

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA MLINARIČ

**PROUČEVANJE SPROŠČANJA AMOKSICILINA IZ PLAVAJOČIH TABLET
NA OSNOVI HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE IN VREDNOTENJE
VPLIVA MIKROOKOLJA V TABLETI NA PROCES SPROŠČANJA**

Diplomska naloga

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA MLINARIČ

**PROUČEVANJE SPROŠČANJA AMOKSICILINA IZ PLAVAJOČIH TABLET
NA OSNOVI HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE IN VREDNOTENJE
VPLIVA MIKROOKOLJA V TABLETI NA PROCES SPROŠČANJA**

***RELEASE FROM FLOATING TABLETS BASED ON
HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AND EVALUATION OF
MICROENVIRONMENTAL CONDITIONS WITHIN TABLET ON DRUG RELEASE
PROCESS***

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner, mag. farm.

Iskreno se zahvaljujem mentorici, izr. prof. dr. Saši Baumgartner, mag. farm., za vse posredovano strokovno znanje, pomoč ter spodbudo pri izvedbi diplomske naloge.

Za koristne namige in pomoč pri delu v laboratoriju se zahvaljujem tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo.

Nenazadnje gre iskrena zahvala za vsestransko podporo mojim staršem, bratu in sestri, bližnjim ter prijateljem, ki so bili ves čas študija ob meni, me spodbujali in verjeli vame.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner, mag. farm.

Ljubljana, junij 2011

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Anamarija Zega, mag. farm.

Mentorica: izr. prof. dr. Saša Baumgartner, mag. farm.

VSEBINA

1	POVZETEK.....	III
2	SEZNAM OKRAJŠAV.....	V
3	UVOD	1
3.1	ŽELODEC	1
3.2	SISTEMI S PODALJŠANIM ČASOM ZADRŽEVANJA V ŽELODCU	2
3.2.1	SISTEMI Z VISOKO GOSTOTO	4
3.2.2	PLAVAJOČI SISTEMI	4
3.2.2.1	Sistemi, ki po interakciji z želodčno vsebino tvorijo plin	4
3.2.2.2	Sistemi, ki po interakciji z želodčno vsebino ne tvorijo plina	6
3.2.3	SISTEMI RAZLIČNIH GEOMETRIJSKIH OBLIK.....	8
3.2.4	MAGNETNI SISTEMI.....	8
3.2.5	SUPERPOROZNI BIORAZGRADLJIVI HIDROGELI	8
3.2.6	MUKOADHEZIVNI ALI BIOADHEZIVNI SISTEMI	9
3.3	HELICOBACTER PYLORI (<i>H. pylori</i>)	10
3.3.1	Epidemiologija in patogeneza	11
3.3.2	Zdravljenje	11
3.4	AMOKSICILIN	14
3.4.1	Razgradnja amoksicilina	15
3.5	HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA (HPMC) KOT POMOŽNA SNOV V FARMACEVTSKIH OBLIKAH.....	16
4	NAMEN DELA	19
5	EKSPERIMENTALNO DELO	20
5.1	MATERIALI IN NAPRAVE.....	20
5.1.1	Snovi za izdelavo tablet	20
5.1.2	Reagenti za pripravo medijev za preskus raztapljanja in mobilne faze za HPLC analizo	20
5.1.3	Naprave	21
5.2	PRIPRAVA VZORCEV	21
5.2.1	Priprava medijev za preskuse raztapljanja	21
5.2.2	Izdelava tablet.....	23
5.3	METODE	25
5.3.1	DOLOČANJE FARMACEVTSKO - TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET	25

5.3.1.1	Enakomernost mase.....	25
5.3.1.2	Trdnost tablet	25
5.3.2	IZDELAVA UMERITVENIH PREMIO.....	25
5.3.3	PRESKUS RAZTAPLJANJA IN DOLOČANJE HITROSTI SPLAVANJA TABLET	26
5.3.4	HPLC ANALIZA SPROŠČENE UČINKOVINE	26
5.3.5	ANALIZA pH-ja V GELSKEM OVOJU HIDRATIRANIH TABLET	28
6	REZULTATI.....	29
6.1	FARMACEVTSKO - TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE OGRODNIH TABLET.....	29
6.1.1	Enakomernost mase	29
6.1.2	Trdnost tablet.....	29
6.2	ENAČBE UMERITVENIH PREMIO	30
6.3	REZULTATI SPROŠČANJA AMOKSICILINA TER ČAS SPLAVANJA TABLET.....	36
7	RAZPRAVA.....	41
7.1	PROUČEVANJE VPLIVA MEDIJA NA PLOVNE LASTNOSTI TABLET	43
7.2	PROUČEVANJE SPROŠČANJA AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET SERIJ 1 IN 2.....	47
7.3	PRIMERJAVA VPLIVA HPMC IN XAN NA SPROŠČANJE AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET Z LAKTOZO	53
7.4	PRIMERJAVA VPLIVA HPMC IN XAN NA SPROŠČANJE AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET Z NaHCO₃.....	56
7.5	PROUČEVANJE OBLIKE IN VELIKOSTI TABLET PO KONČANEM 24- URNEM SPROŠČANJU SERIJ 1 IN 2	59
7.6	VPLIV DODATKA CITRATNEGA PUFRA IN SUKCINSKE KISLINE NA LASTNOSTI TABLET IZ HPMC	62
7.6.1	Proučevanje vpliva citratnega pufra in sukcinske kisline na plovne lastnosti tablet.....	64
7.6.2	Proučevanje vpliva citratnega pufra in sukcinske kisline na sproščanje amoksicilina.....	65
7.7	VREDNOTENJE pH-ja V GELSKEM OVOJU HIDRATIRANIH TABLET	68
8	SKLEP	70
9	LITERATURA.....	72

1 POVZETEK

Helicobacter pylori je ena najpogostejših patogenih bakterij, ki povzroča želodčne infekcije. Za zdravljenje okužb je potrebna kombinacija vsaj dveh protimikrobnih učinkovin in inhibitor protonske črpalke, ki zmanjša izločanje HCl. Med uporabljenimi antibiotiki je rezistenca na amoksisicilin najmanjša, zato smo ga izbrali za vgradnjo v plavajoče tablete.

V prvem delu diplomske naloge smo proučevali vpliv ogrodja tablet s hidroksipropilmetilcelulozo na sproščanje amoksisilina, zlasti prisoten NaHCO_3 , ki smo ga vgradili namesto laktoze v enakem deležu, da bi dosegli plovne lastnosti. Sproščanje učinkovine iz plavajočih tablet in hitrost splavanja tablet smo proučevali na napravi za analizo sproščanja 2 po USP v različnih medijih. Delež sproščenega amoksisilina smo analizirali s HPLC. Tekom eksperimentalnega dela smo ugotovili, da je sproščanje iz tablet z laktozo nekoliko počasnejše kot iz tablet z NaHCO_3 . V slednjih se ob stiku z medijem tvorijo mehurčki CO_2 , ki razrahljajo ogrodje in sproščanje je hitrejše. Povečanje ionske moči medijev signifikantno ne vpliva na sproščanje amoksisicilin, saj je HPMC neionski polimer. Pri višji ionski moči lahko pride do manjšega nabrekanja ogrodja. Posledično nastane tanjša gelska plast in sproščanje je tako nekoliko hitrejše.

Prav tako smo ugotovili, da je dodatek NaHCO_3 nujen za plovne lastnosti tablet, hkrati pa je količina NaHCO_3 ustrezna, saj v tej količini še ne deluje razgrajevalno, tako da se ohranja integriteta ogrodja. Tablete, ki so splavale, so plavale vseh 24 ur preskusa.

Nato smo primerjali vpliv ogrodnega polimera (HPMC ali ksantan) na plovnost tablet in sproščanje amoksisilina. Tablete s polimerom HPMC splavajo bistveno hitreje v vseh preskušanih medijih. Prav tako smo ugotovili, da povečana ionska moč minimalno podaljša čas splavanja tablet s HPMC, nekoliko bolj pa vpliva na čas splavanja tablet na osnovi ksantana. Na sproščanje amoksisilina iz serije tablet z laktozo in z različnima ogrodnima polimeroma pH in dodatek NaCl nimata velikega vpliva. Ko smo namesto laktoze vgradili enak delež NaHCO_3 , smo ugotovili, da se amoksisicilin iz tablet s HPMC bolj počasi sprošča kot iz tablet s ksantanom ter da ogrodja iz HPMC tudi po 24-ih urah ne razpadejo popolnoma.

V drugem delu diplomske naloge smo z dodatkom citratnega pufru (Na-citrat/citronska kislina) in sukcinjske kisline ustvarili mikrookolje v tableti, v katerem je

amoksicilin bolj stabilen, kar smo dokazali z merjenjem pH-ja v gelskem ovoju hidratiranih tablet. Pri proučevanju plovnosti teh tablet smo ugotovili, da z vgrajenim citratnim pufrom tablete splavajo bistveno hitreje. Pri tabletah s sukcijsko kislino pa se čas splavanja nekoliko podaljša. S proučevanjem sproščanja amoksicilina smo ugotovili, da z vgrajenimi snovmi, ki ustvarjajo ustrezno mikrookolje, dosežemo ustrežnejši profil sproščanja amoksicilina, nekoliko lahko zmanjšamo tudi razgradnjo učinkovine v gelskem ovoju. Tudi povečanje ionske moči bistveno ne vpliva na sproščanje amoksicilina iz tablet z dodanim citratnim pufrom ali sukcijsko kislino, kar je ugodno.

Tablete s HPMC kot ogrodnim polimerom močno nabrekajo. Plavanje dosežemo z ustreznim razmerjem med HPMC, amoksicilinom in NaHCO_3 . Zadostna velikost in čvrstost ogrodij skozi daljši čas ter ustrezno mikrookolje znotraj tablete tako predstavljajo eno od možnosti za podaljšan čas sproščanja amoksicilina in zadrževanja farmacevtske oblike v želodcu, torej na mestu delovanja in hkrati večjo zaščito učinkovine pred kislim okoljem.

2 SEZNAM OKRAJŠAV

AMX	amoksicilin
FO	farmacevtska oblika
GIT	gastrointestinalni trakt
GRT	gastric residence time = čas zadrževanja v želodcu
HBS	hydrodynamically balanced systems - hidrodinamično uravnoteženi sistemi
HPLC	high performance liquid chromatography = tekočinska kromatografija visoke ločljivosti
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
(I)MMC	interdigestivni migrirajoči mioelektrični kompleks
IPČ	inhibitor protonske črpalke
MCC	mikrokristalna celuloza
Mg-stearat	magnezijev stearat
MIC ₉₀	minimalna inhibinatorska koncentracija, ki uniči 90 % mikroorganizmov
M1	(medij 1) prečiščena voda
M2	(medij 2) medij s pH 3,0 HCl
M3	(medij 3) medij s pH 3,0 HCl + NaCl
M4	(medij 4) medij s pH 3,0 KH ₂ PO ₄
M5	(medij 5) medij s pH 3,0 KH ₂ PO ₄ + NaCl
M6	(medij 6) medij s pH 2,0 HCl
M7	(medij 7) medij s pH 2,0 HCl + NaCl
PPK	površina pod krivuljo
R ²	Pearsonov koeficient determinacije
rpm	število vrtljajev
SD	standardna deviacija
ZU	zdravilna učinkovina
XAN	ksantan
μ	ionska moč

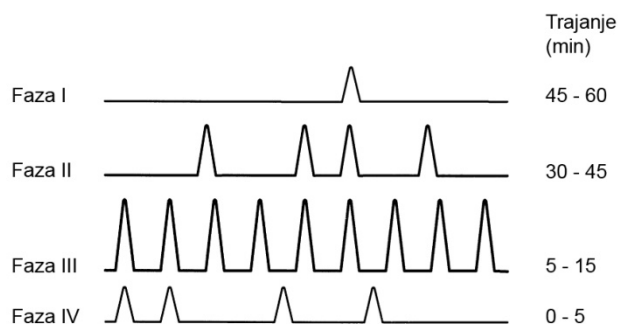
3 UVOD

3.1 ŽELODEC

Želodec je razširjen del prebavne cevi v zgornjem delu trebušne votline med požiralnikom in dvanajstnikom (1). Anatomsko ga delimo na 3 glavne dele: fundus (svod), korpus (telo) in antrum, ki se konča s pilorusom ali želodčnim vratarjem (1, 2). Proksimalni del želodca (fundus in telo) predstavlja rezervoar neprebavljive hrane, medtem ko je antrum predel, kjer prihaja do mešanja želodčne vsebine in deluje kot črpalka, ki opravlja želodčno praznjenje (2, 3).

Čas prihoda ZU na mesto absorpcije je pomemben za začetek njenega delovanja, čas zadrževanja tam pa za trajanje delovanja. Ker se večina učinkovin absorbira iz tankega črevesja, nas predvsem zanima, koliko časa potrebuje farmacevtska oblika/učinkovina, da pride skozi želodec, in koliko časa se zadrži na mestu absorpcije. Na to pa v veliki meri vpliva predvsem gibanje zgornjega dela prebavnega trakta. Za želodec in tanko črevo sta značilni dve vrsti gibanja: na tešče in po hranjenju (fasted, fed state). Na tešče zgornji del prebavnega trakta več kot polovico časa miruje. V ciklikih se pojavljajo izbruhi intenzivno razširjajoče se motorične aktivnosti, ki se začne v želodcu in se širi proti ileocekalni zaklopki (slika 1) (4). Način krčenja želodca in tankega črevesja na tešče se imenuje (interdigestivni) migrirajoči mioelektrični kompleks - (I)MMC. Motorična aktivnost (I)MMC se pojavlja ciklično, vsak cikel traja od 90 do 120 minut. Cikel je razdeljen v tri oziroma štiri faze, ki si sledijo:

- faza I (45 - 60 min): obdobje počivanja, krčenje se pojavi redko,
- faza II (30 - 45 min): kontrakcije, ki naraščajo v frekvenci in intenziteti,
- faza III (5 - 15 min): značilna so močna in pogosta krčenja. Ob koncu faze III, ko krčenja dosežejo spodnji del želodca, ostaja pilorični sfinkter odprt in močna krčenja potisnejo vse neprebavljene snovi, tudi farmacevtsko obliko, iz želodca v tanko črevo in naprej. Včasih to fazo imenujemo čistilna faza,
- faza IV (0 - 5min): kratka, prehodna faza, ki poteče med III. in I. fazo dveh zaporednih ciklov (I)MMC (3, 4, 5, 6).



Slika 1: Potek in trajanje posameznih faz ciklov (I)MMC v zgornjem delu prebavnega trakta (5).

Po hranjenju aktivnost (I)MMC v želodcu pojenja, cikel se nadaljuje v tankem črevesju, kjer se po prihodu hrane tudi konča. Novi cikli (I)MMC ne nastajajo (4). Motorična aktivnost želodca je v tem obdobju podobna II. fazi (I)MMC, le da je manj akcijskih potencialov, ki povzročajo kontrakcije. Nastala krčenja hrano zdrobijo v obliko, primerno za izpraznitev želodca. Sfinkter je odprt le toliko, da lahko želodec zapustijo delci manjši od 2 mm (2, 4).

3.2 SISTEMI S PODALJŠANIM ČASOM ZADRŽEVANJA V ŽELODCU

Čas potovanja farmacevtske oblike (FO) skozi prebavni trakt je lahko zelo različen in nepredvidljiv. Željeno je, da ga podaljšamo v zgornjem delu in tako omogočimo maksimalno absorpcijo učinkovine ter s tem povečamo njeno biološko uporabnost (3, 4). Še posebej je to pomembno za učinkovine z ozkim terapevtskim oknom v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta, za učinkovine s slabo stabilnostjo v črevesju in slabo topnostjo pri višjih vrednostih pH (2, 7, 8). Najzanesljivejši način podaljšanja razpoložljivega časa za absorpcijo učinkovine je zadrževanje FO v želodcu, saj je transport tekočin in trdnih delcev skozi tanko črevo relativno konstanten (3,5 do 5 ur) in ga s spremembo fizikalnih lastnosti FO ni mogoče signifikantno podaljšati (4).

Najpomembnejši faktorji, ki vplivajo na praznjenje želodca in s tem na čas zadrževanja peroralne FO v želodcu so: (a) faza aktivnosti (I)MMC, (b) velikost, gostota in oblika FO, (c) mehanski: napetost oz. raztegnitev želodca, volumen in tlačna razlika med

želodcem in dvanajstnikom, (d) kemijski: pH, osmolarnost in hranilna sestava vsebine (kaloričnost, pogostost hranjenja) (2, 4), (e) biološki: spol, položaj telesa, starost, spanje, indeks telesne mase, fizična aktivnost in določene bolezni (diabetes, Kronova bolezen), (f) sočasna aplikacija učinkovin, ki delujejo antiholinergično (atropin), opiatov (kodein) in prokinetikov (metoklopramid, domperidon) (2, 9).

Sisteme s podaljšanim časom zadrževanja v želodcu in s tem lokalno delovanje učinkovine imenujemo GRT (gastric residence time) sistemi. Podaljšajo stik učinkovine z membrano, skozi katero poteka absorpcija iz lumna želodca do zelenega mesta delovanja. Pri načrtovanju GRT sistemov sta zelo pomembni velikost in gostota FO. Velikost je še posebej pomembna pri načrtovanju neprebavljivih trdnih enodmernih dostavnih sistemov. Premer pilorusa pri človeku je 12 ± 7 mm in je odprt, ko je želodec na tešče (2, 7). Če takrat zaužijemo FO, je hitrost praznjenja želodca odvisna predvsem od tega, v kateri fazi cikla (I)MMC je želodec, od velikost FO in volumna s FO popite tekočine (4). Prvi grižljaj hrane tako prehaja neposredno v dvanajstnik, potem pa se pilorus zapre in tok potisne večje delce nazaj v sredino želodca. Delci s premerom manjšim od 2 mm učinkovito prehajajo skozi pilorus, medtem ko večji delci in neprebavljena hrana ostanejo v želodcu do naslednje III. faze (I)MMC. Za dosego podaljšanega zadrževanja v želodcu so zato potrebni delci s premerom večjim od 15 mm (7). Gostota je tista, ki določa položaj FO v želodcu. Sistem z nižjo gostoto od gostote želodčne vsebine lahko plava na površini, medtem ko sistem z višjo gostoto potone na dno želodca. Obe obliki lahko preprečita prehod dostavnega sistema skozi pilorus (7). Pri načrtovanju GRT sistemov so prav tako pomembni molekulska masa, lipofilnost in ionizacija učinkovine. Da učinkovina preide do zelenega mesta delovanja, mora biti v neionizirani obliki, kar je odvisno od pKa učinkovine in pH želodčne vsebine. Ker se pH v želodcu zelo spreminja, naj bi bila učinkovina v neionizirani obliki v pH območju med 1 in 6. Pomembno je, da je učinkovina pri teh pogojih tudi stabilna (7).

GRT sistemi so še posebej uporabni pri terapiji proti mikroorganizmom, npr. *Helicobacter pylori*, ki kolonizirajo želodčno sluznico. *H. pylori* namreč živi globoko v mukozni plasti želodca in je za zadostno difuzijo učinkovine do same bakterije potrebno podaljšano, lokalno zadrževanje protimikrobne učinkovine (7, 8). S podaljšanim zadrževanjem in delovanjem v želodcu lahko dosežemo minimalno nihanje koncentracije učinkovine na zelenem mestu delovanja, optimalno terapevtsko učinkovitost, manj stranskih učinkov, redkejše odmerjanje in boljšo sprejemljivost s strani bolnikov (6, 9).

Med sisteme, ki omogočajo podaljšan čas zadrževanja FO v želodcu, spadajo: sistemi z visoko gostoto, plavajoči sistemi, sistemi s tvorbo različnih geometrijskih oblik, magnetni sistemi, superporozni biorazgradljivi hidrogeli ter mukoadhezivni ali bioadhezivni sistemi (3, 6, 7). Le-ti naj bi v želodcu ostali več ur, vendar pod pogojem, da z zdravilom popijemo dovolj, vsaj 200 do 250 ml tekočine, ki zagotavlja razvoj lastnosti potrebnih za podaljšanje časa zadrževanja teh oblik v želodcu (4).

3.2.1 SISTEMI Z VISOKO GOSTOTO

Sedimentacija je ena od možnosti, ki omogoča podaljšano zadrževanje v želodcu. V raziskavo so vključili pelete z visoko gostoto. Po aplikaciji so le-te v želodcu potonile in se ujele v želodčne gube, predvsem v predelu blizu pilorusa, ki je pri pokončni telesni drži najnižja točka v želodcu. Ker so pelete z gostoto približno 3 g/cm^3 ujele v želodčnih gubah, se na tak način zoperstavijo peristaltičnim valovom želodčne stene (6). H gostoti, potrebni za signifikantno podaljšanje časa zadrževanja v želodcu, v veliki meri prispevajo pomožne snovi, kot so: barijev sulfat, cinkov oksid, železov prah in titanov dioksid (7).

3.2.2 PLAVAJOČI SISTEMI

To so sistemi, ki v stiku z želodčnim sokom splavajo na površino, saj je njihova gostota manjša od gostote želodčne tekočine (6, 9). Na tak način plovnost omogoča podaljšano zadrževanje FO, ne da bi vplivala na intrinzično praznjenje želodca (4, 9). Ko sistem plava, se učinkovina počasi sprošča in ko se vsa sprosti, se preostali del sistema odstrani iz želodca. Rezultat je podaljšan GRT in boljša kontrola nad nihanjem koncentracije učinkovine na mestu delovanja (6). Plavajoče sisteme delimo v 2 skupini:

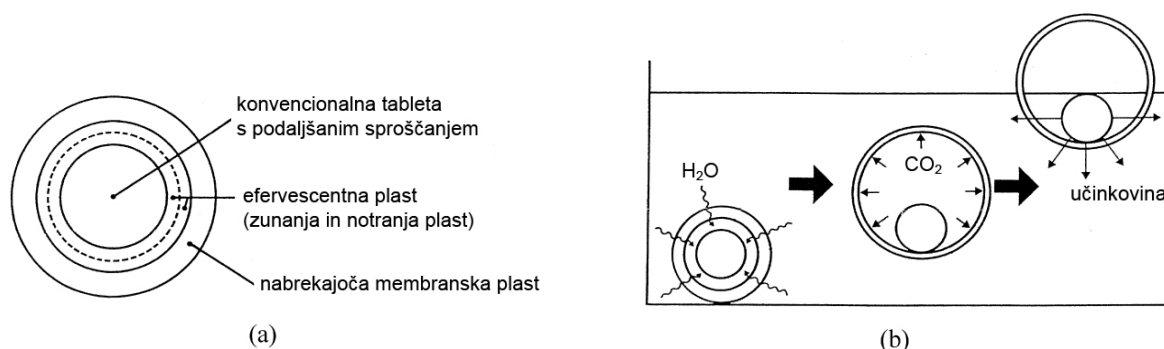
- sistemi, ki po interakciji z želodčno vsebino tvorijo plin in
- sistemi, ki plina ne tvorijo (2, 8).

3.2.2.1 Sistemi, ki po interakciji z želodčno vsebino tvorijo plin

Plavajoči sistemi, ki tvorijo plin: plovnost sistemov lahko dosežemo tudi s tvorbo mehurčkov plina. CO_2 se tvori in situ pri reakciji karbonatov ali bikarbonatov z želodčno kislino, lahko pa že v samo FO vgradimo kisle snovi, npr. citronsko ali vinsko kislino, in s

tem še pospešimo tvorbo CO_2 . Sproščeni mehurčki CO_2 se ujamejo v gel nabreklega hidrokoloida, gostota celotnega sistema se zmanjša pod 1 g/cm^3 in tak sistem splava (2, 3, 7). Kot tvorilce ogrodja uporabljamo hidrofilne polimere (najpogosteje HPMC) ali polisaharide, kot je hitosan (6). Alternativa tem sistemom je ogrodje z vključeno tekočino, ki pri telesni temperaturi tvori plin (3, 7). Ko se tekočina (eter) v mehurčku upari, se mehurček napihne in tako podaljša zadrževanje v želodcu (4).

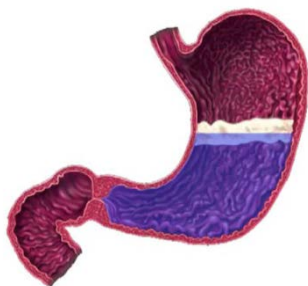
Strokovnjaki so v raziskavah razvili različne oblike plavajočih sistemov. V primeru, da je efervescentna snov vključena v ogrodje, ki ga tvori hidrofilni polimer, govorimo o enoplastni plavajoči tableti (7). V primeru dvoplastnih plavajočih tablet je ločena plast, ki je odgovorna za plavanje (efervescentna plast, ki vsebuje oboje, npr. karbonatne ali bikarbonatne ione in kislino komponento, citronsko ali vinsko kislino) in druga nabrekajoča membranska plast. Pri teh oblikah lahko efervescentno plast ločimo na dve podplasti, tako da je karbonat ali bikarbonat v notranji, kislina pa v zunanji in se CO_2 tvori šele, ko tekočina penetrira skorj nabrekajočo membransko plast do notranje efervescentne plasti (slika 2) (3, 8).



Slika 2: (a) Sestava v želodcu napihljivega dostavnega sistema in (b) mehanizem plavanja v želodčnem soku (3).

Za zdravljenje okužb s *H. pylori* in peptičnih razjed so razvili celo triplastno plavajočo tableto. Prva plast vsebuje bizmutove soli in se takoj po stiki z želodčnim sokom loči. V srednji plasti sta učinkovini tetraciklin in metronidazol. Tretjo plast predstavljata ogrodna polimera HPMC in polietilenoksid, ki nadzorujeta enakomerno sproščanje učinkovin ter efervescentna snov (natrijev bikarbonat in kalcijev karbonat), ki omogoča nastanek mehurčkov CO_2 in s tem plovnost tablete (2, 10).

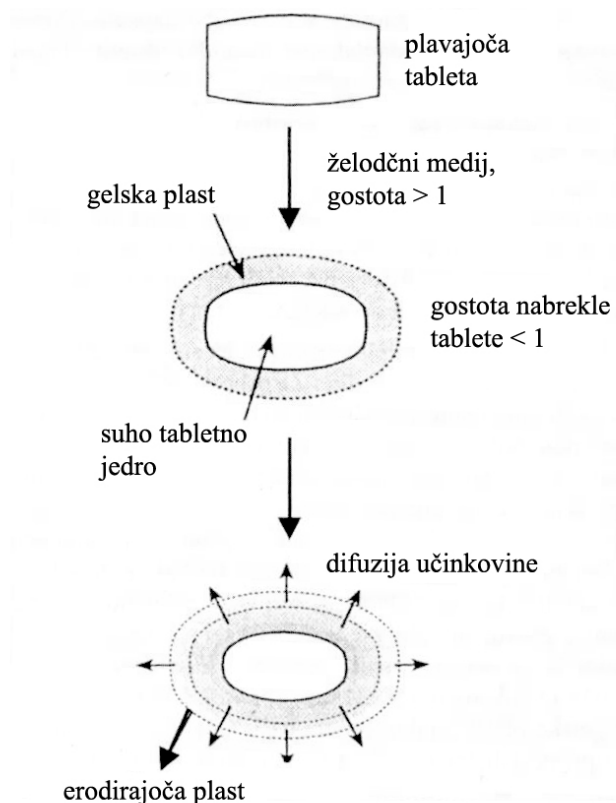
Sistemi, ki so podobni splavu (raft forming systems): pri teh sistemih se v kapsule vgradi natrijev alginat, skupaj z učinkovino in karbonati ali bikarbonati. Ko pride kapsula v stik z želodčno vsebino, hitro razpade, alginat začne nabrekati in tvori viskozni kohezivni gel, karbonati pa omogočijo sproščanje plina CO₂. Sproščeni mehurčki se ujamejo v gel in tako nastane splav, ki plava na vrhu želodčne tekočine (slika 3). Takšne formulacije pogosto vsebujejo antacide, kot je aluminijev hidroksid ali kalcijev karbonat, za zniževanje kislosti v želodcu (7) ali antibiotike za zdravljenje okužb s *H. pylori* (11).



Slika 3: Shematski prikaz sistema, ki je podoben splavu (7).

3.2.2.2 Sistemi, ki po interakciji z želodčno vsebino ne tvorijo plina

Hidrodinamično uravnoteženi sistemi (hydrodynamically balanced systems-HBS): gre za enoodmerne dostavne sisteme, želatinske kapsule ali ogrodne tablete, ki vsebujejo enega ali več hidrofilnih polimerov. Najpogosteje se uporablja hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), lahko pa tudi hidroksietilceluloza (HEC), hidroksipropilceluloza (HPC), natrijeva sol karboksimetilceluloze (NaCMC) (7), polisaharidi in ogrodni polimeri, kot so polikarbofil, poliakrilat in polistiren (6). Ko takšna FO pride v stik s tekočino v želodcu, se, če gre za kapsulo, le-ta hitro raztopi, sledi hidratacija in nabrekanje polimera (2, 3, 7). Na površini nastane gelska pregrada z relativno gostoto manj kot 1 (na polimerne verige je adsorbiran zrak, ki se po nastanku gela ujame v rešetko v obliki mehurčkov in zniža gostoto gela), kar omogoči, da oblika plava v želodčnem soku (slika 4) (2, 4). Podaljšano sproščanje učinkovine je uravnano s kontrolirano difuzijo učinkovine skozi gelsko plast in erozijo polimera s površine sistema (7), medtem ko suho tabletno jedro deluje kot rezervoar učinkovine (2, 3).

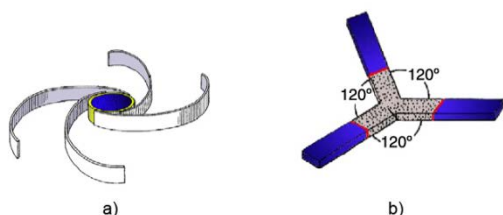


Slika 4: Mehanizem hidrodinamično uravnoteženega sistema (HBS) (4).

Sistemi z nizko gostoto: sistemi z gostoto manj od 1 g/cm^3 splavajo že po prvem stiku z želodčno tekočino. Največkrat gre za večenotne farmacevtske oblike, mikrosfere. Narejene so iz materialov z nizko gostoto, kot so maščobne sestavine, olja ali praški, ki tvorijo peno. Nizko gostoto lahko dosežemo tudi tako, da v jedro namesto oljne tekočine ujamemo zrak (9), s t.i. emulzijsko difuzijsko metodo in jih zato imenujemo tudi mikrobalozi (6). Za njihovo izdelavo se najpogosteje uporabljajo polimeri kot so polikarbonat, Eudragit S, celulozni acetat, Ca-alginat, agar in nizko metoksiliran pektin (7). Votle mikrosfere, kjer je učinkovina v zunanji polimerni plasti, predstavljajo najbolj obetavni plavajoč sistem. Združujejo prednosti večenotnih sistemov in dobre plovne lastnosti. Kot pri vseh plavajočih sistemih, je pri njih še posebej pomembna prisotnost zadostne količine tekočine v želodcu, zato je potrebno pogosto pitje vode (7, 9).

3.2.3 SISTEMI RAZLIČNIH GEOMETRIJSKIH OBLIK

Čas zadrževanja delcev je v želodcu odvisen tako od njihove velikosti, oblike kot od tega, ali je želodec prazen ali poln. Proučevali so različne oblike delcev: list deteljice, okroglo ploščico, paličico, tetraeder, togi obroček in pelete, ki so jih napolnili v želatinske kapsule. V *in vivo* preizkusih na psih so ugotovili, da se v želodcu dovolj dolgo zadržijo le odprti tetraedri in togi obročki, vendar tega niso mogli potrditi pri ljudeh (4). Kot primerna oblika se je izkazal stisnjen sistem, ki se v želodcu razpre v obliko treh iztegnjenih rok (7). Ko sistem, ki je stisnjen v kapsuli (lažja aplikacija), pride v želodec, se kapsula raztopi, sistem pa razvije v obliko, katere velikost preprečuje prehod skozi pilorus in podaljša čas zadrževanja v želodcu (slika 5). Kritični parameter teh sistemov je predvsem njihova rigidnost, kajti sistem, ki se v želodcu razpre, pa ni dovolj rigiden, tam ne ostane. Pomembno je tudi, da se vedno razpre do ustrezne velikosti in da razvita oblika nima ostrih robov, ki bi med daljšim zadrževanjem v želodcu povzročala lokalno draženje (7).



Slika 5: (a) in (b) Različno razprta sistema v želodčnem soku (7).

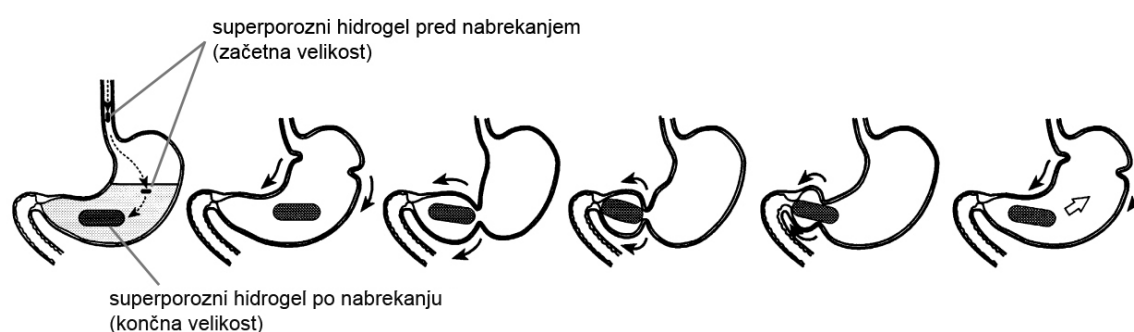
3.2.4 MAGNETNI SISTEMI

Sistem je narejen tako, da je znotraj hidrofilne ogrodne tablete majhen magnet (npr. fino uprašen Fe_2O_3). Drugi magnet je nameščen na zunanji strani trebuha in tako drži celoten sistem v želodcu. Učinkovitost so preizkušali na zajcih, psih in tudi na človeku. Čeprav se zdi, da ti sistemi delujejo, pa je problem zelo podaljšan GRT, težavna aplikacija, natančna postavitev zunanjega magneta in manjša sprejemljivost s strani bolnika (7).

3.2.5 SUPERPOROZNI BIORAZGRADLJIVI HIDROGELI

Za superporozne hidrokele je značilno, da nabreknejo do ravnotežne velikosti v manj kot minuti. Tako se oblika izogne izpraznitvi iz želodca s III. fazo cikla (I)MMC.

Velikost por je od 100 μm do 1 mm, pore so tudi po sušenju povezane in tvorijo kapilarne kanale. Zaradi tega suhi superporozni hidrogeli po stiku z vodo zelo hitro nabrekajo (5), njihova velikost je lahko v nabrekli stanju tudi 10-krat večja (4). Študije na psih so pokazale, da se v želodcu lahko zadržijo 2 - 3 ure na tešče, po hranjenju pa celo več kot 24 ur (7). Prav tako imajo zadostno mehansko trdnost, da se pritiskom v želodcu zoperstavijo in tam ostanejo več ur (5). Kontrakcije v želodcu sprva potisnejo hidrogel proti pilorusu, nato pa zdrsnejo po njegovi površini in ga potisnejo nazaj v telo želodca (slika 6). Ta proces se ponavlja, vse dokler se velikost hidrogela ne zmanjša. Sistemi so namreč narejeni iz biorazgradljivih polimerov, ki se po koncu sproščanja učinkovine enostavno odstranijo iz želodca (7).



Slika 6: Mehanizem zadrževanja superporoznega hidrogela v želodcu (4, 5).

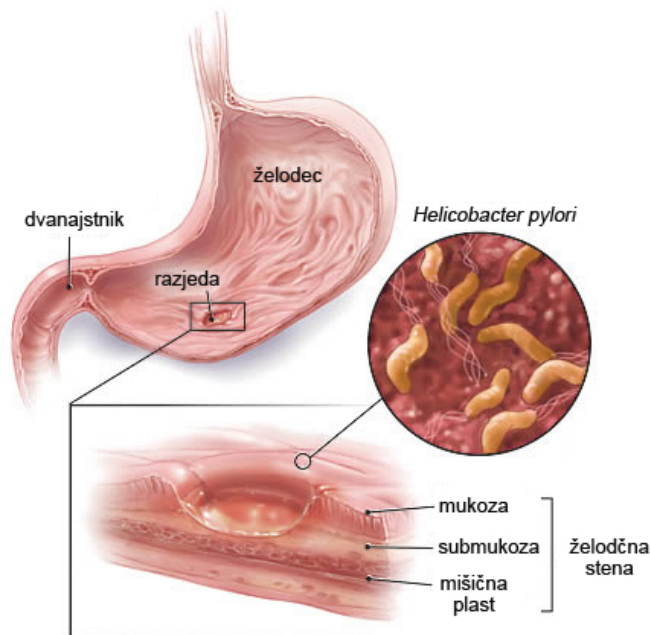
3.2.6 MUKOADHEZIVNI ALI BIOADHEZIVNI SISTEMI

Osnova mukoadhezije je sposobnost adhezije polimera na glikoproteine mukusa želodčne sluznice (4). Več teorij je bilo razvitih z namenom pojasnitve mehanizmov adhezije. Ena od teorij predpostavlja, da do adhezije pride zaradi privlačnih elektrostatskih sil med glikoproteini mucina in bioadhezivnim materialom. Druga teorija pravi, da je bioadhezija posledica delovanja drugih sil, kot so Van der Waalsove, in tvorbe vodikovih vezi. Teorija močenja temelji na zmožnosti nabrekanja bioadhezivnega polimera, ki se na tak način širi in vzpostavi tesen stik z mukozno plastjo. Zadnja, teorija difuzije, pa predpostavlja fizično prepletanje glikoproteinov mucina in fleksibilnih verig polimera oziroma interpenetracijo mucina v porozne strukture polimera. Najpogosteje uporabljeni polimeri, ki omogočajo bioadhezijo, so derivati poliakrilne kisline (Carbopol, polikarbofil), hitosan, tragakant, natrijev alginat, HPMC, sukralfat, dekstran in polietilen glikol (7). Čeprav so ti polimeri učinkoviti pri vzpostavitvi bioadhezije, pa je glavni problem hitra in

stalna obnova želodčne sluznice, kar omejuje čas zadrževanja FO v želodcu (7, 9). Težko je zagotoviti tudi adhezijo na specifičnem mestu v želodcu, poleg tega lahko polimeri interagirajo že v sluznici požiralnika ali se vežejo v želodcu še na druge prisotne snovi (9). Kljub temu nekateri strokovnjaki proučujejo različne bioadhezivne materiale, ki bi jih lahko uspešno uporabili zlasti za zdravljenje infekcij s *H. pylori* (4).

3.3 HELICOBACTER PYLORI (*H. pylori*)

Helicobacter pylori je Gram-negativna, spiralna bakterija, 0,5 - 0,9 μm široka in 2 - 4 μm dolga. Je mikroaerofilna in za rast potrebuje CO_2 . Aktivno in svedrasto se giblje s pomočjo 4 do 6 bičkov (12, 13). Je zelo prilagodljiva bakterija, ki kolonizira v globokih plasteh želodčne sluzi, tik ob površini epiteljskih celic, in ne prodira v sluznico (slika 7) (12, 14, 15). Čeprav kisel pH v lumnu želodca zanjo potencialno predstavlja uničenje, se bakterija zaščiti na tak način, da izloča učinkovit encim ureazo. Le-ta cepi sečnino (ureo) do bikarbonata in amoniaka. Slednji nevtralizira kislino okoli bakterije in ji omogoči preživetje (12, 13).



Slika 7: Shematičen prikaz lokacije *H. pylori* v želodcu (16).

3.3.1 Epidemiologija in patogeneza

Okužba s *H. pylori* je najpogostejša okužba pri ljudeh, saj je z njo okužena več kot polovica človeštva (13, 14, 17). Pri približno petini okuženih se pojavijo različne težave oziroma bolezni (13). Le 15 % ljudi, okuženih z bakterijo, zboli za ulkusno boleznijo. To pomeni, da okužba ni zadosten pogoj, ampak na to vplivajo tudi dednost in dejavniki okolja (nesteroidni antirevmatiki (NSAID), vključno z aspirinom, kajenje, alkohol) (18). *H. pylori* povzroča različna obolenja. Akutni fazi gastritisa običajno sledi kronični gastritis brez simptomov. Pri določenih bolnikih se resnejši zapleti kažejo kasneje v življenju. V primeru, da imajo normalno ali povišano produkcijo želodčne kisline, je večje tveganje za razvoj razjede v dvanajstniku. Če pa imajo nizko produkcijo kisline, pa to predpostavlja večjo možnost razvoja želodčnega ulkusa, raka in limforetikularnega tkiva v sluznici želodca (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue) (17).

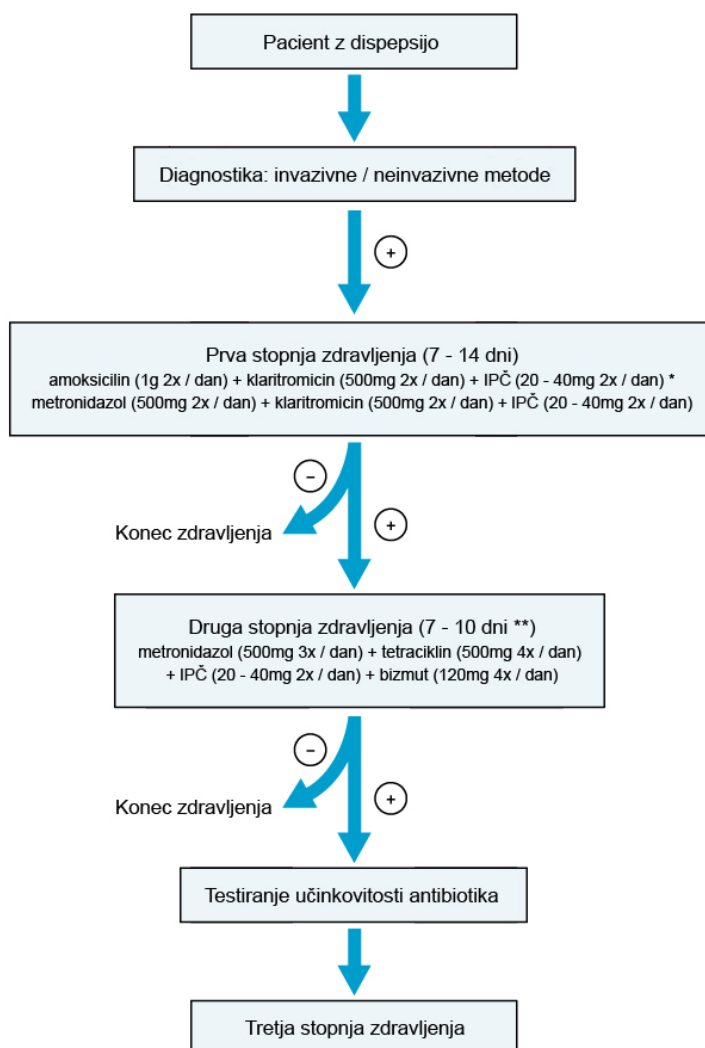
Razširjenost okužbe s *H. pylori* je močno povezana z življenjskimi pogoji in socialno-ekonomskim položajem. V nerazvitem svetu z nizkim standardom (ekonomskim in higienskim) se večina prebivalstva okuži že v otroštvu, predvsem otroci v začetku obdobja pubertete (12), medtem ko se v razvitem svetu odstotek okuženosti poviša po 50. letu starosti, prekuženost pa je večja pri revnejšem sloju (13).

3.3.2 Zdravljenje

Želodčni ulkus in druge, s *H. pylori* povzročene bolezni, so ozdravljive bolezni, izbrati je potrebno le pravo terapijo, ki v praksi ni učinkovita le z eno učinkovino (10, 14, 17). Bakterija je v *in vitro* testih sicer občutljiva na večino protimikrobnih učinkovin, *in vivo* pa se za zdravljenje uporabljajo le nekatere. Nizka aktivnost v *in vivo* sistemih je posledica več faktorjev, npr. razgradnja učinkovine pri nizkem pH in s tem kratek čas zadrževanja in delovanja učinkovine v želodcu. Ker *H. pylori* kolonizira globoko pod plastjo mukusa, jo doseže le majhna količina učinkovine (14, 15, 17).

Za učinkovito zdravljenje okužb s *H. pylori* je potrebna kombinacija več učinkovin (slika 8). Poleg vsaj dveh protimikrobnih učinkovin je potrebna še učinkovina, ki zmanjša izločanje želodčne kisline. V ta namen se uporabljajo inhibitorji protonske črpalke (IPČ; omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol) ali selektivni antagonisti na histaminskih-2 (H₂) receptorjih (ranitidin). Najpogosteje uporabljene protimikrobne

učinkovine so metronidazol, klaritromicin in amoksicilin (13, 17, 19), uporabljajo pa se tudi nitroimidazoli, fluorokinoloni, rifampicin, nitrofurantoini in bizmutove soli. Pri tem so uvedli stalne režime zdravljenja. V kliničnih študijah se je izkazala za najbolj učinkovito in sprejemljivo kombinacija dveh protimikrobnih učinkovin (klaritromicin in amoksicilin ali metronidazol) skupaj z inhibitorjem protonske črpalke za 7 - 14 dnevno trojno terapijo. Kljub temu pa v 20 - 30 % primerih zdravljenje ni bilo učinkovito. Glavni vzrok je slabše sodelovanje bolnikov, stranski učinki in razvoj rezistence na učinkovino, še posebej klaritromicin in metronidazol. Če trojna terapija ni uspešna, sledi terapija s štirimi učinkovinami: bizmutov subcitrat, inhibitor protonske črpalke, metronidazol in tetraciklin (17, 19). Bizmutove soli pri tem delujejo sinergistično in povečajo učinkovitost terapije. Za tretjo linijo zdravljenja ni več ustreznih standardov, ker je omejena izbira protimikrobnih učinkovin zaradi razvoja rezistence. Priporoča se odvzem brisa sluznice za test t.i. "kultura" (17), ki ga nanesemo na gojišče. V 3 - 14 dneh ugotovimo občutljivost (rezistenco) bakterije na posamezno protimikrobno učinkovino in morda spremenimo prvotno uporabljeno kombinacijo učinkovin (13).



Slika 8: Shema poteka zdravljenja okužbe s *H. pylori* (17).

+=*H. pylori* pozitiven. -= *H. pylori* negativen. IPČ=inhibitor protonske črpalke.

*Terapija je odobrena s strani FDA.

**Antibiotiki se dajejo 4 - 7 dni, IPČ se začne dajati tri dni prej.

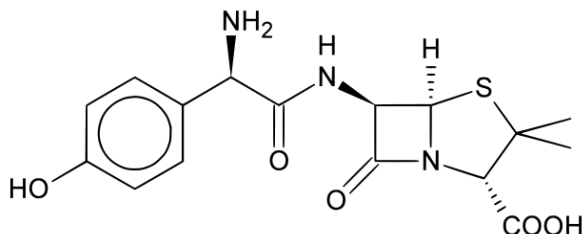
V primeru, da bizmut ni dostopen, lahko uporabimo terapijo s tremi učinkovinami. Pri tem lahko metronidazol in tetraciklin zamenjamo z tinidazolom in doksiciklinom.

Glavni problem teh terapij je v tem, da mora bolnik na dan vzeti veliko število tablet, kar zmanjša njegovo sodelovanje in posledica je slabši uspeh terapije (19). Iz tega razloga v zadnjem času potekajo številne raziskave, ki so namenjene daljšemu zadrževanju FO in delovanju učinkovine v želodcu (7, 9, 10, 20, 21).

3.4 AMOKSICILIN

Mednarodno nelastniško ime (INN): amoksicilin (amoxicillin)

Kemijsko ime: (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil)acetil] amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboksilna kislina (22)



Slika 9: Strukturna formula amoksicilina (23).

Molekulska masa amoksicilin trihidrata je 419,45 g/mol, brezvodnega amoksicilina pa 365,41 g/mol. Po videzu je amoksicilin (AMX) bel ali skoraj bel kristaliničen prašek, težko topen v vodi (24) (topnost pri 25 °C je 4,0 mg/ml (25)) in etanolu in praktično netopen v maščobnih kislinah. Raztaplja se v razredčenih kislinah in razredčenih raztopinah alkalijskih hidroksidov. 0,2 % vodna raztopina ima pH med 3,5 in 5,5 (24).

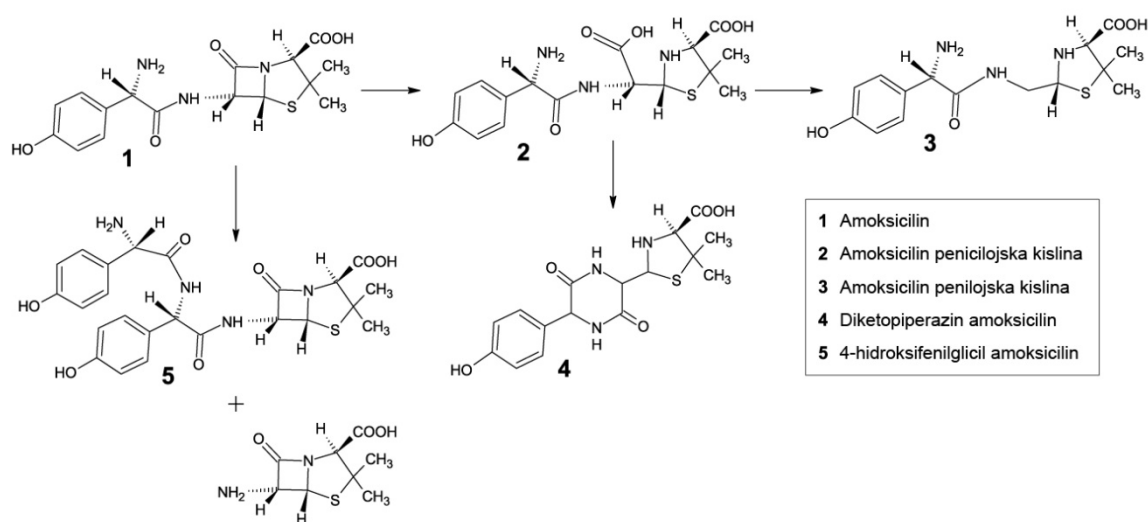
AMX je širokospektralni β -laktamski antibiotik iz skupine penicilinov (26, 27, 28, 29). Je dosti bolj odporen na inaktivacijo z želodčno kislino kot nekateri drugi penicilini (ampicilin, benzilpenicilin), zato ga lahko damo tudi peroralno. Izkazuje ozko terapevtsko okno v začetnem delu tankega črevesja (20). Dobro se absorbira iz duodenuma in jejununa, slabše iz ileuma, medtem ko se iz kolona ne absorbira (20, 30). V primerjavi z nekaterimi drugimi penicilini, kot so ampicilin, benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, se AMX relativno dobro absorbira. Absorpcija ne presega 90 % začetnega odmerka, kar predstavlja mejo med visoko in nizko permeabilnostjo učinkovine, zato ga uvrščamo po biofarmacevtski klasifikaciji (BCS - *Biopharmaceutics Classification System*) med učinkovine z nizko permeabilnostjo (31).

Amoksicilin deluje baktericidno proti Gram-pozitivnim in Gram-negativnim mikroorganizmom (27, 28). Zavira enega ali več encimov (ki jih imenujemo penicilin vezoči proteini, PBP - *penicillin-binding proteins*) na biosintetski poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna strukturna komponenta bakterijske celične stene. Inhibicija sinteze peptidoglikana privede do oslavitve celične stene, kateri ponavadi sledi liza celice in s tem smrt bakterije. Čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ($T > \text{MIK}$) je glavno

merilo učinkovitosti betalaktamskih antibiotikov (32). Glavni njihov problem je predvsem kratek razpolovni čas v plazmi, kar zahteva pogostejše odmerjanje učinkovine. Zato so v razvoju številne FO, ki bi omogočale kontrolirano sproščanje učinkovine in s tem konstantno koncentracijo nad MIK skozi daljše časovno obdobje (20).

3.4.1 Razgradnja amoksicilina

Beta-laktamska amidna vez je v molekuli amoksicilina najbolj občutljiva. Ko pH medija signifikantno odstopa od izoelektrične točke učinkovine (pH 4,8), pride do hidrolitične razgradnje (29, 33), ki se v kislem mediju začne z odpiranjem 4-členskega β -laktamskega obroča do nastanka amoksicilin penicilojske kisline (slika 9). Slednja vsebuje prosto karboksilno skupino, kar daje molekuli večjo polarnost. To lastnost amoksicilin penicilojske kisline lahko izkoristimo pri detekciji z reverznofazno tekočinsko kromatografijo, saj je njen retencijski čas krajši glede na AMX. V nadaljevanju amoksicilin penicilojska kislina razpada po dveh možnih poteh. V prvem primeru pride do dekarboksilacije in nastanka amoksicilin penilojske kisline. V drugem primeru pa nastane stabilen 6-členski obroč, kar vodi do nastanka diketopiperazin amoksicilina. V kislem lahko pride tudi do intermolekularne reakcije dveh molekul AMX, produkt reakcije je 4-hidroksifenilglicil amoksicilin (34). Ker je β -laktamski obroč bistven del farmakofora, cepitev le-tega inaktivira delovanje antibiotika. Bakterijske β -laktamaze prav tako katalizirajo cepitev β -laktamskega obroča, kar je glavni razlog za rezistenco (35).

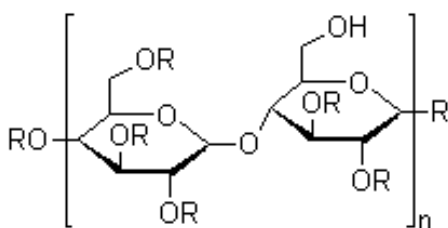


Slika 10: Razgradnja amoksicilina (34).

Izvedene so bile tudi študije stabilnosti AMX pri različnih vrednostih pH v pufernih raztopinah (pH 1 - 8) in želodčnem soku (pH 2 - 7). Dokazali so, da je največja stabilnost AMX v pH območju med 4 in 7. Razpolovni čas AMX je pri vrednosti pH 2 v pufrni raztopini 19 h in v simuliranem želodčnem soku 15 h. Pri pH 7 pa 50 % učinkovine razpade v pufrni raztopini v času 153 h, v simuliranem želodčnem soku pa v času 167 h. Razpolovni čas je pri nižjem pH večji od 12 h, s čimer so dokazali, da je stabilnost še vedno ustrezna za doseg terapevtskega učinka AMX pri normalnem pH v želodcu (33).

3.5 HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA (HPMC) KOT POMOŽNA SNOV V FARMACEVTSKIH OBLIKAH

Kemijsko je HPMC delno O-metilirana in O-(2-hidroksipropilirana) celuloza (slika 11). Je bel do rahlo sivkasto bel prašek (24, 36). Raztaplja se v hladni vodi, kjer nastane koloidna raztopina. V vroči vodi, acetonu in toluenu je praktično netopna (24). Na tržišču je prisotnih več vrst, ki se med seboj razlikujejo po stopnji substitucije (DS) in viskoznosti 2 % vodne raztopine polimera pri 20 °C (24, 37). Molekulska masa se giblje med 10.000 in 1.500.000 g/mol (37). Pridobiva se s predelavo prečiščene celuloze, ki jo izpostavijo 18 % raztopini natrijevega hidroksida. Pri tem nastane bolj reaktivna oblika celuloze. V naslednji fazi dodajo klorometan in propilen oksid, da se tvorijo metil in hidroksipropil eterne skupine. Stopnja substitucije (DS) z metoksi in hidroksipropoksi skupinama je lahko različna, odvisno od načina uporabe in želenih lastnosti (36).



Slika 11: Strukturna formula HPMC; R je lahko H, CH₃ ali CH₃CH(OH)CH₂ (38).

HPMC je široko uporabna pomožna snov v farmacevtski, prehranski in kozmetični industriji. V peroralnih farmacevtskih oblikah se uporablja kot vezivo, za filmsko oblaganje tablet ter za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem. V dermalnih

FO in v kapljicah za oči se uporablja kot zgoščevalo (36, 37). Ima pa tudi vlogo steričnega stabilizatorja, saj ščiti kapljice in delce pred koalescenco in aglomeracijo (37). Najpogosteje se uporablja za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet, ki izkoriščajo princip fizikalnih hidrogelov za nadzorovano sproščanje ZU. V tem primeru po hidrataciji polimernih molekul, na površini adsorbirana voda zniža temperaturo steklastega prehoda polimera, zato pride do fizikalnega prehoda polimera iz steklastega v elastično-zmehčano stanje (39). Posledica prehoda v elastično stanje je povečana mobilnost polimernih verig, njihova medsebojna interakcija in nastanek fizikalnih premreženj (39, 40). V gelski plasti se polimerne verige začno po določenem času in ob zadostni količini vode razpletati, prihaja do raztapljanja oziroma erozije ogrodnega polimera in s tem manjšanja ogrodja tablete. Oba procesa nabrekanja in erozije gelske plasti z difuzijo vode proti notranjosti tablete potekata sočasno, dokler ne erodira celotno polimerno ogrodje. Gelska plast predstavlja torej hidrofilno bariero. Sočasno z nabrekanjem polimera prihaja do raztapljanja ZU v ogrodni tableti. Raztopljena ZU se z difuzijo skozi pore v hidrogelu sprošča iz FO, kar lahko nadzorujemo tako s hitrostjo kot obsegom nabrekanja gelske plasti (40). HPMC je neionski polimer, zato je nabrekanje relativno neodvisno od ionske moči ali pH vrednosti medija. Ionska moč sicer bolj vpliva na HPMC z nižjo molekulsko maso, dodatek ionov pa se kaže v manjšem nabrekanju in manjši eroziji polimera. Pri HPMC z višjo molekulsko maso je vpliv ionske moči minimalen (41).

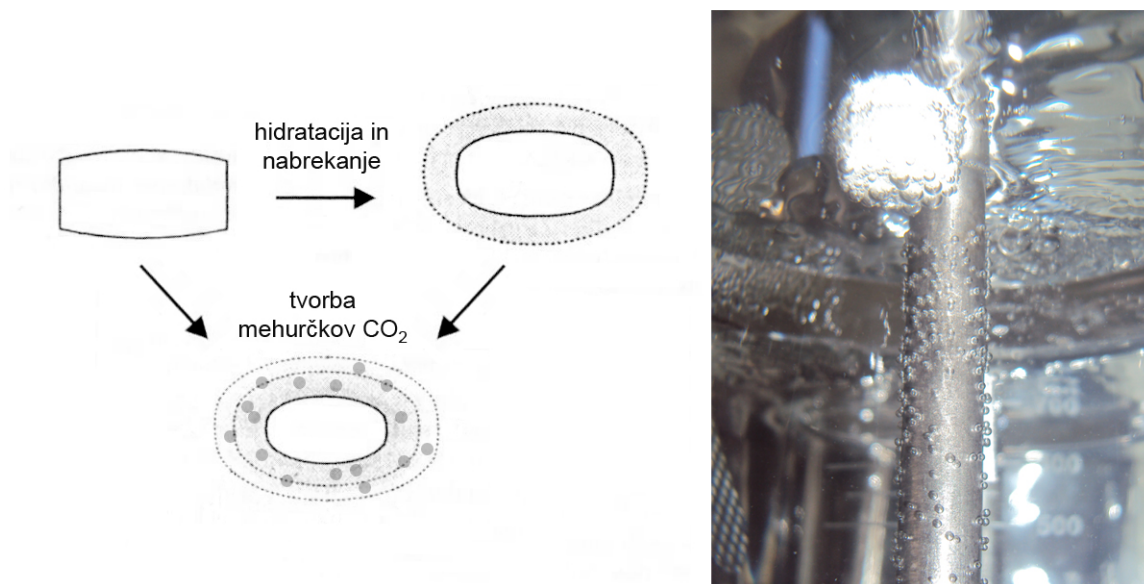
Pri izdelavi plavajočih ogrodnih tablet, ki smo jih izdelali tudi mi, je pomemben korak izbira polimera, ki dovolj hitro in v ustreznem obsegu nabreka in s tem tvori gelsko plast, s čimer preprečuje, da bi se ZU iz tablete hitro sprostila (7). Pri naših tabletah je pomembno tudi to, da se v nastali gel ujamejo *in situ* sproščeni mehurčki CO₂ in tako omogočijo plovnost celotne tablete.

V eni od raziskav so proučevali plovne lastnosti plavajočih ogrodnih tablet. Formulirali so tablete, ki so vsebovale različna razmerja ogrodnega polimera HPMC K4M, učinkovine, mikrokristalne celuloze, NaHCO₃ in citronske kisline (42). Z optimizacijo sestave in na podlagi testov sproščanja so prišli do formulacije, ki je izkazovala najboljše plovne lastnosti. Tablete so splavale že po 30 sekundah in ves čas plavanja niso razpadle. Sproščanje učinkovine iz te formulacije je bilo dovolj počasno, da je omogočalo podaljšano sproščanje (42). Plovne lastnosti tablet so potrdili tudi v *in vivo* pogojih na psih. S pomočjo rentgenskega slikanja so dokazali, da plavajoče tablete, aplicirane na tešče,

omogočajo podaljšan čas zadrževanja v želodcu. Srednji GRT za testirane tablete je bil $240\text{min} \pm 60$ ($n=4$) (42).

V eni izmed študij ogrodnih polimerov, različnih derivatov celuloze (HEC, HPC, HPMC K4M, HPMC K100M), pa so z magnetno resonančnim slikanjem (MRI) spremljali debelino nastale gelske plasti po določenem času nabrekanja in tako primerjali ter ovrednotili polimerne tablete. Nabrekanje posameznega polimera namreč vpliva na hitrost sproščanja ZU, zato je za prirejeno sproščanje pomembna izbira pravega polimera (39). Najhitreje se debelina gelske plasti širi v primeru HEC, najpočasneje pa v primeru polimera HPC. Po 30 minutah nabrekanja se je debelina gelske plasti HEC signifikantno povečala v primerjavi z ostalimi polimeri in ta razlika se je tekom celotnega eksperimenta še povečevala. HEC je namreč najbolj hidrofilen polimer, zato najhitreje nabreka in posledično se učinkovina hitreje sprošča. Razlika med HPC in obema vrstama HPMC je bila opažena šele po 4 urah nabrekanja, ko je bila debelina gelske plasti HPC manjša kot pri HPMC (39). Predpostavlja se, da so v molekuli HPC nekoliko močnejše vezi med verigami polimera kot pri HPMC, kar pomeni, da je potreben daljši čas za popolno hidracijo polimernih verig in posledično njihovo erozijo (39).

Na podlagi predhodnih raziskav smo kot hidratilni polimer izbrali HPMC, saj omogoča tako ustrezno plovnost kot tudi počasnejše nabrekanje in s tem podaljšano zadrževanje ter sproščanje ZU na mestu delovanja.



Slika 12: Plavajoče tablete z amoksicilinom in ogrodnim polimerom HPMC.

4 NAMEN DELA

Diplomsko nalogo bomo izvedli v dveh delih. V prvem delu bomo izdelali dve seriji plavajočih tablet, v katere bomo vgradili zdravilno učinkovino amoksisicilin trihidrat. Prva serija bo predstavljala plavajoče tablete na osnovi HPMC z laktozo, v drugo serijo bomo namesto laktoze vgradili enak delež NaHCO_3 . V drugem delu bomo ponovno izdelali dve seriji tablet z amoksisicilin trihidratom na osnovi HPMC z NaHCO_3 . Vanje bomo dodatno vgradili različne snovi in s tem vplivali na lastnosti mikrookolja. V eno serijo tablet bomo vgradili citratni pufer, v drugo pa sukcinso kislino. Izdelali bomo farmacevtsko obliko, ki bi bila primerna za zdravljenje okužb z bakterijo *H. pylori* v želodcu.

Izdelanim plavajočim tabletam bomo določili enakomernost mase in trdnost tablet po Ph. Eur. 6th Ed. Preskuse sproščanja amoksisicilina (AMX) in hitrost splavanja tablet bomo spremljali na napravi za analizo sproščanja 2 po USP v medijih z različnim pH in ionsko močjo. Delež sproščenega AMX bomo analizirali s HPLC.

Spremljali bomo sproščanje AMX iz tablet na osnovi HPMC z laktozo. Nato bomo spremljali še sproščanje iz tablet z NaHCO_3 in ugotavljali vpliv slednjega na plovnost, erozijo in sproščanje učinkovine iz ogrodja v različnih medijih. Ker bo naloga nadaljevanje dela predhodne diplomantke Peklar N., bomo rezultate dobljene za plavajoče tablete na osnovi HPMC primerjali s tistimi, ki so bile izdelane na osnovi ksantana (XAN). Na osnovi opravljenega dela bomo poskušali ovrednotiti vpliv sestave ogrodja, zlasti prisotnega NaHCO_3 na sproščanje AMX. Prav tako bomo primerjali in ovrednotili vpliv različnih ogrodnih polimerov (HPMC, ksantan) na proces sproščanja.

V drugem delu pa bomo vrednotili vpliv mikrookolja (vgradili bomo citratni pufer in sukcinso kislino) v tableti na stabilnost AMX s proučevanjem sproščanja in merjenjem pH-ja v gelskem ovoju hidratiranih tablet. pH bomo merili s pomočjo sistema mikroelektrod.

5 EKSPERIMENTALNO DELO

5.1 Materiali in naprave

5.1.1 Snovi za izdelavo tablet

- amoksicilin trihidrat (MM=419,4 g/mol), Lek, Ljubljana, Slovenija
- hidroksipropilmetilceluloza (HPMC K4M)
- natrijev hidrogenkarbonat, Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- laktoza, Lek, Ljubljana, Slovenija
- mikrokristalna celuloza (Avicel PH 101), Lek, Ljubljana, Slovenija
- magnezijev stearat, Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- citronska kislina monohidrat ($pK_{a1}=3,1$, $pK_{a2}=4,8$, $pK_{a3}=6,4$), Krka, Novo mesto, Slovenija
- trinatrijev citrat dihidrat (MM=294,1 g/mol), Krka, Novo mesto, Slovenija
- sukcijska kislina (MM=118,1 g/mol; $pK_{a1}=4,2$, $pK_{a2}=5,6$), Krka, Novo mesto, Slovenija

5.1.2 Reagenti za pripravo medijev za preskus raztapljanja in mobilne faze za HPLC analizo

- kalijev dihidrogenfosfat, Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- kalijev hidroksid, Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- acetonitril (Acetonitrile gradient grade for liquid chromatography), Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- fosforna kislina (85 %), Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- klorovodikova kislina, Titrisol za pripravo 1 M HCl, Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija
- natrijev klorid, Merk KgaA, Darmstadt, Nemčija

5.1.3 Naprave

- precizna tehtnica, Mettler Toledo AG 245, Schwerzenbach, Švica
- pH meter, MA 234, Mettler Toledo, pH/Ion Analyzer, Schwerzenbach, Švica
- hidravlična tabletirka, SP 300, Kilian & Co., KG, Staufen, Nemčija
- naprava za merjenje trdnosti, Vanderkamp, VK 200 Tablet hardness tester, Varian, ZDA
- sistem za tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC), črpalka K-1001, Knauer, Berlin, Nemčija; UV detektor, K-2501 Knauer, Berlin, Nemčija; avtomatski injektor Midas Spark, Nizozemska; kolona, Phenomenex, Luna C18 (2) 100 A, 250x4,60 mm, 5 µm delci; programska oprema Barspec Data System, Version No. 1.26, Barspec System, Izrael
- sistem za preskušanje raztapljanja z vesli (USP2), VK 7000, VanKel, New Jersey, ZDA; avtomatski vzorčevalnik, VK 8000, VanKel, New Jersey, ZDA
- filtri Full Flow, velikosti por 10 µm, Varian, ZDA
- celulozni acetatni filtri, velikost por 0,45 µm, Sartorius Stedium Biotech GmbH, Nemčija
- ultrazvočna kadička, Sonis 4, Iskra, Kranj, Slovenija
- magnetno mešalo, RCT basic, IKA, Nemčija
- magnetno mešalo Tehnika Rotamix 560 MH, Slovenija
- pH meter in mikroelektrode (A new technology for pH and ions)

5.2 PRIPRAVA VZORCEV

5.2.1 Priprava medijev za preskuse raztapljanja

-prečiščena voda (medij 1)

-izdelava medija pH 3,0 (medij 2)

Litrsko bučo smo približno do polovice napolnili s prečiščeno vodo. S pipeto smo odpipetirali 1 ml 1 M HCl (0,001 mola) in jo prelili v bučo. Vsebino smo dopolnili do

oznake s prečiščeno vodo, dobro pretresli in izmerili pH medija. Pripravljen medij je imel $\text{pH } 3,0 \pm 0,05$ in ionsko moč $\mu=0,001 \text{ M}$.

-izdelava medija pH 3,0 z dodatkom NaCl (medij 3)

Litrsko bučo smo približno do polovice napolnili s prečiščeno vodo. S pipeto smo odpipetirali 1 ml 1 M HCl (0,001 mola) in jo prelili v bučo, dodali 11,69 g NaCl (0,2 mola), vsebino dopolnili s prečiščeno vodo ter močno pretresli, da se je raztopil ves NaCl in izmerili pH. Pripravljen medij je imel $\text{pH } 3,0 \pm 0,05$ in ionsko moč $\mu=0,20 \text{ M}$.

-izdelava medija pH 3,0 (medij 4*)

Natehtali smo 5,444 g KH_2PO_4 (0,04 mola) in ga kvantitativno prenesli v litrsko bučo. Dodali smo približno 900 ml prečiščene vode in bučo pretresli, da se je raztopil ves KH_2PO_4 . Tako pripravljeni raztopini smo z 1 M H_3PO_4 uravnali pH na $3,0 \pm 0,05$. Po uravnavi pH smo bučo dopolnili s prečiščeno vodo do oznake in vsebino dobro premešali. Zaradi dodatka H_3PO_4 smo dobili pufrno raztopino (*oznaka). Pripravljen medij je zato imel ionsko moč približno $\mu \approx 0,04$ (dodatka H_3PO_4 nismo upoštevali).

-izdelava medija pH 3,0 z dodatkom NaCl (medij 5*)

Natehtali smo 5,444 g KH_2PO_4 (0,04 mola) in 11,69 g NaCl (0,2 mola) in ju kvantitativno prenesli v litrsko bučo. Dodali smo približno 900 ml prečiščene vode in bučo pretresli, da se je raztopil ves KH_2PO_4 in NaCl. Tako pripravljeni raztopini smo z 1 M H_3PO_4 uravnali pH na $3,0 \pm 0,05$. Po uravnavi pH smo bučo dopolnili s prečiščeno vodo do oznake in vsebino dobro premešali. Zaradi dodatka H_3PO_4 smo dobili pufrno raztopino (*oznaka). Pripravljen medij je zato imel ionsko moč približno $\mu \approx 0,24 \text{ M}$ (dodatka H_3PO_4 nismo upoštevali).

-izdelava medija pH 2,0 (medij 6)

Litrsko bučo smo približno do polovice napolnili s prečiščeno vodo. S pipeto smo odpipetirali 10 ml 1 M HCl (0,01 mola) in jo prelili v bučo. Vsebino smo dopolnili do oznake s prečiščeno vodo, dobro pretresli in izmerili pH medija. Pripravljen medij je imel $\text{pH } 2,0 \pm 0,05$ in ionsko moč $\mu=0,01 \text{ M}$.

-izdelava medija pH 2,0 z dodatkom NaCl (medij 7)

Litrsko bučo smo približno do polovice napolnili s prečiščeno vodo. S pipeto smo odpipetirali 10 ml 1 M HCl (0,01 mola) in jo prelili v bučo, dodali 11,69 g NaCl (0,2 mola), vsebino dopolnili s prečiščeno vodo ter močno pretresli, da se je raztopil ves NaCl in izmerili pH. Pripravljen medij je imel $\text{pH } 2,0 \pm 0,05$ in ionsko moč $\mu=0,21$ M.

Preglednica I: Oznaka, sestava, pH in ionska moč medijev, ki smo jih uporabili pri preskusih, preračunano za volumen 1 L.

oznaka medija	sestava medija	pH medija	ionska moč (M)
medij 1 (M1)	Prečiščena voda		
medij 2 (M2)	Prečiščena voda + 1 ml 1 M HCl	3,0	0,001
medij 3 (M3)	Prečiščena voda + 1 ml 1 M HCl + 11,69 g NaCl	3,0	0,20
medij 4 (M4)	Prečiščena voda + 5,444 g KH_2PO_4	3,0	$\approx 0,04$
medij 5 (M5)	Prečiščena voda + 5,444 g KH_2PO_4 + 11,69 g NaCl	3,0	$\approx 0,24$
medij 6 (M6)	Prečiščena voda + 10 ml 1 M HCl	2,0	0,01
medij 7 (M7)	Prečiščena voda + 10 ml 1 M HCl + 11,69 g NaCl	2,0	0,21

5.2.2 Izdelava tablet

Z metodo direktnega tabletiranja smo izdelali štiri serije tablet z učinkovino amoksisicilin trihidrat. Vsaka tableta je vsebovala 100 mg amoksisicilina (AMX). Kot polimerni nosilni sistem smo uporabili HPMC K4M, dodali pa smo tudi druge pomožne snovi: natrijev hidrogenkarbonat (NaHCO_3), mikrokristalno celulozo (MCC), magnezijev stearat, laktozo, citratni pufer (Na-citrat/citronska kislina) in sukcininsko kislino. Za primerjavo smo uporabili dve seriji tablet iz prejšnje diplomske naloge, kjer so kot nosilni sistem uporabili ksantan. Sestava izdelanih serij tablet je prikazana v preglednici II.

Preglednica II: Sestava 500 mg tablet. V tabeli je navedena masa za amoksisilin trihidrat, ki ustreza masi 100 mg amoksicilina (aktivna komponenta). Vse vrednosti so v miligramih (mg).

Serija	AMX×3H ₂ O	HPMC	KSANTAN	NaHCO ₃	LAKTOZA	Mg-STEARAT	MCC	Na-CITRAT	CITRONSKA KISLINA	SUKCINSKA KISLINA
1	114,8	180,2			100,0	5,0	100,0			
2	114,8	180,2		100,0		5,0	100,0			
3*	114,8		180,2		100,0	5,0	100,0			
4*	114,8		180,2	100,0		5,0	100,0			
5	114,8	180,2		74,0		5,0	34,0	8,6	83,4	
6	114,8	180,2		71,0		5,0	34,0			95,0

*oznaka: seriji 3 in 4 sta v okviru dela prejšnje diplomske naloge (43)

Vsakokrat smo pripravili 15 g tabletne mase, kar je zadoščalo za izdelavo 30 tablet. Zmes prahov smo homogenizirali v pateni po pravilu rastočih mas. Ročno smo raztehtali po 500 mg tabletne mase in tablete stisnili na hidravlični tabletirki Kilian SP 300. Pri stiskanju smo uporabili pečat z ravno površino in premerom 12 mm. Pri vsaki seriji tablet smo želeli doseči ustrezno trdnost, kar smo dosegli s spreminjanjem položaja pečatov. Z višanjem ali nižanjem položaja zgornjega pečata smo spreminjali razdaljo med pečatoma in tako dosegli ustrezno trdnost tablet pri različnih silah stiskanja in različnih sestavah tablet.

Izdelanim serijam tablet smo določili enakomernost mase in trdnost ter spremljali sproščanje amoksicilina.

5.3 METODE

5.3.1 DOLOČANJE FARMACEVTSKO - TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET

5.3.1.1 Enakomernost mase

Preskus enakomernosti mase smo izvajali po predpisu, kot ga določa 6. Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 6th Ed.) v poglavju 2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparation. Stehtali smo 20 tablet in izračunali povprečno maso. Pri tabletah, težjih od 250 mg, lahko največ dve masi tablet odstopata od povprečja za več kot 5 %, nobena tableta pa ne sme odstopati od povprečja več kot 10 %. Kot rezultat smo podali povprečno maso, najmanjšo in največjo maso ter standardno deviacijo.

5.3.1.2 Trdnost tablet

Preskus trdnosti tablet smo izvedli po predpisu, navedenem v Ph. Eur. 6th Ed., v poglavju 2.9.8. Resistance to crushing of tablets. Trdnost tablet smo določili na napravi za merjenje trdnosti. Tableto smo položili v vodoravni položaj med mirujoči in gibljivi del naprave. Gibljivi del potiska tableto ob mirujoči del, 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 tablet smo trdnost določili na manjšem številu tablet kot ga predpisuje farmakopeja. Kot rezultat smo podali povprečno vrednost trdnosti, najmanjšo in največjo trdnost ter standardno deviacijo.

5.3.2 IZDELAVA UMERITVENIH PREMICE

Količino sproščenega AMX smo določali v sedmih različnih medijih, zato smo pripravili umeritvene premice za vsak medij posebej. Za posamezni medij smo pripravili dve osnovni raztopini AMX s približno enako koncentracijo 0,2 mg/ml. Natančno smo natehtali 23 - 24 mg amoksicilin trihidrata, kar ustreza 20 - 21 mg AMX. Natehte smo kvantitativno prenesli v 100 ml bučko ter dopolnili do oznake z ustreznim medijem. Bučko smo za nekaj minut položili v ultrazvočno kadičko, da se je ves AMX raztopil in smo dobili bistro raztopino. Iz vsake osnovne raztopine smo z ustreznim redčenjem pripravili nove raztopine s koncentracijami od približno 0,0020 mg/ml do 0,2 mg/ml. S HPLC

metodo smo nato tem raztopinam določili površino pod krivuljo (PPK). S pomočjo linearne regresije smo izračunali umeritveno premico ter kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije (R^2). Tako pripravljene raztopine smo shranili pri sobni temperaturi za 24 ur in jim nato s HPLC ponovno določili PPK ter izračunali novo umeritveno premico. Na ta način smo spremljali stabilnost raztopin AMX. Ugotovili smo, da je naklon premice po 24-ih urah pri vseh medijih, razen prečiščeni vodi, manjši od naklona umeritvene premice sveže pripravljenih raztopin. Umeritvene premice smo za posamezni medij grafično predstavili.

5.3.3 PRESKUS RAZTAPLJANJA IN DOLOČANJE HITROSTI SPLAVANJA TABLET

Preskus raztapljanja smo izvajali na napravi 2 po USP. Gre za napravo z veslom (Paddle Apparatus). Sproščanje smo izvajali 24 ur pri konstantni temperaturi (37 °C) in konstantni hitrosti vrtenja mešal (rpm=50). Volumen medija za sproščanje je bil vedno 800 ml, kar je zadostovalo za vzdrževanje sink pogojev. Najprej smo določili hitrost splavanja in sicer tako, da smo opazovali, kdaj so se tablete pojavile na površini medija (čas splavanja). Nato smo s pomočjo avtomatskega vzorčevalnika odvzemali 5 ml vzorce skozi 10 μ m filtre. Časovne odvzeme smo vnaprej določili in so bili sledeči: 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 in 24 ur. Odvzetega medija nismo nadomeščali, saj je bila topnost učinkovine kljub odvzetemu mediju ustrezna in tudi ves čas preskusa so se ohranjali sink pogoji. Ugotovili smo, da je med preskusom prišlo do izhlapevanja medija, kar smo upoštevali pri izračunu koncentracije sproščene učinkovine.

5.3.4 HPLC ANALIZA SPROŠČENE UČINKOVINE

Koncentracijo sproščenega AMX smo določili s HPLC analizo. Iz PPK smo s pomočjo umeritvene premice izračunali koncentracijo sproščene učinkovine v vsaki časovni točki. Umeritvene premice smo pripravili za vsak medij posebej. Iz podatkov v literaturi (44) smo povzeli naslednje parametre HPLC analitike in podatke za izračun deleža sproščenega AMX:

- mobilna faza je bila sestavljena iz raztopine A in acetonitrila za HPLC v volumskem razmerju 96 : 4. Raztopina A je bil fosfatni pufer s pH 5,0. Pripravili

smo ga na tak način, da smo 6,8001 g KH_2PO_4 raztopili v 1000 ml visoko prečiščene vode in raztopini uravnali pH na $5,0 \pm 0,1$ s 45 % (w/w) raztopino kalijevega hidroksida. Raztopini A smo nato dodali ustrezno količino acetonitrila za HPLC. To raztopino smo dobro premešali in odzračili (5 minut) v ultrazvočni kadički;

- UV detekcija je potekala pri valovni dolžini 230 nm;
- pretok mobilne faze je bil 1,5 ml/min;
- volumen injiciranega vzorca je bil 20 μl ;
- uporabljena kolona je bila 25 cm dolga, z notranjim premerom 4,6 mm in velikostjo delcev 5 μm (kolona, Phenomenex, Luna C18 (2) 100 A, 250 $\times$ 4,60 mm, 5 μm)
- pri izračunu koncentracije sproščenega AMX smo upoštevali zmanjšanje volumna medija zaradi odvzetih vzorcev, kot tudi zaradi izhlapevanja medija (enačba 1).

$$V_n = V_0 - (n \times V_{vz}) - (t_n \times v_{izh}) \quad \text{/enačba 1/}$$

V_n – dejanski volumen medija po vzorčenju

V_0 – začetni volumen medija (800 ml)

n – število vzorcev

V_{vz} – volumen odvzetega vzorca (5 ml)

t_n – čas ob odvzemu n-tega vzorca

v_{izh} – hitrost izhlapevanja medija (2 ml/h)

Iz umeritvene premice smo izračunali koncentracijo sproščenega AMX ob določenem času. Z upoštevanjem dejanskega volumna medija po vzorčenju ter koncentracije sproščene učinkovine smo izračunali maso sproščenega AMX. Tej masi smo prišteli še maso AMX, ki smo ga odvzeli s posameznimi odvzemi vzorcev (enačba 2).

$$m_n = C_n \times V_n + \sum_{n=1}^n C_n \times V_{vz} \quad \text{/enačba 2/}$$

m_n – masa raztopljenega AMX v mediju ob n-tem vzorcu

C_n – koncentracija AMX v mediju ob n-tem vzorcu

Iz dejanske mase raztopljenega AMX in teoretične mase AMX v tableti smo izračunali delež sproščenega AMX (enačba 3).

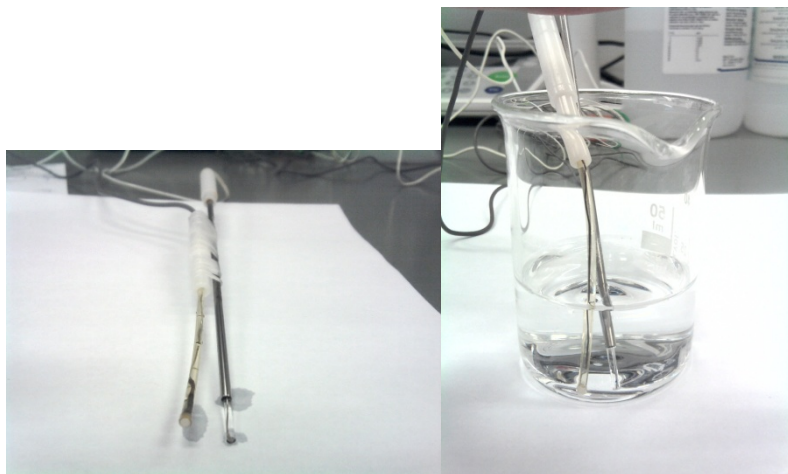
$$X_n = \frac{m_n}{m_0} \times 100 \quad \text{/enačba 3/}$$

X_n – delež sproščenega AMX ob n-tem jemanju vzorca

M_0 – teoretična masa AMX v tableti (100 mg)

5.3.5 ANALIZA pH-ja V GELSKEM OVOJU HIDRATIRANIH TABLET

Po koncu sproščanja smo z merjenjem pH-ja v gelskem ovoju hidratiranih tablet želeli ovrednotiti vpliv mikrookolja (citratnega pufra in sukcinjske kisline) na razgradnjo AMX. V čaše smo nalili po 800 ml medija pH 2,0 HCl (M6) in medija pH 2,0 HCl + NaCl (M7) ter potopili tablete. Nato smo v časovnih intervalih merili pH gelske plasti. Pri tem smo uporabili pH meter z mikroelektrodama, referenčno in delovno. Po 1, 2, 4, 6 in 24 urah smo vzeli tablete iz medija in izmerili pH na treh različnih mestih (od sredine proti robu tablete). Skupaj fiksirani elektrodi smo navpično postavili v gelski ovoj, tik nad suhim tabletnim jedrom. pH smo zaradi boljše primerljivosti rezultatov vedno odčitali po 30 sekundah.



Slika 13: Sistem mikroelektrod (referenčna in delovna), povezan s pH-metrom.

6 REZULTATI

6.1 FARMACEVTSKO - TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE OGRODNIH TABLET

Ustreznost izdelanih tablet smo preverjali z nekaterimi farmakopejskimi testi. Določili smo enakomernost mase in trdnost tablet.

6.1.1 Enakomernost mase

Preskus enakomernosti mase za vse izdelane serije tablet smo izvedli po Ph. Eur. 6th Ed. in rezultate predstavili v preglednici III. Teoretična masa tablet je bila 500 mg.

Preglednica III: Enakomernost mas za posamezno serijo tablet (n=20). Podana je najmanjša, največja in povprečna masa tablet ter vrednost standardne deviacije (SD) in relativne standardne deviacije (RSD). Natančna sestava tablet je podana v preglednici II.

Serijska	Najmanjša masa (mg)	Največja masa (mg)	Povprečna masa (mg)	SD (mg)	RSD (%)
1	498	502	499,9	1,57	0,31
2	498	502	499,8	1,28	0,26
3	500	505	501,8	1,93	0,38
4	497	503	499,5	1,47	0,29
5	497	503	499,3	1,48	0,30
6	497	502	498,5	1,41	0,28

Vse serije tablet ustrezajo preskusu enakomernosti mase, naj nobena tableta po masi ne odstopa od povprečja za več kot je predpisano.

6.1.2 Trdnost tablet

Preskus trdnosti smo določili vsem serijam tablet po Ph. Eur. 6th Ed. in rezultate predstavili v preglednici IV. Naš namen je bil izdelati tablete s trdnostjo med 50 in 70 N, kar nam je tudi uspelo.

Preglednica IV: Trdnost za posamezno serijo tablet ($n=20$). Podana je najmanjša, največja in povprečna trdnost tablet ter vrednost standardne deviacije (SD) in relativne standardne deviacije (RSD). Natančna sestava tablet je podana v preglednici II.

Serija	Najmanjša trdnost (N)	Največja trdnost (N)	Povprečna trdnost (N)	SD (N)	RSD (%)
1	67,5	72,4	70,32	1,96	2,79
2	66,3	72,5	68,24	2,57	3,77
3	48,0	57,9	51,53	2,82	5,47
4	58,0	65,2	63,20	3,02	4,78
5	60,3	66,2	64,16	1,85	2,88
6	61,8	71,0	67,10	3,09	4,60

6.2 ENAČBE UMERITVENIH PREMICE

Preglednica V: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v mediju 1 in mediju 1 po 24 urah. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml) (poglavje 5.3.2). Natančna sestava medija je podana v preglednici I.

	MEDIJ 1				MEDIJ 1 po 24 urah			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0020	3383	0,0020	2419	0,0020	3125	0,0020	2596
1/50	0,0041	6996	0,0041	5005	0,0041	6600	0,0041	6409
1/20	0,0101	16735	0,0102	12252	0,0101	16128	0,0102	17008
1/10	0,0203	33034	0,0203	25221	0,0203	31956	0,0203	32489
5/20	0,0507	90722	0,0508	66210	0,0507	89789	0,0508	89554
5/10	0,1014	180175	0,1017	127552	0,1014	179480	0,1017	178813
C_0	0,2028	353377	0,2033	255927	0,2028	350079	0,2033	352835

Preglednica VI: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 2 in 3. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

	MEDIJ 2				MEDIJ 3			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0021	3874	0,0020	3730	0,0020	3860	0,0020	3060
1/50	0,0041	8001	0,0041	7488	0,0040	7808	0,0040	7576
1/20	0,0103	20084	0,0102	19003	0,0101	18533	0,0101	18788
1/10	0,0206	39045	0,0204	36784	0,0202	37877	0,0202	37070
5/20	0,0516	99576	0,0509	99168	0,0504	99172	0,0505	98405
5/10	0,1032	197035	0,1019	198077	0,1008	193655	0,1011	196058
C_0	0,2065	403267	0,2038	390654	0,2015	393245	0,2022	393686

Preglednica VII: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 2 in 3 po 24 urah. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

	MEDIJ 2 po 24 urah				MEDIJ 3 po 24 urah			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0021	3031	0,0020	3095	0,0020	3245	0,0020	2999
1/50	0,0041	7827	0,0041	6506	0,0040	6723	0,0040	6593
1/20	0,0103	16811	0,0102	16111	0,0101	16045	0,0101	16299
1/10	0,0206	31959	0,0204	32201	0,0202	32904	0,0202	32798
5/20	0,0516	88780	0,0509	86656	0,0504	84129	0,0505	86198
5/10	0,1032	175555	0,1019	168898	0,1008	167700	0,1011	174844
C_0	0,2065	344313	0,2038	336316	0,2015	343207	0,2022	342825

Preglednica VIII: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 4 in 5. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

	MEDIJ 4				MEDIJ 5			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0020	3405	0,0020	3730	0,0020	2893	0,0020	3187
1/50	0,0041	7177	0,0041	7488	0,0040	6933	0,0041	6513
1/20	0,0102	17554	0,0102	19003	0,0101	17782	0,0101	16614
1/10	0,0205	36406	0,0204	36784	0,0202	33485	0,0203	33112
5/20	0,0511	90726	0,0510	99168	0,0504	90105	0,0507	88601
5/10	0,1023	173671	0,1022	198077	0,1009	173948	0,1014	171236
C_0	0,2046	343267	0,2044	390654	0,2018	345430	0,2027	346959

Preglednica IX: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 4 in 5 po 24 urah. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

	MEDIJ 4 po 24 urah				MEDIJ 5 po 24 urah			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0020	2465	0,0020	2419	0,0020	2093	0,0020	2552
1/50	0,0041	5143	0,0041	5005	0,0040	6282	0,0041	4838
1/20	0,0102	12673	0,0102	12252	0,0101	12759	0,0101	12587
1/10	0,0205	25043	0,0204	25221	0,0202	24189	0,0203	24374
5/20	0,0511	66338	0,0510	66210	0,0504	66535	0,0507	64671
5/10	0,1023	131133	0,1022	127552	0,1009	128777	0,1014	126965
C_0	0,2046	259018	0,2044	255927	0,2018	256148	0,2027	252829

Preglednica X: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 6 in 7. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

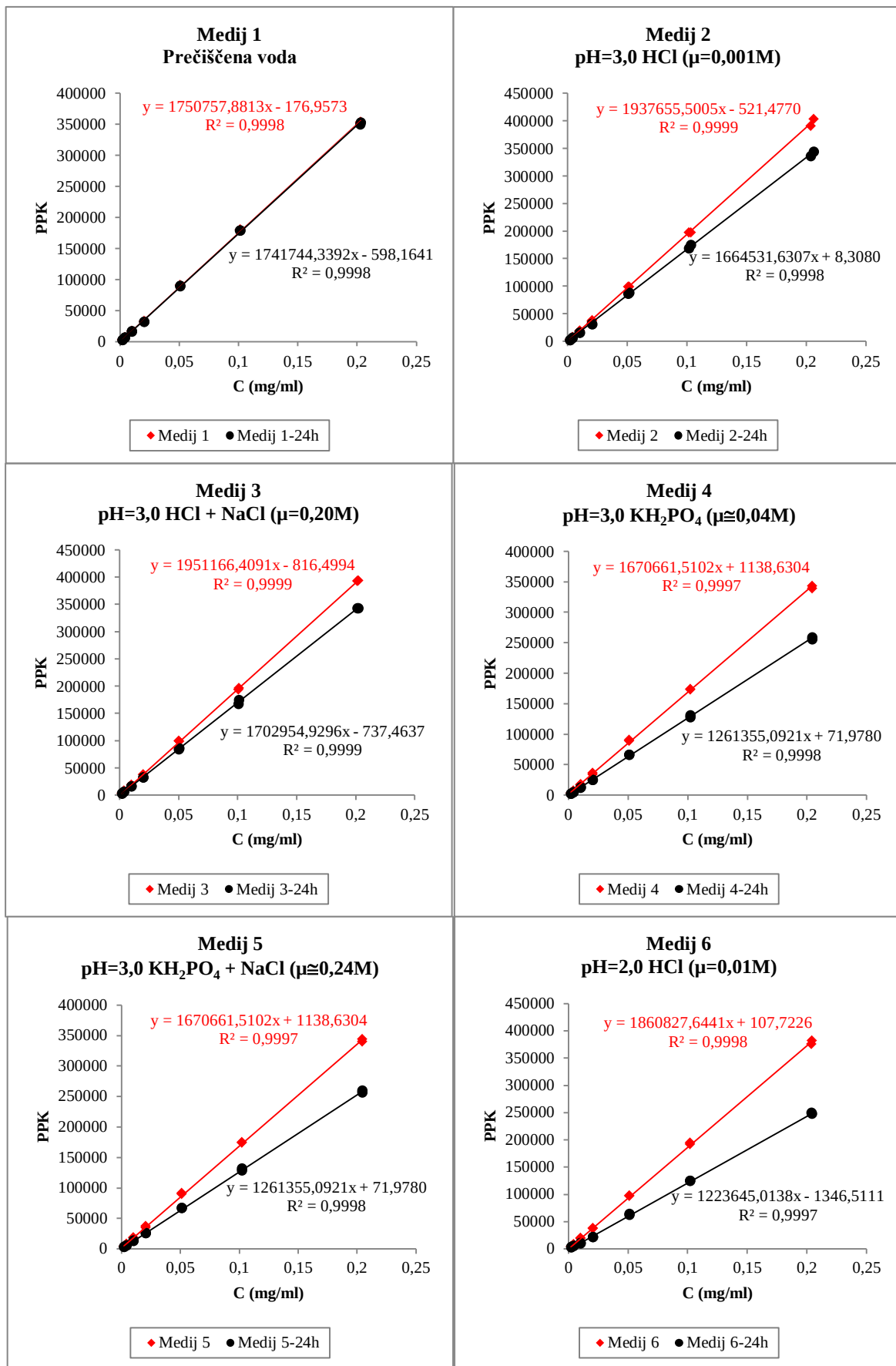
	MEDIJ 6				MEDIJ 7			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0020	3666	0,0020	3543	0,0020	3341	0,0020	3359
1/50	0,0041	7710	0,0041	7367	0,0041	6969	0,0041	6992
1/20	0,0102	18692	0,0101	18005	0,0101	17256	0,0102	17215
1/10	0,0204	37048	0,0204	36548	0,0202	33907	0,0204	32962
5/20	0,0510	96254	0,0509	96574	0,0506	90210	0,0509	88939
5/10	0,1021	193621	0,1019	191136	0,1012	177321	0,1018	176088
C_0	0,2041	381318	0,2038	375185	0,2025	351278	0,2037	354446

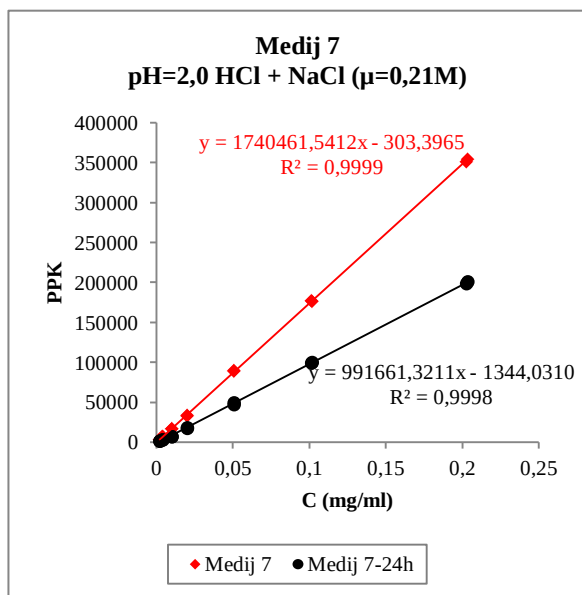
Preglednica XI: Površine pod krivuljo (PPK) za znane koncentracije AMX v medijih 6 in 7 po 24 urah. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml). Natančna sestava medijev je podana v preglednici I.

	MEDIJ 6 po 24 urah				MEDIJ 7 po 24 urah			
	1.paralelka		2.paralelka		1.paralelka		2.paralelka	
	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK	C(mg/ml)	PPK
1/100	0,0020	2075	0,0020	2688	0,0020	1691	0,0020	1654
1/50	0,0041	5008	0,0041	4851	0,0041	3381	0,0041	3704
1/20	0,0102	10098	0,0101	9523	0,0101	7366	0,0102	7654
1/10	0,0204	21103	0,0204	20859	0,0202	17789	0,0204	18674
5/20	0,0510	61207	0,0509	63362	0,0506	47136	0,0509	49901
5/10	0,1021	124046	0,1019	123757	0,1012	99186	0,1018	100356
C_0	0,2041	247005	0,2038	249021	0,2025	199125	0,2037	201034

Preglednica XII: Enačba umeritvenih premic za AMX v različnih medijih.

	Enačba umeritvene premice	Enačba umeritvene premice po 24 urah
medij 1	$PPK = 1750757,88 \times C - 176,96$ $C = (PPK + 176,96)/1750757,88$ $R^2 = 0,9998$	$PPK = 1741744,34 \times C - 598,16$ $C = (PPK + 598,16)/1741744,34$ $R^2 = 0,9998$
medij 2	$PPK = 1937655,50 \times C - 521,48$ $C = (PPK + 521,48)/1937655,50$ $R^2 = 0,9999$	$PPK = 1664531,63 \times C + 8,31$ $C = (PPK - 8,31)/1664531,63$ $R^2 = 0,9998$
medij 3	$PPK = 1951166,41 \times C - 816,50$ $C = (PPK + 816,50)/1951166,41$ $R^2 = 0,9999$	$PPK = 1702954,93 \times C - 737,46$ $C = (PPK + 737,46)/1702954,93$ $R^2 = 0,9999$
medij 4	$PPK = 1670661,51 \times C + 1138,63$ $C = (PPK - 1138,63)/1670661,51$ $R^2 = 0,9997$	$PPK = 1261355,09 \times C + 71,98$ $C = (PPK - 71,98)/1261355,09$ $R^2 = 0,9998$
medij 5	$PPK = 1711495,35 \times C + 279,05$ $C = (PPK - 279,05)/1711495,35$ $R^2 = 0,9999$	$PPK = 1258102,78 \times C + 473,81$ $C = (PPK - 473,81)/1258102,78$ $R^2 = 0,9998$
medij 6	$PPK = 1860827,64 \times C + 107,72$ $C = (PPK - 107,72)/1860827,64$ $R^2 = 0,9998$	$PPK = 1223645,01 \times C - 1346,51$ $C = (PPK + 1346,51)/1223645,01$ $R^2 = 0,9997$
medij 7	$PPK = 1740461,54 \times C - 303,40$ $C = (PPK + 303,40)/1740461,54$ $R^2 = 0,9999$	$PPK = 991661,32 \times C - 1344,03$ $C = (PPK + 1344,03)/991661,32$ $R^2 = 0,9998$





Slika 14: Umeritvene premice sveže pripravljenih raztopin AMX v različnih medijih. Prikazane so tudi koncentracije raztopin AMX po 24-ih urah.

6.3 REZULTATI SPROŠČANJA AMOKSICILINA TER ČAS SPLAVANJA TABLET

Preglednica XIII: Delež sproščenega amoksicilina v odvisnosti od časa v prečiščeni vodi (M1). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M1	SERIJA 1		SERIJA 2	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	2,94	0,18	8,78	1,00
1	4,92	0,33	15,97	1,13
2	8,63	0,02	24,44	1,67
4	16,36	1,16	41,26	1,07
6	23,24	1,74	56,49	2,63
8	29,31	2,51	67,16	2,24
12	41,54	3,39	80,38	1,86
16	53,16	5,36	81,95	2,47
24	73,17	6,77	79,88	2,13

Preglednica XIV: Hitrost splavanja tablet v mediju 1.

M1	SERIJA 1		SERIJA 2	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			54,2	3,47
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XV: Delež sproščenega amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 3,0 HCl (M2). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M2	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	2,88	0,01	6,87	0,11	0,46	0,03	7,26	0,09
1	4,63	0,10	9,95	0,40	1,35	0,10	14,36	0,31
2	8,02	0,16	16,11	0,36	3,54	0,20	24,32	1,34
4	14,16	0,41	26,99	0,69	7,95	0,36	41,08	3,50
6	19,85	0,75	37,00	0,76	11,98	0,36	55,32	5,97
8	20,47	0,77	40,92	0,74	18,42	3,91	65,55	3,61
12	26,18	1,04	43,86	0,53	27,45	0,74	48,81	2,68
16	33,90	1,51	53,13	0,47	35,72	0,85	43,48	6,01
24	46,83	1,20	52,27	0,37	53,42	0,55	38,85	2,86

Preglednica XVI: Hitrost splavanja tablet v mediju 2.

M2	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			24,8	1,94			61,5	5,94
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XVII: Delež sproščenega amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 3,0 HCl + NaCl (M3). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M3	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	2,88	0,01	6,87	0,11	0,46	0,03	7,26	0,09
1	4,63	0,10	9,95	0,40	1,35	0,10	14,36	0,31
2	8,02	0,16	16,11	0,36	3,54	0,20	24,32	1,34
4	14,16	0,41	26,99	0,69	7,95	0,36	41,08	3,50
6	19,85	0,75	37,00	0,76	11,98	0,36	55,32	5,97
8	20,47	0,77	40,92	0,74	18,42	3,91	65,55	3,61
12	26,18	1,04	43,86	0,53	27,45	0,74	48,81	2,68
16	33,90	1,51	53,13	0,47	35,72	0,85	43,48	6,01
24	46,83	1,20	52,27	0,37	53,42	0,55	38,85	2,86

Preglednica XVIII: Hitrost splavanja tablet v mediju 3.

M3	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			24,8	1,94			61,5	5,94
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XIX: Delež sproščene amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 3,0 KH_2PO_4 (M4). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M4	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	3,11	0,30	4,86	0,31	2,04	0,19	5,44	0,09
1	5,60	0,37	8,15	0,76	3,90	0,43	8,82	0,31
2	10,00	0,71	14,18	1,54	7,46	0,76	14,30	1,34
4	17,19	0,76	24,74	1,88	14,57	2,58	23,68	3,50
6	22,26	0,76	33,18	1,90	19,06	1,95	32,45	5,97
8	21,04	1,39	31,40	0,72	30,40	2,75	41,60	3,61
12	27,12	1,51	40,08	0,94	43,45	3,38	53,37	2,68
16	33,12	0,02	44,05	2,12	49,04	4,88	63,32	6,01
24	43,28	0,11	43,91	5,58	58,08	6,31	64,85	2,86

Preglednica XX: Hitrost splavanja tablet v mediju 4.

M4	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (s)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			16,0	0			13,3	1,74
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XXI: Delež sproščene amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 3,0 $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaCl}$ (M5). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M5	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	3,85	0,05	5,58	0,27	2,72	0,12	6,01	0,18
1	7,91	0,30	9,78	1,32	4,76	0,41	9,57	0,56
2	14,18	0,56	15,68	1,36	8,97	1,28	15,65	0,39
4	23,25	0,99	26,11	1,25	15,74	2,11	24,94	0,83
6	22,25	0,89	27,45	1,62	21,30	2,89	33,28	1,81
8	26,48	2,26	31,68	0,84	29,77	2,84	40,59	2,25
12	35,55	5,96	38,08	0,45	41,42	3,81	52,80	2,93
16	42,92	5,92	41,39	0,94	47,72	4,92	61,67	2,35
24	58,99	1,11	40,52	2,58	56,79	4,31	67,10	1,47

Preglednica XXII: Hitrost splavanja tablet v mediju 5.

M5	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 3		SERIJA 4	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (s)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			13,7	0,58			13,5	0,45
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XXIII: Delež sproščenega amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 2,0 HCl (M6). Natančna sestava serij je podana v preglednici II.

M6	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 5		SERIJA 6	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	3,80	0,30	5,27	0,44	5,04	0,84	4,64	0,56
1	6,27	0,42	8,29	0,54	6,48	0,75	6,35	0,30
2	10,62	0,54	12,72	0,83	9,24	0,54	9,90	0,34
4	17,92	0,88	24,26	1,58	15,22	0,87	16,14	0,25
6	23,61	1,07	32,71	2,92	21,96	1,61	22,51	0,42
8	28,05	1,11	40,06	3,13	27,96	2,51	29,01	0,66
12	28,13	0,99	40,24	3,43	32,72	3,61	33,71	0,77
16	33,21	0,86	45,29	2,37	41,49	4,78	42,30	1,72
24	44,03	0,91	44,50	0,95	49,72	1,11	49,97	2,54

Preglednica XXIV: Hitrost splavanja tablet v mediju 6.

M6	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 5		SERIJA 6	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (s)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			7,8	0,53	8,3	0,58	13,7	0,42
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

Preglednica XXV: Delež sproščene amoksicilina v odvisnosti od časa v mediju s pH 2,0 HCl + NaCl (M7). Natančna sestava serij je podana v preglednici I

M7	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 5		SERIJA 6	
Čas (h)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
0,5	5,38	0,85	5,68	1,10	6,46	1,72	5,65	0,56
1	8,88	1,87	7,89	1,18	7,95	1,95	8,20	0,71
2	13,64	2,23	12,98	0,41	10,81	1,51	12,32	0,64
4	21,26	2,69	21,99	2,01	16,01	1,10	17,87	0,83
6	26,66	3,59	28,44	2,69	20,94	0,23	22,71	1,71
8	30,60	4,11	33,02	2,78	25,83	0,72	28,25	2,93
12	29,24	3,63	31,65	2,92	27,92	1,59	30,03	3,66
16	33,05	4,11	34,99	2,30	36,55	4,92	37,38	2,98
24	38,55	4,74	36,10	2,93	43,44	4,78	45,56	3,44

Preglednica XXVI: Hitrost splavanja tablet v mediju 7.

M7	SERIJA 1		SERIJA 2		SERIJA 5		SERIJA 6	
	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (s)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (s)	SD (%)	Povprečen čas splavanja (min)	SD (%)
			36,3	5,86	9,3	0,58	17,0	1,00
	Tablete so na dnu posode, ne splavajo na površino medija.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.		Tablete plavajo tik pod površino vseh 24 ur poskusa.	

7 RAZPRAVA

H. pylori je ena najpogostejših patogenih bakterij, ki povzroča želodčne infekcije. Za zdravljenje okužb je potrebna kombinacija vsaj dveh protimikrobnih učinkovin in inhibitor protonske črpalke (IPČ), ki zmanjša izločanje HCl. Terapij je več, najpogostejše kombinacije pa so predstavljene na shemi slike 8. Pri diplomski nalogi smo se odločili, da bomo v plavajoče tablete vgradili 100 mg AMX, čeprav je trenutni režim zdravljenja okužb s *H. pylori* z dosti večjimi odmerki antibiotikov. AMX je zelo učinkovita zdravilna učinkovina, njena minimalna inhibitorna koncentracija (MIC_{90}), ki uniči 90 % vseh sevov *H. pylori*, znaša 0,06 µg/ml (21). Ker s plavajočimi tabletami lahko dosežemo podaljšano zadrževanje FO v želodcu in počasno sproščanje učinkovine, je precej verjetno, da bo koncentracija učinkovine na mestu infekcije presegla MIC_{90} . Tako lahko z manjšimi odmerki dosežemo manjšo možnost pojava neželenih stranskih učinkov in večjo učinkovitost zdravljenja.

Izdelana diplomska naloga je nadaljevanje dela v okviru diplomske naloge Peklar N. (43). V njej so primerjali sproščanje AMX in PF iz plavajočih tablet na osnovi ksantana (XAN) ter vrednotili vpliv sestave ogrodja na sproščanje. Ker je ksantan anionski polimer, je njegovo obnašanje zelo odvisno od okolja, tako pH-ja kot ionske moči. V predhodni nalogi tako pri rezultatih dostikrat ni bilo jasno ali gre za sam vpliv polimera ali okoljskih dejavnikov. Zato smo se odločili, da uporabimo kot ogrodni polimer HPMC, neionski polimer. V prvem delu diplomske naloge smo proučevali vpliv ogrodja tablet s HPMC na sproščanje AMX, zlasti prisoten $NaHCO_3$, ki smo ga vgradili namesto laktoze v enakem deležu, da bi dosegli plovne lastnosti. Nato smo primerjali vpliv ogrodnega polimera (HPMC ali XAN) na plovnost tablet in sproščanje AMX. Določili smo tudi obliko in velikost tablet po končanem 24-urnem sproščanju ter tako sklepali na hitrost erozije tablete.

Preskuse sproščanja AMX in plavanja tablet smo izvajali na napravi za analizo sproščanja 2 po USP (naprava z vesli) v različnih medijih s pH 2,0 in pH 3,0. Za medij pH 1,2, ki so ga uporabili pri diplomski nalogi Peklar N., se nismo odločili, saj je znano, da AMX pri ekstremno nizkem pH ni stabilen in močno razpada. Prav tako pri okužbah s *H.*

pylori ni pričakovati zelo nizkih pH vrednosti, saj pH v želodcu lahko naraste celo do vrednosti 6,0 (7), zato smo več preskusov izvedli v mediju pH 3,0. Sproščanje smo izvajali tudi v prečiščeni vodi, kjer smo izključili vpliv dodatnih ionov in nizkega pH-ja. Rezultati sproščanja v prečiščeni vodi so nam služili za referenco. Ker AMX v kislem razpada, smo lahko glede na količina sproščenega AMX v prečiščeni vodi in kislem mediju ocenili stopnjo razgradnje učinkovine. Za nižjo oziroma višjo ionsko moč medijev za sproščanje z enakimi pH vrednostmi smo se odločili, ker se ionska moč v želodcu zelo spreminja. V literaturi smo našli podatke, da znaša ionska moč v želodcu med 0,010 in 0,166 M, po obroku pa se poveča in je bolj podobna ionski moči zaužite hrane (45). Tem vrednostim ionskih moči smo se poskusili približati z dodatkom NaCl.

7.1 PROUČEVANJE VPLIVA MEDIJA NA PLOVNE LASTNOSTI TABLET

Izdelanim tabletam z laktozo in z NaHCO_3 ter z ogrodnim polimerom HPMC smo določali čas, ki je potreben, da tablete splavajo na površje medija (čas splavanja) pri konstantni hitrosti vrtenja mešal ($\text{rpm}=50$). Zanimalo nas je, kakšna je razlika v hitrosti splavanja v medijih z različnim pH in različno ionsko močjo. Nato smo primerjali še, kakšen je vpliv ogrodnega polimera (HPMC, ksantan) na plovne lastnosti tablet v različnih medijih.

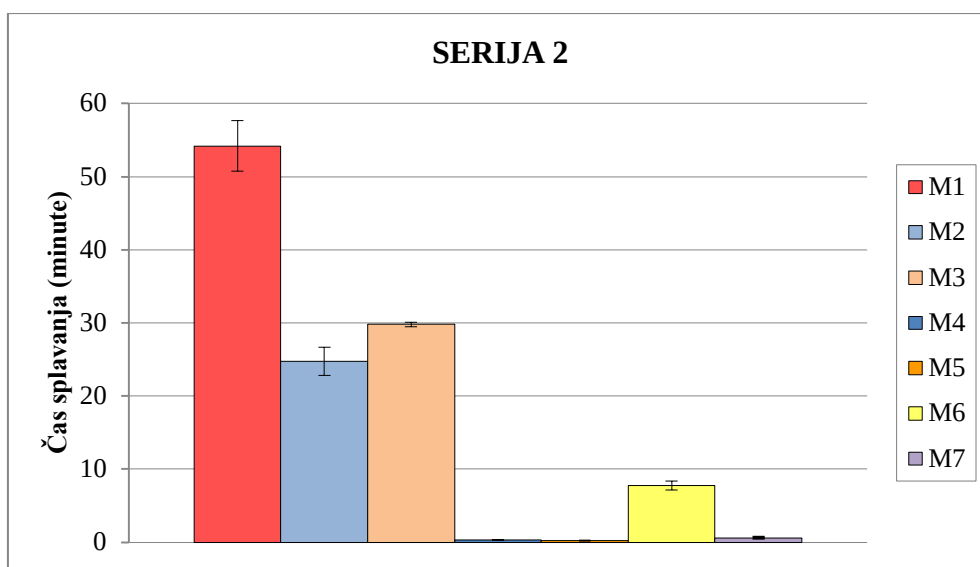
Ugotovili smo, da je najpomembnejši dejavnik za doseganje plovnosti NaHCO_3 , saj tablete, ki so vsebovale laktozo (namesto NaHCO_3), niso splavale. Z razpadom NaHCO_3 se v kislem mediju tvorijo mehurčki CO_2 , ki se ujamejo v gelsko plast, ki nastane na površini ogrodne HPMC tablete. Relativna gostota pade pod 1, saj v gelsko plast ujeti mehurčki znižajo gostoto celotnega sistema, kar omogoči, da FO splava na površje medija (slika 15).



Slika 15: Mehurčki CO_2 , ujeti na površini tablete in v gelski mreži, so odgovorni za plavanje tablete.

Tablete z NaHCO_3 na osnovi HPMC, serije 2, so plavale vseh 24 ur preskusa in niso razpadle. V prečiščeni vodi (M1) so splavale najpočasneje, v 54,2 minutah, kar je bilo pričakovano, saj je kislost medija najmanjša in se mehurčki CO_2 tvorijo počasneje (slika 16). V mediju s pH 3,0 HCl (M2) se je čas bistveno skrajšal, tablete so splavale v 24,8 minutah. Po dodatku NaCl v medij (M3) se je čas nekoliko podaljšal. V mediju s pH 3,0 KH_2PO_4 (M4) so tablete splavale zelo hitro, že v 16 sekundah. Po povišanju ionske moči medija (M5) se je čas še nekoliko skrajšal, tablete so splavale v 13,7 sekundah. V mediju s pH 2,0 HCl (M6) smo pričakovali, da bodo zaradi večje kislosti medija tablete splavale najhitreje, vendar so splavale po 7,8 minutah. Po dodatku NaCl v medij 6 (M7) pa se je čas

splavanja znova bistveno skrajšal na 36,3 sekunde. Večja kislost medija pH 2,0 sicer povzroči hitrejši razpad NaHCO_3 in hitrejšo nastajanje mehurčkov CO_2 , ki pa se morajo ujeti v gelsko mrežo. V primeru, da gelska plast nastaja nekoliko počasneje, se mehurčki, kljub njihovem hitremu nastanku, ne ujamejo dovolj hitro v gelsko plast in tako tableta splava nekoliko počasneje. Tako so pri pH 2,0 HCl tablete splavale hitreje kot v mediju pH 3,0 HCl in počasneje kot v mediju pH 3,0 KH_2PO_4 , kar pomeni, da ima sestava medija prav tako velik vpliv na hitrost tvorbe gela in mehurčkov CO_2 , torej na čas splavanja. Dodatek NaCl ima na plovnost različen vpliv. Pri pH 3,0 HCl se čas podaljša, pri pH 3,0 KH_2PO_4 je praktično enak, pri pH 2,0 HCl pa se skrajša.



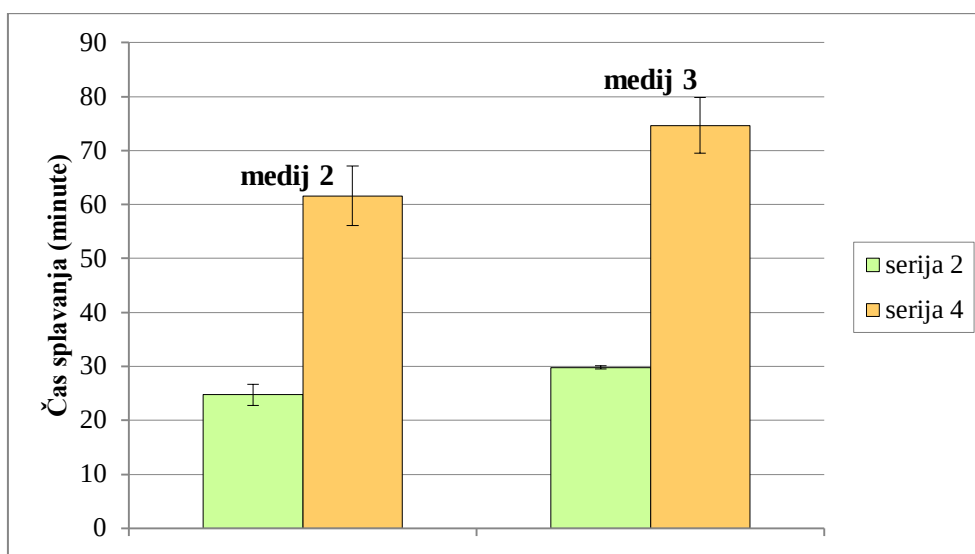
Slika 16: Primerjava časa splavanja tablet serije 2 v različnih medijih pri rpm=50 (v mediju 4, 5 in 7 so tablete tako hitro splavale, da jih na grafu ne moremo prikazati). Sestava tablet serije 2 je podana v preglednici II. Sestava medijev je podana v preglednici I.

Čas splavanja tablet serije 2 smo nato primerjali s serijo 4. Serija 4 predstavlja tablete s podaljšanim sproščanjem AMX z NaHCO_3 na osnovi ksantana. Zanimalo nas je, kako vpliva ogrodni polimer na čas splavanja. Iz slike 17 je razvidno, da tablete s HPMC bistveno hitreje splavajo tako v mediju 2 kot v mediju 3. Tablete s ksantanom v mediju pH 3,0 HCl (M2) splavajo šele po 61,6 minutah. Po dodatku NaCl v medij (M3) pa se je čas še podaljšal na 74,7 minut. Razlog je lahko v tem, da HPMC v mediju hitreje nabreka in polimerne verige se hitreje razpletajo. To omogoči, da medij hitreje prodira v samo ogrodje tablete. Sočasno z nabrekanjem polimera prihaja do razgradnje NaHCO_3 v kislem, tvorijo se mehurčki CO_2 in posledično tableta hitreje splava. Prav tako je možno, da gostota

gelskega ovoja pri tabletah s HPMC hitreje pade pod 1 (gostota želodčnega soka) oz. je relativna gostota HPMC manjša v primerjavi s ksantanom.

Ugotovili smo tudi, da ionska moč v obeh primerih podaljša čas splavanja tablet, le da je vpliv pri HPMC tabletah manjši. Razlog za podaljšan čas splavanja tablet serije 2 je lahko v slabši hidrataciji tablet, saj v primeru dodatka NaCl pride do efekta izsoljevanja in zato počasnejšega nabrekanja, manjše erozije in posledično je tudi razgradnja NaHCO_3 počasnejša. Dodatek NaCl lahko vpliva tudi na hitrost raztapljanja NaHCO_3 ("skupni ion", tekmovalje za vodo) in posledično počasnejšo tvorbo mehurčkov CO_2 . Pri ksantanu je vpliv Na^+ ionov še večji, saj je ksantan anionski polimer, COO^- skupine polimernih verig niso več proste, zato je odboj med verigami manjši, posledično je nabrekanje manjše, mehurčki CO_2 se počasneje tvorijo in tablete splavajo kasneje.

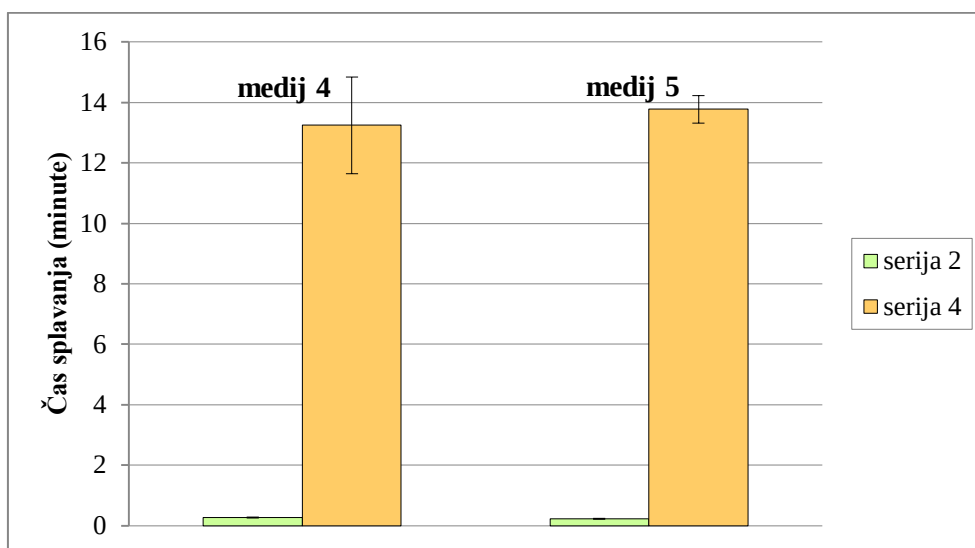
Vse tablete serije 2 in 4 so plavale vseh 24 ur preskusa. V mediju pH 3,0 HCl (M2) so se tablete na osnovi ksantana v 24-ih urah popolnoma razgradile, medtem ko so tablete s HPMC ohranile čvrsto ogrodje.



Slika 17: Primerjava časa splavanja tablet serije 2 in 4 v mediju 2 in 3 pri rpm=50. Sestava tablet serije 2 in 4 je podana v preglednici II. Sestava medijev 2 in 3 je podana v preglednici I.

Vpliv polimernega ogrodja smo primerjali tudi v mediju s pH 3,0 KH_2PO_4 (M4) in $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaCl}$ (M5). Tablete serije 2 na osnovi HPMC tudi v mediju 4 in 5 hitreje splavajo kot tablete s ksantanom. Razlogi so enaki kot v mediju 2 in 3. Pri obeh serijah se je čas splavanja bistveno skrajšal glede na čas splavanja v mediju 2 in 3 (slika 18). Sestava medija pri isti vrednosti pH ima torej pomemben vpliv na čas splavanja. Kot kaže

prisotnost K^+ in $H_2PO_4^-$ ionov omogoči hitrejše splavanje kot H^+ in Cl^- ioni. Ko smo v medij dodali NaCl in tako povečali ionsko moč medija (M5), se čas splavanja ni spremenil pri nobeni od primerjanih serij tablet.



Slika 18: Primerjava časa splavanja tablet serije 2 in 4 v mediju 4 in 5 pri rpm=50. Sestava tablet serije 2 in 4 je podana v preglednici II. Sestava medijev 4 in 5 je podana v preglednici I.

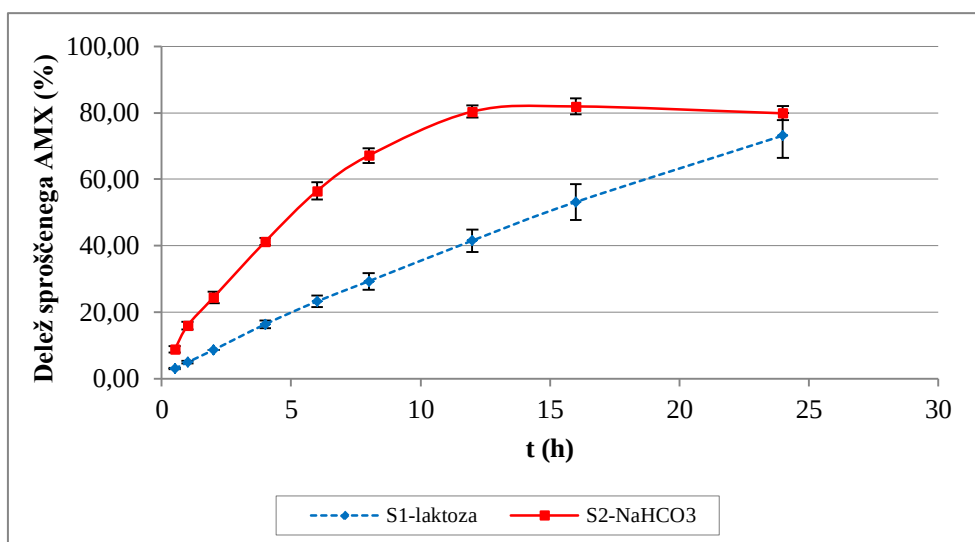
Časov splavanja tablet serije 2 in 4 v medijih pH 2,0 HCl (M6) in pH 2,0 HCl + NaCl (M7) nismo primerjali, ker preskusov s ksantanom v teh medijih niso izvedli.

7.2 PROUČEVANJE SPROŠČANJA AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET SERIJ 1 IN 2

Serijs 1 predstavlja tablete s podaljšanim sproščanjem AMX z naslednjo sestavo: 114,8 mg amoksicilin trihidrat (ustreza 100 mg AMX), HPMC, laktoza, MCC in Mg-stearat. Serijs 2 predstavlja tablete s podaljšanim sproščanjem AMX s sestavo: 114,8 mg amoksicilin trihidrat, HPMC, NaHCO₃, MCC in Mg-stearat (preglednica II). Izdelane tablete so ustrezale preskusu enakomernosti mase, prav tako je bila ustrezna tudi trdnost. Plovne lastnosti so izkazovale le tablete z NaHCO₃ in to v vseh medijih.

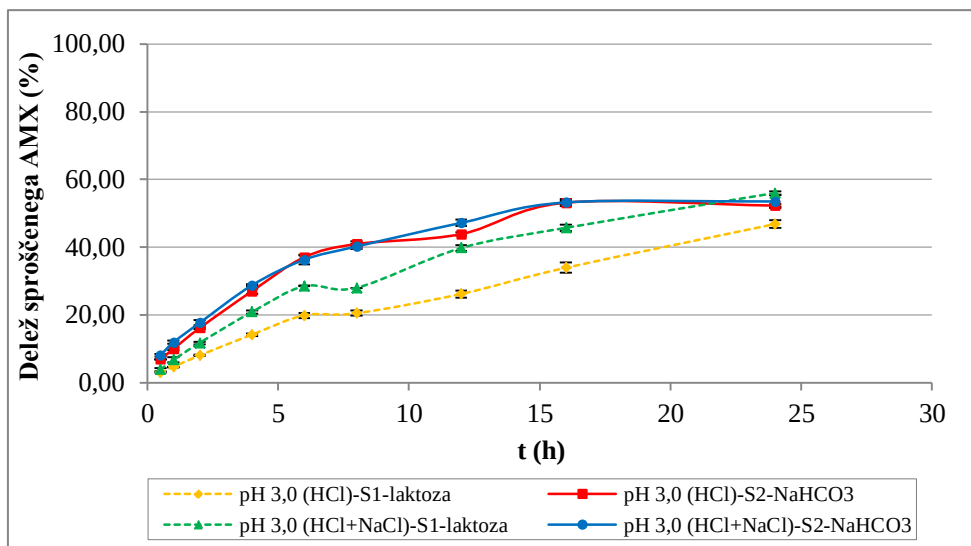
Sproščanje AMX iz tablet serij 1 in 2 smo izvajali v sedmih medijih, ki so se razlikovali glede na pH in ionsko moč: prečiščena voda (M1), pH 3,0 HCl (M2), pH 3,0 HCl + NaCl (M3), pH 3,0 KH₂PO₄ (M4), pH 3,0 KH₂PO₄ + NaCl (M5), pH 2,0 HCl (M6), pH 2,0 HCl + NaCl (M7) (natančna sestava medijev je podana v preglednici I) in primerjali rezultate sproščanja AMX. Ugotavljali smo, kako vpliva sestava ogrodja tablete na sproščanje učinkovine, zlasti, kako vpliva dodatek NaHCO₃.

Ker AMX v kislem razpada, smo sproščanje učinkovine najprej spremljali v prečiščeni vodi (M1). V prečiščeni vodi smo namreč z merjenjem koncentracije AMX po 24-ih urah dokazali, da je AMX v vodi v tem časovnem obdobju stabilna molekula (slika 14, medij 1). Zato nam je medij 1 predstavljal osnovo, koliko učinkovine se dejansko sprosti iz tablet, ne da bi pri tem AMX razpadal. Iz slike 19 je razvidno, da je profil sproščanja AMX iz tablet serije 1 precej drugačen kot pri seriji 2. Tablete z laktozo ostanejo ves čas preskusa na dnu, učinkovina se enakomerno sprošča, s kinetiko 0. reda. Tablete serije 2 plavajo na površju vseh 24 ur. NaHCO₃ razpada, tvorijo se mehurčki CO₂, ki razrahljajo plašč tablete, zato ima medij do učinkovine hitrejši dostop in le-ta se nato hitreje sprošča. Iz slike je razvidno, da se v 24-ih urah sprosti okrog 80 % AMX. Ker so tablete ohranile precej čvrsto sredico, sklepamo, da je preostanek učinkovine ostal znotraj ogrodja.



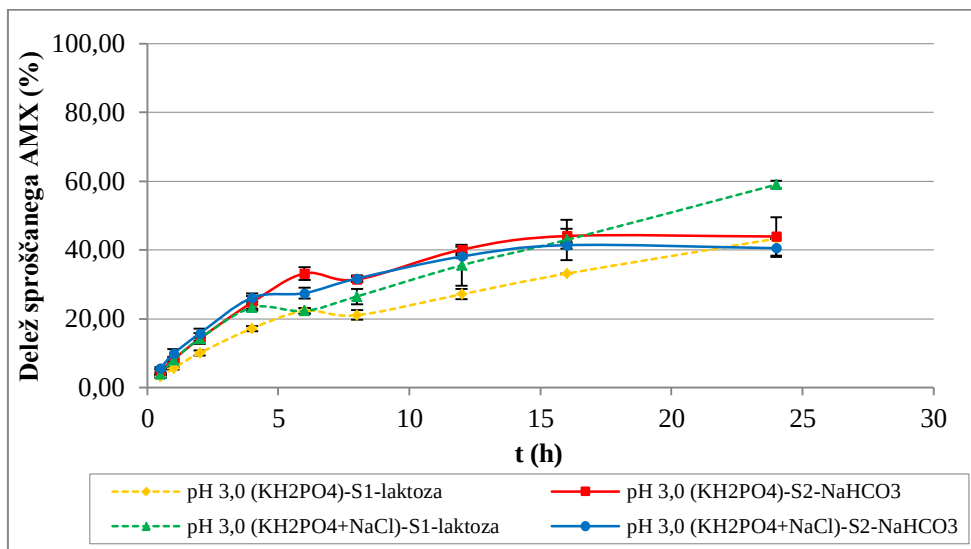
Slika 19: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in serije 2 v mediju 1 (prečiščena voda). Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II.

Rezultati sproščanja AMX v mediju pH 3,0 HCl (M2) in pH 3,0 HCl + NaCl (M3) so prikazani na sliki 20. Najprej smo izvedli sproščanje AMX iz tablet serije 1 v mediju 2, nato pa v mediju 3. Ugotovili smo, da je sproščanje AMX iz tablet z laktozo v mediju s pH 3,0 HCl počasnejše kot v mediju s povišano ionsko močjo. Dodatek NaCl se kaže v manjšem nabrekanju. Zaradi tanjše gelske plasti je sproščanje hitrejše. Nato smo v obeh medijih izvedli še sproščanje tablet serije 2, ki namesto laktoze vsebujejo NaHCO₃. Sproščanje AMX iz teh tablet je bilo v obeh medijih hitrejše kot iz tablet z laktozo. NaHCO₃ s tvorbo mehurčkov CO₂ razrahlja gel in učinkovina se hitreje sprošča iz ogrodja. Dodatek NaCl pri tej seriji praktično ne vpliva na sproščanje AMX.



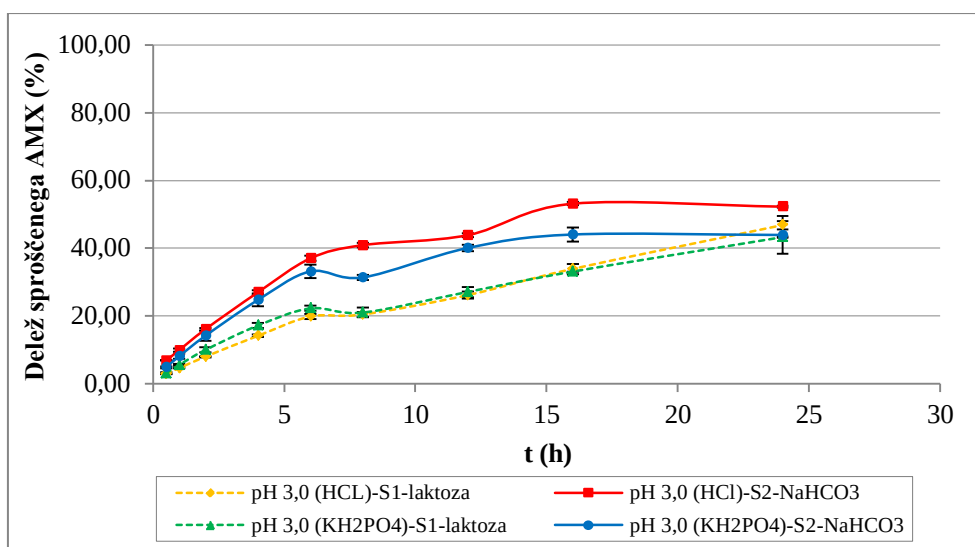
Slika 20: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in 2 v mediju 2 in 3. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 2 in 3 je podana v preglednic I.

Primerjali smo sproščanje AMX v mediju s pH 3,0 KH_2PO_4 (M4) in pH 3,0 $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaCl}$ (M5) in tako ugotavljali vpliv dodatka NaCl na sproščanje učinkovine. Iz slike 21 je razvidno, da enako kot v prejšnjem primeru, povišana ionska moč medija pospeši sproščanje AMX iz tablet z laktozo. Pri seriji tablet z NaHCO_3 pa dodatek NaCl ponovno ne povzroči signifikantnih razlik v sproščanju AMX. To nam potrjuje dejstvo, da je HPMC neionski polimer in ionska moč medija le minimalno vpliva na nabrekanje.



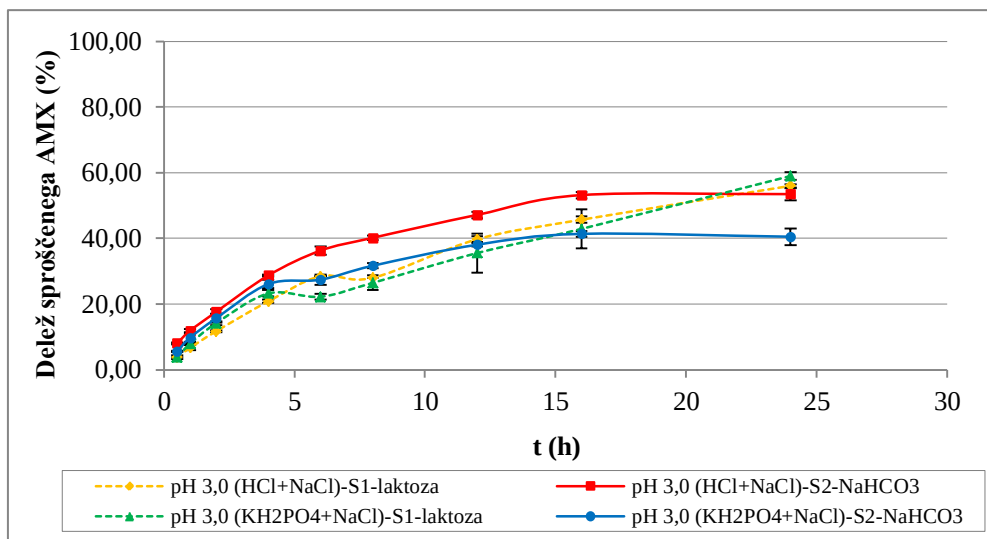
Slika 21: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in 2 v mediju 4 in 5. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 4 in 5 je podana v preglednici I.

Sproščanje tablet z laktozo in tablet z NaHCO_3 smo izvedli tudi v medijih z istima pH 3,0, vendar se medija razlikujeta po sestavi in ionski moči. Iz tablet z laktozo se je AMX v mediju HCl (M2) in KH_2PO_4 (M4) praktično enako sproščal, kar pomeni, da različna sestava medija in ionska moč ne vplivata na nabrekanje tablet serije 1. Sproščanje AMX je hitreje potekalo iz tablet z NaHCO_3 . Ta snov bolj razrahlja gelsko plast in učinkovina se lahko iz ogrodja sprošča hitreje (slika 22). Prav tako pa se zaradi produktov reakcije NaHCO_3 s kislino (Na^+ in CO_2) lokalno poveča ionska moč, ki najverjetneje tudi prispeva k hitrejšemu sproščanju učinkovine. Iz slike je razvidno, da se AMX nekoliko hitreje sprošča v mediju HCl kot v mediju KH_2PO_4 .



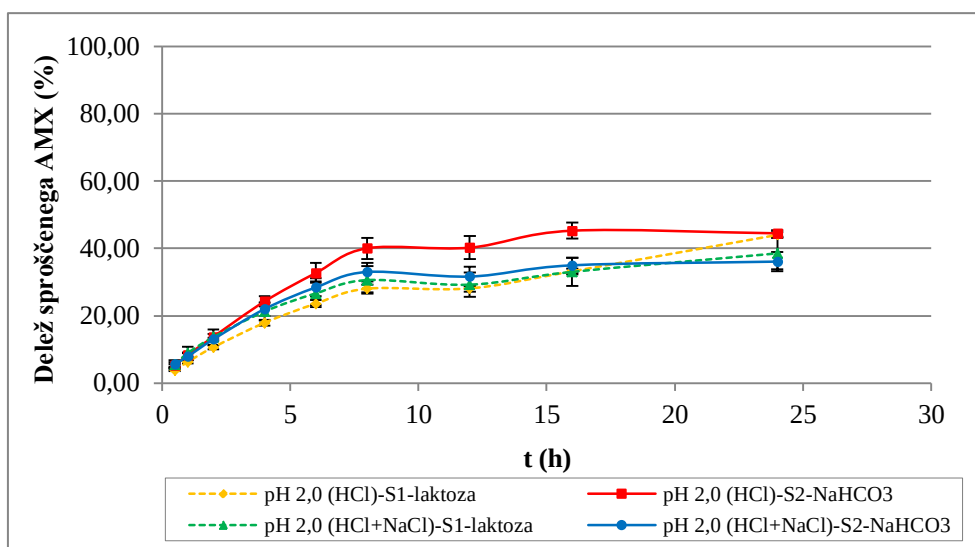
Slika 22: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in 2 v mediju 2 in 4. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 2 in 4 je podana v preglednici I.

Sproščanje AMX iz tablet smo primerjali tudi v medijih s pH 3,0 z višjo ionsko močjo HCl + NaCl (M3) in KH_2PO_4 + NaCl (M5) (slika 23). Ponovno smo ugotovili, da je sproščanje AMX iz tablet z laktozo v obeh medijih enako. Nato smo v teh medijih izvedli še sproščanje učinkovine iz tablet z NaHCO_3 serije 2. Sproščanje je v mediju 3 nekoliko hitrejše kot v mediju 5. V mediju 5 je sproščanje AMX iz tablet serije 2 primerljivo celo s hitrostjo sproščanja AMX tablet serije 1. V tem primeru bi lahko zaključili, da imata tako laktoza kot NaHCO_3 na sproščanje AMX pri povečani ionski moči skoraj enak vpliv.



Slika 23: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in 2 v mediju 3 in 5. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 3 in 5 je podana v preglednici I.

Primerjali smo sproščanje AMX v mediju s pH 2,0 HCl (M6) in v mediju s povečano ionsko močjo pH 2,0 HCl + NaCl (M7). Iz slike 24 je razvidno, da se v obeh medijih iz tablet z laktozo AMX sprošča enako hitro, kar potrjuje predhodno diskusijo, da povečanje ionske moči nima vpliva na sproščanje AMX iz tablet serije 1. Pri tabletah z NaHCO₃ pa je sproščanje učinkovine v mediju 6 nekoliko hitrejše, za kar je odgovoren NaHCO₃, ki s tvorbo mehurčkov CO₂ razrahlja gel in pospeši sproščanje. Prav tako je sproščanje serije 2 hitrejše v mediju z nižjo ionsko močjo (M6). Eden od razlogov je lahko v času splavanja tablet. V mediju 6 tablete splavajo v času 7,8 minut, v mediju s povišano ionsko močjo (M7) pa je ta čas bistveno krajši, 36 sekund. V slednjem to lahko prispeva k hitrejšemu nabrekanju, nastane debelejša gelska plast, ki upočasni sproščanje. Po drugi strani pa je lahko omočenost tablete, ki hitro splava, manjša, ker je ena plast stalno na površini.



Slika 24: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serije 1 in 2 v mediju 6 in 7. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 6 in 7 je podana v preglednici I.

Iz slik od 20 do 24 je razvidno, da se iz tablet serije 1 in serije 2 v 24-ih urah sprosti bistveno manj AMX (od 40 % do 60 %) kot v prečiščeni vodi (okrog 80 %, slika 19). Vse to potrjuje, da se AMX v kislem mediju razgrajuje, še posebej hitro v mediju s pH 2,0. To je razvidno tudi iz umeritvenih krivulj (slika 14). Poudariti je potrebno, da smo koncentracijo AMX spremljali prvih 8 ur sproti, v času 12, 16 in 24 ur pa šele naslednji dan in je bila zato razgradnja AMX še večja kot bi bila, če bi koncentracijo izmerili sproti. Zato vrednosti za te čase niso povsem realne.

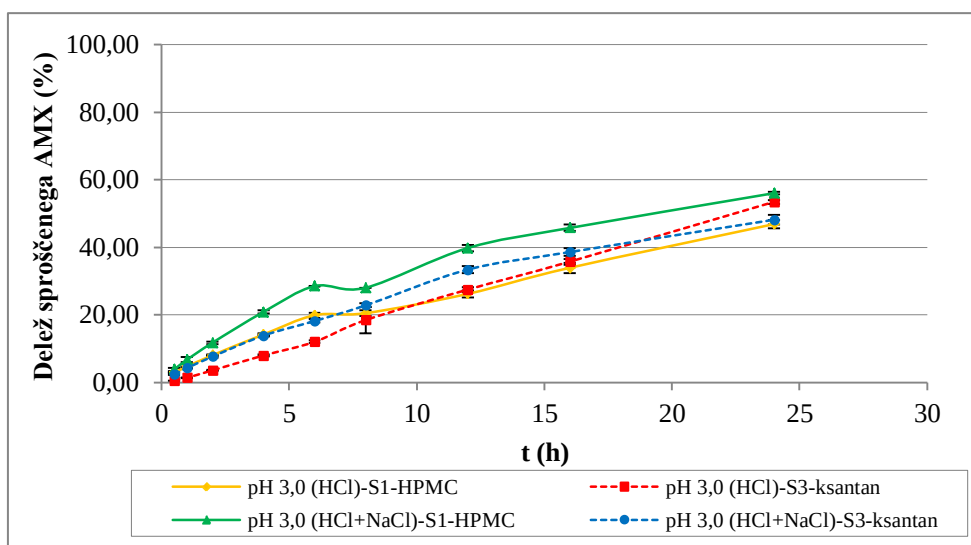
Sproščanje iz tablet z laktozo je nekoliko počasnejše kot iz tablet z NaHCO_3 . V slednjih se ob stiku z medijem tvorijo mehurčki CO_2 , ki razrahljajo gelsko plast, dostop medija do učinkovine je hitrejši in le-ta se zato hitreje sprošča. Delež sproščenega AMX enakomerno narašča do 14 oz. 16 ure, nato pa je dosežen plato. To pomeni, da se vzpostavi ravnotežje med količino učinkovine, ki se sprosti iz ogrodja in količino razpadle učinkovine v mediju. Prav tako smo ugotovili, da je dodatek NaHCO_3 nujen za plovne lastnosti tablet, hkrati pa je količina NaHCO_3 ustrezna, saj v tej količini še ne deluje razgrajevalno, tako da se ohranja integriteta ogrodja. Povečanje ionske moči medijev signifikantno ne vpliva na sproščanje AMX. HPMC je namreč neionski polimer, zato je vpliv ionske moči in pH-ja na HPMC minimalen oziroma zanemarljiv. Pri višji ionski moči lahko pride do manjšega nabrekanja ogrodja. Posledično nastane tanjša gelska plast in sproščanje je hitrejšo. Čeprav ionska moč in pH nimata vpliva na HPMC, pa vplivata na AMX.

7.3 PRIMERJAVA VPLIVA HPMC IN XAN NA SPROŠČANJE AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET Z LAKTOZO

Serijs 1 predstavlja tablete s podaljšanim sproščanjem AMX na osnovi HPMC, serijs 3 pa enake tablete na osnovi ksantana (XAN) (preglednica II). Izdelane tablete so ustrezale preskusu enakomernosti mase in tudi trdnost je bila ustrezna. Plovnih lastnosti tablete niso izkazale, saj v nobenem mediju niso splavale. Sproščanje AMX iz tablet serijs 1 in 3 smo izvedli v različnim medijih glede na ionsko moč in pH.

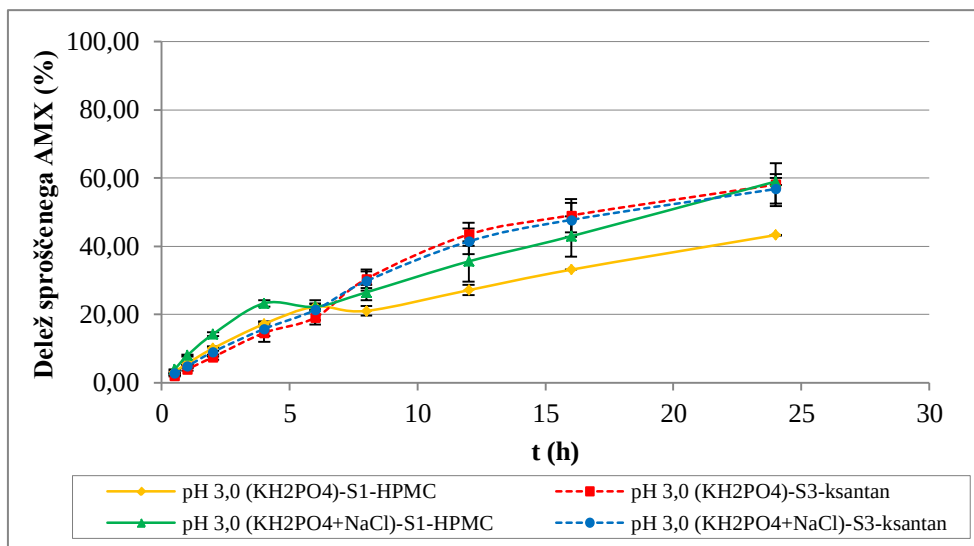
Rezultati sproščanja učinkovine iz tablet serijs 1 in 3 v mediju pH 3,0 HCl (M2) in HCl + NaCl (M3) so prikazani na sliki 25. Ugotovili smo, da se ne glede na ogrodni polimer v 24-ih urah sprost le okrog 50 % AMX, kar je skoraj 30 % manj kot se ga sprost v prečiščeni vodi. Pri tem moramo vedeti, da se AMX v kislem relativno hitro razgradi, vendar pa je ne glede na velikost razgradnje koncentracija v mediju prisotnega AMX še vedno veliko večja kot MIC₉₀ za *H. pylori*.

Sproščanje AMX iz tablet obeh serijs smo najprej izvedli v mediju pH 3,0 HCl. Ugotovili smo, da HPMC do 10 ure preskusa manj nabreka kot ksantan, kar se kaže v tanjši gelski plasti in posledično v hitrejšem sproščanju AMX. Nadalje pa je sproščanje relativno enako. Nato smo mediju povečali ionsko moč z dodatkom NaCl (M3). Pri obeh serijsah je sproščanje nekoliko hitrejše zaradi tvorbe tanjše gelske plasti. Ker je ksantan anionski polimer, bi pričakovali večji vpliv ionske moči na nabrekanje. Vendar pa je sproščanje iz tablet na osnovi ksantana počasnejše kot pri tabletah s HPMC. Najverjetnejši vzrok je v tem, da je stopnja razgradnje AMX v ogrodju na osnovi ksantana večja kot v primeru HPMC.



Slika 25: Primerjava sproščanja AMX iz tablet z laktozo serij 1 (HPMC) in iz tablet serij 3 (XAN) v mediju 2 in 3. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 2 in 3 je podana v preglednici I.

Sproščanje AMX iz tablet serije 1 in serije 3 smo primerjali tudi v mediju pH KH_2PO_4 (M4) in $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaCl}$ (M5) (slika 26). V 24-ih urah se je sprostil okrog 50 % vgrajenega AMX, kar je približno enako kot v mediju pH 3,0 HCl. Kot kaže je to posledica razgradnje učinkovine v kislem. Ugotovili smo, da je sproščanje AMX v M4 do 6 ure preskusa za oba tipa tablet enako, nato pa je sproščanje iz ksantanskega ogrodja hitrejše. Hkrati za sproščanje iz tablet HPMC pri 8-ih urah opazimo določen prevoj oziroma koncentracija AMX ne narašča zvezno naprej. Razlog je v tem, da smo HPLC meritve za učinkovino sproščeno po 8-ih urah izvedli naslednji dan, vmes je AMX razpadel, zato so vrednosti nižje, kot bi bile, če bi HPLC analizo izvedli takoj. Primerjava sproščanja po 8-ih urah tako ni dovolj zanesljiva. Pri povišani ionski moči (M5) je iz grafa razvidno, da na sproščanje AMX iz tablet s ksantanom ionska moč medija nima nobenega vpliva, kar je v nasprotju s pričakovanji, glede na to, da je ksantan anionski polimer. Sproščanje pa hitreje poteka iz HPMC tablet. Za rezultate po 8-ih urah pa so razlogi enaki kot prej.



Slika 26: Primerjava sproščanja AMX iz tablet z laktozo serij 1 (HPMC) in iz tablet serij 3 (XAN) v mediju 4 in 5. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 4 in 5 je podana v preglednici I.

Zaključimo lahko, da je sproščanje AMX iz serije tablet z laktozo in z različnimi ogrodnima polimeroma nekoliko podvrženo spremembam v mediju, razlike pa so v glavnem zelo majhne. To pomeni, da ionska moč in različni ioni, ki so prisotni v mediju, minimalno vplivajo na strukturo HPMC in ksantana in je zato profil sproščanja podoben. V obeh primerih se vpliv medija kaže v glavnem na stopnji razgradnje AMX v kislem, kar pomeni, da tako HPMC ogrodje kot ksantansko ogrodje ne zaščitata AMX med sproščanjem.

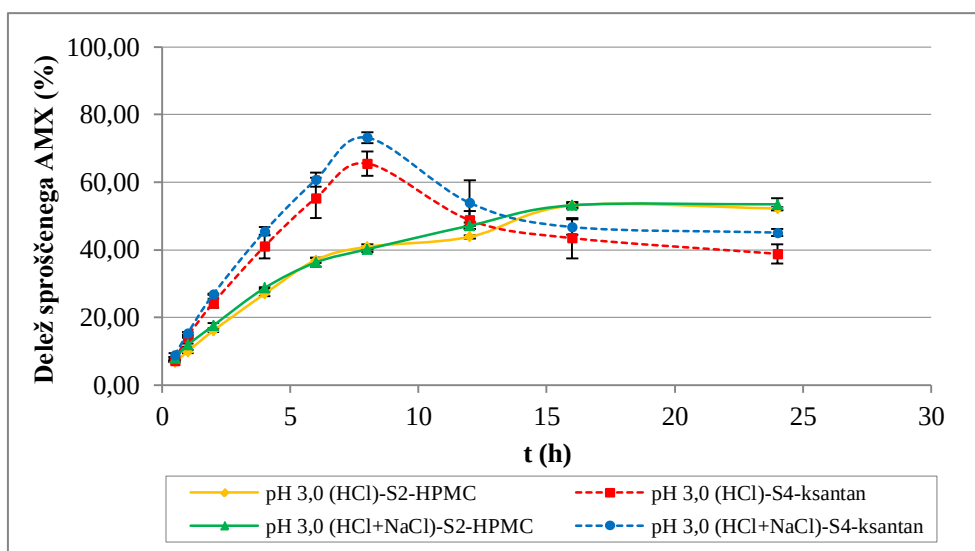
7.4 PRIMERJAVA VPLIVA HPMC IN XAN NA SPROŠČANJE AMOKSICILINA IZ OGRODNIH TABLET Z NaHCO_3

Serijs 2 predstavlja tablete s podaljšanim sproščanjem AMX na osnovi HPMC, serijs 4 pa predstavlja iste tablete na osnovi ksantana (XAN) (preglednica II). Izdelane tablete so ustrezale preskusu enakomernosti mase in tudi trdnost je bila ustrezna. Glavni namen dodatka NaHCO_3 namesto laktoze je bil izboljšanje plovnih lastnosti, kar nam je tudi uspelo. Vse tablete serije 2 in 4 so plavale na površju 24 ur preskusa.

Sproščanje smo izvedli v različnih medijih glede na ionsko moč in pH: pH 3,0 HCl (M2), pH 3,0 HCl + NaCl (M3), pH 3,0 KH_2PO_4 (M4) in pH 3,0 KH_2PO_4 + NaCl (M5) (natančna sestava medijev je podana v preglednici I)

Rezultati sproščanja učinkovine iz tablet serije 2 in 4 v mediju pH 3,0 HCl (M2) in HCl + NaCl (M3) so prikazani na sliki 27. Prvih 8 ur se AMX zelo hitro sprosti iz tablet s ksantanom, v nadaljevanju pa se kaže razgradnja AMX, zato koncentracija sproščenega AMX pade. Opazimo lahko, da se je v prvih 8-ih urah sprostilo okrog 70 % AMX, po 24-ih urah ga je v mediju le še 40 %. V 24-ih urah se je zagotovo sprostil ves AMX, saj so se tablete s ksantanom po koncu preskusa skoraj popolnoma razgradile.

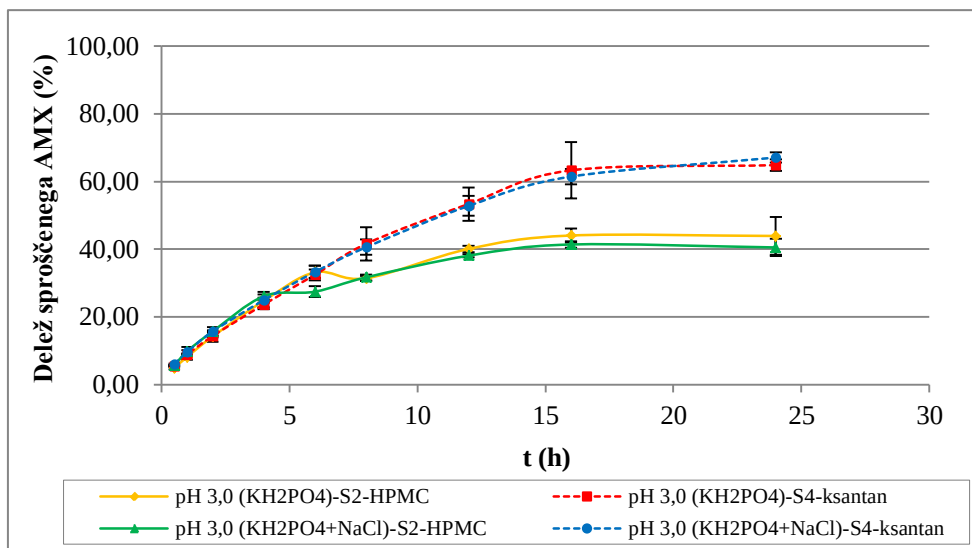
Iz tablet s HPMC se AMX sprošča počasneje. Polimerno ogrodje močneje nabreka in nastaja debela gelska plast, ki upočasni sproščanje in v katero se ujame CO_2 . Zato se učinkovina bolj konstantno sprošča in tudi ni vidnega padca koncentracije AMX po določenem času, kljub temu, da smo HPLC analizo izvajali po 24-ih urah. Tablete na osnovi HPMC so po 24-ih urah ostale čvrste in niso razpadle. Ostanek učinkovine je tako lahko ostal v suhem jedru HPMC tablete. Nato smo mediju dodali NaCl in s tem povečali njegovo ionsko moč. Iz slike je razvidno, da se ob povečanju ionske moči profila sproščanja AMX iz obeh serij praktično ne spreminita.



Slika 27: Primerjava sproščanja AMX iz tablet z NaHCO_3 serij 2 (HPMC) in iz tablet serij 4 (XAN) v mediju 2 in 3. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 2 in 3 je podana v preglednici I.

Primerjali smo tudi sproščanje AMX v mediju s pH 3,0 KH_2PO_4 (M4) in pH 3,0 $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaCl}$ (M5) (slika 28). Iz grafa je razvidno, da je sproščanje prvih 8 ur enako iz obeh serij tablet. Nato pa je hitrost sproščanja AMX iz tablet s ksantanom hitrejša, prav tako je delež sproščene učinkovine večji. Ugotovili smo, da dodatek NaCl ne vpliva na nabrekanje HPMC in ksantana in posledično ne na sproščanje. Za počasno sproščanje iz HPMC tablet je lahko kriva počasnejša erozija, hitrejši čas splavanja tablet ali pa večja zaščita učinkovine pred kislim okoljem. Lahko pa je delež sproščene učinkovine manjši tudi zaradi večjega razpada, čeprav je to glede na rezultate predstavljene na sliki 27 manj verjetno.

Iz slik 27 in 28 je razvidno, da ima sestava medija pri isti vrednosti pH bistven vpliv na sproščanje AMX iz tablet s ksantanom, manjši je vpliv na tablete s HPMC. V mediju pH 3,0 HCl (M2) je sproščanje pri seriji 4 prvih 8 ur hitro, nato pa opazimo razgradnjo AMX in padec koncentracije. Zanimivo pa je zelo upočasnjeno sproščanje AMX v mediju pH 3,0 KH_2PO_4 (M4). Eden od razlogov je lahko čas splavanja tablete na površje. V mediju s HCl tablete serije 4 splavajo dosti kasneje kot v mediju s KH_2PO_4 . Ko tablete splavajo, je ena stran tablete vedno manj omočena z medijem in je sproščanje lahko zato počasnejše. V primeru serije 2 ima sestava medija manjši vpliv na sproščanje.

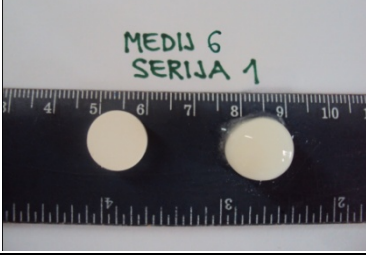
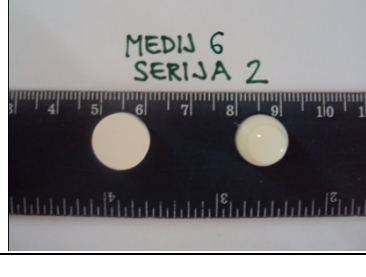


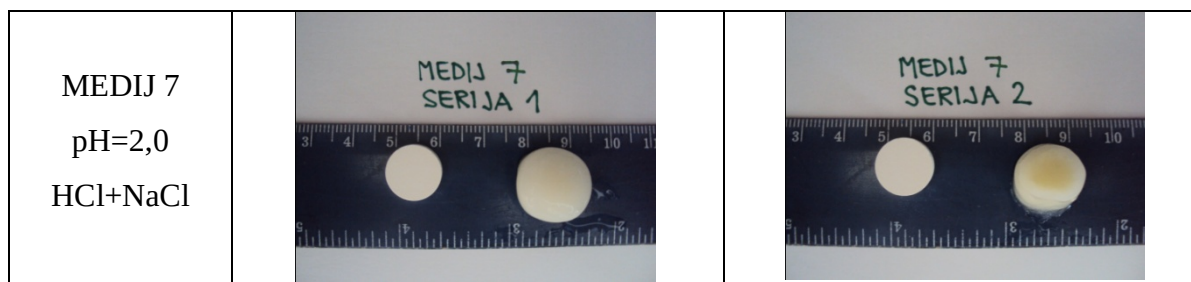
Slika 28: Primerjava sproščanja AMX iz tablet z NaHCO₃ serij 2 (HPMC) in iz tablet serij 4 (XAN) v mediju 4 in 5. Sestava tablet serije 1 in 2 je podana v preglednici II. Sestava medija 4 in 5 je podana v preglednici I.

Pri proučevanju vpliva polimera smo ugotovili, da se AMX iz tablet s HPMC bolj počasi sprošča kot iz tablet s ksantanom in posledično ni tako opaznega padca koncentracije učinkovine, kot je to pri sproščanju iz serije 4 v mediju 2 in 3. Tablete iz HPMC so manj občutljive na ionsko moč in sestavo medija, prav tako niso razpadle v nobenem mediju, ostale so čvrste, medtem ko so tablete s ksantanom v mediju pH 3,0 popolnoma razpadle.

7.5 PROUČEVANJE OBLIKE IN VELIKOSTI TABLET PO KONČANEM 24-URNEM SPROŠČANJU SERIJ 1 IN 2

Po končanem 24-urnem sproščanju AMX iz tablet z laktozo in tablet z NaHCO_3 smo vizualno ocenili obliko in velikost tablet oziroma preostalega tabletnega ogrodja (slika 29). Med preskusi plavanja in sproščanja ZU smo ugotovili, da tablete serije 1 in 2 na osnovi HPMC močno nabrekajo. Ta lastnost je zelo pomembna, saj je to ena od možnosti, kako zadržati FO v želodcu. Če tablete nabreknejo do tolikšne velikosti, da so večje od pilorične odprtine, lahko ostanejo v želodcu dlje časa. HPMC kot ogrodni polimer omogoča, da tablete po 24-urnem sproščanju ohranijo čvrsto ogrodje, nabreklo in okroglo obliko. Na tak način lahko dosežemo kontrolirano in podaljšano sproščanje. Lahko rečemo, da sestava, pH in ionska moč medija ne vplivajo značilno na nabrekanje, saj so razlike v velikosti in obliki tabletnega ogrodja po 24-urnem sproščanju minimalne. Izrazitejše povečanje volumna serije 2 smo opazili v mediju pH 3,0 KH_2PO_4 + NaCl (M5), medtem ko je nekoliko večja erozija ogrodja opažena v mediju pH 2,0 HCl (M6). Tablete so se tekom preskusa rahlo rumeno obarvale. Vzrok naj bi bili razpadni produkti AMX, ki medij obarvajo rahlo rumeno.

	SERIJA 1	SERIJA 2
MEDIJ 1 Prečiščena voda		
MEDIJ 2 pH=3,0 HCl		
MEDIJ 3 pH=3,0 HCl+NaCl		
MEDIJ 4 pH=3,0 KH ₂ PO ₄		
MEDIJ 5 pH=3,0 KH ₂ PO ₄ +NaCl		
MEDIJ 6 pH=2,0 HCl		



Slika 29: Oblika in velikost tablet z AMX serije 1 in 2 v različnih medijih. Na posamezni sliki leva tableta predstavlja suho tableto, desna pa tableto po končanem 24-urnem sproščanju na napravi 2 po USP.

V prvem delu diplomske naloge smo ugotovili, da je HPMC polimer, ki omogoča zelo hitro splavanje tablet na površje v primerjavi s tabletami iz ksantana. To je zaželeno, saj je plovnost tista, ki omogoči zadrževanje FO v želodcu. Tablete so 24 ur preskusa plavale in ob koncu obdržale čvrsto ogrodje. AMX se v vseh medijih počasneje sprošča kot pri ksantanu, zato tudi iz grafov ni razvidih velikih padcev v koncentraciji učinkovine, ki nakazuje razgradnjo AMX v kislem. Edini problem je manjša količina sproščenega AMX v vseh preskušanih medijih po koncu 24-urnega sproščanja v primerjavi s sproščeno količino v prečiščeni vodi. Vendar pa je koncentracija AMX še vedno nad MIC₉₀ za *H. pylori*. V drugem delu diplomske naloge smo se zato lotili tega problema. Kako bi s tehnološkega vidika z vgradnjo snovi, ki bi ustvarile ustrezno mikrookolje, zmanjšali razgradnjo AMX v sami tableti in omogočili, da bi se sprostilo več učinkovine oziroma bi bila njena razgradnja manjša.

7.6 VPLIV DODATKA CITRATNEGA PUFRA IN SUKCINSKE KISLINE NA LASTNOSTI TABLET IZ HPMC

AMX najhitreje razpade v mediju pH 2,0 HCl (M6) in pH 2,0 HCl + NaCl (M7), zato smo nadaljnje preskuse izvedli v teh medijih. Ko pH medija signifikantno odstopa od izoelektrične točke učinkovine (pH 4,8), pride do hidrolitične razgradnje učinkovine. Zato smo z dodatkom citratnega pufra (Na-citrat/citronska kislina) in sukcinske kisline želeli ustvariti mikrookolje v tableti, v katerem bi bil AMX stabilen in bi predstavljal zalogo AMX. Ko kisel medij prehaja v tableto, polimer počasi nabreka. Istočasno se raztapljata učinkovina in citratni pufer/sukcinska kislina. Na tak način se okrog učinkovine ustvari mikrookolje v takem pH območju, ki zagotavlja njeno stabilnost.

Da bi ugotovili pravilnost pristopa zagotavljanja mikrokolja na večjo stabilnost AMX, smo preskuse najprej izvedli v 50 ml prečiščene vode in mediju 6 (0,01 M HCl). Praškasti $\text{AMX} \times 3\text{H}_2\text{O}$ smo raztopili v prečiščeni vodi in izmerili pH okrog 4,5 ter v mediju 6 in izmerili pH okrog 2,0. Nato smo v različnih časovnih presledkih (10 min, 18 h in 21 h) na HPLC sistemu analizirali raztopino AMX. Ugotovili smo, da se v prečiščeni vodi količina AMX ne spreminja, medtem ko v M6 pada (preglednica XXVII). To pomeni, da učinkovina v kislem razpada.

Nato smo v oba medija ($V=50$ ml) poleg $\text{AMX} \times 3\text{H}_2\text{O}$ dodali še praškasti NaHCO_3 v enakem razmerju kot je prisoten v vodi ter citronsko kislino in Na-citrat (preglednica II) (ostale sestavine tablete bistveno ne vplivajo na pH, zato jih nismo dodali). Dodali smo toliko citratnega pufra, da je bil pH medija 6 v območju 4,1 – blizu izoelektrične točke AMX. S HPLC analizo smo dokazali, da se v tako stabiliziranem mediju AMX ne razgrajuje, saj je bil izmerjen PPK raztopine AMX ves čas konstanten in primerljiv s PPK v prečiščeni vodi. S tem smo dokazali, da z vzdrževanjem pH okrog 4,0 lahko dosežemo stabilnost AMX (preglednica XXVIII). Enako smo naredili s sukcinsko kislino.

Iz raztopine smo nato prešli na same tablete. Praškaste substance smo stisnili v tablete in preučevali vpliv mikrokolja na plovnost tablet in na sproščanje AMX (preglednica od XXIII do XXVI). Ob koncu smo vrednotili še pH gelske plasti hidratiranih tablet, pri čemer smo želeli dokazati, da smo uspeli zagotoviti mikrookolje z želenim pH v območju, ki zagotavlja stabilnost AMX. Pri tem je potrebno poudariti, da pogoji v tableti niso povsem enaki kot v raztopini. V tableti se tekom 24-urnega preskusa snovi raztapljajo

z različno hitrostjo. Zato lahko pričakujemo določena odstopanja od predpostavk dobljenih na osnovi raztopin.

Preglednica XXVII: Izmerjeni pH in HPLC analiza raztopine AMX v prečiščeni vodi in mediju 6.

<i>AMX×3H₂O</i>					
Čas merjenja		PREČIŠČENA VODA		MEDIJ 6 (pH 2,0 HCl)	
		1.paralelka	2.paralelka	1.paralelka	2.paralelka
10 min	pH PPK	4,227	4,440	2,523	2,551
		319774	321659	329471	331782
18 h	pH PPK	4,676	4,744	2,554	2,549
		323422	317318	235376	242092
21 h	pH PPK	4,758	4,604	2,575	2,572
		318168	324728	234444	231888

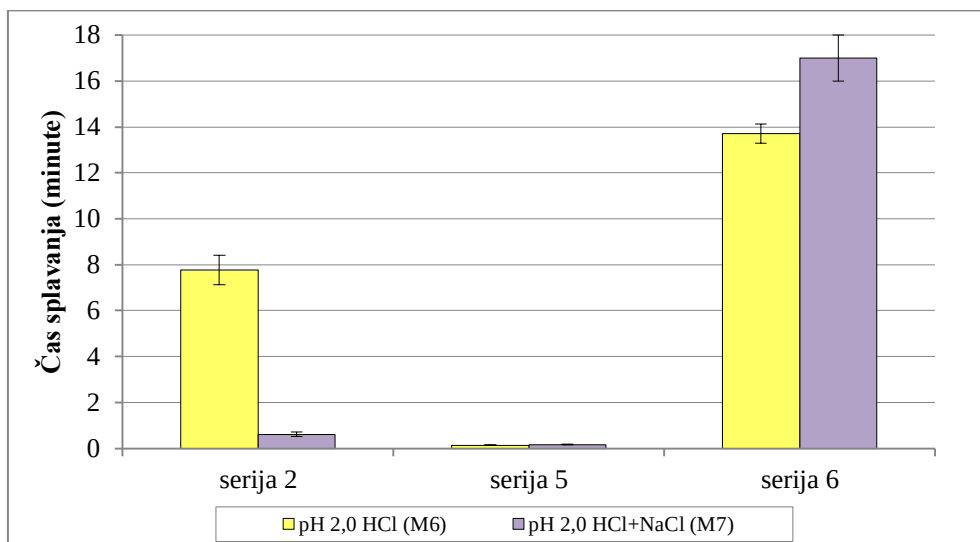
Preglednica XXVIII: Izmerjeni pH in HPLC analiza raztopine AMX v prečiščeni vodi in mediju 6, v obeh ob dodatku NaHCO₃, citronske kisline ter Na-citrata.

<i>SERIJA 5 (brez MCC, Mg-stearata in HPMC)</i>					
Čas merjenja		PREČIŠČENA VODA		MEDIJ 6 (pH 2,0)	
		1.paralelka	2.paralelka	1.paralelka	2.paralelka
10 min	pH PPK	5,395	5,448	4,129	4,117
		320620	329378	327830	331620
18 h	pH PPK	5,496	5,498	4,122	4,093
		336999	324405	326495	321877
21 h	pH PPK	5,584	5,584	4,139	4,117
		324376	328181	309875	312437

7.6.1 Proučevanje vpliva citratnega pufru in sukcinjske kisline na plovne lastnosti tablet

Tablete serije 2 smo spremenili tako, da smo vanje dodali citratni pufer (serija 5, Preglednica II) in sukcinjsko kislino (serija 6, Preglednica II). Izdelane tablete so ustrezale preskusu enakomernosti mase, prav tako je bila ustrezna tudi trdnost.

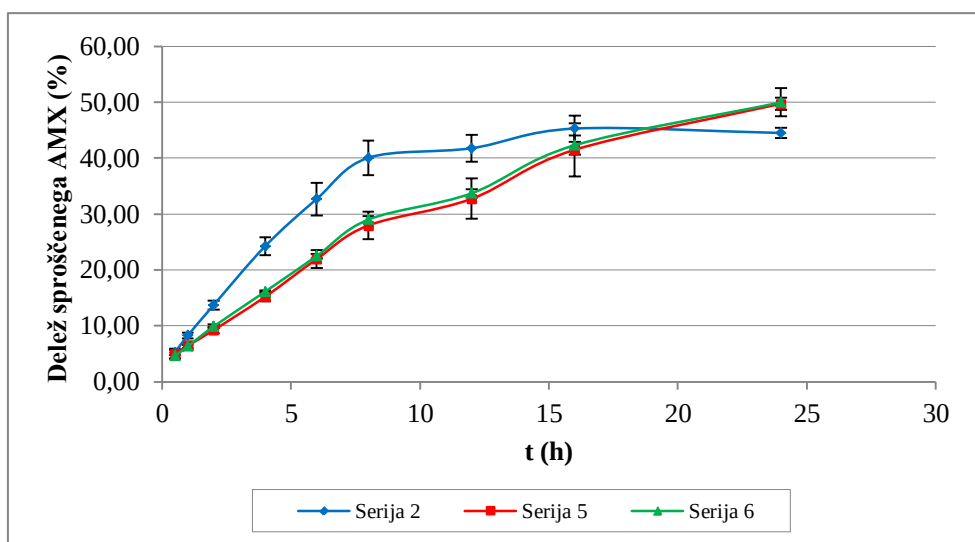
Tabletam smo določali čas, ki je potreben, da splavajo na površje medija pH 2,0 HCl (M6) in pH 2,0 HCl + NaCl (M7) (čas splavanja) pri konstantni hitrosti vrtenja mešal rpm=50 (slika 28). Tablete serije 2 so v mediju pH 2,0 HCl splavale v 7,8 min. Če v tableto vgradimo citratni pufer (serija 5), so tablete splavale bistveno hitreje, po 8 sekundah. Razlog je citronska kislina, ki povzroči še hitrejšo razgradnjo NaHCO_3 in s tem tvorbo mehurčkov CO_2 . Pri tabletah s sukcinjsko kislino (serija 6) pa se čas splavanja nekoliko podaljša na 14,4 min. Vzrok je najverjetneje v slabši topnosti sukcinjske kisline. Plovnost v mediju M7 (povečana ionska moč) se je tabletam serije 2 bistveno izboljšala na 36,3 sekunde. Povečanje ionske moči na čas splavanja tablet serije 5 ne vpliva (9,3 sekunde), medtem ko se čas splavanja pri seriji 6 še nekoliko poveča na 17 min.



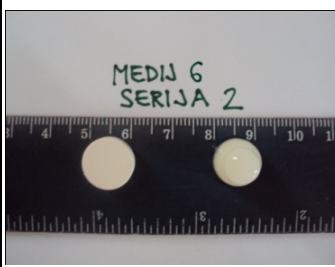
Slika 30: Primerjava časa splavanja tablet serije 2, 5 in 6 v mediju 6 in 7 pri rpm=50. Sestava tablet serije 2, 5 in 6 je podana v preglednici II. Sestava medijev 6 in 7 je podana v preglednici I.

7.6.2 Proučevanje vpliva citratnega pufra in sukcinjske kisline na sproščanje amoksisicilina

Sproščanje AMX iz tablet serij 2, 5 in 6 (sestava je v preglednici II) smo izvajali v mediju pH 2,0 HCl. Iz slike 31 je razvidno, da se AMX v prvih 10-ih urah iz tablet z vgrajenim citratnim pufrom (serija 5) in sukcinjsko kislino (serija 6) sprošča počasneje. Ni pa vidnih različnih vplivov citratnega pufra in sukcinjske kisline na sproščanje. Ugotovili smo, da delež sproščenega AMX bolj konstantno narašča pri serijah 5 in 6 v primerjavi s serijo 2, kjer se AMX v začetku hitreje sprošča, potem pa po 8-ih urah dosežemo plato. Z vgrajenimi snovmi, ki ustvarjajo ustrezno mikrookolje, smo dosegli boljši profil sproščanja AMX. Po-24 urnem sproščanju se iz tablet serije 2 sprosti okrog 44 % AMX, iz tablet serij 5 in 6 pa okrog 50 %. Poleg tega so tablete serije 5 in 6 po 24-ih urah še vedno ostale precej čvrste (slika 32), zato smo posumili, da je AMX še vedno v ogrodju. Tablete serije 2 so sicer ohranile obliko, vendar so bile povsem prepojene z medijem. Zato smo po sproščanju določili ostanek učinkovine v tabletah serije 5 in 6. Iz medija za sproščanje (M6) smo po končanem 24-urnem preskusu kvantitativno prenesli nabreklo tableto v bučko, v kateri je bilo 500 ml prečiščene vode. Bučko smo postavili v ultrazvočno kadičko. Ko je tableta popolnoma razpadla, smo na HPLC sistemu analizirali raztopino AMX in tako določili količino v ogrodju preostalega AMX. Ugotovili smo, da je v notranjem ogrodju obeh serij tablet ostalo le okrog 5 % celotne mase učinkovine. Razgradnjo AMX smo torej zmanjšali za okrog 11 %.



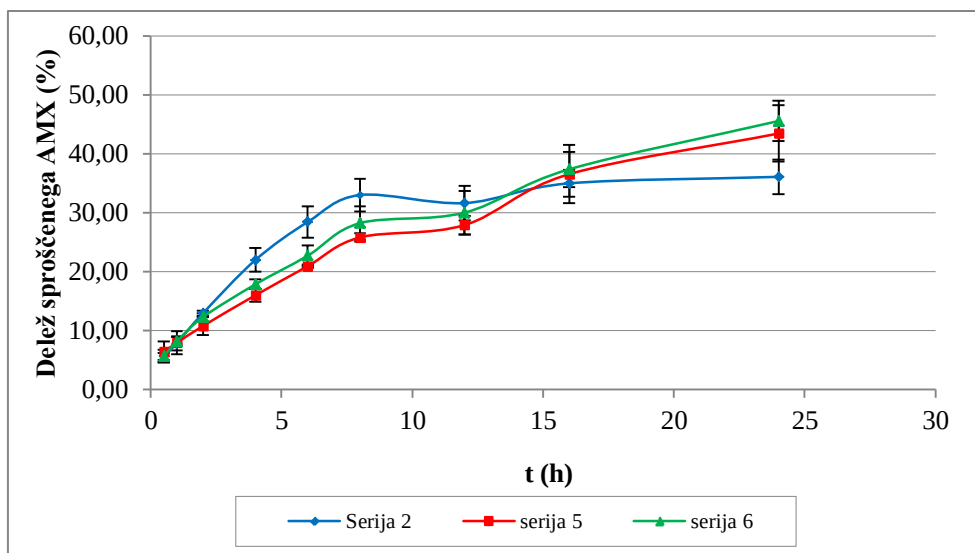
Slika 31: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serij 2, serij 5 (citratni pufer) in serij 6 (sukcinska kislina) v mediju 6. Sestava tablet serije 2, 5 in 6 je podana v preglednici II. Sestava medija 6 je podana v preglednici I.

	SERIJA 2	SERIJA 5	SERIJA 6
MEDIJ 6 pH=2,0 HCl			

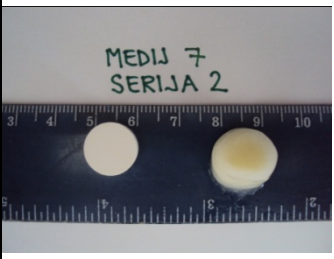
Slika 32: Oblika in velikost tablet z AMX serije 2, 5 in 6 v mediju 6 po končanem 24-urnem sproščanju na napravi 2 po USP.

Sproščanje AMX iz serij 2, 5 in 6 (sestava je v preglednici II) smo spremljali tudi v mediju s povišano ionsko močjo pH 2,0 HCl + NaCl (slika 33). Ugotovili smo, da povečanje ionske moči bistveno ne vpliva na sproščanje AMX iz tablet serij 2, 5 in 6. Profili sproščanja so v mediju 7 podobni kot v mediju 6. To potrjuje dejstvo, da je HPMC neionski polimer in je nabrekanje relativno neodvisno od ionske moči. Tudi v mediju 7 je sproščanje učinkovine iz tablet serij 5 in 6 počasnejše kot iz tablet serije 2. Se pa AMX sprošča iz tablet s sukcinso kislino nekoliko hitreje kot iz tablet s citratnim pufrom. Po končanem 24-urnem preskusu je delež sproščenega AMX iz serije 2 okrog 36 %, iz serije 5 okrog 43 % in iz serije 6 okrog 46 %. Tudi v tem mediju so tablete serije 5 in 6 ohranile precej čvrsto ogrodje (slika 34), zato smo določili ostanek AMX v tabletah na enak način

kot v mediju 6. Ugotovili smo, da je v notranjem ogrodju tablet serije 5 ostalo okrog 7 % celotne mase učinkovine, v ogrodju tablet serije 6 pa okrog 8 %. Razgradnjo AMX smo torej pri seriji 5 zmanjšali za okrog 14 %, pri seriji 6 pa za okrog 18 %.



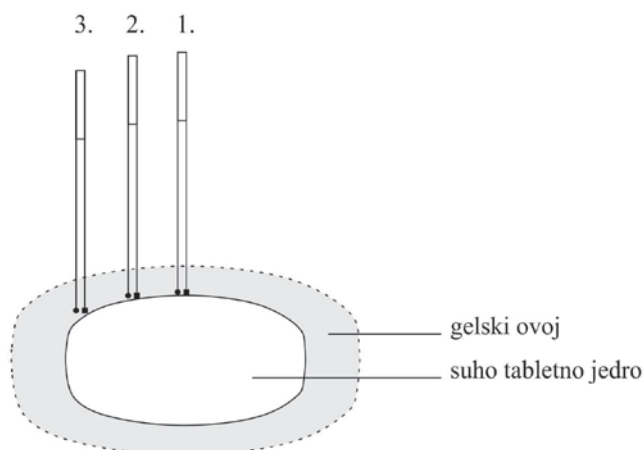
Slika 33: Primerjava sproščanja AMX iz tablet serij 2, serij 5 (citratni pufer) in serij 6 (sukcinska kislina) v mediju 7. Sestava tablet serije 2, 5 in 6 je podana v preglednici II. Sestava medija 7 je podana v preglednici I.

	SERIJA 2	SERIJA 5	SERIJA 6
MEDIJ 7 pH=2,0 HCl+NaCl			

Slika 34: Oblika in velikost tablet z AMX serije 2, 5 in 6 v mediju 7 po končanem 24-urnem sproščanju na napravi 2 po USP

7.7 VREDNOTENJE pH-ja V GELSKEM OVOJU HIDRATIRANIH TABLET

Z merjenjem pH v gelskem ovoju hidratiranih tablet smo želeli dokazati, da z vgrajenim citratnim pufrom/sukcinsko kislino lahko vzdržujemo pH okrog 4,0 - 5,0, ki zagotavlja stabilnost AMX (slika 35).



Slika 35: Shematski prikaz pozicij merjenja pH gelske plasti hidratiranih tablet (pozicija 1-sredina tablete, pozicija 3-rob tablete).

Iz preglednice XXIX je razvidno, da je pri seriji 5 in 6 pH gelske plasti prvih 6 ur preskusa konstanten, v območju pH 4,6 - 5,2. Tako smo dosegli minimalno odstopanje od izoelektrične točke AMX (pH 4,8), pri kateri je AMX najbolj stabilen. Pri seriji 2 je pH gelske plasti v območju bazičnega zaradi NaHCO_3 in zaradi večjega odstopanja od izoelektrične točke posledično pride do večje razgradnje AMX že v gelskem ovoju. Po koncu 24-urnega sproščanja pa je bila gelska plast pri vseh tabletah že močno prepojena z medijem, zato tudi pH blizu pH medija. S serijo 5 in 6 smo znotraj tablete zagotovili primernejši pH in tako nekoliko zmanjšali razgradnjo AMX. Na AMX, ki pa se sprosti iz tabletnega ogrodja v medij in tam razpada, pa s tehnološkega vidika več ne moremo vplivati.

Preglednica XXIX: Izmerjeni pH gelske plasti hidratiranih tablet serij 2, 5 in 6 v mediju pH 2,0 HCl.

	SERIJA 2	SERIJA 5	SERIJA 6
Čas merjenja	pH (merjen od sredine proti robu tablete)		
1h	7,66	5,34	5,01
	7,62	5,12	5,02
	7,87	5,04	5,04
2h	7,05	5,25	4,82
	7,03	5,24	4,75
	7,17	5,11	4,67
4h	7,02	5,08	4,81
	7,05	4,96	4,92
	7,38	5,48	4,61
6h	7,38	5,16	4,78
	7,30	5,27	4,82
	7,66	4,92	4,70
24h	2,66	3,02	2,96
	2,71	2,66	2,53
	2,50	2,69	2,64

8 SKLEP

Ugotovili smo, da je najpomembnejši dejavnik za doseganje hitre in stabilne plovnosti tablet NaHCO_3 , saj tablete, ki so vsebovale laktozo, niso splavale. Večja kislost medija povzroči hitrejši razpad NaHCO_3 in hitrejšo nastajanje mehurčkov CO_2 . Pri pH 2,0 HCl so tablete na osnovi HPMC splavale hitreje kot v mediju pH 3,0 HCl in počasneje kot v mediju pH 3,0 KH_2PO_4 , kar pomeni, da ima sestava medija prav tako velik vpliv na čas splavanja. Dodatek NaCl ima na plovnost različen vpliv.

Ugotovili smo tudi, da tablete na osnovi HPMC bistveno hitreje splavajo od tablet na osnovi ksantana v vseh preskušanih medijih. Ionska moč minimalno podaljša čas splavanja tablet s HPMC, nekoliko bolj vpliva na čas splavanja tablet s ksantanom.

Na podlagi proučevanja sproščanja AMX iz tablet z laktozo in NaHCO_3 lahko zaključimo, da je sproščanje iz tablet z laktozo nekoliko počasnejše kot iz tablet z NaHCO_3 . V slednjih se ob stiku z medijem tvorijo mehurčki CO_2 , ki razrahljajo gelsko plast in zato se učinkovina hitreje sprošča. Ugotovili smo, da se v 24-ih urah v vseh preskušanih medijih sprostí bistveno manj AMX kot v prečiščeni vodi. Vse to potrjuje dejstvo, da se AMX v kislem mediju relativno hitro razgradi, vendar je koncentracija v mediju prisotnega AMX kljub temu še vedno veliko večja kot MIC_{90} za *H. pylori*.

Pri primerjavi vpliva HPMC in ksantana na sproščanje AMX iz ogrodnih tablet z laktozo lahko zaključimo, da je sproščanje AMX iz obeh serij tablet z različnima ogrodnima polimeroma relativno malo podvrženo spremembam v mediju. V obeh primerih se vpliv medija kaže v glavnem pri razpadu AMX v kislem, kar pomeni, da HPMC in ksantan ne zaščitita AMX med sproščanjem.

Pri primerjavi vpliva HPMC in ksantana na sproščanje AMX iz ogrodnih tablet z NaHCO_3 smo ugotovili, da se AMX iz tablet s HPMC bolj počasi sprošča. Tablete iz HPMC so manj občutljive na ionsko moč in sestavo medija, prav tako niso razpadle v nobenem mediju, ostale so čvrste, medtem ko so tablete s ksantanom v mediju pH 3,0 popolnoma razpadle.

V drugem delu diplomske naloge smo z dodatkom citratnega pufra (Na-citrat/citronska kislina) in sukscinske kisline ustvarili mikrookolje v tableti, v katerem je AMX stabilen, kar smo dokazali z merjenjem pH-ja v gelskem ovoju hidratiranih tablet. Na podlagi proučevanja plovnih lastnosti tablet lahko zaključimo, da se z vgrajenim

citratnim pufrom čas splavanja bistveno skrajša. Razlog je citronska kislina, ki povzroči še hitrejšo razgradnjo NaHCO_3 . Pri tabletah s sukcijsko kislino pa se čas splavanja nekoliko podaljša. Prav tako smo ugotovili, da z vgrajenimi snovmi, ki ustvarjajo ustrezno mikrookolje, lahko dosežemo boljši profil sproščanja AMX, nekoliko lahko zmanjšamo tudi razgradnjo učinkovine v gelskem ovoju hidratiranih tablet.

Zaključimo lahko, da so plavajoče tablete z AMX na osnovi HPMC primerne za podaljšan čas dostave antibiotika do mesta infekcije v želodcu. Z ustvarjanjem mikrookolja, kjer je AMX stabilen, pa lahko tablete še dodatno optimiziramo, posebej z vidika plovnosti in zmanjšane razgradnje učinkovine že v gelskem ovoju.

9 LITERATURA

1. Kocijančič A, Mrevlje F: Interna medicina, DZS, Ljubljana 1998; 355-379
2. Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK, Baboota S: Floating Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutical Science and Technology* 2005; 6: 372-390
3. Singh BN, Kim KH: Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled release* 2000; 63: 235-259
4. Baumgartner S: Vpliv gibanja prebavnega trakta na potovanje farmacevtskih oblik in absorpcijo učinkovin. *Farmacevtski vestnik* 2003; 54: 573-581
5. Chen J, Blevins WE, Park H, Park K: Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. *Journal of Controlled Release* 2000; 64: 39-41
6. Kavitha K, Sudhir KY, Tamizh MT: The Need of Floating Drug Delivery Systems: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science* 2010; 396-405
7. Bardonet PL, Faivre V, Pugh WJ, Pugh JC, Piffaretti JC, Falson F: Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release* 2006; 111: 1-18
8. Sungthongjeen S, Srimornsak P, Puttipipatkachorn: Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69: 255-263
9. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R: Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6: 501-508
10. Yang L, Eshraghi J, Fassihi R: A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: *in vitro* evaluation. *Journal of Controlled Release* 1999; 57: 215-222
11. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM: Floating dosage forms: an *in vivo* study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release* 1998; 55: 3-12
12. Greenwood D, Slack R, Peutherer J, Barer M: *Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control*, Churchill Livingstone Elsevier 2007; 304-308

13. Osredkar J: Dihalni test s sečnino – njegovo mesto v diagnostiki. Zdravniški vestnik 2004; 73: 13-17
14. Rajinikanth PS, Balasubramaniam J, Mishra B: Development and evaluation of novel floating in situ gelling system of amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori*. International Journal of Pharmaceutics 2007; 335: 114-122
15. Rajinikanth PS, Mishra B: Floating in situ gelling system for stomach site-specific delivery of clarithromycin to eradicate *H. pylori*. Journal of Controlled Release 2008; 125: 33-41
16. <http://www.healthmedicalarticles.com/treat-helicobacter-pylori/> (15.01.2011)
17. Gerrits MM, van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG: *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. The Lancet Infectious Diseases 2006; 6: 699-709
18. Majumdar D, Bebb J, Atherton J: *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. Medicine 2007; 35: 204-209
19. Selgrad M, Malfertheiner P: New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. Current Opinion in Pharmacology 2008; 8: 1-5
20. Hoffman A, Danenberg HD, Katzhendler I, Shuval R, Gilhar D, Friedman M: Pharmacodynamic and pharmacokinetic rationales for the development of an oral controlled-release amoxicillin dosage form. Journal of Controlled Release 1998; 54: 29-37
21. Tadakazu T, Yoshiharu M: Preparation of amoxicillin intragastric buoyant sustained-release tablets and the dissolution characteristics. Journal of Controlled Release 2006; 110: 581-586
22. European Pharmacopeia, 5th Ed. Strassbourg, Council of Europe 2007; 990-994
23. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Slika:Amoxicillin2.svg> (15.01.2011)
24. Martindale 35th Ed. Pharmaceutical Press 2007; 179-181
25. The Merck Index, 13th Ed. Merck Publishing, ZDA 2001; 96
26. De Baere S, De Backer P: Quantitative determination of amoxicillin in animal feed using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. Analytica Chimica Acta 2007; 586: 319-325
27. Perez-Lozano P, Garcia-Montoya E, Orriols A, Minarro M, Tico JR, Sune-Negre JM: Stability evaluation of amoxicillin in a solid premix veterinary formulation by

- monitoring the degradation products through a new HPLC analytical method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 42: 192-199
28. Douša M, Hosmanova R: Rapid determination of amoxicillin in premixes by HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2005; 37: 373-377
29. Reyns T, Cherlet M, De Baere S, De Backer P, Croubels S: Rapid method for the quantification of amoxicillin and its major metabolites in pig tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with emphasis on stability issues. *Journal of Chromatography* 2008; 861: 108-116
30. Kerč J, Opara J: A new amoxicillin/clavulanate therapeutic system: Preparation, in vitro and pharmacokinetic evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 2007; 335: 106-113
31. Legen I, Kračun M, Salobir M, Kerč J: The evaluation of some pharmaceutically acceptable excipients as permeation enhancers for amoxicillin. *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 308: 84-89
32. www.zdravila.net (22.01.2011)
33. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC: The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 39: 5-12
34. Nagele E, Moritz R: Structure Elucidation of Degradation Products of the Antibiotic Amoxicillin with Ion Trap MS and Accurate Mass Determination by ESI TOF. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 2005; 16: 1670-1676
35. Williams DA, Lemke TL: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th Ed., 2002; 831-842
36. Burdock GA: Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45: 2341-2351
37. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ: Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th Ed. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press 2003; 108-111, 123-124, 297-300, 552-555, 691-693
38. <http://www.lookchem.com/Hydroxypropyl-methyl-cellulose/> (16.04.2011)
39. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A, Kristl J: Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using ¹H NMR

- and MRI methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005; 59: 299-306
40. Pavli M: Načrtovanje, izdelava in vrednotenje ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem na osnovi naravnih polimerov. Doktorska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010
41. Kozjek M: Proučevanje sproščanja vodotopne učinkovine iz hidrofilnih in lipofilnih ogrodnih tablet. Diplomska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007
42. Baugartner S, Kristl J, Vrečer F, Vodopivec P, Zorko B: Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 195: 125-135
43. Peklar N: Primerjava sproščanja amoksicilina in pentoksifilina iz plavajočih tablet in vrednotenje vpliva sestave ogrodja. Diplomska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010
44. The United States Pharmacopoeia, 28th Ed. United States Pharmacopeial Convention, Inc., ZDA 2005; 143-148
45. Krajnc U: Načrtovanje, izdelava in vrednotenje plavajočih tablet na osnovi ksantana. Diplomska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007