri 75 obratih/min. Uporabili smo prečiščeno vodo, fosfatni pufer s pH=7 in fosfatni pufer s pH=7 z dodatkom SDS. Kot smo pričakovali, je nabrekanje večje v prečiščeni vodi, prav tako je večja tudi erozija, saj ioni, ki so prisotni v pufru, zvišajo ionsko moč in s tem povzročajo konformacijske spremembe strukture karagenanov v tableti, ki so v stiku z medijem (slika 22). Pride do večjega urejanja verig in bolj gostega, čvrstjšega gela. Nabrekanje in erozija se upočasnita. Izjema je le erozija pri  $\kappa$ -karagenanu, ki je večja v fosfatnem mediju z SDS, kar je lahko posledica eksperimentalne napake. Razlik v nabrekanju in eroziji tablet izvedeni v pufru z in brez SDS ni bilo, zato predstavljamo le rezultate v mediju z SDS. Iz slike 22a) vidimo, da so prisotne razlike med nabrekanjem posameznih karagenanov, tako najbolj nabreka  $\lambda$ -karagenan. Po literaturnih podatkih sicer naj ne bi tvoril gelske strukture zaradi velikega medsebojnega odboja sulfatnih skupin. Ravno zaradi velikega deleža sulfatnih skupin, pa je privzem vode večji. Opazili smo, da so bile tablete z  $\lambda$ -karagenanom zelo rahle konsistence. V nabrekanju sledita  $\iota$ - in nato  $\kappa$ -karagenan, razmerje med vsemi preiskovanimi karagenani se ohrani v obeh medijih. Privzemanje vode v posamezne polimere tablete na osnovi karagenanov je sorazmerno s številom sulfatnih skupin na osnovni verigi. Bolj polimer ionizira, več vode privzame. Seveda pa ne moremo oceniti konsistence nastale gelske plasti. V primeru  $\lambda$ -karagenana, je bila opazna zelo šibka, med  $\iota$ - in  $\kappa$ -karagenanom pa vizualna ocena ni bila mogoča. Naše meritve nabrekanja se ne ujemajo z literaturnimi podatki, saj naj bi najhitreje in v večjem obsegu nabrekal  $\kappa$ -karagenan in nato  $\iota$ -. Vendar moramo poudariti, da smo pri naših poskusih uporabili drugačno metodo in pogoje (23).

Vpliv različnih medijev na erozijo je manjši in razlike niso tako očitne kot pri nabrekanju. Kot smo že prej poudarili, smo zaradi zasedenosti aparaturno nabrekanje in erozijo v vodi določali le do 6h, pri nabrekanju in eroziji v fosfatnem pufru s SDS pa smo določali do 8h, če pa meritve pri 6 oz. 8h ni, pomeni, da je tableta razpadla nekje med 4 in 8h.





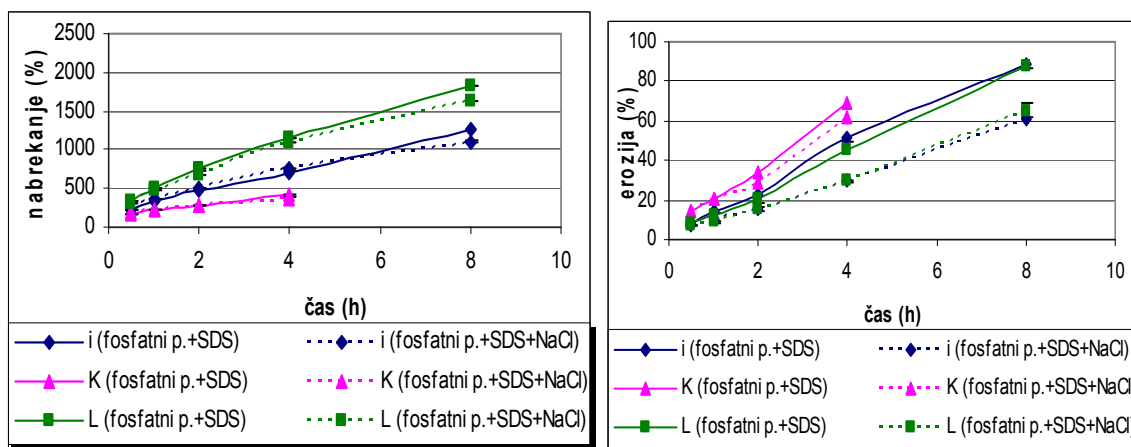
a)

b)

**Slika 22:** Primerjava a) nabrekanja in b) erozije za  $\iota$ -,  $\kappa$ - in  $\lambda$ -karagenan v prečiščeni vodi - neprekinjena črta in fosfatnemu pufru z SDS - črtkana črta pri 75 obratih/min.

Vpliv še povišane ionske moči (dodatek NaCl) k fosfatnemu pufru z SDS predstavljamo posebej zaradi večje preglednosti. Na sliki 23a) vidimo, da povišana ionska moč v fosfatnem pufru bolj malo vpliva na nabrekanje karagenanov oz. je le-to malenkostno počasnejše. Največje nabrekanje je pri  $\lambda$ -, nato  $\iota$ - in  $\kappa$ -karagenanu. Poudariti pa je potrebno, da z merjenjem nabrekanja ugotavljamo vso prosto in vezano vodo v ogrodju, ne ugotavljamo pa, do katere razdalje v tableti je do nabrekanja prišlo (fronte nabrekanja). To pomeni, da je lahko tableta ene vrste karagenana bolj hidratirana, bolj nabrekla, dejansko pa je fronta nabrekanja dlje od centra tablete. Verige na zunanem delu tablete so tako močno hidratirane, vežejo veliko vode in ta težje prodira proti notranjosti tablete. Fronta nabrekanja pa nam lahko služi kot posredno merilo, do katere razdalje v tableti se učinkovina lahko raztaplja.

Pri eroziji je trend obraten ( $\kappa > \iota > \lambda$ ), opazimo pa, da so razlike večje med medijem z NaCl in brez njega predvsem pri  $\iota$ - in  $\lambda$ -karagenanu (ni pa razlik med obema vrstama karagenanov), medtem ko je pri  $\kappa$ -karagenanu ta razlika majhna (slika 23b), razlogi so verjetno znova v večji strukturiranosti gela ob prisotnosti ionov v mediju.

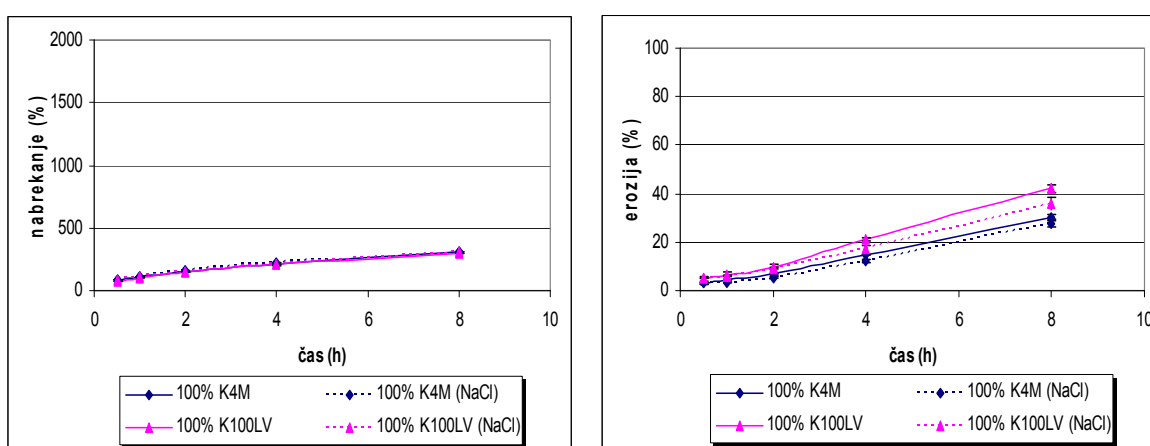


a)

b)

**Slika 23:** Vpliv povišane ionske moči na a) nabrekanje in b) erozijo pri karagenanih v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS in dodanim NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

Glede na podatke sproščanja učinkovine iz posameznih karagenanov (predhodna diploma (28)), lahko ugotovimo, da lahko erozijo uporabimo kot bolj natančen napovednik obnašanja tablet iz čistih karagenanov, saj opazimo boljše korelacijo s sproščanjem (slika 11). Največja je erozija pri  $\kappa$ -karagenanu, kjer je tudi sproščanje učinkovine najhitrejše, med  $\iota$ - in  $\lambda$ -karagenanom pa pri eroziji ni razlik. Slednje se odraža tudi v istih profilih sproščanja preiskovane učinkovine iz omenjenih dveh karagenanov (slika 11). Prav tako velja, da je v našem primeru nabrekanje obratno sorazmerno s sproščanjem, razlike med  $\iota$ - in  $\lambda$ -karagenanom so večje, kar pa se praktično ne odrazi pri sproščanju učinkovine.



a)

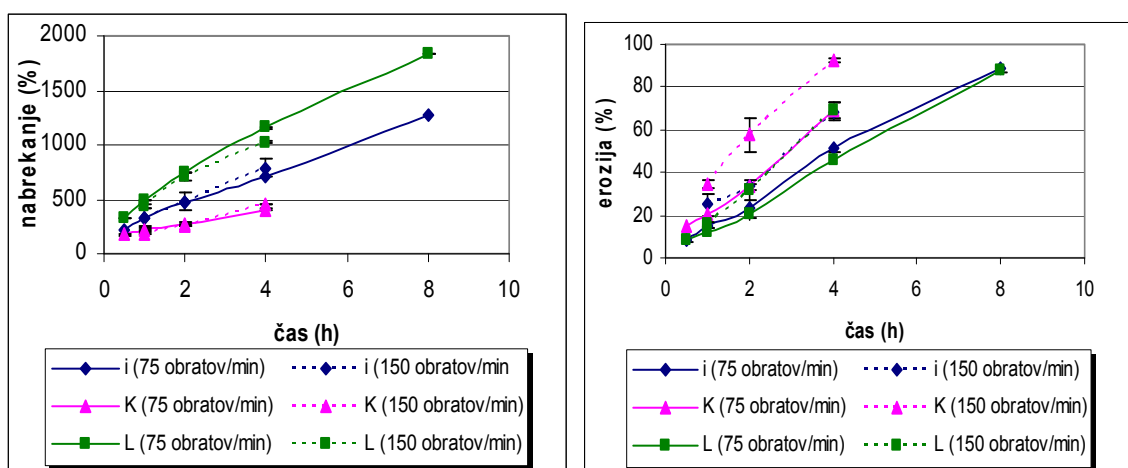
b)

**Slika 24:** Vpliv povišane ionske moči na a) nabrekanje in b) erozijo HPMC v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS in dodanim NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

Pri obeh vrstah HPMC opazimo, da povišana ionska moč fosfatnega puфра z SDS nima vpliva na nabrekanje, pri eroziji pa je ta razlika minimalna (slika 24). Prav tako je zanimivo, da med K4M in K100LV ni razlik v nabrekanju (slika 24a), saj naj bi visokomolekularni K4M nabrekal v večjem obsegu kot nizkomolekularni K100LV. Te razlike so verjetno bolj vidne pri nabrekanju skozi daljše časovno obdobje. Erozijska je v skladu s pričakovanji (slika 24b), večja pri nižjemolekularnem K100LV. V primerjavi s karagenani pa je nabrekanje HPMC precej manjše, kar velja tudi za erozijo.

### Vpliv hitrosti mešanja na nabrekanje in erozijo

Preučevali smo tudi, kako vpliva sprememba hitrosti mešanja medija na nabrekanje in erozijo karagenanov. Iz slike 25a) vidimo, da se hitrost nabrekanja pri različnih hitrostih mešanja do 4. ure ne spremeni bistveno. Večji pa je vpliv na erozijo, saj pri višjih obratih tableta razpade precej hitreje kot pri nižjih. Izjema je samo  $\kappa$ -karagenan, kjer ni opaznih razlik v nabrekanju glede na hitrost mešanja. Na sliki 25a) vidimo, da meritve po 8 – ih urah pri povišani hitrosti mešanja manjkajo. To pa zato, ker so tablete nekje med 4. in 8. uro popolnoma razpadle. Pri eroziji pa je zelo jasno vidno, da je pri višji hitrosti mešanja (večja hidrodinamska obremenitev) erozija dosti večja kot pri nižji hitrosti za vse karagenane (slika 25b). V predhodni diplomi (28) ni bilo izvedeno sproščanje učinkovine iz tablet pri različnih hitrostih mešanja, vendar lahko glede na naše podatke predvidevamo, da bi bilo pri višji hitrosti mešanja sproščanje iz vseh karagenanskih tablet hitrejše.



a)

b)

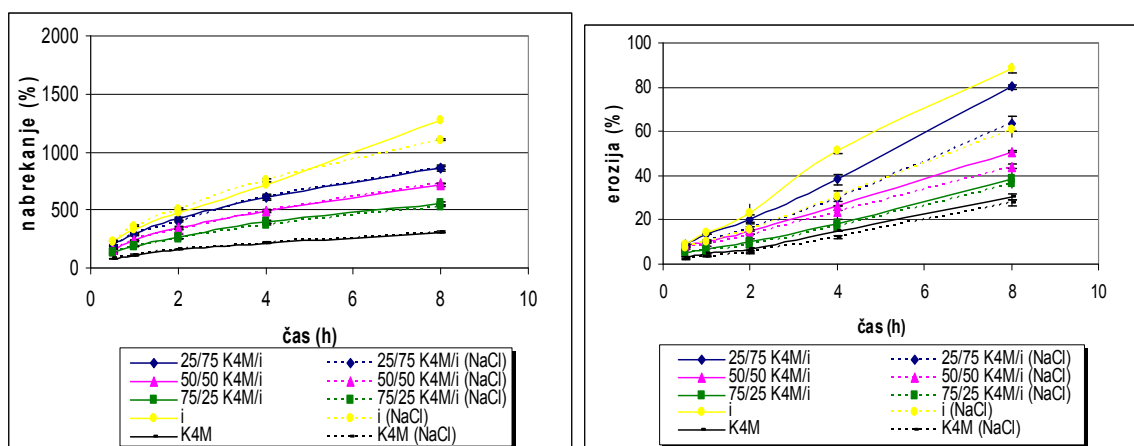
**Slika 25:** Vpliv različnih obratov (75 obratov/min - neprekinjena črta, 150 obratov/min - črtkana črta) na a) nabrekanje in b) erozijo v fosfatnem pufru z SDS.

### 7.3.2. Nabrekanje in erozija tablet na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC

Nabrekanje in erozijo tablet na osnovi kombinacij HPMC in karagenanov smo določali v istem mediju kot sproščanje, torej v fosfatnem pufru pH=7 z dodatkom SDS (in dodatkom NaCl za povišano ionsko moč). Za nekatere kombinacije nismo izvedli nabrekanj kljub temu, da smo za njih izvedli preskus sproščanja, vendar pa smo iz dobljenih rezultatov lahko sklepali tudi na njihovo nabrekanje in erozijo. Vse poskuse določanja nabrekanja in erozije teh tablet smo določili pri 75 obratih/min na modificirani Napravi 2 z vesli.

Tako kot pri sproščanju nas je najprej zanimalo, kakšen je vpliv dodatka različnih deležev HPMC-K4M k posameznim karagenanom na nabrekanje in erozijo (slike 26, 27, 28). Povečanje deleža K4M v vseh primerih upočasni nabrekanje in zmanjša erozijo, izjema pri nabrekanju je samo  $\kappa$ -karagenan, kjer so te razlike minimalne. Pri  $\kappa$ -karagenanu lahko sklepamo, da je sproščanje učinkovine predvsem erozijsko nadzorovano tudi v kombinaciji s HPMC.

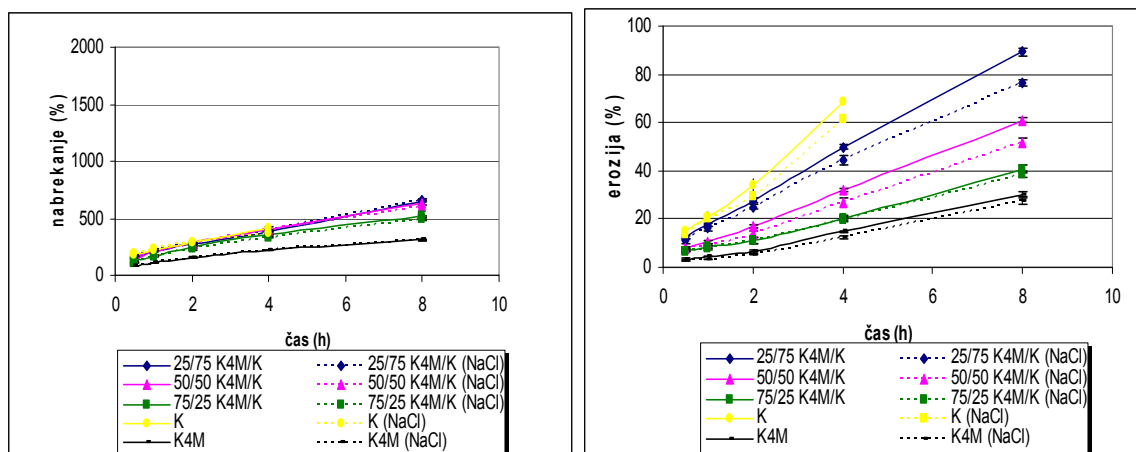
HPMC K4M nabreka in erodira počasneje kot karagenani ter tako omogoča ohraniti gelsko strukturo dlje časa, kar dodatno upočasni sproščanje (slike 26, 27, 28).



a)

b)

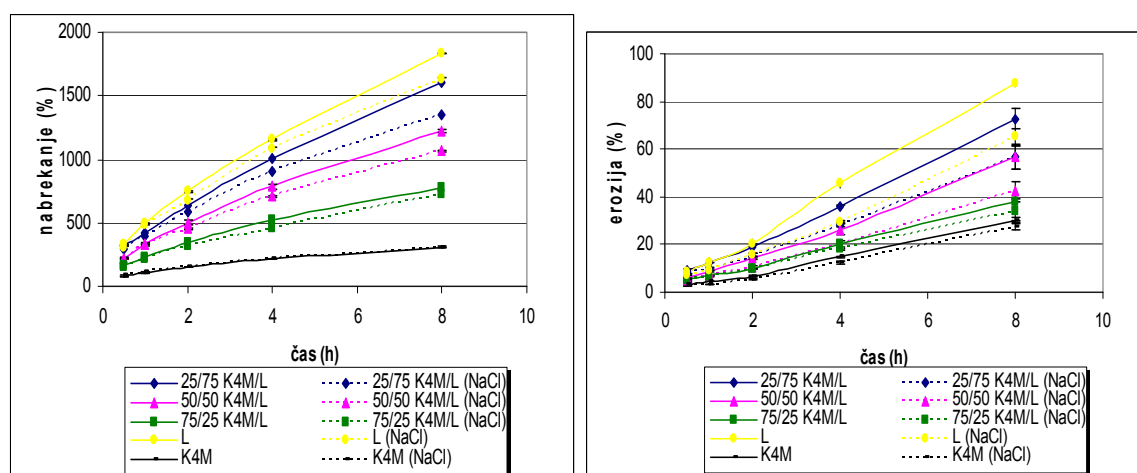
**Slika 26:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M k  $\kappa$ -karagenanu na a) nabrekanje in b) erozijo v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.



a)

b)

**Slika 27:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M h  $\kappa$ -karagenanu na a) nabrekanje in b) erozijo v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.



a)

b)

**Slika 28:** Vpliv dodatka različnih deležev K4M k  $\lambda$ -karagenanu na a) nabrekanje in b) erozijo v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

Povišana ionska moč nima vpliva na nabrekanje kombinacij z  $\iota$ - in  $\kappa$ -karagenanom (slike 26a, 27a), kar je v skladu z obnašanjem čistih karagenanov in HPMC. Razlike so bolj opazne pri  $\lambda$ -karagenanu (slika 28a), kjer opazimo isti trend kot pri sproščanju (večje razlike med profiloma sproščanja ob povišani ionski moči (slika 10), razlika med medijema se z večanjem deleža K4M manjša.

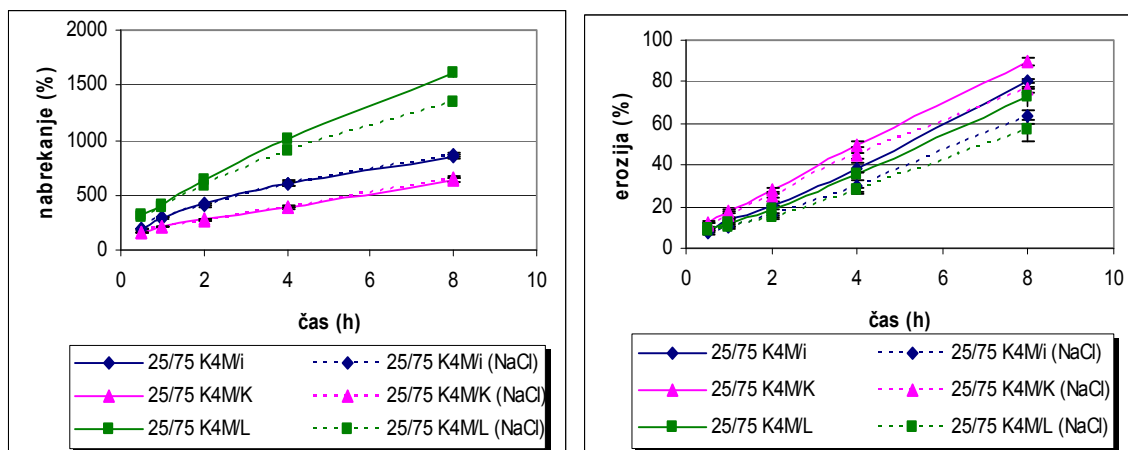
Vpliv ionske moči je veliko bolj opazen pri eroziji (slike 26b, 27b, 28b) in se ujema s profili sproščanja iz teh tablet (slike 8, 9, 10). Za primerjavo smo na grafe dodali tudi

nabrekanje in erozijo čistih karagenanov in K4M. Rezultati nabrekanja in erozije za njihove kombinacije so ravno vmes med čistima polimeroma, kar smo pričakovali.

Primerjava nabrekanja pri istem razmerju med karagenani in HPMC K4M (slike 29a, 30a, 31a) pokaže, da kombinacije z  $\lambda$ -karagenanom nabrekajo najhitreje, s  $\kappa$ -karagenanom pa najpočasneje. To razmerje se ujema z nabrekanjem posameznih karagenanov (slika 23a), vendar pa se z večanjem deleža K4M razlika med nabrekanjem posameznih karagenanov zmanjšuje in je pri največjem deležu K4M (75%) najmanjša, skoraj neznatna. Podobno opazimo pri eroziji (slike 29b, 30b, 31b). Večje količine HPMC K4M razlike v nabrekanju in eroziji med karagenani torej izničijo.

Vpliv nabrekanja in erozije tablet z različnimi razmerji med karagenani in HPMC smo poskusili korelirati z rezultati sproščanja. Profili sproščanja učinkovine iz tablet z različnimi vrstami karagenanov in HPMC, so bili v mediju brez NaCl precej podobni (razen pri 50% vsebnosti  $\lambda$ -karagenana (slika 13)). Ta podobnost profilov sproščanja se ne ujema povsem s študijama nabrekanja in erozije, zlasti ob zvečanem deležu karagenanov. Očitno je, da se vpliv nabrekanja in erozije na sproščanje ob dodatku HPMC K4M spremeni. Tako denimo kombinacija večje erozije in manjšega nabrekanja (kombinacija s  $\kappa$ -karagenanom) daje približno iste profile kot nekoliko manjša erozija in večje nabrekanje (kombinacija z  $\iota$ -karagenanom). Sprememba profila sproščanja je posledica spremembe samega mehanizma sproščanja. Na to vpliva HPMC K4M, ki kot polimer, ki manj nabreka in erodira in s tem služi kot tvorilec čvrstjega ogrodja, spremeni razdalje in možne interakcije med molekulami karagenanov v ogrodju ter posledično inter- in intra-polimerne interakcije. Rezultat je podobno obnašanje preučevanih kombinacij pri sproščanju.

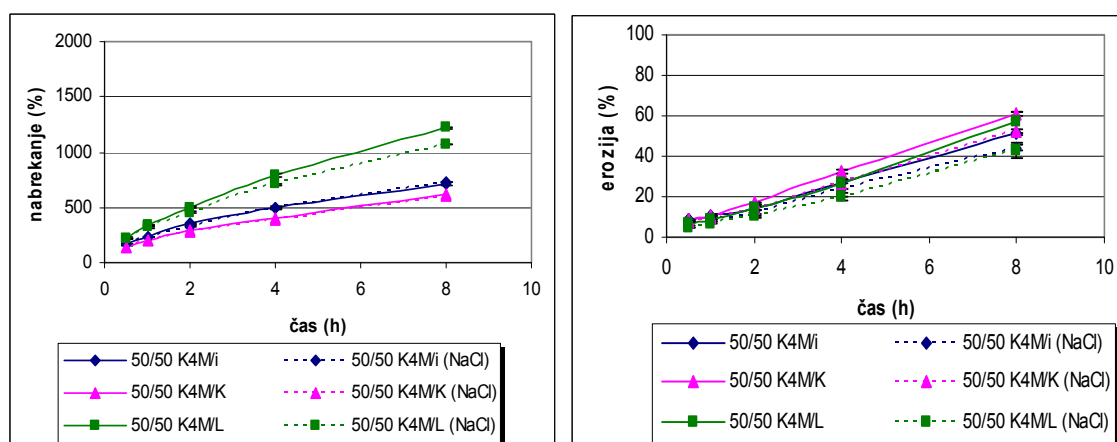
Dodani ioni v mediju (povišana ionska moč) ne vplivajo na nabrekanje tablet s kombinacijami s  $\kappa$ - in  $\iota$ -karagenanom, velika razlika pa je opazna pri kombinacijah z  $\lambda$ -karagenanom. Povišana ionska moč nekoliko upočasni erozijo pri večjem deležu karagenanov (75%) in kot smo omenili že prej, se z večanjem odstotka K4M ta razlika zmanjšuje (slike 29b, 30b, 31b).



a)

b)

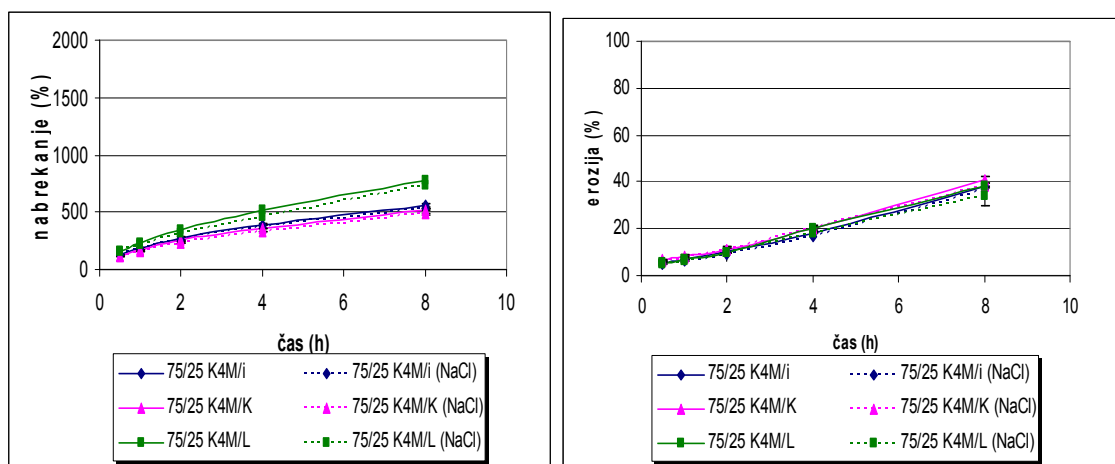
**Slika 29:** Vpliv vrste karagenana na a) nabrekanje in b) erozijo tablet izdelanih iz 25% HPMC K4M in 75% karagenana v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.



a)

b)

**Slika 30:** Vpliv vrste karagenana na a) nabrekanje in b) erozijo tablet izdelanih iz 50% HPMC K4M in 50% karagenana v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.



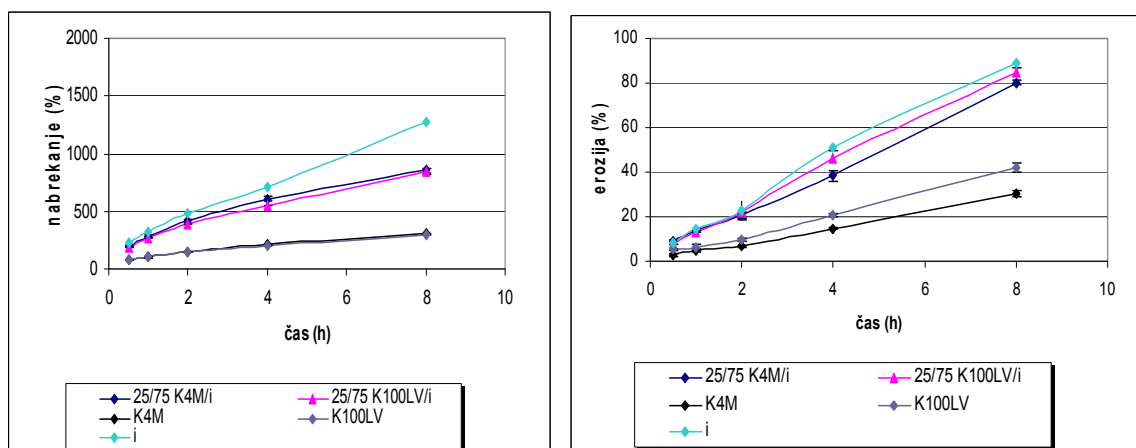
a)

b)

**Slika 31:** Vpliv vrste karagenana na a) nabrekanje in b) erozijo tablet izdelanih iz 75% HPMC K4M in 25% karagenana v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

### Vpliv zamenjave HPMC K4M s K100LV na nabrekanje in erozijo

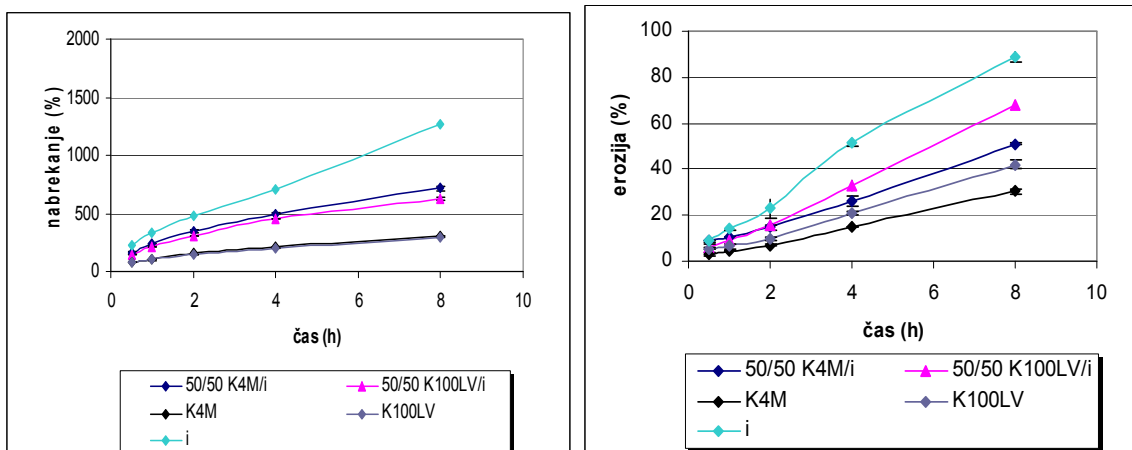
Zanimalo nas je, ali pride do razlik pri nabrekanju in eroziji, če namesto višjemolekularnega K4M uporabimo nižjemolekularni K100LV (slika 32). Preverili smo le kombinacije z ι-karagenanom.



a)

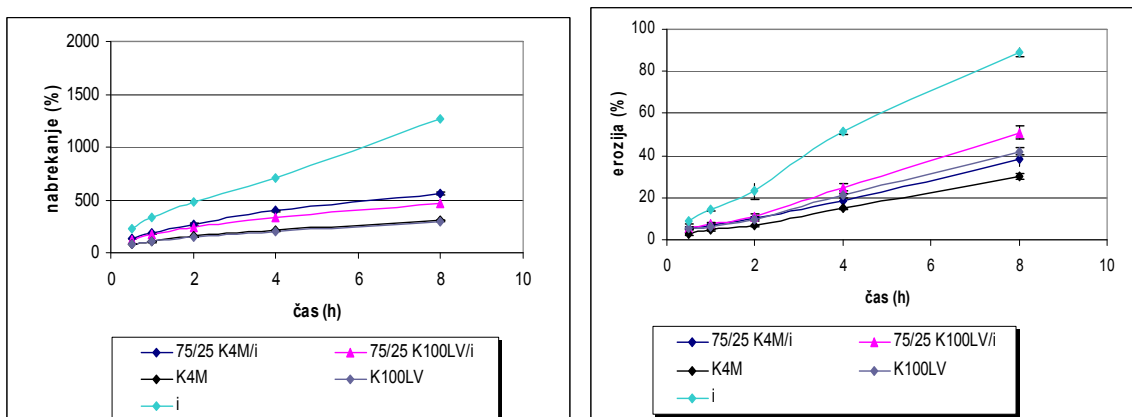
b)





c)

d)



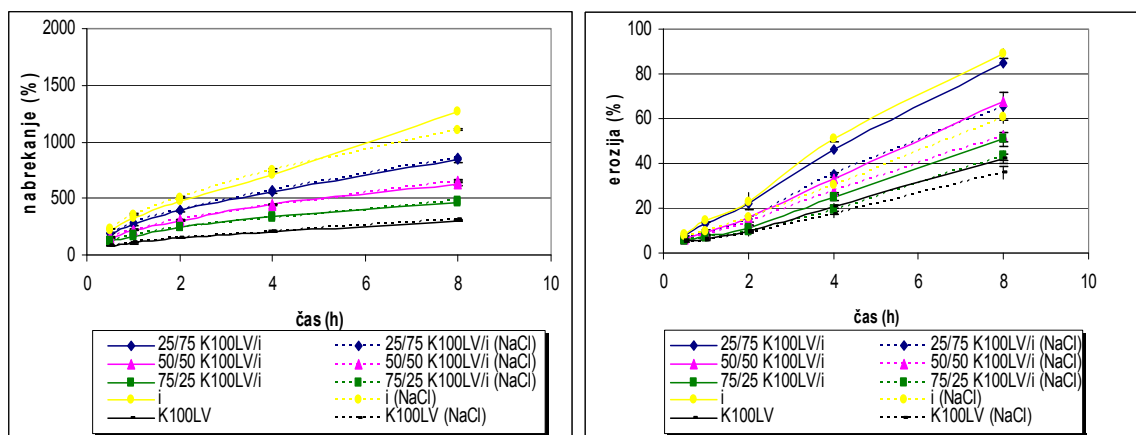
e)

f)

**Slika 32:** Primerjava nabrekanja (a, c, e) in erozije (b, d, f) tablet na osnovi K4M ali K100LV in  $\iota$ -karagenana v fosfatnem pufru z SDS pri 75 obratih/min.

Opazimo, da tablete karagenanov s K100LV nabrekajo malo počasneje, kar se ujema tudi z literaturnimi podatki (27), saj ogrodje s K100LV hitreje erodira. Če pa pogledamo naše rezultate nabrekanja samega K100LV in K4M, med njima ni razlik, kar je nekoliko presenetljivo, glede na razlike med njima v molekulske masi in viskoznosti. Erozijska (slika 32) pa je v skladu s pričakovanji, saj je razvidna hitrejša erozijska ogrodja tablet s HPMC K100LV.

Obnašanje HPMC K100LV v kombinaciji s karagenani je v obeh medijih podobno kot pri HPMC K4M (slika 33). Še vedno sta nabrekanje in erozijska ogrodja največja pri najnižjem deležu K100LV ter najnižja pri najvišjem deležu. Kombinacije polimerov so zopet med čistima polimeroma, povišana ionska moč pa nima vpliva na nabrekanje (slika 33a), medtem ko na erozijsko ogrodje v večji meri (slika 33b).



a)

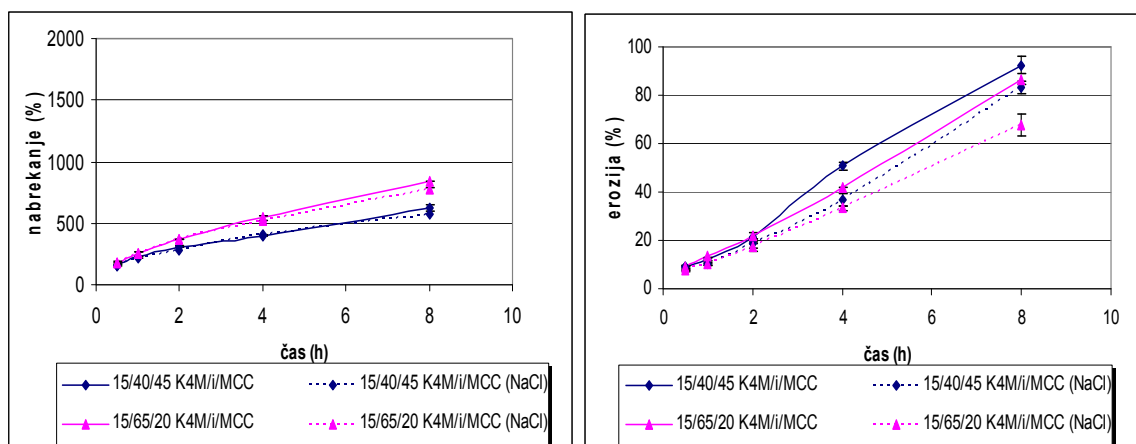
b)

**Slika 33:** Vpliv različnega deleža K100LV v tabletah z  $\iota$ -karagenanom na a) nabrekanje in b) erozijo v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

### Vpliv dodatka MCC na nabrekanje in erozijo

V preskusih sproščanja smo ugotovili, da dodatek MCC ne vpliva bistveno na hitrost sproščanja učinkovine iz preskušanih serij tablet. Preverili smo tudi vpliv MCC na nabrekanje in erozijo teh tablet. Tablete iz K4M in  $\iota$ -karagenana z manjšim deležem MCC nabrekajo bolj kot tiste z večjim deležem MCC (slika 34a), kar je pričakovano, saj MCC ne nabreka. Tudi erozija je v skladu s pričakovanji, saj MCC deluje kot razgrajevalo (slika 34b).

Dodatek ionov v medij (povišana ionska moč) na nabrekanje nima vpliva, razlike so namreč minimalne. Pri eroziji pa je opazen nekoliko večji vpliv dodatka ionov, saj je erozija pri povišani ionski moči manjša in za večji delež MCC so razlike večje. Slednji rezultati so v skladu z obnašanjem tablet iz  $\iota$ -karagenana in HPMC pri sproščanju (slika 20).



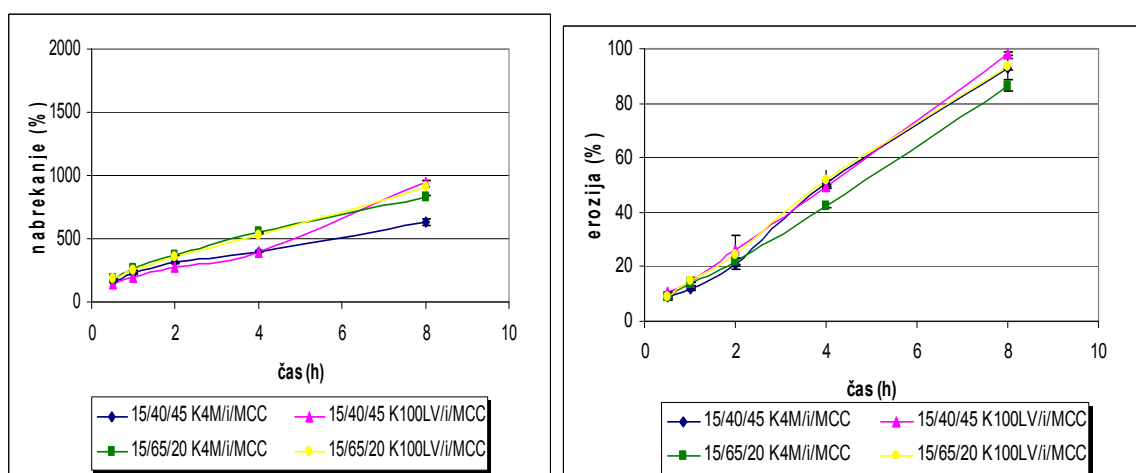
a)

b)

**Slika 34:** Vpliv dodatka MCC na a) nabrekanje in b) erozijo tablet iz K4M in  $\iota$ -karagenana v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta pri 75 obratih/min.

Pri zamenjavi K4M s K100LV pri tabletah z dodanim MCC je razvidno, da zamenjava nima vpliva na nabrekanje tablet z manjšim deležem MCC (slika 35a). Pri tabletah s sestavo 15/40/45 K100LV/i/MCC pa sumimo, da so razlike posledica eksperimentalne napake.

Pri eroziji opazimo podobno (slika 35b), da ni razlik med obema HPMC. Kot izjema se kažejo le tablete s kombinacijo 15/65/20 K100LV/i/MCC, vendar je tudi tukaj verjetno prišlo do napake med delom.



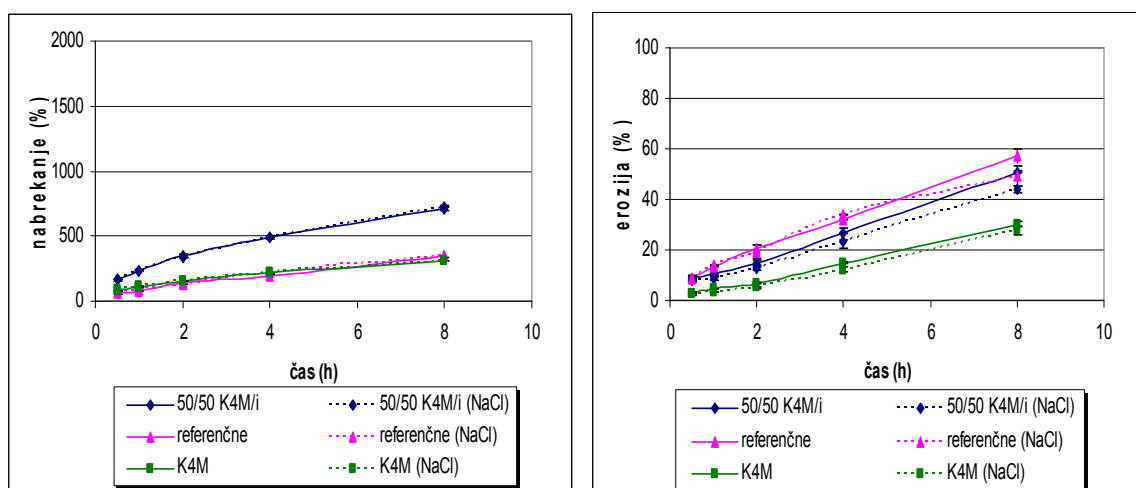
a)

b)

**Slika 35:** Primerjava a) nabrekanja in b) erozije med tabletami z MCC ter K4M ali K100LV v fosfatnem pufru z SDS pri 75 obratih/min.

Kombinacije tablet z MCC in drugimi karagenani namesto  $\iota$ -karagenana nismo delali. Tudi tukaj smo sklepali, da bi se razmerja med posameznimi karagenani glede nabrekanja in erozije ohranila.

### Izbor optimalne kombinacije glede na tablete prisotne na tržišču



a)

b)

**Slika 36:** Primerjava a) nabrekanja in b) erozije referenčnih tablet z izbrano optimalno kombinacijo v fosfatnem pufru z SDS - neprekinjena črta in v fosfatnem pufru z SDS ter NaCl - črtkana črta.

Glede na to, da smo na osnovi preskusa sproščanja učinkovine uspeli najti kombinacijo, ki je v izbranem mediju zagotavljala skoraj identičen profil kot tablete na tržišču (slika 20), nas je zanimalo, kako se obe primerljivi formulaciji obnašata pri nabrekanju in eroziji. Potrebno je poudariti, da smo za določanje nabrekanja in erozije uporabili referenčne tablete, ki so vsebovale učinkovino. Za razliko od naših tablet na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC, kjer pri določanju nabrekanja in erozije tabletam nismo vgradili učinkovine. Vendar je vsebnost učinkovine le 3% glede na celotno maso tablete, zato smo predvidevali, da učinkovina ne vpliva na rezultate nabrekanja in erozije. Pri nabrekanju opazimo, da se profil nabrekanja ne ujema s profilom farmacevtske oblike prisotne na tržišču (slika 35a). Le-ta se namreč najbolj ujema z nabrekanjem K4M, kar lahko razložimo s tem, da tablete na tržišču vsebujejo večji delež HPMC K4M in seveda še drugih pomožnih snovi. Eroziija referenčnih tablet pa je hitrejša kot v primeru naših tablet. Zlasti večja pa je glede na sam K4M polimer (slika 35b). Naše tablete, ki so sposobne privzeti večjo količino vode, tvorijo debelejšo gelsko plast, referenčne pa zaradi manjšega

nabrekanja in večje erozije tvorijo tanjšo gelsko plast. Ne glede na debelino gelske plasti, le-te v obeh primerih predstavljajo enako difuzijsko bariero za učinkovino, zato je profil sproščanja enak.

## 8. SKLEPI

V diplomski nalogi smo proučevali peroralne ogrodne tablete s podaljšanim sproščanjem učinkovine, ki smo jih izdelali iz različnih kombinacij karagenanov, HPMC ter v nekaterih primerih z dodatkom MCC. Ovrednotili smo nabrekanje in erozijo tablet ter sproščanje modelne učinkovine A iz njih v fosfatnem pufri z SDS in ob povišani ionski moči (NaCl).

Prišli smo do naslednjih ugotovitev:

### PROUČEVANJE SPROŠČANJA MODELNE UČINKOVINE A IZ TABLET

- Povečanje deleža HPMC K4M v kombinacijah s karagenani zelo podaljša sproščanje glede na tablete brez HPMC;
- Povišana ionska moč še dodatno upočasni sproščanje učinkovine, vendar je ta razlika manjša pri večjem deležu K4M v tableti;
- Zamenjava K4M s K100LV pospeši sproščanje učinkovine iz tablet, kjer je razmerje med HPMC in karagenani 50:50;
- Dodatek MCC ne vpliva bistveno na profile sproščanja učinkovine, zmanjša pa se vpliv povišane ionske moči;
- Zamenjava K4M s K100LV pri tabletah z MCC nekoliko pospeši sproščanje, in sicer je ta razlika večja z večjim deležem MCC v tableti;
- Najbolj optimalna kombinacija polimerov, ki daje enak profil sproščanja kot tablete z isto učinkovino, ki so že prisotne na tržišču, je kombinacija: 50%  $\iota$ -karagenana in 50% K4M;

### PROUČEVANJE NABREKANJA IN EROZIJE TABLET

**a) Na nabrekanje in erozijo tablet iz posameznih karagenanov in HPMC v veliki meri vplivajo različni parametri, ki smo jih spreminjali.**

- Nabrekanje in erozija karagenanov sta večja v prečiščeni vodi kot v fosfatnem pufri z SDS;
- Vrstni red nabrekanja samih karagenanov je naslednji  $\lambda > \iota > \kappa$ , kar se ujema s številom sulfatnih skupin na osnovni verigi, vrstni red erozije pa je obraten  $\kappa > \iota > \lambda$ , vendar so razlike dosti manjše kot pri nabrekanju. Hitrost erozije se dobro ujema s sproščanjem učinkovine iz teh tablet;
- V nabrekanju posameznih tipov HPMC ni razlik, erozija K100LV pa je večja kot pri K4M;

- Zvečana hitrost mešanja ne vpliva na nabrekanje, pospeši pa razpad oz. erozijo;

#### **b) Nabrekanje in erozija tablet iz kombinacij karagenanov in HPMC**

- Povečanje deleža K4M upočasni nabrekanje in zmanjša erozijo ter sorazmerno tudi upočasni sproščanje učinkovine. Pri povišani ionski moči pa povečanje deleža K4M zmanjša razlike med medijema z NaCl ali brez;
- Povišana ionska moč nima vpliva na nabrekanje tablet iz kombinacij, ki vsebujejo  $\iota$ - in  $\kappa$ -karagenan, medtem ko se pri  $\lambda$ -karagenanu ta vpliv pokaže. Vpliv povišane ionske moči je bolj izražen pri eroziji, kar se ujema s profili sproščanja iz teh tablet;
- Vrstni red nabrekanja čistih karagenanov se kaže tudi pri nabrekanju kombinacij s HPMC, kadar je delež karagenanov velik. Z večanjem deleža K4M pa se razlike manjšajo. Te razlike se pri sproščanju učinkovine ne pokažejo;
- Tablete karagenanov s K100LV nabrekajo malo počasneje kot tablete s K4M, razvidna pa je hitrejša erozija ogrodja tablet s HPMC K100LV;
- Nabrekanje tablet z manjšim deležem MCC je večje, erozija pa je manjša. Povišana ionska moč ne vpliva na nabrekanje, medtem ko je vpliv na erozijo večji, kar se kaže tudi pri sproščanju;
- Pri zamenjavi K4M s K100LV pri tabletah z MCC ni razlik v nabrekanju in eroziji;
- Profila nabrekanja in erozije tablet s 50%  $\iota$ -karagenana in 50% K4M se ne ujemata s profilom nabrekanja referenčnih tablet, kljub temu pa oboje tablete dajejo enako hitrost sproščanja učinkovine. Ne glede na debelino gelske plasti, le-te v obeh primerih predstavljajo enako difuzijsko bariero za učinkovino, zato je profil sproščanja enak.

V diplomski nalogi smo ugotovili, da lahko sproščanje kationske učinkovine A iz ogrodnih tablet na osnovi kombinacij karagenanov in HPMC podaljšamo različno dolgo, tudi za več kot 20h. Bolj upočasnjeno sproščanje iz tablet in bolj neodvisno od sprememb okolja zagotovimo z večjim deležem HPMC. Nabrekanje in erozija vplivata na sproščanje, kateri proces pa je prevladujoč, pa le na osnovi naših študij ne moremo trditi. Za natančnejšo določitev vpliva slednjih bi bilo potrebno ugotoviti mehanizem sproščanja učinkovine in natančneje določiti strukturo nabrekajočih tablet z uporabo drugih naprav (Texture analyzer).

## 9. LITERATURA

1. Jantzen GM, Robinson JR. *Modern Pharmaceutics*, New York, Basel: Marcel Dekker 1996: 575-609.
2. Baumgartner S. Vpliv gibanja prebavnega trakta na potovanje farmacevtskih oblik in absorpcijo učinkovin. *Farm Vestn* 2003; 54: 573-581.
3. *Formularium Slovenicum*, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.0, Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2005: 77, 430.
4. Dipasree SR, Bhagwan RD: Comparative evaluation of rate of Hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *Eur J Pharm Sci* 2002; 16:193-199.
5. Baumgartner S: Proučevanje ogrodne strukture tablet celuloznih etrov med procesom nabrekanja, Doktorsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2001.
6. Gupta VK, Hariharan M, Wheatley TA, Price JC: Controlled release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51: 241-248.
7. Jamzad S, Tutunji L, Fassihi R: Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix system. *Inter J Pharm* 2005; 292:75-85.
8. Colombo P, Bettini R, Santi P, De Ascentiis A, Peppas NA: Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *J Controll Release* 1996; 39: 231-237.
9. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optical performance. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 198-204.
10. Colombo P. Swelling controlled-release systems for oral drug delivery. *The first European Pharm Tech Conference* 1993: 373-379.
11. Krek M. Nabrekanje in erozija tablet, narejenih iz zmesi ksantana in semenske sluzi rožičevca ter njun vpliv na sproščanje pentoksifilina. *Diplomska naloga*, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2004.
12. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare New York 2007; 3: 2021-2039.



13. Abramović Z, Kristl J. Inteligentni hidrogeli za dostavo zdravilnih učinkovin. Farm Vest 2004; 55: 555-563.
14. Reza S, Quadir MA, Haider SS: Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J Pharm Pharmaceut Sci 2003; 6: 282-291.
15. Naim S, Samuel B, Chauhan B, Paradkar A. Effect of Potassium Chloride and cationic drug on swelling, erosion and release from  $\kappa$ -carrageenan matrices. Pharm Sci Tech 2004; 5.
16. <http://www.fmcbiopolymer.com/PopularProducts/FMCCarrageenan/Introduction/tabid/804/Default.aspx> (dostop februar 2008).
17. Rowe RC, Shesney PJ, Weller PJ: Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th Ed. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press 2003; 101-103, 108-110, 297-299.
18. Yuguchi Y, Thuy TTT, Urakawa H, Kajiwara K: Structural characteristic of carrageenans gels: temperature and concentration dependence. Food hydrocolloids 2002; 16: 515-522.
19. Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K: Structural characteristic of carrageenans gels: various type of counter ions. Food hydrocolloids 2003; 17: 481-485.
20. Hariharan M, Wheatley TA, Price JC: Controlled-release tablet matrices from carrageenans: compression and dissolution studies. Pharm Development and Technology 1997; 2: 383-393.
21. Picker KM: Matrix tablets of carrageenans. II. Release Behavior and effect of added cations. Drug Development and Industrial Pharmacy 1999; 25 (3): 339-346.
22. Mangione MR, Giacomazza D, Bulone D, Martorana V, Cavallaro G, San Biagio PL:  $K^+$  and  $Na^+$  effect on the gelation properties of  $\kappa$ -carrageenans. Biophysical Chemistry 2005; 113: 129-135.
23. Hoffman R: Carrageenans inhibit growth-factor binding. Biochem J 1993; 289: 331-334.
24. Zacharopoulos VR, Phillips DM. Vaginal formulations of carrageenan protect mice from herpes simplex virus infection. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4: 465-468.
25. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Reviews 2001; 48: 139-157.

26. Wan WSC, Heng PWS, Wong LA. Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1993; 19 (10): 1201-1210.
27. Gao P, Skoug JW, Nixon PR, Ju TR, Stemm NL, Sung KC. Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1996; 85: 732-740.
28. Podgrajšek, M: Izdelava in vrednotenje tablet s podaljšanim sproščanjem na osnovi karagenanov in primerjava s tabletami iz HPMC. Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007.
29. Picker KM. The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 48: 27-36.
30. Kavanagh N, Corrigan OI: Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices-influence of agitation rate and dissolution medium composition. *Int J Pharm* 2004; 279: 141-152.
31. Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas NA. HPMC-Matrices for controlled drug delivery: A new model combining diffusion, swelling and dissolution Mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical Research* 1999;16: 1748-1756.
32. D'Arcy DM, Corrigan OI, Healy AM. Evaluation of hydrodynamics in the basket dissolution apparatus using computational fluid dynamics-Dissolution rate implications. *European Journal of Pharmaceutical Science* 2006; 27: 259-267.