

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEŠ PRŠINA

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta za *farmacijo*



ALEŠ PRŠINA

**IZDELAVA TABLET S STISKANJEM HIDROKSIPROPILCELULOZNE
OBLOGE ZA DOSEGO DVOPULZNEGA SPROŠČANJA ZDRAVILNE
UČINKOVINE**

**FORMULATION OF TABLETS BY COMPRESSING HYDROXYPROPYL
CELLULOSE TO ACHIEVE BIMODAL RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT**

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Odon Planinška, mag. farm.

Zahvaljujem se mentorju, izr. prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi diplomske naloge. Prav tako se zahvaljujem vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi pomagali in omogočili izvajanje eksperimentalnega dela diplome.

Svojemu dobremu prijatelju Jeffreyu Huangu sem še posebej hvaležen za pomoč pri iskanju gradiva, ki sem ga potreboval za uspešno izvedbo diplome.

Posebna zahvala gre tudi družini, dekletu, Mehmetu Aracu in vsem mojim prijateljem za podporo tekom študija in med izvajanjem diplomskega dela.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Odon Planinška, mag. farm.

Aleš Pršina

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Vojko Kmetec, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.

VSEBINA

KAZALO SLIK	IV
POVZETEK.....	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1 UVOD	1
1.1 Trdne disperzije	1
1.1.1 Magnezijev aluminometasilikat (Neusilin US2®)	2
1.2 KRONOTERAPEVTSKI SISTEMI.....	3
1.2.1 Idealni kronoterapevtski sistem	4
1.3 PULZIRAJOČI DOSTAVNI SISTEMI	6
1.3.1 Enoenotni pulzirajoči dostavni sistemi	7
1.3.2 Večenotni pulzirajoči dostavni sistemi	13
1.4 PLAVAJOČI DOSTAVNI SISTEMI.....	17
1.4.1 Plavajoči dostavni sistemi, ki sproščajo pline.....	17
1.4.2 Plavajoči dostavni sistemi, ki ne sproščajo plinov	20
1.5 OBLAGANJE TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK.....	21
1.5.1 Oblaganje s stiskanjem	21
1.5.2 OSDRC sistem stiskanja	22
1.5.3 Uporaba hidroksipropil celuloze pri oblaganju s stiskanjem	24
2 NAMEN DELA.....	27
3 MATERIALI IN METODE	28
3.1 MATERIALI	28
3.2 APARATURE	31
3.3 METODE DELA	32
3.3.1 Določanje topnosti modelne učinkovine pri različnih pH vrednostih	32
3.3.2 Izdelava trdnih disperzij.....	32
3.3.3 Izdelava jedrnih tablet.....	33
3.3.4 Izdelava obloženih tablet s stiskanjem.....	34
3.3.5 Izdelava dvoplastnih tablet.....	34
3.3.6 Vrednotenje učinkovine, trdnih disperzij, jedrnih tablet, obloženih tablet in dvoslojnih tablet....	36

4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	40
4.1 FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI MODELNE UČINKOVINE	40
4.1.1 Morfologija delcev učinkovine	40
4.1.2 Topnost modelne učinkovine	41
4.1.3 Raztapljanje kristalne oblike učinkovine	42
4.2 MORFOLOGIJA DELCEV NEUSILINA US2	43
4.3 IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ	44
4.3.1 Termična analiza trdne disperzije	44
4.3.2 Preskus raztapljanja kristalne učinkovine, učinkovine iz trdne disperzije in fizikalne zmesi.	45
4.4 IZDELAVA JEDRNIH TABLET	50
4.4.1 Vrednotenje jedrnih tablet.....	50
4.4.2 Preskus sproščanja učinkovine iz jedrnih tablet.....	51
4.5 IZDELAVA OBLOŽENIH TABLET	57
4.5.1 Vpliv sile stiskanja pri izdelavi obloženih tablet na začetek sproščanja učinkovine	57
4.5.2 Vpliv pH medija na začetek sproščanja učinkovine iz obloženih tablet	59
4.5.3 Določanje položaja jedra v obloženi tableti	59
4.6 IZDELAVA DVOSLOJNIH TABLET	61
4.6.1 Profil sproščanja učinkovine iz končnih dvoslojnih tablet pri pH 1.2 in 6.8	62
5 SKLEP	63
6 LITERATURA	65

KAZALO SLIK

Slika 1: Diagram 24 urnega cikla s prikazom bolezenskih stanj glede na čas, ko je njihova aktivnost oz. poslabšanje največje	4
Slika 2: Primer dvoplastne tablete z oblogo na levi in jedrne tablete z oblogo na desni strani.....	5
Slika 3: Primer prehitrega pričetka sproščanja ZU na levi sliki in sproščanje ZU po določenem zakasnitvenem času na desni sliki.	5
Slika 4: Primeri sproščanja učinkovine po določenem zakasnitvenem času.....	6
Slika 5: Prikaz in vitro sproščanja (levo) in plazemskih koncentracij (desno) pulzirajočih dostavnih sistemov; takojšnje sproščanje po zakasnitvenem času (na vrhu), dvopulzno (sredina) in podaljšano oz. zadržano sproščanje (na dnu) po zakasnitvenem času.	7
Slika 6 : Prikaz sistema Pulsincap®	8
Slika 7: Model COER-24 sistema.	9
Slika 8: Prikaz OROS® Push-Pull™ sistema. Želatinska kapsula s 5 osmotskimi enotami (levo) in povečava posamezne osmotske enote (desno).....	9
Slika 9: Naprava za merjenje količine vode, ki jo sprejme polimer ter zmožnost nabrekanja	10
Slika 10: Eden izmed prvih dostavnih sistemov za dvopulzno sproščanje učinkovine, obložena triplastna tableta. A - učinkovina za takojšnje sproščanje, B - bariera iz HPMC za kontrolo zakasnjene sproščanja, C - drugi, zakasneni pulz sproščanja učinkovine, D – za vodo nepropustna obloga EC.	11
Slika 11: Time Clock® sistem. Po stiku FO z medijem pride do erozije obloge in deagregacije jedra.....	13
Slika 12: Primer obložene pelete za doseg dvopulznega sproščanja učinkovine ter njen bimodalni plazemski koncentracijski profil.....	14
Slika 13: Shema TES (»time controlled explosion system»).	15
Slika 14: Shema plavajočega sistema (levo) in mehanizem delovanja (desno). a) vdor vode, b) sproščanje CO ₂ in vzgon FO, c) raztapljanje učinkovine.	19
Slika 15: Trislojna asimetrična tableta. Začetna oblika (a) začne nabrekati po stiku z vodnim medijem (b). Nabrekanje in erozija (c,d) se stopnjuje do stopnje, ko sistem popolnoma razpade (e).	19
Slika 16: Princip delovanja hidrodinamično uravnovešenega sistema.....	20
Slika 17: Shematični prikaz izdelave tablet s stiskanjem obloge.....	22
Slika 18: Potek izdelave obloženih tablet z metodo OSDRC.....	23
Slika 19: Strukturna formula osnovnega člena verige HPC.....	24
Slika 20: Vpliv viskoznosti HPC v oblogi na zakasnitev sproščanja učinkovine iz jedrne tablete.	25
Slika 21: Vpliv mase HPC v oblogi na čas začetka sproščanja učinkovine.	26

Slika 22: Vpliv pH medija na profil raztapljanja diltiazem hidroklorida iz obloženih tablet.	26
Slika 23: Modelna učinkovina karvedilol	28
Slika 24: Aparat za odparevanje topila pri znižanem tlaku: BUCHI Rotavapor R-114, Švica.	33
Slika 25 : Prikaz dvoplastne tablete v pokončnem (levo) in ležečem (desno) položaju.	35
Slika 26: Naprava 3 po Ph. Eur. 7th (levo) in plavajoče obložene tablete v cilindrih med testom sproščanja (desno).	39
Slika 27: Elektronsko mikroskopska slika kristalne strukture modelne učinkovine s 10000 X povečavo.....	40
Slika 28: Elektronsko mikroskopska slika amorfne strukture modelne učinkovine.	40
Slika 29: DSC krivulji kristalne (vijolična krivulja) in amorfne (modra krivulja) oblike učinkovine.	41
Slika 30: Raztapljanje 25 mg učinkovine pri različnih pH (1.2, 4.5, 6.8 in 7.4) v 250 ml medija (+ 5 g/L SDS).	42
Slika 31: Raztapljanje 25 mg učinkovine pri različnih pH (1.2, 4.5, 6.8 in 7.4) v 50 ml medija (+ 5 g/L SDS).	43
Slika 32: Elektronsko mikroskopska slika Neusilin US2®; povečava 2000 X.	43
Slika 33: DSC krivulje kristalne oblike učinkovine, učinkovine v fizikalni zmesi in v TD. Pri slednjih dveh je razmerje med učinkovino in Neusilinom 1:2.	44
Slika 34: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 1.2 (+5 g/L SDS).	45
Slika 35: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 1.2 (+5 g/L SDS).	46
Slika 36: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 4.5 (+5 g/L SDS).	47
Slika 37: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 4.5 (+5 g/L SDS).	47
Slika 38: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 6.8 (+5 g/L SDS).	48
Slika 39: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 6.8 (+5 g/L SDS).	48
Slika 40: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 7.4 (+5 g/L SDS).	49
Slika 41: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 7.4 (+5 g/L SDS).	50
Slika 42: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 1.2 (+ 5 g/L SDS).	52

Slika 43: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 1.2 (+ 5 g/L SDS).....	52
Slika 44: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 4.5 (+ 5 g/L SDS).....	53
Slika 45: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 4.5 (+ 5 g/L SDS).....	53
Slika 46: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 6.8 (+ 5 g/L SDS).....	54
Slika 47: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 6.8 (+ 5 g/L SDS).....	55
Slika 48: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).....	56
Slika 49: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).....	56
Slika 50: Vpliv sile stiskanja na zgornjem pečatu na sproščanje učinkovine iz obloženih tablet v fosfatnem pufu s pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).	58
Slika 51: Vpliv pH medija na začetek sproščanja učinkovine iz obloženih tablet. Prikaz povprečnih meritev treh paralel pri pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4.....	59
Slika 52: Obložena tableta v prerezu, slikana z elektronskim vrstičnim mikroskopom.	60
Slika 53: Raztapljanje 2 krat po 25 mg učinkovine iz TD iz dvoslojnih tablet v medijih s pH 1.2 in pH 6.8 (+5g/L SDS). Test smo izvajali z napravo BIODIS (naprava 3 po Ph. Eur. 7 th ^{ed}).....	62

POVZETEK

Velik delež novo odkritih zdravilnih učinkovin ima slabo topnost. Biološka uporabnost je odvisna od njihove permeabilnosti in topnosti, zato izboljšanje le-te z vgraditvijo v primerno formulacijo predstavlja velik izziv. Izdelava trdne disperzije z uporabo poroznih pomožnih snovi je ena izmed uporabnih metod za izboljšanje topnosti in hitrosti raztapljanja.

Z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku smo izdelali trdno disperzijo modelne učinkovine karvedilol s poroznim magnezijevim aluminometasilikatom Neusilin US2® v razmerju 1:2. Pripravili smo jedrne tablete iz zmesi, ki je vsebovala trdno disperzijo, vezivo in razgrajevalo ter jih obložili s polimerom hidroksipropil celulozo tipa GF po metodi oblaganja s stiskanjem. Nato smo izdelali še dvoplastne tablete tako, da smo na plast, ki je bila enake sestave kot zmes za tabletiranje jedra, stisnili obloženo tableto. Preučili smo fizikalno-kemijske lastnosti amorfne in kristalne oblike učinkovine s termično analizo in primerjanjem morfologije delcev. Vrednotili smo raztapljanje kristalne oblike učinkovine, trdne disperzije, fizikalne zmesi in jedrnih tablet v 50 in 250 mL medija ter izdelanih obloženih in dvoslojnih tablet v 250 mL medija. Uporabili smo štiri različne medije s pH 1.2, 4.5, 6.8 in 7.4 s čimer smo simulirali različne pogoje v prebavnem traktu.

Učinkovina se je iz trdne disperzije sproščala bolje od kristalnih delcev same učinkovine v vseh medijih tako v 50 mL kot 250 mL. Primerljivo sproščanje smo dosegli tudi s trdno disperzijo vgrajeno v jedrno tableto, medtem ko se je čista oblika učinkovine raztapljala najpočasneje. Z izdelavo trdnih disperzij smo dosegli izboljšanje raztapljanja, kar je še posebej prišlo do izraza v mediju s pH 7.4, saj smo raztapljanje povečali z 42.9 % na 83.9 % (50 mL medija) oz. 41.7 % na 84.7 % (250 mL medija).

Z napravo Biodis smo izvedli test sproščanja učinkovine iz dvoplastnih tablet. Pri tem je prišlo do takojšnjega sproščanja učinkovine iz prve plasti tablete in do zakasnenega sproščanja učinkovine iz obložene tablete. S primernim stiskanjem hidroksipropilceluloze (HPC) tipa GF in ustreznim centriranjem jedrne tablete znotraj obložene tablete smo dosegli želeno dvopulzno sproščanje z zakasnitvenim časom 8h. Potrdili smo tudi, da so dvoplastne tablete, obložene s HPC, časovno odvisen in pH neodvisen sistem, saj smo pri različnih pH pogojih dosegli primerljiv zakasnitveni čas sproščanja. Tako izdelane tablete bi lahko predstavljale primeren dvopulzni sistem za izdelavo zdravila, kjer bi zmanjšali frekvenco odmerjanja iz dvakrat na enkrat dnevno in hkrati izboljšali biološko uporabnost v vodi težko topne učinkovine.

ABSTRACT

A large proportion of newly developed active substances exhibit poor aqueous solubility. Bioavailability of the drug is affected by its permeability and solubility characteristics, therefore improving the solubility presents great challenge. Dispersing active substances in solid dispersions is a good way of improving solubility and rate of dissolution of active substances.

We developed solid dispersions of carvedilol by using porous magnesium aluminometasilicate Neusilin US2[®] with the method of solvent evaporation. The mass ratio between drug and Neusilin US2[®] was 1:2. We also prepared core tablets from mixture of solid dispersion, binder and disintegrant followed by coating the core tablets with hydroxypropyl cellulose type GF by using the press-coating method. Afterward we prepared bilayer tablets by pressing coated tablet on the powder bed of first layer which had the same composition as the core tablet. By using differential scanning calorimetry and comparing morphology of particles we evaluated physical and chemical properties of different forms of active substance.

We evaluated solubility characteristics of pure crystalline active substance, active substance from solid dispersion and physical mixture, core and bilayer tablets in 50 mL and 250 mL volume of medium. The tests were carried in acid with pH 1.2 and phosphate buffer with pH levels of 4.5, 6.8 and 7.4 to simulate the conditions in gastrointestinal tract. Results showed that dissolution of active substance was highest in the form of solid dispersion regardless the volume of medium, followed by core tablets from solid dispersion. Pure crystalline active substance had the lowest solubility in all media. By forming solid dispersion we improved the rate of dissolution when compared with crystalline substance, which was of highest difference in buffer with pH 7.4. We increased dissolution from 42.9 % to 83.9 % in 50 mL and 41.7 % to 84.7% in 250 mL of buffer. Biodis device was used to evaluate solubility characteristics of bilayer tablets. This formulation enables quick first pulse of active substance. After the pre-programmed lag time quick release of second pulse follows.

By compressing HPC-GF polymer and proper adjustment of core tablet we achieved desired two pulse delivery system with lag a time of approximate 8h. We confirmed that bilayer tablet, coated with hydroxypropyl cellulose polymer, is time and not pH-dependent delivery system. By using this formulation as two pulse delivery system we could decrease the frequency of drug administration and achieve better bioavailability.

SEZNAM OKRAJŠAV

FO	farmacevtska oblika
TD	trdna disperzija
ZU	zdravilna učinkovina
GIT	gastorintestinalni trakt
HPC	hidroksipropilceluloza
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
EC	etilceluloza
TES	časovno nadzorovan »eksplozijski« sistem (time-controlled explosion system)
PDS	plavajoč dostavni sistem
GRT	čas zadrževanja v želodcu
GET	čas praznenja želodca
OSDRC	v enem koraku obložene tablete po metodi suhega oblaganja (one-step dry-coated tablets)
FZ	fizikalna zmes
THF	tetrahidrofuran

1 UVOD

Število slabo topnih zdravilnih učinkovin je v preteklih dveh desetletjih močno naraslo zaradi napredka pri razvoju strategij za ciljano dostavo učinkovin in odkritja novih tarčnih mest, pri katerih dosežemo ustrezno interakcijo z bolj lipofilnimi učinkovinami (1). Večina novo odkritih učinkovin ima kljub visoki terapevtski učinkovitosti slabo topnost v vodi, slabo absorpcijo v prebavnem traktu in zaradi tega majhno biološko uporabnost. Posledično stremimo k razvoju učinkovitih, zanesljivih, ekonomičnih in merljivih metod za povečanje peroralne biološke uporabnosti slabo topnih učinkovin (2). Farmacevtsko raziskovanje je v tem pogledu osredotočeno predvsem na dve področji: povečati topnost in hitrost raztapljanja težko topnih učinkovin in povečati permeabilnost slabo permeabilnih učinkovin (3).

Glavni načini za izboljšanje topnosti so povečanje površine delcev, tako da zmanjšamo njihovo velikost, optimizacija močljivosti površine z zagotovitvijo »sink« pogojev in z izboljšanjem neravnotežne topnosti v fizioloških razmerah. Jemanje farmacevtske oblike (FO) s hrano prav tako lahko izboljša hitrost raztapljanja in podaljša čas za raztapljanje učinkovine. Kljub vsem naštetim možnostim za dosego izboljšanja topnosti, verjetno najbolj zanimiv način predstavlja izboljšanje topnosti z različnimi formulacijskimi pristopi (4). Izdelava in načrtovanje trdnih disperzij je ena od boljših strategij za izboljšanje raztapljanja težko topnih zdravilnih učinkovin (5).

1.1 Trdne disperzije

Izraz »trdna disperzija« (TD) se nanaša na disperzijo ene ali več aktivnih komponent v inertnem nosilcu, ki je v trdnem stanju. Učinkovina je lahko dispergirana v obliki molekul, amorfnih ali kristalnih delcev (6). Običajna načina priprave disperzij sta taljenje ali odparevanje topila, postopek izdelave pa je odvisen od interakcij med učinkovino in nosilcem. Pri izdelavi si prizadevamo doseči amorfnost stanja, ki praviloma izkazuje boljše lastnosti pri raztapljanju kot kristalna oblika (2). V veliki meri lahko na profil sproščanja učinkovine vplivamo s spreminjanjem lastnosti nosilca in velikosti delcev trdne disperzije, na biološko uporabnost pa s spremembo mase in sestave nosilca, kristalnostjo učinkovine ter poroznostjo in močljivostjo delcev (7).

Pri izbiri nosilca upoštevamo določene kriterije: dobra topnost v vodi, relativno visoka temperatura steklastega prehoda, minimalna sorpcija vode, topnost v različnih

topilih hkrati z učinkovino, relativno nizko tališče ter zmožnost tvorbe trdne disperzije z učinkovino (5).

Med nosilce učinkovine štejemo tudi porozne materiale, ki so v vodi netopni. Imajo nizko gostoto in veliko specifično površino. Glede na velikost por jih delimo na mikroporozne (0.3 do 2 nm), mezoporozne (2 do 50 nm) in makroporozne (nad 50 nm). Mezoporozni nosilci so zanimivi kot ogrodje za vgrajevanje učinkovin in obetajo širok nabor možnosti nadzorovanja sproščanja ter izboljšanja raztapljanja slabo topnih učinkovin (8).

Med netopne porozne nosilce, ki se uporabljajo v farmaciji uvrščamo: porozni silicijev dioksid (npr. Sylysia[®]), polipropilenska pena v prahu (npr. Accurel[®]), porozni kalcijev silikat (npr. Florite[®]), magnezijev aluminometasilikat (npr. Neusilin[®]), porozna keramika in porozno silikatno steklo (7).

1.1.1 Magnezijev aluminometasilikat (Neusilin US2[®])

Neusilin US2[®] sestoji iz amorfnih mikroporoznih granul magnezijevega aluminometasilikata z veliko specifično površino (300 m²/g) in povprečno velikostjo granul 44-177 µm. Po kemijski strukturi je sestavljen iz aluminija, magnezija in silicija, njegova empirična formula je $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Neusilin ima odlične fizikalno-kemijske lastnosti, zato ga uporabljamo kot adsorbent olj, vode, pri stiskanju in gnetenju ter izdelavi zdravil. Uporabljamo ga tudi v kozmetiki, kemijski industriji in farmacevtski proizvodnji kot pomožno snov, vezivo, razgrajevalo, »anticaking« sredstvo, adsorbent in sredstvo za izboljšanje pretočnosti (7,9).

Kot večina kompleksnih silikatov, vsebuje površina različne tipe silanolnih skupin, ki se lahko obnašajo kot proton donorske ali akceptorske skupine. Neusilin je praktično netopen v vodi, pH 4 % (w/v) raztopine v vodi pa je 7.4, kar kaže na nevtralne lastnosti. Vendar pa titracijske krivulje kažejo lastnosti univerzalnega pufra, kjer se OH skupine lahko vežejo s Si, Mg in Al in imajo tako različno kislinsko ali bazično moč.

Sintetične magnezijeve aluminosilikate so preučevali v različnih študijah. Uporabljali so jih kot nosilce za trdne disperzije za izboljšanje topnosti, za granulacijo in povečanje stabilnosti pripravkov na osnovi olj (10).

Vadher, Parikh in Solanki so preučevali vpliv mletja slabo topne učinkovine aceklofenak z dodatkom Neusilina US2 na topnost. Ugotovili so, da Neusilin poveča topnost in izboljša fizikalno stabilnost. S pospešenimi stabilnostnimi testi so dokazali, da v

zmesi z aceklofenakom po mletju preprečuje prehod amorfnе oblike v kristalno (11). Kukita je odkril, da uporaba magnezijevega aluminosilikata v tabletah z učinkovino bromheksinijev klorid, prepreči desorpcijo le-te iz tablet na primarno ovojnino in poveča stabilnost tablet. Zaradi velike specifične površine se je namreč učinkovina bolj vezala na silikat kot na polietilenski blister primarne ovojnine (12).

Bahl in Bogner sta raziskovala učinek Neusilina na amorfizacijo indometacina med mletjem obeh komponent. Opisala sta interakcije med indometacinom in površino Neusilina ter njegov vpliv na stabilizacijo amorfnega stanja učinkovine. Izkazalo se je, da bi lahko bil proces mletja potencialna strategija za izdelovanje fizikalno stabilnega indometacina v amorfni obliki (13).

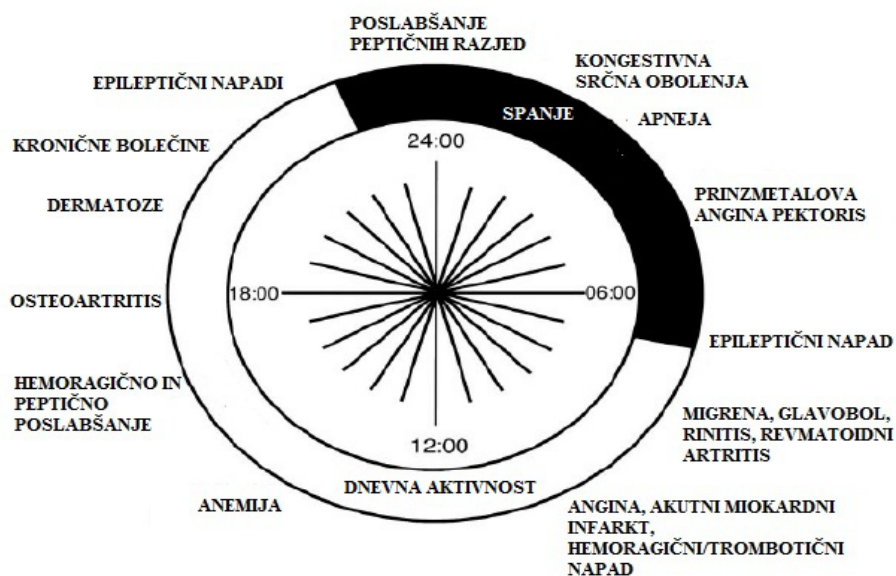
1.2 KRONOTERAPEVTSKI SISTEMI

Kronoterapija je vrsta terapije, kjer se odmerjanje zdravila pacientu uskladi z telesnim cirkadianim ritmom, ki traja 24 ur, da na ta način dosežemo optimalno terapevtsko učinkovitost. Cirkadiani ritem je pod nadzorom suprakiazmatičnega jedra v hipotalamusu, ki nadzira večino telesnih funkcij, fiziološke in farmakokinetične procese, tudi tiste povezane z dostavo zdravila tarčnim organom oz. tkivom. Določene bolezni (astma, kardiovaskularne bolezni, glavkom, revmatoidni artritis, rak) sledijo telesnemu cirkadianem ritmu, kar se kaže v spremenjeni intenziteti simptomov skozi dan. Bistvenega pomena je torej, da se učinkovina sprostí iz FO in doseže terapevtsko koncentracijo, ko je to najbolj potrebno (14).

Zdravila imajo časovno odvisne cirkadiane razlike v farmakokinetiki. Od izbire časa (ura, dan oz. mesec) jemanja zdravila je namreč odvisen tako kvantitativen (trajanje in intenziteta) kot tudi kvalitativen (inhibicija ali indukcija oz. zvišanje ali znižanje) odziv organizma. Velik vpliv na odziv imajo farmakokinetični procesi (absorpcija, distribucija, metabolizem, eliminacija), ki lahko variirajo tekom dneva in farmakokinetični parametri $c_{\max}$ (najvišja plazemska koncentracija), $t_{\max}$ (čas za dosego najvišje plazemske koncentracije), AUC (površina pod krivuljo plazemskega profila), V_d (porazdelitveni volumen), $t_{1/2}$ (čas eliminacije 50% učinkovine), ki se spreminjajo glede na stanje cirkadianega ritma (15).

Med najbolj pomembna zdravila, na katera vpliva cirkadiani ritem, uvrščamo: kardiovaskularna zdravila (beta zaviralci, antagonisti Ca kanalov, ACE zaviralci), zdravila za zdravljenje astme (teofilin, beta-agonisti, glukokortikoidi), protitumorne učinkovine,

opioidi, lokalni anestetiki, inhibitorji protonske črpalke itd. (16). Različna bolezenska stanja (hipertenzija, astma, razjede v želodcu, artritis) sledijo telesnemu cirkadialnemu ritmu (slika 1) (17). V eni izmed študij je bilo ugotovljeno, da krvni tlak pri pacientih močno naraste času med 6h in 12h uro, najvišjo vrednost doseže popoldne in počasi pada proti večeru (18).



Slika 1: Diagram 24 urnega cikla s prikazom bolezenskih stanj glede na čas, ko je njihova aktivnost oz. poslabšanje največje (17).

Kronoterapevtske sisteme delimo s farmakološkega vidika v dve skupini: časovno-nadzorovane in ciljno-specifične. Večina časovno nadzorovanih deluje na principu zaščite zdravilne učinkovine (ZU) z zunanjo oblogo, z namenom omogočiti pravi zakasnitveni čas in sproščanje ZU ob izbruhu bolezenskih simptomov. Krajevno specifični sistemi so namenjeni sproščanju ZU na točno določenem specifičnem mestu, v spodnjem delu gastrointestinalnega trakta (GIT), največkrat v transversalnem in ascendentnem kolonu (19,20).

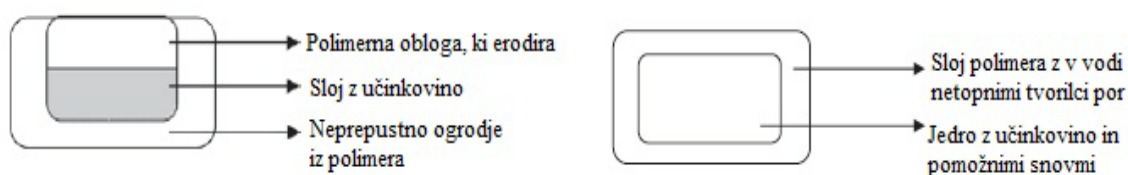
1.2.1 Idealni kronoterapevtski sistem

Kronoterapevtska zdravila naj bi jemali ob specifičnem času, ki je pogojen z določenim pojavljanjem simptomov bolezni (astma, alergijski rinitis, revmatoidni artritis, angina pectoris, hipertenzija). V idealnem primeru bi se torej morala učinkovina sprostiti iz FO ob pojavu simptomov oz. fizioloških sprememb v telesu. Izdelava takšnega sistema je

tehnično gledano velik izziv. V eni izmed raziskav so primerjali profil sproščanja učinkovine iz dveh formulacij, ki bi lahko predstavljali dober približek idealnemu kronoterapevtskemu sistemu (20).

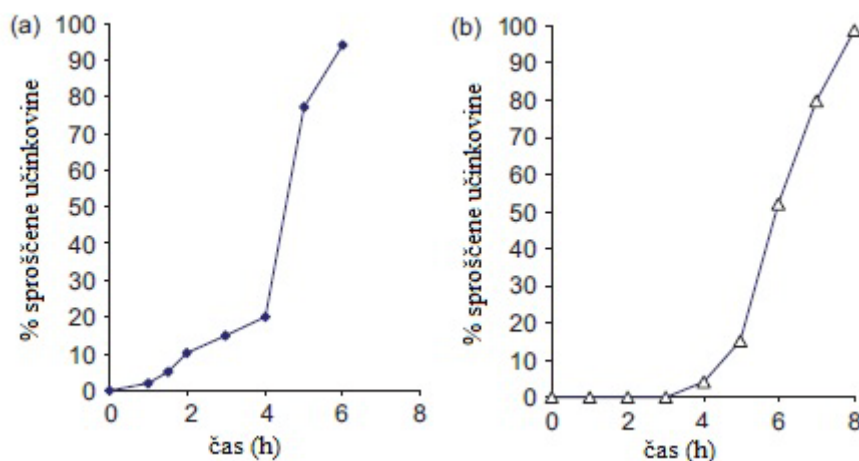
Uporabili so 2 različni formulaciji :

- dvoslojno tableto z učinkovino v jedru in obdano z neprepustnim polimerom na spodnji polovici jedra in hidrofilnim razgradljivim polimerom v zgornjem sloju (slika 2),
- tableto z učinkovino v jedru in obdano s hidrofbnim polimerom, ki vsebuje tvorce kanalov ob stiku z medijem (slika 2).



Slika 2: Primer dvoplastne tablete z oblogo na levi in jedrne tablete z oblogo na desni strani (20).

Iz rezultatov profila sproščanja so ugotovili, da se je del učinkovine iz prve formulacije sprostil prehitro. Nabrekanje polimera je povzročilo vstop medija v formulacijo in stik z učinkovino, ki se je tako prehitro začela sproščati v okolje (slika 3a).



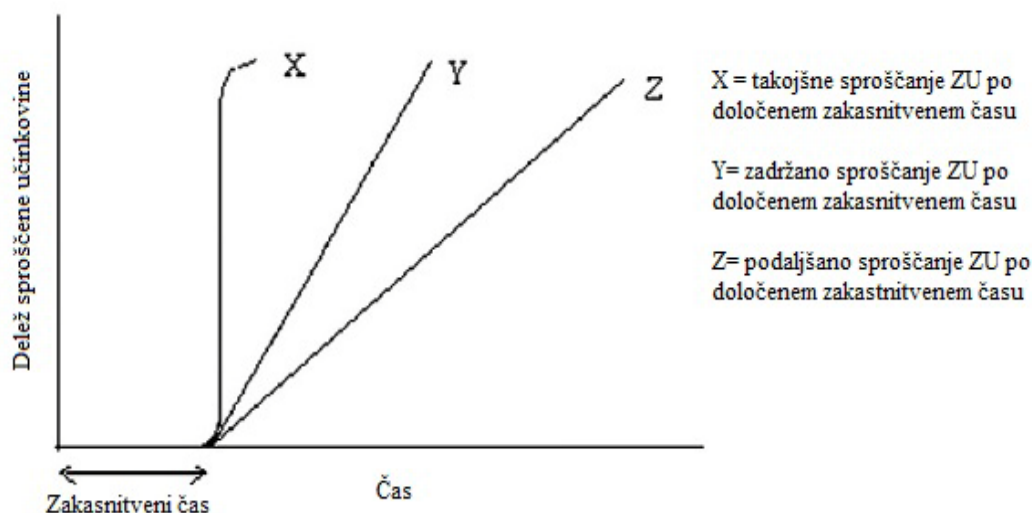
Slika 3: Primer prehitrega pričetka sproščanja ZU na levi sliki in sproščanje ZU po določenem zakasnitvenem času na desni sliki (20).

V primeru druge formulacije je polimer okoli jedra dlje zadrževal sproščanje učinkovine. Zaradi stika medija s porami so te začele počasi odpuščati učinkovino iz jedra

v okolje s časovnim zamikom 3 ur. Po določenem času pa se je zaradi mehanske erozije in razpada obloge vsa preostala učinkovina sprostila v okolje kot je vidno na sliki 3b (20).

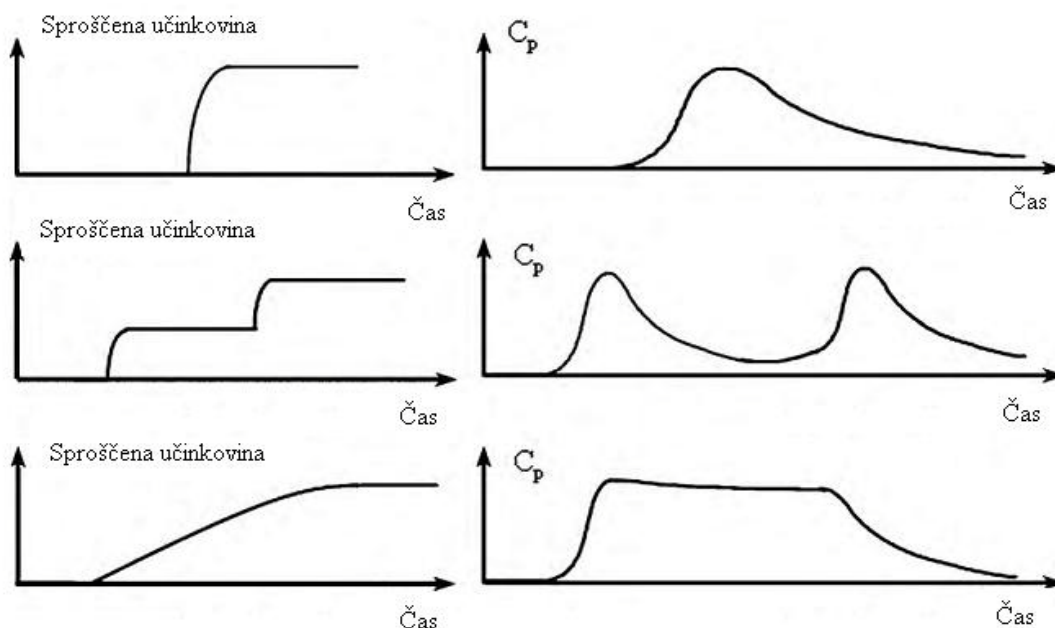
1.3 PULZIRAJOČI DOSTAVNI SISTEMI

V preteklih letih so raziskovalci pri razvoju dostavnih sistemov zdravil velik poudarek namenili formulacijam z 0. redom sproščanja ZU. Pri FO s takšnim zadržanim sproščanjem koncentracija učinkovine niha znotraj meja terapevtskega okna skozi daljši čas. Posledično so odstopanja od terapevtske koncentracije učinkovine manjša in manj je nezaželenih učinkov. Kljub nekaterim prednostim, FO z 0. redom sproščanja niso primerne za zdravljenje bolezni, kjer je zaželeno pulzirajoče sproščanje učinkovine in se mora ta sprostiti po določenem zakasnitvenem času (14). Pri pulzirajočih dostavnih sistemih se učinkovina sprosti iz FO nadzorovano po točno določenem času oz. v določenem časovnem okviru glede na cirkadiani ritem bolezenskega stanja (slika 4) (21).



Slika 4: Primeri sproščanja učinkovine po določenem zakasnitvenem času.

Učinkovina se lahko sprosti iz pulzirajoče oblike pod vplivom različnih signalov (kemijski, toplotni, električni, magnetni) ali pri določenih bioloških pogojih (pH, ionska moč, temperatura). Način sproščanja učinkovine iz pulzirajočega sistema je pogojen s samo formulacijo. Primeri profilov sproščanja za različne formulacije so prikazani na sliki 5 (22).



Slika 5: Prikaz in vitro sproščanja (levo) in plazemskih koncentracij (desno) pulzirajočih dostavnih sistemov; takojšnje sproščanje po zakasnitvenem času (na vrhu), dvopulzno (sredina) in podaljšano oz. zadržano sproščanje (na dnu) po zakasnitvenem času.

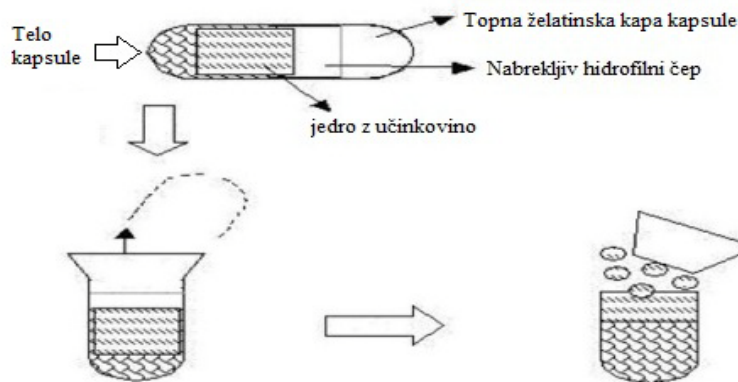
FO s pulzirajočim sproščanjem lahko uporabljamo za:

- kronoterapijo bolezni, ki sledi patološkemu cirkadialnemu ritmu (astma, miokardni infarkt, angina pectoris, revmatične bolezni, hipertenzija) (23),
- zdravila z določenim zakasnitvenim časom, ki so izpostavljena želodčnemu kislemu mediju in lahko dražijo mukoza ter povzročijo navzejo ali bruhanje,
- učinkovine, ki so namenjene sproščanju in absorpciji v črevesju,
- učinkovine, ki so izpostavljene metabolizmu prvega prehoda in imajo zato manjšo biološko uporabnost (24).

1.3.1 Enoenotni pulzirajoči dostavni sistemi

1.3.1.1 Dostavni sistemi na osnovi kapsul

Med enoeonotnimi pulzirajočimi sistemi so najbolj poznane oblike s kapsulo. Zadrževanje učinkovine omogoča čep, ki se po določenem času zaradi procesa erozije in nabrekanja loči od kapsule (24). Primer takega sistema je Pulsincap[®]. Odmerna enota je dostavni sistem, ki je zmožen sproščanja ZU ob določenem času ali na specifičnem mestu v prebavnem traktu (slika 6).



Slika 6 : Prikaz sistema Pulsincap[®] (24).

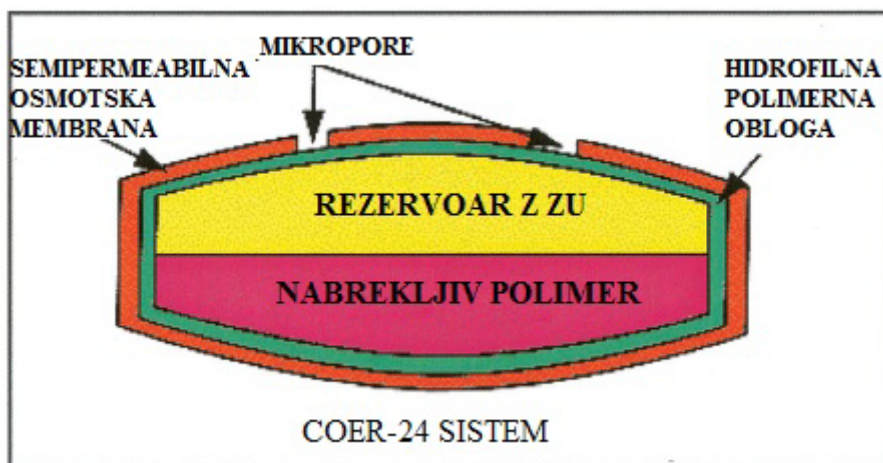
Kapsulo sestavljata hidrofbno telo, v katerem se nahaja ZU in hidrofilni nabrekliiv čep, ki je z zunanje strani obdan z v vodi topno kapsularno kapo. Ob zaužitju odmerka in prehodu kapsule v želodec, se kapsularna kapa v prebavnih sokovih raztopi. Hidrofilen čep, v stiku z sokovi, nabrekne in se izpodrine iz kapsule ter sprostí ZU v prebavni trakt. Velikost in položaj čepa določata zakasnitveni čas sproščanja (25). Za hitrejše sproščanje ZU v vodi slabo topnih učinkovin lahko uporabimo razgrajevala. Za izdelavo čepa najpogosteje uporabljamo:

- nabrekliive materiale obdane s permeabilnim polimerom (polimetakrilati),
- stisljive, razgradljive polimere (hidroksipropilmetilceluloza, polivinil alkohol),
- polimere, ki se stalijo pri rahlo povišani temperaturi (glicerol monooleat),
- encimsko razgradljive polimere (pektin) (24).

1.3.1.2 Pulzirajoči sistemi na osnovi osmoze

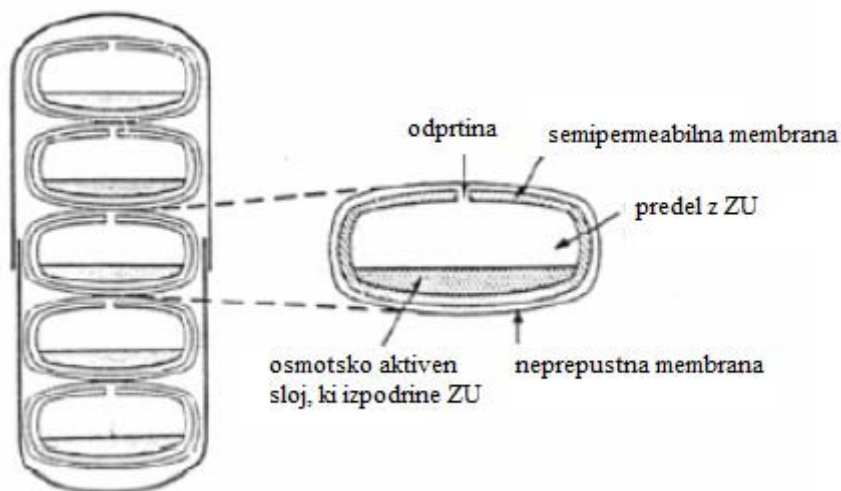
Gastrointestinalni terapevtski sistemi, bolj znani pod imenom osmotske črpalke, so bili prvotno zasnovani z namenom takojšnjega sproščanja ZU s kinetiko 0. reda. Z namenom, da bi zdravili kardiovaskularne bolezni, so nato znanstveniki razvili kronoterapevtski sistem COER-24 za učinkovino verapamilijev klorid (Controlled-Onset Extended-Release), ki je za razliko od prvotnih sistemov temeljil na sproščanju ZU po določenem zakasnitvenem času (4 do 5h) v skladu s cirkadianim ritmom bolezni (26).

Sistem je bil zasnovan na dvodelnem jedru, sestavljenem iz dela z ZU in dela z hidrofilnim nabrekliivim polimerom, ki ima vlogo izpodrivanja ZU. Jedro je obdano s polprepustno celulozno membrano, ki vsebuje lasersko izvrtane mikropore, skozi katere pride medij v stik z jedrom tablete po zaužitju FO. Med jedrom in membrano je še dodatna hidrofilna plast, ki zadrži prehitro aktivacijo sistema (slika 7) (27).



Slika 7: Model COER-24 sistema (27).

OROS[®] Push-Pull[™] je osmotski sistem, zasnovan za tarčno dostavo ZU v kolon. Formulacija je lahko v obliki za odmerjanje enkrat ali dvakrat dnevno in je lahko sestavljena iz ene ali več osmotskih enot, ki so obdane z želatinasto kapsulo (slika 8). Ob stiku z gastrointestinalnimi sokovi zunanja želatinska kapsula nabrekne in prepreči prehod sokov v notranjost sistema. Osmotski sistemi so zaščiteni vse do prehoda v tanko črevo, ko začne zaradi naraščanja pH sokov voda prehajati skozi plast zunanjega želatinskega polimera kapsule. Osmotske enote nato nabreknejo in se postopoma sprostijo iz želatinske kapsule. Skozi majhne pore v membrani se nato sprosti ZU (28).

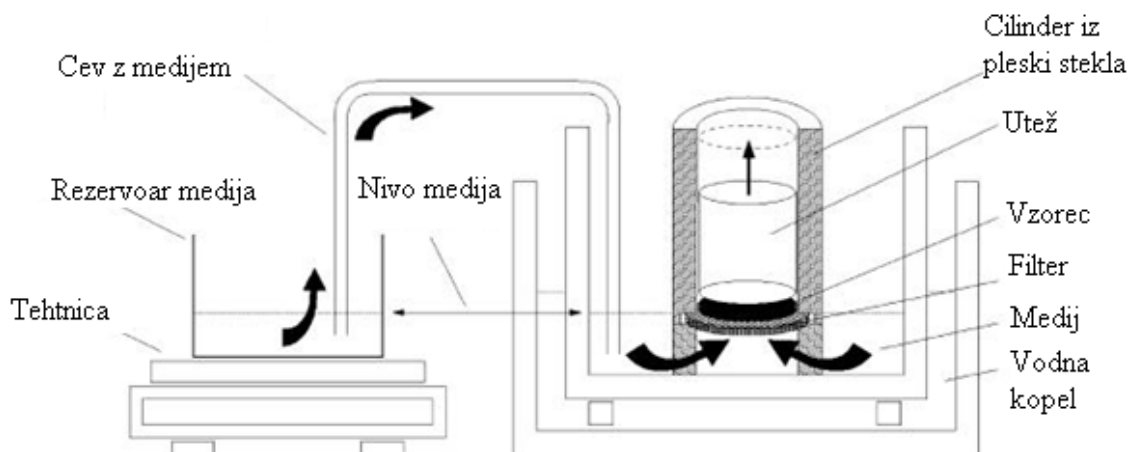


Slika 8: Prikaz OROS[®] Push-Pull[™] sistema. Želatinska kapsula s 5 osmotskimi enotami (levo) in povečava posamezne osmotske enote (desno).

1.3.1.3 Pulzirajoči sistem na osnovi membrane, ki počí

Osnovni princip delovanja takih sistemov je v rezervoarju z učinkovino, ki je obdan z oblogo, ki nabreka in zunanjim slojem v vodi netopnega polimera. Ob vdoru vode v FO pride do nabrekanja obloge okoli rezervoarja, ki z mehansko silo deluje na zunanji film, sestavljen iz v vodi netopnega polimera in ga počí ter omogoči sproščanje učinkovine (29).

Bussemer je s sodelavci preučeval vpliv nabrekanja različnih polimerov na zunanjo membrano pulzirajočega dostavnega sistema, ki zaradi mehanskih sil počí. Ta je bil sestavljen iz mehke ali trde želatinaste kapsule, ki je vsebovala učinkovino in je bila obdana s slojem polimera, ki nabreka ter zunanjim permeabilnim polimerom, ki je v vodi netopen. Ob stiku z gastrointestinalnimi tekočinami je voda skozi delno permeabilen zunanji polimer omočila sloj z nabreklivim polimerom, ki se je začel širiti. Hitrost in čas zakasnitve sproščanja učinkovine sta odvisna od permeabilnosti zunanjega in zmožnosti nabrekanja notranjega polimera. S posebnim aparatom, so preučevali intenziteto nabrekanja in količino vode, ki jo polimer lahko sprejme. Polimere so za potrebe testa pripravili v obliki tankih diskov, ki so jih nato vstavili v napravo (slika 9).



Slika 9: Naprava za merjenje količine vode, ki jo sprejme polimer ter zmožnost nabrekanja (30).

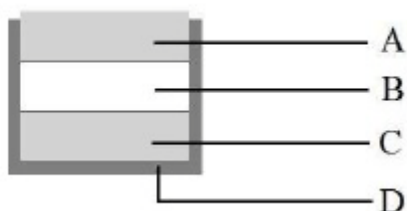
Zmožnost nabrekanja je padala v naslednjem vrstnem redu: Natrijeva kroskarmeloza (Ac-Di-Sol[®]), L-hidroksipropilceluloza (L-HPC), natrijev karboksimetil škrob (Explotab[®]), kros повідon (Kollidon[®]), hidroksipropilmetilceluloza (Methocel[®] K100M). Najboljša izbira polimera je bila tako natrijeva kroskarmeloza, ki so jo nato preučili z dodatnimi testi. S kombiniranjem Ac-Di-Sol[®] in različnih veziv so ugotavljali vpliv le-teh na lastnosti nabrekanja polimera. Najboljše nabrekanje polimera so dosegli v

kombinaciji s HPC tipa EF (Klucel®). S testi so pokazali, da je intenziteta nabrekanja polimera Ac-Di-Sol® odvisna od pH in ionske moči medija. V kislem mediju in pri višji ionski moči je bilo nabrekanje slabše, zaradi vpliva karboksilnih skupin v strukturi polimera (30).

1.3.1.4 Sistemi z oblogo, ki erodira in/ali nabreka

Različne študije navajajo sisteme z rezervoarjem učinkovine, obdanim z oblogo, ki nabreka, erodira ali se raztaplja ob stiku z vodnim medijem. Največkrat uporabljamo polimer hidroksietilcelulozo (HEC), HPC in hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC), predvsem zaradi ustreznih lastnosti nabrekanja, enostavne uporabe, splošne dostopnosti in primerne cene. Velik poudarek tem polimerom se daje pri tehniki oblaganja s stiskanjem enoodmernih in v nekaterih primerih večodmernih enot (26).

Prvotni sistemi z oblogo so kot polimer, ki nabreka, vsebovali hidrofilne celulozne etre. Zasnovani so bili kot triplastna tableta, od tega sta zgornja in spodnja plast vsebovali ZU, vmesna plast pa HPMC. Tableta je bila z vseh strani, razen iz ene obdana z nepermeabilno etilcelulozo (EC) (slika 10). Ob stiku z vodo se je najprej sprostila ZU iz prve zgornje plasti, vmesna plast HPMC pa je nato določen čas preprečevala stik medija s spodnjim slojem ZU. Po eroziji HPMC je prišla v stik z vodo tudi druga plast ZU. Čas zadrževanja in nastop drugega pulza je odvisen od sestave vmesnega sloja (31,32).



Slika 10: Eden izmed prvih dostavnih sistemov za dvopulzno sproščanje učinkovine, obložena triplastna tableta. A - učinkovina za takojšnje sproščanje, B - bariera iz HPMC za kontrolo zakasnjene sproščanja, C - drugi, zakasneni pulz sproščanja učinkovine, D – za vodo neprospustna obloga EC (31,32).

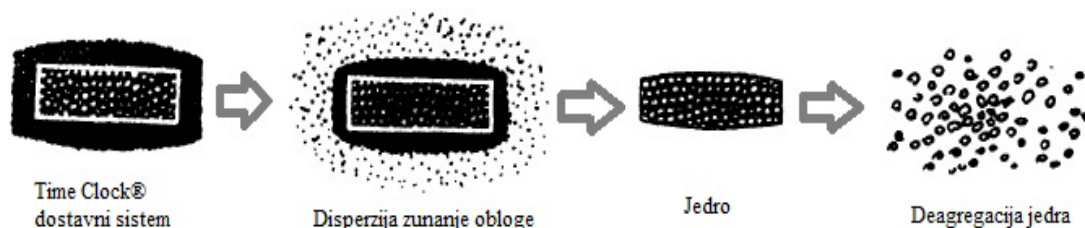
Znanstveniki so z namenom tarčne dostave učinkovin v kolon razvili Chronotropic® sistem, ki je namenjen za enopulzno kronoterapevtsko uporabo. Sestavljen je iz jedra z ZU ter obdan s hidrofilnim nabreklivim polimerom HPMC in zunanjim slojem gastrozistentnega polimera Eudragit-L. Z variiranjem debeline sloja in tipa

HPMC-ja so dosegli želen čas zadrževanja ZU v jedru. S tehnološkega vidika je največji izziv predstavljalo oblaganje jedra s polimerom HPMC. Prvi poskusi oblaganja s stiskanjem in razprševanjem alkoholno-vodnih raztopin na jedro so se izkazali za neuspešne zaradi različnih pomanjkljivosti postopka (centriranje jedra pri oblaganju, časovno potratna priprava, okoljevarstveni problemi topil). Z razvojem tehnik se je oblaganje z razprševanjem vodnih raztopin HPMC izkazalo za bolj učinkovito. Methocel® E50 se je v eni izmed študij izkazal za najboljšo izbiro pri uporabi novejše tehnike, zaradi več prednosti: kratek čas postopka, učinkovitost pri zadrževanju sproščanja učinkovine, prilagodljivost polimera za doseg različnih zakasnitvenih časov (33).

V različnih študijah so pri oblaganju s stiskanjem preučevali polimera HEC in HPC. S spreminjanjem viskoznosti in debeline obloge so dosegli različne zakasnitvene čase: HEC tip CM-L2= 10h, HEC tip L3= 8h, HEC tip L4 = 6h (34,35). Ob dodatku gliceril behenata k HPC celuloze tipa L, so dobili erodibilno oblogo, ki je zagotavljala pri oblaganju s stiskanjem bolj ponovljive zakasnitvene čase. Ti so naraščali s povečevanjem deleža gliceril behenata v oblogi.

Za oblaganje s stiskanjem so bili poleg etilceluloze (EC) raziskani tudi drugi nabrekli hidrofилni polimeri. V eni izmed študij je bilo dokazano, da obloge iz prahov laktoze, z dodanim kompleksom alginata in hitozana, omogočajo nekaj urni stik s kislim medijem in zakasnjeno sproščanje učinkovine v mediju s pH 6.8. Čas zakasnitve je odvisen od količine hitozana v oblogi in stopnje njegove deacetilacije (36).

Poleg predhodno naštetih sistemov obstajajo tudi taki, ki ne temeljijo na hidrofилnih polimerih. Primer je Time Clock® sistem (slika 11). Sestavljen je iz trdne odmerne enote, obložene z lipidno oblogo (npr. karnauba in čebelji vosek) in dodatkom površinsko aktivnih snovi (npr. polioksietilen sorbitan monooleat). Pri stiku sistema z medijem pride do emulgiranja ali erodiranja obloge po določenem zakasnitvenem času, ki je odvisen od debeline obloge in neodvisen od prebavne motilitete, pH, encimske ali prebavne aktivnosti (37,38).



Slika 11: *Time Clock®* sistem. Po stiku FO z medijem pride do erozije obloge in deagregacije jedra (38).

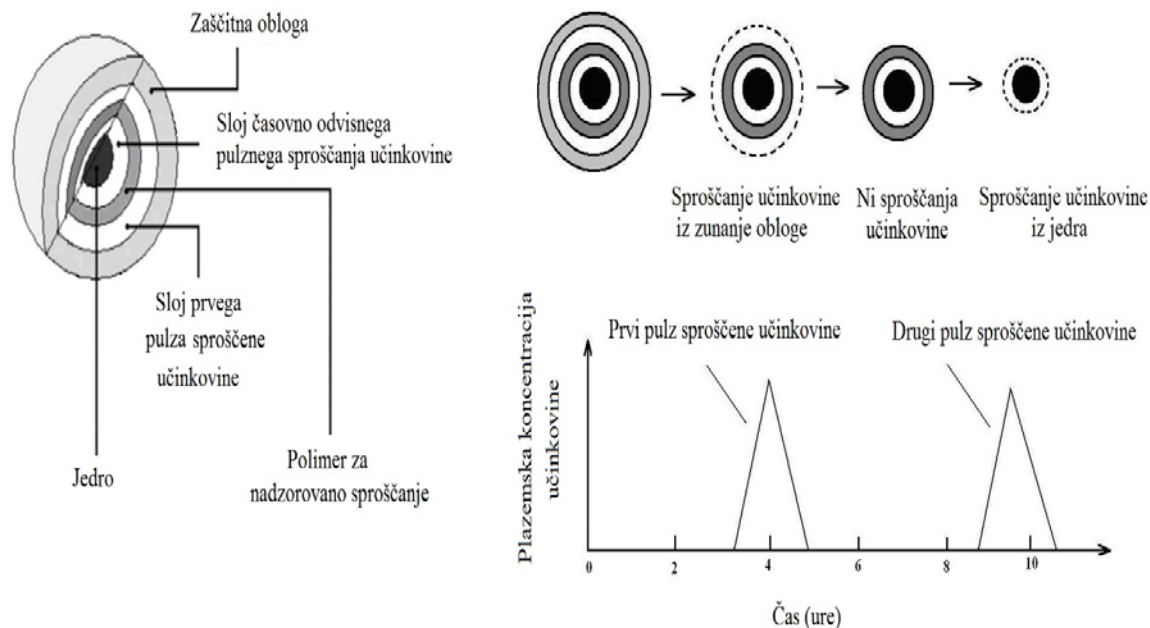
1.3.2 Večenotni pulzirajoči dostavni sistemi

Z uporabo večenotnih sistemov so raziskovalci želeli izdelati predvsem zanesljivo formulacijo, ki naj bi imela vse prednosti enoodmernih oblik in čim manj pomanjkljivosti enostavnih oblik. Sistemi naj bi bili zasnovani tako, da bi na spreminjanje plazemskega profila učinkovine čim manj vplivalo variiranje enot v formulaciji, spremembe pH v prebavnem traktu in prisotnost encimov.

Večenotni sistemi imajo več prednosti v primerjavi z enoenotnimi oblikami:

- manj inter in intra variabilnosti pri osebah,
- manj lokalnih draženj,
- manjša možnost prehitrega in preobsežnega sproščanja učinkovine,
- izboljšana pacientova compliance,
- izboljšanja stabilnost,
- višja biološka učinkovitost,
- manj nezaželenih učinkov,
- večji potencial pri izdelavi novih oblik večoodmernih sistemov (39).

Kljub vsem naštetim prednostim, imajo večenotni sistemi tudi nekaj slabosti, ki so povezane predvsem z bolj zahtevno in dražjo tehnološko izdelavo samih sistemov (39). Primer večoodmernega pulzirajočega sistema vidimo na sliki 12. Formulacija predstavlja obloženo pelet, za dosego dvopulznega sproščanja.



Slika 12: Primer obložene pelete za doseg dvopulznega sproščanja učinkovine ter njen bimodalni plazemski koncentracijski profil.

Peleta je sestavljena iz več plasti. Zunanjo oblogo predstavlja v vodi netopen polimer (npr. etilceluloza). Med jedrom in zunanjim slojem se nahajata dva sloja z ZU, namenjena hitremu sproščanju in med njima sloj polimera namenjen časovno nadzorovanemu zakasnenemu sproščanju ZU iz notranjega sloja (40).

1.3.2.1 Sistemi v obliki rezervoarja z oblogo, ki počí

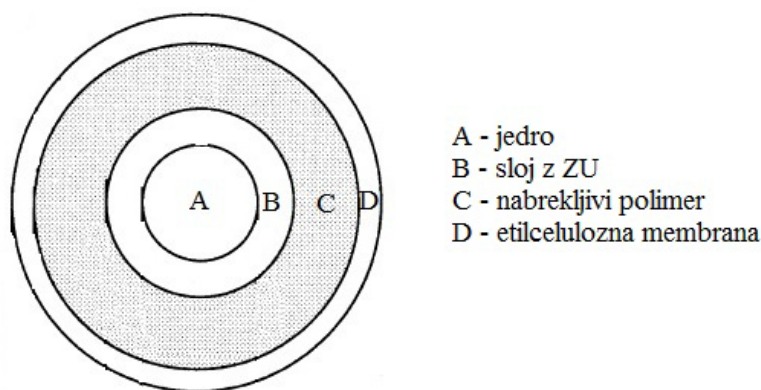
Sistem v osnovi sestavlja rezervoar ZU, ki ga obdaja obloga. Ob prehodu vodnega medija v sistem, pride do naraščanja tlaka, ki povzroči pok obloge oz. membrane in ZU se sprosti iz oblike. Naraščanje tlaka in posledični pok zunanje membrane lahko povzročijo:

- polimeri, ki nabrekajo,
- pomožne snovi, ki ob stiku z vodnim medijem sproščajo pline,
- osmoza tekočin skozi polprepustno membrano.

Sproščanje v vodi topnih učinkovin iz formulacije je pogojeno predvsem z difuzijo, medtem ko je pri v vodi netopnih učinkovinah, delež sproščene učinkovine pogojen s topnostjo. Ueda in sodelavci so izdelali časovno nadzorovan »eksplozijski« sistem imenovan TES (Time-controlled explosion system), kjer se učinkovina ne sprošča nadzorovano z mehanizmom difuzije skozi membrano ali raztapljanja, temveč se ZU sprosti po nadzorovani mehanski eksploziji zunanje membrane. Ta način je primeren za

slabo topne učinkovine, kjer sproščanje na principu mehanizma z difuzijo ne bi bilo učinkovito (40).

Sistem, ki ga je pripravil Ueda s sodelavci je sestavljen iz štirih plasti, ki si sledijo od znotraj navzven v naslednjem zaporedju: jedro, sloj ZU, nabrekljiv polimer ter v vodi netopna zunanja membrana (slika 13). Za modelno učinkovino, s katero so obložili jedro (Nonpareil® 103), so uporabili slabo topen natrijev diklofenak. Sloj ZU so obložili s polimerom HPC tipa L (z nizko stopnjo substitucije stranskih celuloznih verig), ki je imel vlogo nabrekljivega polimera. Za zunanji polimer so uporabili EC, ki je v vodi netopna. Do sproščanja učinkovine je prišlo ob stiku sistema z vodnim medijem. Zaradi vezave vode je prišlo do povečanja volumna nabrekljivega polimera (HPC-L) in posledično poka zunanje membrane (EC). Za potrebe raziskav so pripravili dve formulaciji TES sistema z zakasnitvenima časoma 3h in 6h, ki sta se razlikovali v debelini zunanje membrane iz EC (TES 3h=35 μ m, TES 6h=53 μ m). Z in vivo testi na psih so želeli ugotoviti vpliv zakasnitve sproščanja na biološko učinkovitost. Ugotovili so, da je bilo sproščanje boljše pri TES sistemu z zakasnitvenim časom 3h, vendar kljub temu slabo. Razlog je bil najverjetneje v lokaciji sproščanja učinkovine iz TES sistema. Natrijev diklofenak je slabo topen, topnost je bila v tem primeru odvisna od volumna medija, ki je bil na voljo in od časa prehoda formulacije skozi tanko črevo. Ugotovili so, da je sproščanje iz sistema TES boljše pri psih s počasnejšim prehodom formulacije (več kot 4h) skozi tanko črevo (41).



Slika 13: Shema TES (*»time controlled explosion system«*).

Hartman Kok je s sodelavci izdelal večodmerni pulzni sistem z nabrekljivo oblogo, izdelano z metodo UV prečno povezanega oblaganja. Vodotopno jedro sestavlja mikrokristalna celuloza in natrijev klorid, oblogo pa kopolimer etilakrilata in metakrilne kisline, ki vsebuje monomer pentaeritrol triakrilat s funkcijo »prečnega povezovalca« ter

foto indikator 2,2,-dimetoksi-2-fenil acetofenon. Ob stiku sistema z vodo pride do nabrekanja polimera in posledično do zvišanja difuzijskega koeficienta za vodo. Polimerna obloga je tako permeabilna za raztopljeno učinkovino v jedru. Ugotovili so, da na zakasnitveni čas sproščanja vplivata količina obloge ter čas trajanja UV premreževanja. V postopku izdelave obloge najprej raztopijo polimer, foto indikator ter prečni povezovalac v 10% (m/m) trietil citrat. Z mešanjem nato dosežejo, da ves povezovalac difundira v polimer. Pripravljen raztopino nato uporabijo za izdelavo granul. Sledi še prečno premreženje polimera, ki ga dosežejo z izpostavljanjem granul UV svetlobi. Z daljšim izpostavljanjem granul UV svetlobi dosežejo boljšo premreženost polimera. Prednost priprave obloge po takem postopku je v spremembi lastnosti raztapljanja ob stiku z vodnim medijem. Nepremrežena obloga ob stiku z vodo razpade, medtem ko po UV postopku obdelana obloga nabrekne in nastane stabilen hidrogel, ki se ne raztaplja takoj ampak šele po določenem času. S spreminjanjem količine oz. debeline obloge uravnavamo količino nabrekle obloge in posledično čas, ki je potreben, da se ZU sprostí (42).

Dashevsky je z ekipo razvil večodmerni sistem, ki vsebuje oblogo iz v vodi netopne etil celuloze Aquacoat[®] ECD). Formulacijo sestavlja jedro z ZU teofilin, plasti nabrekliivega polimera z razgrajevali in vezivom ter zunanja plast iz etilceluloze. S spreminjanjem sestave posameznih slojev so želeli ugotoviti vpliv na profil in čas zakasnitve sproščanja ZU. Ugotovili so, da je čas zakasnitve krajši, če za jedro namesto 100% teofilina uporabijo sladkorno jedro, obdano z 10 % (m/m) deležem teofilina. Kot najboljša izbira za sloj z nabreklivim polimerom se je izkazala HPMC (AcDiSol[®]), saj je bilo sproščanje po nabrekanju hitro in popolno. Ko so želeli doseči bolj zadržano in počasno sproščanje učinkovine, je bila najboljša izbira L-HPC in natrijev karboksimetil škrob (Explotab[®]). S testi so dokazali, da se čas zadrževanja sproščanja zvišuje z večanjem količine obloge. Ugotovili so tudi, da zunanja obloga pripravljena iz vodne disperzije EC Aquacoat[®] ECD hitreje sprošča učinkovino po določenem zakasnitvenem času, kot obloga pripravljena z uporabo etanolne raztopine etil celuloze Ethocel[®] (29).

1.3.2.2 Sistemi v obliki rezervoarja z erodibilno polimerno oblogo

V formulacijah te vrste, obloga erodira ali se raztopi po določenem zakasnitvenem času, čemur sledi hitro sproščanje učinkovine iz rezervoarja. Z debelino obloge lahko uspešno nadziramo zakasnitveni čas. Glavni mehanizem delovanja sistema je raztapljanje, zato mora za hitro sproščanje učinkovina imeti tudi dobro topnost (40).

Kao in sodelavci so preučevali hidratacijo filmov različnih debelin z namenom tarčne dostave FO v različne predele prebavnega trakta. Za ta namen so izdelali pelete z diltiazemijevim kloridom, ki ima visoko topnost neodvisno od pH in jih obložili z različno količino pH neodvisnega polimera Eudragit RS-30D. S teoretično simulacijo so odkrili, da je čas zadrževanja odvisen od debeline polimera, ob predpostavki da je gostota suhega polimera po površini konstanta. Predpostavili so tudi, da naj bi višja topnost učinkovine imela večji vpliv na hitrost sproščanja po določenem zakasnitvenem času kot debelina obloge. Z in vitro testi so potrdili, da pH medija ne vpliva na hitrost in obseg sproščanja diltiazem hidroklorida iz pelet, obloženih z različno debelino Eudragita RS-30D (zmes polietilakrilata, metil metakrilata in trimetil amonijevega etilmetakrilat klorida). Z večanjem debeline obloge se je podaljševal zakasnitveni čas, po katerem se je učinkovina vedno hitro sprostila (43).

1.4 PLAVAJOČI DOSTAVNI SISTEMI

V preteklih letih so znanstveniki naredili velik napredek v razvoju plavajočih formulacij z dobrimi tehnološkimi lastnostmi. Velik poudarek je bil namenjen predvsem razvoju oblik, ki bi bile čim manj odvisne od fizioloških sprememb, npr.: kratek čas zadrževanja v želodcu (GRT–gastric residence time) in nepredvidljiv čas praznjenja želodca (GET-gastric emptying time). Poznanih je več načinov za izboljšanje GRT: plavajoči dostavni sistemi (poznani tudi kot hidrodinamično uravnavani sistemi), sistemi ki nabrekajo in se raztezajo, polimerni bioadhezivni sistemi, sistemi z visoko gostoto itd.

Pri razvoju plavajočih dostavnih sistemov (PDS) so uporabili v preteklosti več pristopov za razvoj formulacij. Poznani so sistemi na osnovi votlih mikrosfer, granule, praški, kapsule, tablete. Večina PDS sistemov, ki se pojavlja v literaturi, je zasnovanih kot enodmerni, npr. hidrodinamično uravnoteženi sistemi in plavajoče tablete. Taki sistemi so manj zanesljivi pri zagotavljanju ustreznega časa zadrževanju v želodcu v primerjavi z večodmernimi oz. večnotnimi plavajočimi sistemi. PDS lahko delimo v osnovi na formulacije, ki sproščajo ali ne sproščajo plinov (44).

1.4.1 Plavajoči dostavni sistemi, ki sproščajo pline

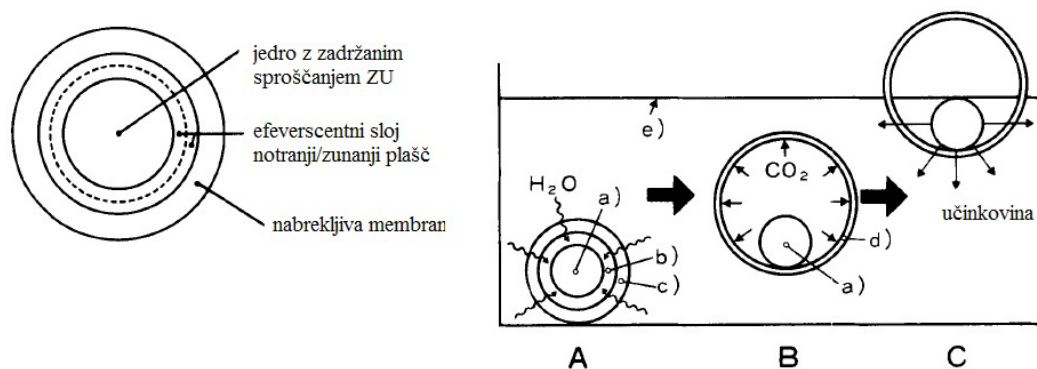
Pri izdelavi sistemov te vrste uporabljamo nabrekljive polimere, npr. metil celulozo in hitozan ter različne pomožne snovi, ki sproščajo pline: natrijev bikarbonat, vinsko kislino, citronske kislino. Ob stiku z želodčno kislino pride do sproščanja CO₂, ki ostane

ujet v nabreklem hidrokoloidu in posledično omogoči vzgon formulaciji, ki ostane na površini (45).

Stockwell in sodelavci so pripravili plavajoče kapsule, ki so vsebovale zmes natrijevega alginata, natrijevega bikarbonata, kalcijevega fosfata, laktoze in modelno učinkovino (klorfenamin, natrijev salicilat oz. kofein). Natrijev alginat nabreka v kislem mediju in omogoča zakasnjeno ter tarčno sproščanje učinkovine. Z in vitro testi so dokazali, da je sproščanje učinkovine premo-sorazmerno s korenem časa in obratno-sorazmeren z deležem alginata. Natrijev bikarbonat, v plavajočem sistemu, je ob stiku z kislim medijem reagiral in v reakciji je nastal CO_2 , ki je ostal ujet v gelu iz alginata. Vzgon, ki je nastal kot posledica ujetega CO_2 v nabreklem gelu, je omogočil plavanje sistema na površini želodčnega soka. Sproščanje iz sistema je bilo odvisno tudi od lastnosti modelnih učinkovin. Klorfenamin v obliki soli maleata se zaradi kationskega naboja v strukturi počasneje sproščanje v primerjavi z anionskim natrijevim salicilatom. Glavni razlog je v elektrostatskih interakcijah med kationskim nabojem učinkovine in negativno nabitim alginatom. V primeru uporabe polimerov, ki so polielektroliti, je sproščanje odvisno od naboja učinkovine (46).

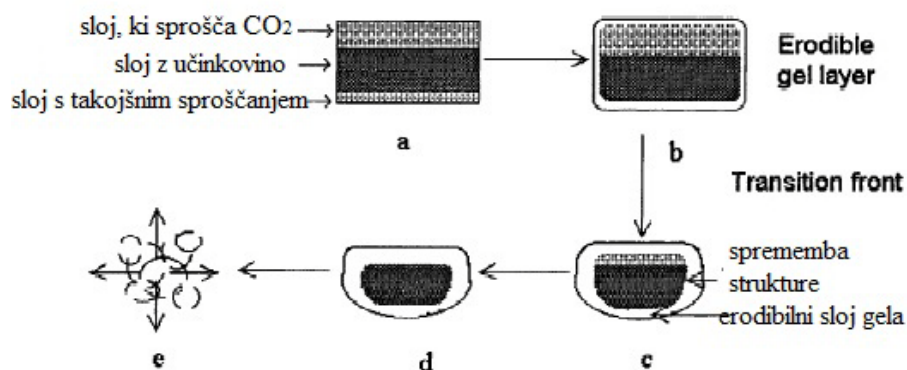
Ichikawa je razvil večodmerno formulacijo plavajoče tablete, ki sprošča CO_2 z namenom podaljšanja GET, prikazano na sliki 14. Z »in vitro« študijami so ugotavljali zmožnost plavanja FO in zadrževanja v želodcu. Sistem je bil sestavljen iz jedra v obliki granul, sestavljenih iz učinkovine paraaminobenzojska kislina ter polimera HPC-L s funkcijo zadržanega sproščanja. Jedro je bilo obdano z oblogo, ki je vsebovala dva sloja. Notranji sloj, bližji jedru je bil sestavljen iz natrijevega bikarbonata (proizvaja CO_2) in polimera HPC. Zunanji sloj te obloge je vseboval vinsko kislino, sialinsko kislino, smukec in kalcijev stearat. Zunanja nabreklijiva membrana je vsebovala polivinil acetat, šelak in HPMC ftalat.

Ob stiku z vodo je prišlo do nabrekanja jedra in do sproščanja CO_2 , ki se je zadržal v notranji oblogi. Posledično je gostota formulacije padla pod 1.0 g/mL, kar je bilo dovolj, da je ostala na površini želodčnega soka. FO je in vitro začela plavati že 10 min po stiku z medijem in 80 % oblike je ostalo na površini tudi 5h po začetku ne glede na pH in viskoznost izbranega medija. ZU paraminobenzojska kislina se je sproščala iz formulacije med samo plovo le-te na površini. Sproščanje ZU je bilo 0. reda in v največji meri odvisno od zadrževalnih lastnosti jedra (47).



Slika 14: Shema plavajočega sistema (levo) in mehanizem delovanja (desno). a) vdor vode, b) sproščanje CO₂ in vzgon FO, c) raztapljanje učinkovine.

Yang in sodelavci so razvili nabreklijo asimetrično troslojno tableto, ki je vsebovala zdravilne učinkovine tetraciklin, metronidazol in bizmutovo sol, namenjeno zdravljenju želodčnega ulkusa (slika 15). Sistem je zasnovan na nabrekliji troslojni tableti, ki je zmožna plavanja z namenom podaljšanja časa zadrževanja v želodcu. Učinkovini tetraciklin in metronidazol sta bili vgrajeni v jedro z nadzorovanim zadržanim sproščanjem, medtem ko je bila bizmutova sol del zunanjega sloja, ki je predstavljal takojšnje sproščanje. Sloj, ki sprošča CO₂, je bil sestavljen iz polietilenoksida Polyox[®], HPMC in zmesi natrijevega ter kalcijevega karbonata v razmerju 1:2. Ob stiku kislih želodčnih sokov s formulacijo je prišlo do geliranja in nabrekanja zunanjega polimera in do sproščanja CO₂. Neprepustna gelska struktura polimera namreč zadržuje CO₂, ki omogoči vzgon FO. S testi so dokazali, da je s pripravljeno formulacijo možno doseči zadržano sproščanje ZU iz jedra v trajanju od 6h do 8h ob dejstvu, da formulacija plava na površini želodčnega medija (48).

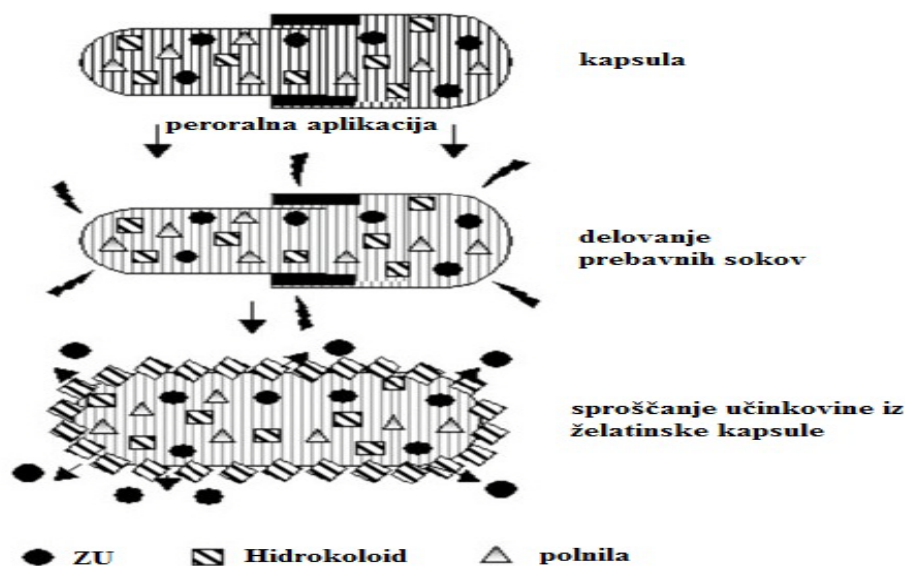


Slika 15: Trislojna asimetrična tableta. Začetna oblika (a) začne nabrekati po stiku z vodnim medijem (b). Nabrekanje in erozija (c,d) se stopnjuje do stopnje, ko sistem popolnoma razpade (e).

1.4.2 Plavajoči dostavni sistemi, ki ne sproščajo plinov

Najbolj pogosto uporabljene pomožne snovi, v nešumečih plavajočih formulacijah, so polimeri celuloznega tipa (HPMC, HPC), ki nabrekajo ali tvorijo gel, polisaharidi in polimeri, zmožni tvorbe ogrodij kot na primer polikarbonati, poliakrilati, polimetakrilati in polistireni. Primer plavajoče formulacije, ki ne temelji na sproščanju plinov predstavlja zmes učinkovine in polimera, ki tvori obstojen gel, nabreka ter tvori jedro z manjšo gostoto kot je gostota obloge (45). Razlog za plavanje na površini je v zraku, ki ostane ujet v nabreklem ogrodju FO. Celotna gelska struktura nabrekle plavajoče formulacije deluje kot rezervoar za zadržano in kontrolirano sproščanje učinkovine (49).

Sheth in Tossounian sta ugotovila, da ko pride predhodno opisana formulacija v stik z vodnim medijem, hidrokoloid začne hidratirati in tvoriti gel na površini formulacije. Gelska struktura nato kontrolira stopnjo difuzije topila v formulacijo. Z večanjem hidratacije gela pride s časom do difuzije ZU na površino (50). Princip delovanja hidrodinamično uravnovešenega sistema je prikazan na sliki 16.



Slika 16: Princip delovanja hidrodinamično uravnovešenega sistema (45).

1.5 OBLAGANJE TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Oblaganje je pomembna tehnika za pripravo trdnih FO. V primeru oblaganja trdnih farmacevtskih oblik največkrat uporabljamo različne polimere v raztopini ali dispergirane v vodnem oz. organskem topilu. Uporaba slednjih je nezaželen zaradi toksikoloških, okoljevarstvenih in varnostnih problemov, ki so bili odpravljeni z vpeljavo sistema filmskega oblaganja vodnih raztopin polimera (51,52). Oblaganje s polimeri je primerno kadar želimo: prekriti okus, zaščititi učinkovino pred kislim želodčnim medijem ali vlago, doseči prirejeno sproščanje ali tarčno dostavo zdravila. Za zadržano sproščanje učinkovin so najbolj uporabni celulozni derivati (EC), polimetakrilati (Eudragit) in derivati polivinila (Kollicoat) (53, 54).

Uporaba zmesi polimerov v oblogi pri izdelavi nadzorovanih dostavnih sistemov ima naslednje prednosti: olajšana uravnava želenega načina sproščanja ZU in izbira mehanizma sproščanja, boljše in lažje filmsko oblaganje, večja stabilnost, večja izbira pri izdelavi oblik s tarčno ciljno dostavo ZU (55).

Poznamo več vrst oblaganj: sladkorno oblaganje, filmsko oblaganje, mikrokapsuliranje in stiskanje oblog. Prve tri načine uvrščamo med tekoče tehnike oblaganja s suspenzijo ali raztopino. Najbolj pogosto uporabljen način tekoče tehnike oblaganja je z vodo ali organskimi topili, kljub nekaterim slabostim, ki jih ta način prinaša. So časovno potratne, niso primerne za ZU, ki so termolabilne in/ali občutljive na hidrolizo. Zaradi navedenih slabosti se kot alternativo čedalje bolj uporablja tehnika oblaganja s stiskanjem (51).

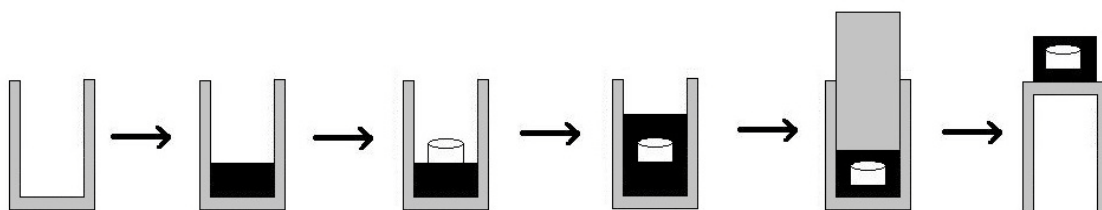
1.5.1 Oblaganje s stiskanjem

Tableta izdelana s stiskanjem obloge je sestavljena iz jedra in obloge. Metodo stiskanja imenujemo tudi: oblaganje z dvojnimi stiskanjem, kompresijsko oblaganje ali suho oblaganje. V samem postopku ne potrebujemo topila, zato je čas izdelave kratek, z oblaganjem pa dosežemo večje povečanje mase tablet kot pri tehniki z uporabo topila. Prednosti oblaganja s stiskanjem so:

- zaščita higroskopnih, na svetlobo in zrak občutljivih ter acido-labilnih učinkovin,
- ločitev dveh nekompatibilnih učinkovin v eni formulaciji,
- možnost vplivanja na čas in profil sproščanja učinkovine (51).

Za dosego prirejenega sproščanja uporabljamo različne polimere. Glede na vrsto polimera, ki ga uporabimo za oblogo, delimo sisteme na časovno in/ali pH odvisne. V primeru časovno odvisnih sistemov uporabljamo v vodi topne (HPC, HPMC, pektin, polietilenoksid) in netopne polimere (EC, behenska kislina). Med pH odvisnimi polimeri se največ uporabljajo različni tipi Eudragita (35,56,57).

V študiji, kjer so ugotavljali vpliv stiskanja HPC na čas zadrževanja ZU v tableti, so uporabili naslednji princip stiskanja: V spodnji pečat tabletirke so natresli polovično količino obloge. Ta del je služil kot »prahovna postelja« na katero so centriral jedro. Nato so v pečat stresli še preostalo polovico HPC obloge in stisnili oblogo z jedrom (35) (slika 17). Takšen način stiskanja obloge z jedrom ima precej slabosti zaradi slabega centriranja jedra v obloženi tableti (35).



Slika 17: Shematični prikaz izdelave tablet s stiskanjem obloge.

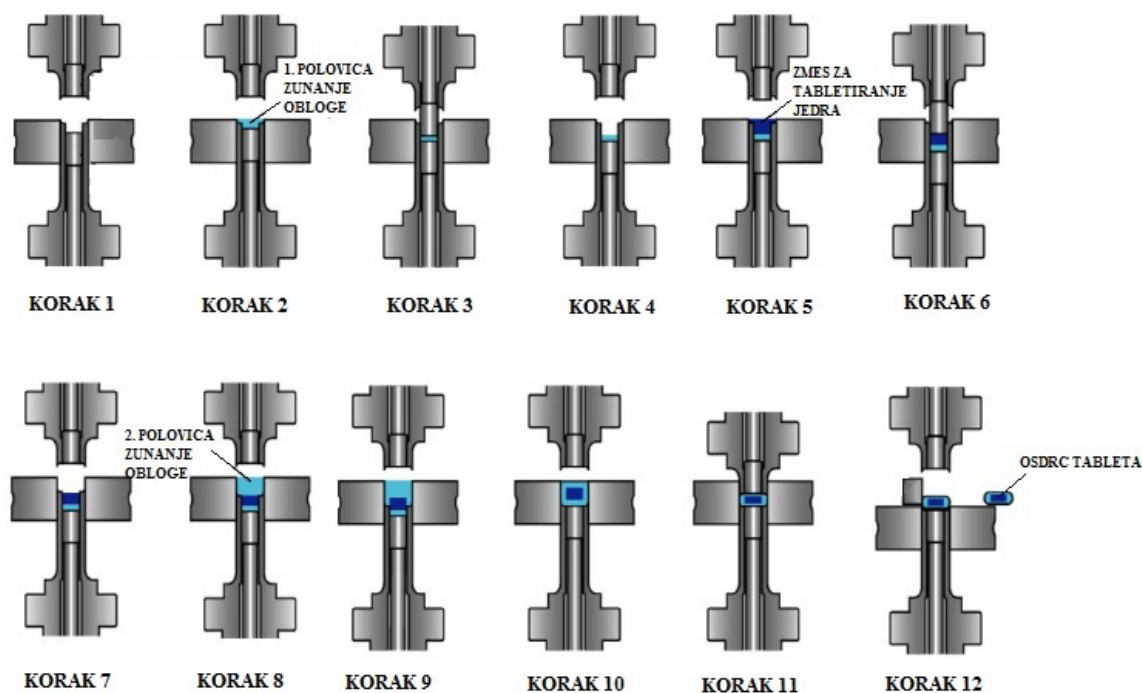
Waterman in sodelavci so preučevali stiskanje prahu s takojšnjim sproščanjem ZU na jedro z nadzorovanim sproščanjem. Osmotska tableta, ki je predstavljala jedro, je vsebovala učinkovino pseudoefedrin, mikrokristalno celulozo in HPC. Obloga je vsebovala polimer Eudragit-RL. Končno formulacijo so izdelali s tabletiranjem po postopku prikazanem na sliki 17. Masa prahu v oblogi je predstavljala 25 % mase jedra. Ugotovili so, da je krušljivost in s tem povezano slabo stiskanje obloge na jedro tableto povezano s slabo adhezijo, zaradi slabe stisljivosti zmesi prahu. S pripravo primerne zmesi obloge v sestavi Eudragit-RL, polietilenglikol, trietilcitrat (v razmerju 5:3:1.2) so uspeli izdelati tablete z dobrimi adhezijskimi lastnostmi obloge (58).

1.5.2 OSDRC sistem stiskanja

OSDRC (one-step dry-coated tablets) sistem je bil razvit zaradi težav z centriranjem jedra v obloženi tableti. Omogoča tabletiranje jedra in obloge v enem procesu, pri čemer je jedro natančneje centrirano kot pri klasičnem stiskanju. Izdelava je zato hitrejša in preprostejša. Sistem je sestavljen iz zgornjega in spodnjega pečata z dvojno

strukturo. Oba pečata se delita še na zunanjega in notranjega. OSDRC stiskanje sestoji iz treh korakov:

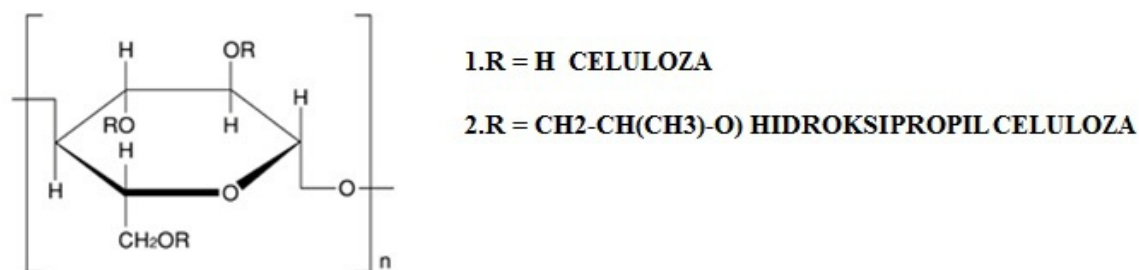
1. Spodnji notranji pečat se pomakne navzdol, vanj se vsuje del zmesi, ki predstavlja spodnji del zunanje obloge končne oblike. Zgornji notranji pečat nato stisne zmes z določeno silo (korak 1-3 na sliki).
2. Sledi dvig zgornjega notranjega pečata in hkrati se spodnji pečat spusti ustrezno nizko, da naredi prostor, v katerega se nato vsuje zmes za izdelavo jedra. Nato se spusti zgornji notranji pečat in stisne zmes z določeno silo (korak 4-6 na sliki)
3. Na koncu se spusti spodnji zunanji pečat in vanj se vsuje del zmesi, ki predstavlja zunanjo oblogo končne oblike (korak 8 na sliki 18). Jedro s spodnjim delom zunanje obloge končne oblike se nato pomakne navzgor, zaradi dviga spodnjega notranjega pečata (korak 9 in 10 na sliki 18). Pri končnem stiskanju se stisne zunanja obloga okoli centriranega jedra. Zunanji in notranji del spodnjega in zgornjega pečata se izravnata in tvorita le en sam zgornji in spodnji pečat in s stiskanjem ustvarita končno formulacijo (korak 11 na sliki 18) (59).



Slika 18: Potek izdelave obloženih tablet z metodo OSDRC.

1.5.3 Uporaba hidroksipropilceluloze pri oblaganju s stiskanjem

Hidroksipropilceluloza je v farmaciji dobro poznana pomožna snov za izdelavo trdnih FO. Ločimo več tipov HPC, ki se med seboj razlikujejo glede na stopnjo substitucije stranske verige, strukturo in fizikalno-kemijske lastnosti (velikost por, gostota, specifična površina, volumen por), ki so v veliki meri odvisne od proizvajalca (Klucel[®], Nisso[®]). Stopnja substitucije stranske verige v veliki meri vpliva na moč interakcij z vodo (60,61). Tip HPC z nizko molekulsko maso se pogosto uporablja kot vezivo pri izdelavi tablet za takojšnje sproščanje, če je njen delež od 2 % do 8 %, medtem ko se vrste z višjo molekulsko maso in deležem v zmesi med 20 % in 30 % uporabljajo za izdelavo hidrofilnih ogrodič. Kot vezivo izboljša stiskanje tablet ter vpliva na trdnost in krušljivost (62).



Slika 19: Strukturna formula osnovnega člena verige HPC (63).

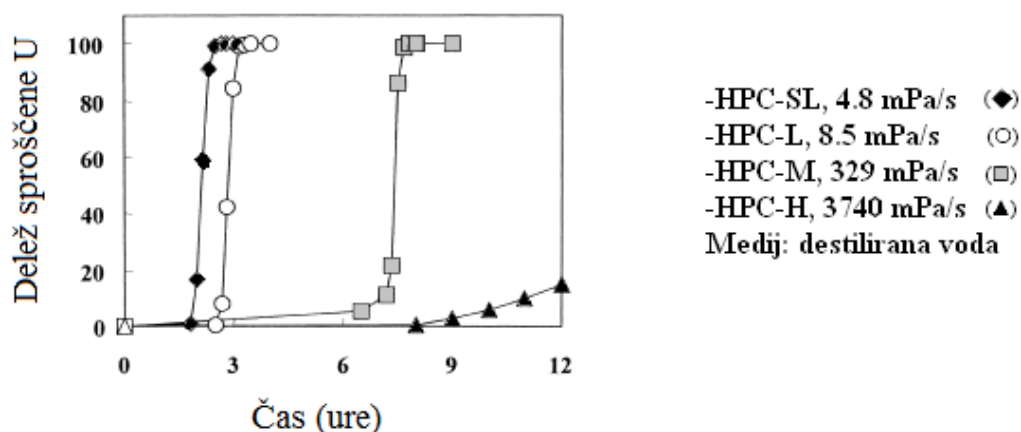
Fukui s sodelavci je preučeval lastnosti različnih tipov HPC, ki jih je uporabil kot oblogo pri izdelavi tablet. Za modelno učinkovino je uporabil diltiazemijev klorid, ki je bil vgrajen v jedrno tableto, za oblogo pa različne tipe HPC-ja, ki so predstavljeni v preglednici I:

Preglednica I : Tipi celuloze HPC in izmerjene viskoznosti.

Tip celuloze	Viskoznost (mPAS) 2% vodne raztopine
HPC-SL	4,8 mPas
HPC-L	8,5 mPas
HPC-M	329 mPas
HPC-H	3740 mPas

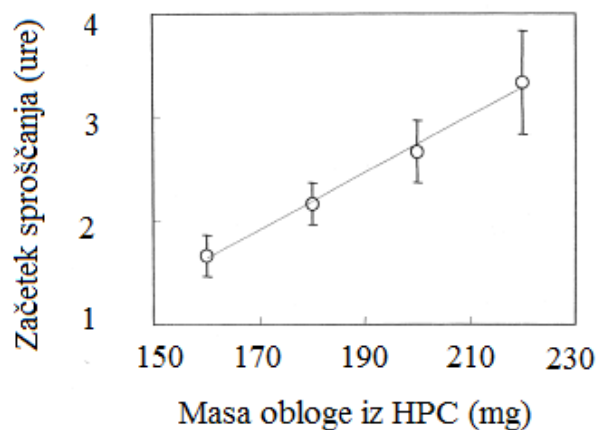
Tabletna jedra so pripravili iz granul izdelanih z vlažnim granuliranjem. Zmes za tabletiranje jeder je bila pripravljena iz zmesi diltiazem hidroklorida in koruznega škroba, kateri so primešali 33% (ut/vol) etanolno raztopino polivinilpirolidona, ki je imel vlogo veziva za izdelavo granul. Pred tabletiranjem so izdelanim granulam dodali še zmes kalcijevega citrata, kalcijeve karboksimetilceluloze in magnezijevega stearata. Izdelana jedra so obložili s HPC s stiskanjem po principu OSDRC.

Pri preučevanju vpliva viskoznosti na sproščanje učinkovine so pripravili tablete z različnimi tipi polimera HPC, ki so se razlikovali po stopnji substitucije. Iz preglednice I vidimo, da se posamezni tipi HPC razlikujejo v viskoznosti ob predpostavki, da je bila ta izmerjena v 2% vodni raztopini. In vitro rezultati sproščanja so pokazali, da je bil čas zadrževanja ZU odvisen od tipa celuloze. Tipi z višjo viskoznostjo 2% vodne raztopine polimera so imeli daljši čas zadrževanja (slika 20) (35).



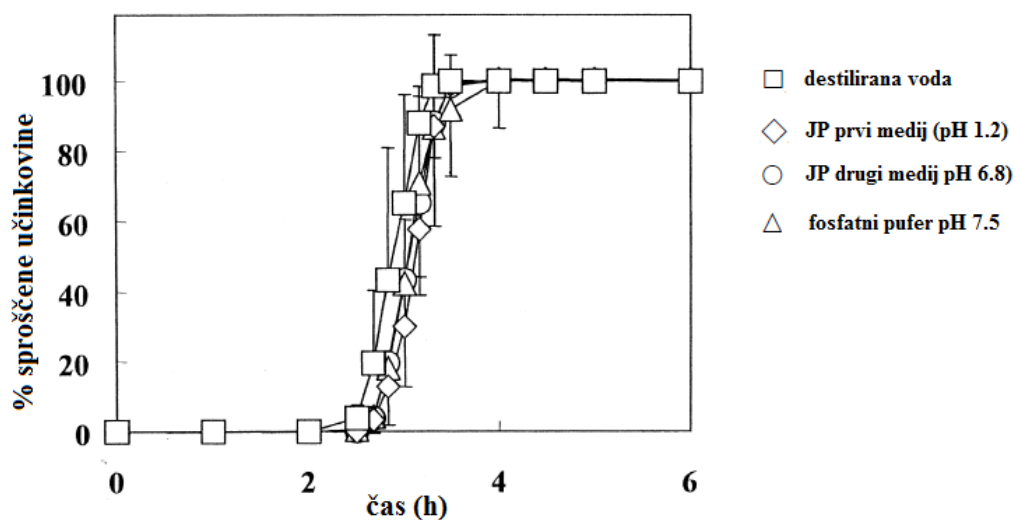
Slika 20: Vpliv viskoznosti HPC v oblogi na zakasnitev sproščanja učinkovine iz jedrne tablete (35).

Pri preučevanju vpliva količine obloge na začetek sproščanja učinkovine so pripravili tablete s stiskanjem obloge, pri čemer je bila sestava jedra vseskozi enaka, spreminjali pa so količino HPC v oblogi. Ugotovili so, da čas začetka sproščanja učinkovine narašča z naraščajočo količino obloge HPC. Čas, ki je bil potreben za erozijo oz. raztapljanje obloge, se je povečeval premo sorazmerno s povečevanjem mase (slika 21). Masa obloge tablete je tako dejavnik, s katerim lahko načrtujemo čas zakasnitve do sproščanja učinkovine.



Slika 21: Vpliv mase HPC v oblogi na čas začetka sproščanja učinkovine.

Pri preučevanju vpliva pH na profil sproščanja ZU so uporabili naslednje medije, narejene po japonski farmakopeji (JP): destilirana voda, JP prvi medij (pH 1.2), JP drugi medij (pH 6.8) in puferno raztopino s pH 7.5. Ugotovili so, da sprememba medija zanemarljivo malo vpliva na čas začetka sproščanja (slika 22) (35).



Slika 22: Vpliv pH medija na profil raztapljanja diltiazem hidroklorida iz obloženih tablet.

2 NAMEN DELA

Namen diplomskega dela bo :

1. Izdelali bomo trdne disperzije modelne učinkovine s poroznim nosilcem z namenom izboljšanja raztapljanja v vodi slabo topne modelne učinkovine. Kot porozni nosilec bomo uporabili magnezijev aluminometasilikat Neusilin US2[®], trdno disperzijo pa bomo pripravili z odparevanjem topila pri znižanem tlaku. Trdne disperzije bomo nato raztapljali v vodnih pufernih raztopinah s pH 1.2, 4.5, 6.8 in 7.4. Volumen raztopin bo 50 mL in 250 mL. Rezultate bomo nato primerjali z raztapljanjem čiste učinkovine in raztapljanjem fizikalne zmesi učinkovine in Neusilina v istih medijih. Lastnosti izdelane trdne disperzije bomo analizirali z diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC), morfologijo delcev pa z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM).
2. Iz trdne disperzije in pomožnih snovi (razgrajevala) za hitrejše sproščanje učinkovine bomo najprej izdelali jedrne tablete z odmerkom učinkovine 25 mg.
3. Te bomo nato obložili s polimerom HPC tipa GF z oblaganjem s stiskanjem in tako izdelali obložene tablete. Preučevali bomo vpliv različnih parametrov pri izdelavi obloženih tablet na zakasnitveni čas in hitrost sproščanja, kot so: sila stiskanja pri oblaganju jedrnih tablet, masa oz. debelina obloge, in pH medija. Zelo pomemben faktor za doseg ponovljivih časov zakasnitve je položaj jedrne tablete znotraj obložene tablete. Zato bomo obložene tablete prerezali in z mikroskopom preverili položaj jedrne tablete.
4. Nato bomo izdelali dvoplastne tablete tako, da bomo s tabletirko na obloženo tableto stisnili še plast zmesi trdne disperzije z razgrajevali. Namen te plasti je izdelava prvega pulza s hitrim sproščanjem 25 mg učinkovine. Sproščanje učinkovine iz tako pripravljenih tablet bomo preverjali v medijih z različnimi pH vrednostmi. Izdelana formulacija bo omogočila takojšno hitro sprostitvev prvega odmerka učinkovine v želodcu in sprostitvev drugega odmerka, z zakasnitvijo nekaj ur, v območju bodisi ileuma bodisi debelega črevesa. Izdelana formulacija bo omogočila nadomestitev dvakratnega dnevnega odmerjanja zdravila z enkratnim odmerjanjem, zato je želeni čas zakasnitve sproščanja učinkovine med obema pulzoma med 8 in 10 ur.

3 MATERIALI IN METODE

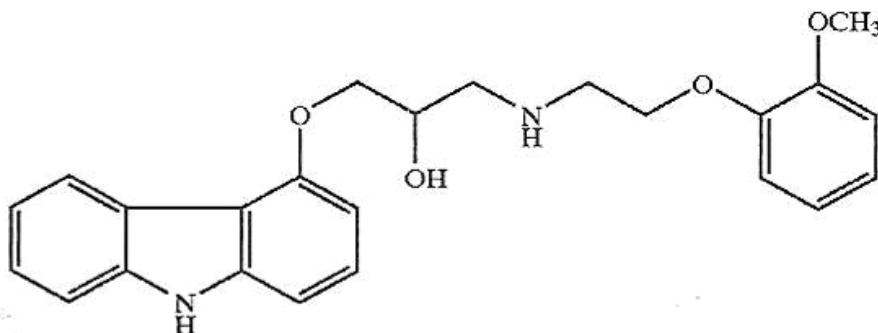
3.1 MATERIALI

Učinkovina:

- Uporabljali smo modelno učinkovino karvedilol (učinkovina ($\pm$)-1-(Karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(o-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol, slika 23) podjetja Krka, Tovarna zdravil, d.d. Novo mesto. Spada v skupino zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in beta, natančneje α_1 , β_1 in β_2 receptorjev. Je vazodilatirajoči neselektivni zaviralec receptorjev beta z antioksidativnimi in antiproliferativnimi lastnostmi. Uporablja se pri zdravljenju povišanega krvnega tlaka, kronične stabilne angine pectoris, kroničnega srčnega popuščanja in za zdravljenje oslabelega delovanja srčne mišice po miokardnem infarktu. Običajni odmerek je 2x12,5 mg, priporočeni največji dnevni odmerek pa 2 x 25 mg. Učinkovina je racemat. S(-) enantiomer ima učinek zaviranja na beta receptorje, medtem ko oba enantiomera izkazujeta enako zaviranje receptorjev α_1 (64).

Absolutna biološka uporabnost učinkovine v telesu je približno 25-35 % predvsem zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda v jetrih. Biološka uporabnost, ki je stereo-selektivna, znaša 30 % za R-obliko in 15 % za S-obliko in je posledica selektivnega delovanja encima CYP2D6 na enantiomera (65). Učinkovina je visoko lipofilna, približno 98 % do 99 % se je veže na plazemske beljakovine (64).

V jetrih pride do obsežne presnove z oksidacijo aromatskega obroča in glukuronidacijo. Z demetilacijo in hidroksilacijo fenolnega obroča nastanejo 3 aktivni metaboliti z zaviralno aktivnostjo na β receptorje in eden izmed njih, 4'-hidroksifenil metabolit, ima kar 13-krat večjo učinkovitost za blokado receptorjev kot karvedilol (64).



Slika 23: Modelna učinkovina karvedilol (66).

Fizikalno-kemijske lastnosti: Ponavadi je dostopen v obliki belega praška s kristalinično obliko učinkovine. Molekulska masa je 406.5 g/mol, pKa pa 7.6. Topnost karvedilola v nevtralnem in alkalnem pH je razmeroma nizka. Pri pH 9 je topnost $< 1 \mu\text{g/ml}$. Topnost narašča s padanjem vrednosti pH in doseže plato blizu pH 5. Nasičena topnost pri pH 7 je okoli $23 \mu\text{g/ml}$, pri pH 5 pa okoli $100 \mu\text{g/ml}$. Pri nižjih vrednostih pH, med 1-4, je topnost omejena glede na topnost protonirane oblike. Tvorba soli s klorovodikovo kislino in situ povzroči zmanjšanje topnosti v kislem mediju (67,68).

Porozni nosilec za pripravo trdnih disperzij:

- Neusilin US2[®]: porozen magnezijev aluminometasilikat (Fuji Chemical Industry Co. LTD, Japonska)

Organsko topilo za pripravo trdnih disperzij:

- Tetrahidrofuran C₄H₈O za analizo (Merck, Nemčija)

Polimer za oblaganje jedrnih tablet:

- Klucel[®] GF Pharm: hidroksipropilceluloza (HPC), (Hercules Inc., Aqualon Divison, ZDA). Klucel[®] HPC je neionski vodotopni celulozni eter, ki je zaradi svojih vsestranskih lastnosti široko uporabna snov. Topen je tako v vodnih kot tudi organskih topilih. V vodi je dobro topen do temperature 38°C in netopen nad 45°C. Posamezni tipi Klucel[®] HPC se razlikujejo glede na viskoznost vodnih in etanolnih raztopin in tehniko izdelave oz. velikost končnih delcev. Viskoznost 2 % vodne raztopine HPC tipa GF v znaša 150-400 cps (69).

Pomožne snovi pri izdelavi tablet (razgrajevala):

- Vivasol: Natrijeva kroskarmeloza (angl. Croscarmellose sodium) (JRS Pharma, Nemčija)
- Avicel PH 101: Mikrokrystalna celuloza (angl. Microcrystalline Cellulose) (Sigma-Aldrich, ZDA)

Kemikalije in reagenti za pripravo kislih in bazičnih medijev za preskus raztapljanja:

- Prečiščena voda
- Koncentrirana klorovodikova kislina za analizo (37 % HCl), (Merck, Nemčija)

- Natrijev hidroksid; NaOH (Merck, Nemčija)
- Dinatrijev hidrogenfosfat; Na_2HPO_4 (Merck, Nemčija)
- Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (Merck, Nemčija)
- Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (Merck, Nemčija)
- Površinsko aktivna snov natrijev dodecilsulfat (SDS) (Merck, Nemčija)

Filtri:

- Minisart® SR 0,45 μm hidrofilen (Sartorius, Nemčija)

Priprava medijev za preskus raztapljanja

Klorovodikova kislina pH=1.2

V 1000 mL bučo smo zlili 900 ml prečiščene vode in v digestoriju dodali 8,5 mL 37 % koncentrirane HCl. Raztopini smo dodali še 5 g/L SDS. Bučo smo nato dopolnili s prečiščeno vodo do oznake ter dobro premešali na magnetnem mešalu.

Fosfatni pufer pH=4.5

6,8 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 5 g/L SDS smo zatehtali v 1000 mL bučo in dopolnili s prečiščeno vodo do 900 mL. Nato smo med mešanjem na magnetnem mešalu preverili pH raztopine in ga uravnavali z dodatkom vodne raztopine NaOH. Na koncu smo dodali prečiščeno vodo do oznake 1000 mL buče. Raztopino NaOH smo pripravili tako, da smo 0,9 g NaOH dodali 100mL prečiščene vode in počakali, da se NaOH raztopi med mešanjem na magnetnem mešalu.

Fosfatna pufra pH=6.8 in pH=7.4

Pufra smo pripravili na enak način kot fosfatni pufer pH=4.5. Nato smo med mešanjem na magnetnem mešalu preverili pH raztopine in ga uravnavali z dodatkom vodne raztopine NaOH. Raztopino NaOH smo pripravili tako, da smo 0,9 g NaOH dodali 100 mL prečiščene vode in počakali, da se NaOH raztopi med mešanjem na magnetnem mešalu. Volumen NaOH je bil večji pri pripravi teh pufrov v primerjavi z pufrom pH 4.5 in je variiral glede na zatehto posameznih snovi.

Pufri za spiranje brizg

Vsi pufri so pripravljeni po zgoraj navedenih postopkih, le da so brez dodatka SDS.

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje aparature:

- Analizna tehtnica, A-150-sx, Cobos, Španija;
- Analizna tehtnica Mettler Toledo AG 245, Švica;
- Tehtnica Exacta 300 EB, Železniki, Slovenija;
- Precizna tehtnica Vibra AJP, Shinko Denshi, Japonska;
- Aparat za odparevanje topila pri znižanem tlaku: BUCHI Rotavapor R-114, Švica;
- Ultrazvočna kadička: Sonis 4, Iskra, Slovenija;
- Magnetno mešalo MM-531, Železniki, Slovenija;
- Magnetno mešalo ROTAMIX 560 MMH, Tehtnica, Slovenija;
- Stresalnik VIBROMIX 403 EVT;
- Naprava za merjenje pH raztopin: pH METER, Mettler Toledo MA235, Švica;
- Sušilnik Kambić Laboratorijska oprema TIP SP-45, Slovenija;
- Električni grelec Julabo, JULABO Labortechnik GmbH, Nemčija;
- Magnetno mešalo Variomag telesystem, VARIOMAG[®], USA
- Naprava za spremljanje sproščanja (naprava 3 po Ph. Eur. 6th): BIODIS, Varian, Inc., ZDA
- Sito: analysensieb Retsch, Nemčija; dno 63, 125, 180 μm ;
- UV Spektrofotometer: Hewlett Packard, HP 8453, UV-Visible spectroscopy system, Nemčija;
- Osebni računalnik Hewlett Packard Vectra XA povezan z UV spektrofotometrom;
- Diferenčni dinamični kalorimeter: Mettler-Toledo Differential Scanning Calorimeter, DSC1, opremljen s programsko opremo STARe Software v9.30, Švica;
- Thermogravimetric analyzer Mettler-Toledo, TGA, opremljen s programsko opremo STARe Software v9.30, Švica;
- Elektronski mikroskop Olympus SZX12
- Vrstični elektronski mikroskop (SEM): FE-SEM, Supra 35 VP, Carl Zeiss, Nemčija;
- Instrumentirana tabletirka na ekscenter Kilian SP 300;
- Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp[®], ZDA.

3.3 METODE DELA

3.3.1 Določanje topnosti modelne učinkovine pri različnih pH vrednostih

Topnosti nasičenih raztopine modelne učinkovine smo določali v pufrskih medijih s štirimi različnimi pH vrednostmi (pH=1.2, pH=4.5, pH=6.8 in pH=7.4). Vsem medijem smo dodali 5 g/L površinsko aktivne snovi SDS. Nasičene raztopine smo pustili mešati čez noč na stresalniku VIBROMIX 403 EVT. Preden smo z UV spektrofotometrom pomerili absorbance pri valovni dolžini 332 nm in iz umeritvenih premic določili koncentracijo raztopljenе učinkovine, smo nasičene raztopine filtrirali skozi filter Minisart® SR 0,45 µm. Absorbanco vzorcev smo merili s kiveto iz kvarčnega stekla in potjo žarka 1,0 cm.

3.3.2 Izdelava trdnih disperzij

Za izdelavo trdne disperzije smo uporabil modelno učinkovino in sintezni magnezijev aluminometasilikat Neusilin US2®, ki je imel vlogo poroznega nosilca. Vzorce smo izdelovali po metodi odparevanja topila pri znižanem tlaku. Učinkovina je v vodi težko topna, zato smo morali izbrati primerno organsko topilo, v katerem bi se učinkovina dobro topila obenem pa se nosilec ne bi raztapljal. Uporabili smo organsko topilo tetrahidrofuran (THF). Učinkovina se obori v porah nosilnega ogrodja pomožnih snovi, zaradi nastanka amorfne oblike, povečane specifične površine in boljše močljivosti, pa se tako izboljša tudi njeno raztapljanje. V 250 mL bučki smo v približno 50 mL THF raztopili 1 g modelne učinkovine in nato v nastalo raztopino suspendirali še 2 g Neusilina. Nastali suspenziji smo dodali magnetno palčko in jo pustili mešati 2 uri v digestoriju na magnetnem mešalu. Nato smo začeli z odparevanjem topila na aparaturi za odparevanje topila pri znižanem tlaku BUCHI Rotavapor R-114 (slika 24) (50 obratov/min; 300 mbar in postopno zniževanje do 10 mbar nad parnim tlakom olja; T=50°C). Masno razmerje učinkovina: Neusilin je bilo 1:2.



Slika 24: Aparat za odparevanje topila pri znižanem tlaku: BUCHI Rotavapor R-114, Švica.

3.3.3 Izdelava jedrnih tablet

Trdno disperzijo, ki smo jo izdelali, smo uporabili za pripravo zmesi za tabletiranje. V ustreznem razmerju smo zmešali trdno disperzijo (85 %) ter pomožni snovi Avicela PH101 (10 %) in Vivasola (5 %). Ustrezno količino premešane tabletirne zmesi za dosego 25 mg učinkovine v eni tableti smo nato ročno tabletirali z instrumentirano tabletirko na ekscenter Kilian SP 300. Za dosego ustrezne mase tablete smo spreminjali položaj spodnjega pečata, za ustrezno trdnost tablet pa položaj zgornjega pečata. Zgornji pečat smo tako nastavili na 123, spodnji pa na 157. Trdnost tablet smo preverjali s »Tablet hardness tester« VK 200 Vanderkamp® (Ph. Eur. 7th Ed., poglavje 2.9.8). Povprečna trdnost tablet je znašala 25,7 N. Preverili smo tudi enakomernost mase narejenih tablet (Ph. Eur. 7th Ed., poglavje 2.9.5). Povprečna masa jedrne tablete s pomožnimi snovmi je bila 87,6 mg. Izdelali smo okrogle tablete s premerom 7 mm in povprečno višino 4,2 mm. Tabletirali smo tudi fizikalno zmes, ki smo jo pripravili tako, da smo najprej homogeno zmešali modelno učinkovin in Neusilina v razmerju 1:2. Dobljeni fizikalni zmesi, ki je predstavljala 85 % zmesi za tabletiranje. Nato smo dodali še Avicel PH101 in Vivasol v enakem razmerju kot pri predhodno opisani zmesi s trdno disperzijo. Vsebnost učinkovine v tableti, ki je bila stisnjena iz fizikalne zmesi, je bila 25 mg.

3.3.4 Izdelava obloženih tablet s stiskanjem

Predhodno izdelana jedra smo oblagali po metodi s stiskanjem. V matrično vdolbino premera 10 mm smo najprej vsuli polovico mase polimera, ki sestavlja zunanjo oblogo končne FO. Na sredino matrične vdolbine smo nato postavili jedrno tableto in čez njo vsuli še drugo polovico mase zunanje obloge. V tej fazi je bilo zelo pomembno, da je bilo jedro čim boljje centrirano na sredini matrične vdolbine, saj je bilo za doseg ponovljivih časov zakasnitve potrebno imeti ustrezno izdelane tablete. Na koncu smo vse skupaj stisnili z ustrezno silo v končno FO. Jedrne tablete, ki smo jih uporabili pri tem postopku so bile vedno enake, s premerom 7 mm in povprečno maso 87,6 mg, vsebnost učinkovine v njih pa je bila vedno 25 mg. Celokupna masa polimera HPC tipa GF za oblogo je znašala 400mg. Parameter s katerim smo operirali v tej fazi izdelave tablet je bil sila stiskanja obloge na jedra. S spreminjanjem nastavitev zgornjega pečata smo preučevali vpliv sile stiskanja na čas zakasnitve sproščanja iz obloženih tablet. Ker smo želeli izdelati formulacijo, ki bi dvakraten dnevni režim odmerjanja zdravila nadomestila z enkratnim, je bil želeni čas zakasnitve sproščanja 8 do 10 ur. Ustreznost izdelanih tablet smo ocenili z mikroskopom. Obložene tablete smo prerezali na pol in zmerili debelino obloge zgoraj, spodaj, levo in desno od jedra.

3.3.5 Izdelava dvoplastnih tablet

Končna oblika, ki smo jo izdelali je bila sestavljena iz jedra z oblogo ter 1. pulza sproščanja (*Preglednica II*). Tableto smo izdelali tako da smo najprej izdelali plast za prvi pulz in nanjo nato stisnili še jedrno tableto z oblogo. Sestava zmesi za prvi pulz je bila enaka kot za jedro tablete. Postopek izdelave končne tablete je bil:

1. V matrično vdolbino smo natresli 88,2 mg zmesi (75mg trdne disperzije, 10 mg Avicela, 5 mg Vivasola) za prvi pulz, ki je vsebovala 25 mg učinkovine. Nastavitev na zgornjem pečatu je bila 180, na spodnjem pa 197. Z nastavljenimi parametri smo stisnili zmes, ki je predstavljala dno za stiskanje tablete z jedrom.
2. Po stiskanju prvotne zmesi smo dvignili zgornji pečat, vendar le toliko, da je bila matrična vdolbina dostopna za nov vsip zmesi. Polovično količino HPC smo natresli v vdolbino in spremenili nastavitvev zgornjega pečata na 130. Sledilo je stiskanje spodnje plasti obloge.

3. Ponovno smo dvignili zgornji pečat, vendar le toliko, da je bila matrična vdolbina prosto dostopna. Predhodno izdelano jedro smo kar se da natančno položili v matrično vdolbino na stisnjeno oblogo iz HPC.
4. V zadnji fazi smo dodali še preostalo polovico oblogo in stisnili celotno tableto. Z dvigom zgornjega in nato spodnjega pečata smo iz matrične vdolbine dobili končno obliko tablete, ki je predstavljena na sliki 25. Povprečna masa dvoplastne tablete je bila 566 mg. Premer tablet je bil 10 mm, debelina pa 7,1 mm.

Preglednica II: Sestava dvoplastne tablete

Dvoplastna tableta	Sestava zmesi za tabletiranje (%)	masa (mg)
1. pulz	Trdna disperzija (85%)	75 mg
	Avicel PH 101 (10%)	8,8 mg
	Vivasol (5%)	4,4 mg
2. pulz	Obloga HPC GF	400 mg
	Trdna disperzija (85%)	75 mg
	Avicel Ph 101(10%)	8,8 mg
	Vivasol (5%)	4,4 mg
	Skupaj:	576,4 mg



Slika 25 : Prikaz dvoplastne tablete v pokončnem (levo) in ležečem (desno) položaju.

3.3.6 Vrednotenje učinkovine, trdnih disperzij, jedrnih tablet, obloženih tablet in dvoslojnih tablet

Določanje vsebnosti učinkovine v trdnih disperzijah

Vsebnost učinkovine v trdnih disperzijah smo določali UV spektrofotometrično z merjenjem absorbance pri valovni dolžini 332 nm. Zatehtali smo določeno količino trdne disperzije, jo raztopili v 100 mL 0,1 M HCl (+ 5g/L SDS) in pustili mešati na magnetnem mešalu pol ure. Nato smo na osnovi umeritvene premice učinkovine v določenem mediju/topilu izmerili njeno koncentracijo. Absorbanco vzorcev smo merili s kiveto iz kvarčnega stekla in potjo žarka 1,0 cm. Raztopino smo pred merjenjem filtrirali skozi filter Minisart® SR 0,45 µm (vodni medij).

Enakomernost mase tablet

Preskus enakomernosti mase enodmernih farmacevtskih oblik smo opravili po predpisih Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7th Ed.). Izbrali smo dvajset tablet in jih stehtali, izračunali povprečno maso in odstopanja od povprečja. Kriterij za ustreznost tablet do mase 80 mg po Ph. Eur. 7th Ed. je, da lahko največ dve tableti odstopata od povprečne mase za več kot 10 %, nobena pa ne sme odstopati več kot 20 %. Zahteva za jedra naših tablet, katerih masa je 88,2 mg, pravi, da največ dve tableti lahko odstopata od povprečne mase za več kot 7 %, nobena pa ne sme odstopati več kot 15 %. Pri obloženih in dvoplastnih tabletah, kjer masa presega 300 mg, so kriteriji za ustreznost naslednji: največ dve tableti lahko odstopata od povprečne mase za več kot 7,5 %, nobena pa ne sme odstopati za več kot 15 %.

Trdnost tablet

Trdnost jedrnih tablet smo določili s pomočjo naprave za merjenje trdnosti (Vanderkamp®, VK 200, ZDA). Tableto smo položili med mirujoči in gibljivi del naprave. Pri merjenju gibljivi del potisne tableto ob mirujoči del. Trdnost tablete pomeni najmanjšo silo, izraženo v Newton-ih, ki je potrebna, da tableta počí ali se poškoduje. Rezultate smo podali z naslednjimi parametri: maksimalna, minimalna in povprečna trdnost ter standardna in relativna standardna deviacija trdnosti tablet. Zaradi elastičnih lastnosti, ki jih ima polimer HPC, trdnosti tablet nismo mogli meriti pri obloženih in dvoplastnih tabletah. Takšne tablete namreč niso počile, pač pa jih je naprava za določanje trdnosti

samo stisnila oz. deformirala. Prav tako so dobljeni rezultati zelo variirali in niso bili zanesljivi.

Razpadnost jedrnih tablet

Za test razpadnosti jedrnih tablet (Ph. Eur. 7th Ed.) smo uporabili 900 mL prečiščene vode. Jedrno tableto smo potopili v prečiščeno vodo s temperaturo 37°C, kjer se je morala tableta razgraditi v največ 15 min. Raziskali smo tudi razpadnost vrhnje plasti pri dvoslojnih tabletah. Želeli smo, da tudi ta čimprej razpade in tako omogoči takojšnje in hitro sproščanje učinkovine.

Preskus sproščanja v kadički z električnim magnetnim mešalom

Preskus sproščanja karvedilola smo izvedli v prirejeni napravi. V korito iz pleksi stekla smo natočili prečiščeno vodo in jo segreli na 37°C. V korito smo položili magnetno ploščo na katero smo nato postavili erlenmajerice različnih volumnov. Za mešanje pripravljenih vzorcev smo uporabili magnetne palčke. Napravo smo uporabili za vrednotenje učinkovine, trdnih disperzij, fizikalne zmesi (FZ) in jedrnih tablet iz trdne disperzije oz. fizikalne zmesi. Raztapljali smo 25 mg učinkovine, 75 mg TD, 75 mg FZ ter 88,2 mg jedrne tablete, kar ustreza 25 mg učinkovine. Vzorce smo raztapljali v pufrih s štirimi različnimi pH vrednostmi. Pripravili smo kisel medij s pH=1.2 in fosfatne medije s pH=4.5, pH=6.8 in pH=7.4. Vsem smo dodali 5 g/L SDS. Učinkovino, TD, FZ in jedrne tablete smo raztapljali v 50 mL in 250 mL medija 2 uri v dveh paralelkah. Temperatura medija je bila 37 +/- 0,5°C, hitrost vrtenja magnetnih palčk pa 50 obratov na minuto. Vzorčili smo ročno z injekcijsko brizgo ob časih 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 in 120 minut, pri čemer je bil volumen odvzetega vzorca 2 mL pri volumnu pufru 50 mL in 5 mL pri volumnu pufru 250 mL. Odvzeti medij smo sproti nadomeščali in to tudi upoštevali pri izračunih. Koncentracijo učinkovine v odvzetih vzorcih smo določali spektrofotometrično z merjenjem absorbance pri valovni dolžini 332 nm in računanjem na osnovi umeritvene premice učinkovine v mediju za raztapljanje. Z dodatkom površinsko aktivne snovi SDS smo zagotovili »sink« pogoje in dosegli, da raztapljanje učinkovine ni bilo omejeno s topnostjo. Zagotavljanje »sink« pogojev pomeni, da končna koncentracija v mediju za sproščanje ne presega 1/3 nasičene topnosti v tem mediju.

Preskus sproščanja z napravo BioDis (naprava 3 po Ph. Eur. 7th)

Sproščanje modelne učinkovine iz obloženih in dvoplastnih tablet smo določali na napravi 3 po Ph. Eur. 7th (Slika 26). Naprava omogoča hkratno vzorčenje do 7 različnih vzorcev in menjavo do največ 6 različnih medijev naenkrat, s čimer lažje simuliramo različne in vivo pogoje v prebavnem traktu. Z napravo BioDis smo opravljali teste sproščanja učinkovine iz obloženih in dvoplastnih tablet.

1. Test sproščanja iz obloženih tablet

S testi smo želeli doseči ustrezni zakasnitveni čas sproščanja učinkovine iz jedra tablete. Analize smo izvajali v pufrih pH=1.2, pH=4.5, pH=6.8 in pH=7.4, začeniši z zadnjim saj je topnost učinkovine pri teh pogojih najslabša. Tablete s polimerom HPC-GF naj bi bile po podatkih iz literature časovno in ne pH odvisen sistem. Z izdelavo ustreznih tablet smo želeli doseči podoben in ponovljiv zakasnitveni čas sproščanja v različnih pufrih. Pogoji pri izvajanju testov sproščanja so bili sledeči: volumen medija je bil trikrat po 250 mL za eno paralelko, temperatura medijev je bila 37°C, recipročni cilinder se je potapljal s hitrostjo 10 potopov na minuto. Vzorce je odvezemal avtomatski vzorčevalnik, volumen vzorcev je bil 7 mL. Volumna odvzetega vzorca nismo nadomeščali, zato smo pri računanju upoštevali njegovo izgubo. Hkrati smo izvajali analizo treh paralelk. Vzorčili smo ob časih 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 in 12h.

2. Test sproščanja iz dvoplastnih tablet

Teste sproščanja iz dvoplastnih tablet smo izvajali v pufru pH=1.2 in pH=6.8, saj smo želeli dokazati ponovljivost in primerljivost profilov sproščanja učinkovine v različnih pogojih. Analizo smo izvajali v treh paralelkah pri enakih pogojih kot pri obloženih tabletah. Vzorčili smo ob časih 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 in 12h (preglednica III). Koncentracijo učinkovine v odvzetih vzorcih smo določali spektrofotometrično z merjenjem absorbance pri 332 nm in računanjem na osnovi umeritvene premice učinkovine v mediju za raztapljanje.



Slika 26: *Naprava 3 po Ph. Eur. 7th (levo) in plavajoče obložene tablete v cilindrih med testom sproščanja (desno).*

Preglednica III : Potek vzorčenja za dvoplastne tablete pri pH = 1.2 in pH=6.8

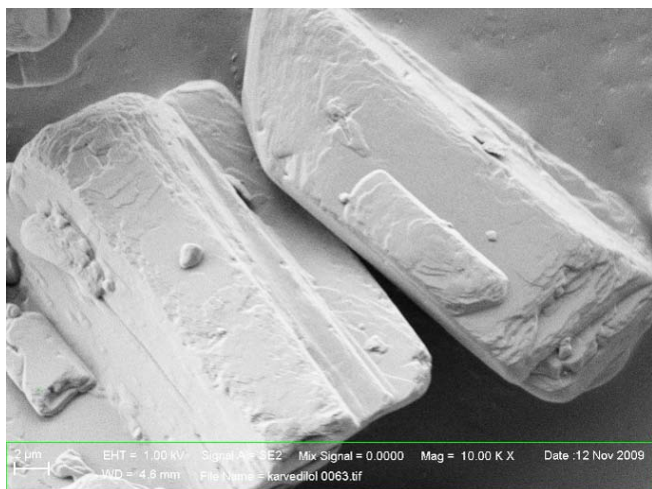
čas vzorčenja\ št. posode	Posoda 1 (pH =1.2 oz. 6.8)	Posoda 2 (pH =1.2 oz. 6.8)	Posoda 3 (pH =1.2 oz. 6.8)
	1h	7h	11h
	2h	8h	12h
	5h	9h	
	6h	10h	

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

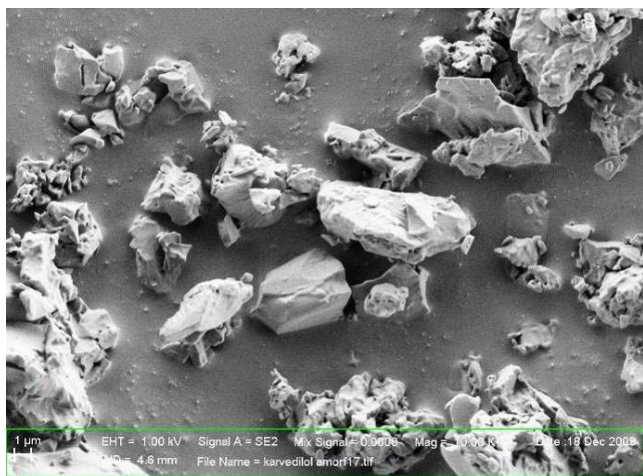
4.1 FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI MODELNE UČINKOVINE

4.1.1 Morfologija delcev učinkovine

Modelno učinkovino lahko pripravimo v kristalni ali amorfni obliki. Slika 27 prikazuje kristalno obliko učinkovine, slika 28 pa amorfno obliko. Učinkovina je bila posneta z vrstičnim elektronskim mikroskopom.



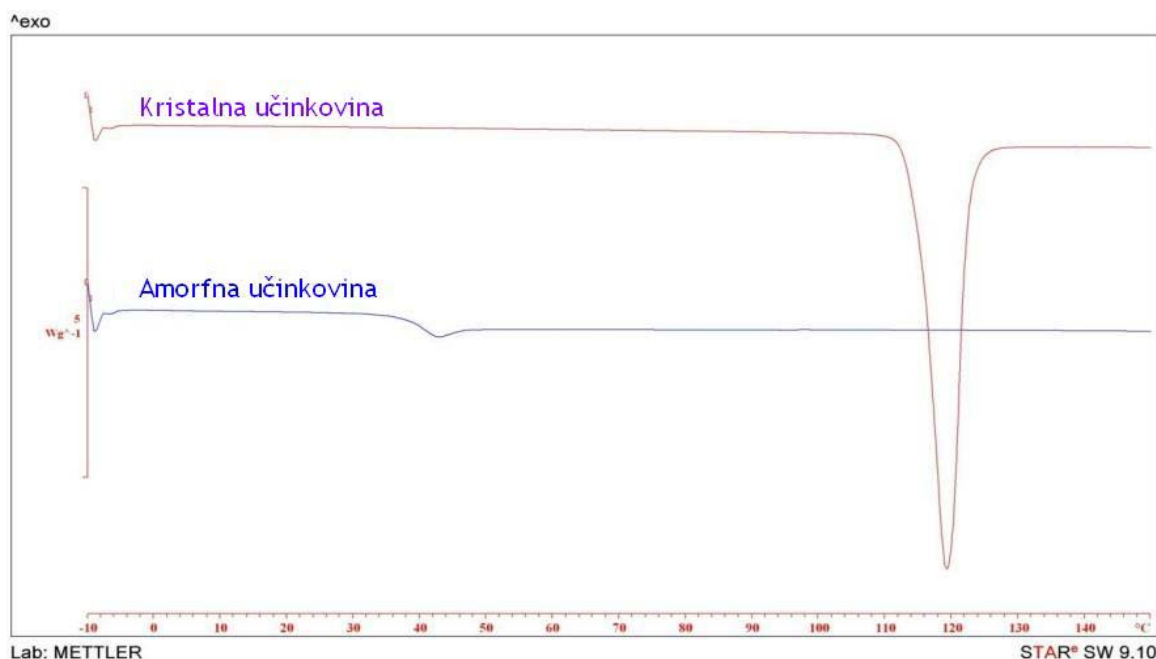
Slika 27: Elektronsko mikroskopska slika kristalne strukture modelne učinkovine s 10000 X povečavo



Slika 28: Elektronsko mikroskopska slika amorfne strukture modelne učinkovine.

Termična analiza amorfne in kristalne oblike modelne učinkovine

Slika 29 prikazuje krivulji kristalne in amorfne oblike učinkovine, pridobljene z diferenčno dinamično kalorimetrijo. Taljenje kristalne učinkovine vidimo na zgornji krivulji pri 120°C. Pri spodnji krivulji, ki predstavlja amorfno obliko učinkovine, pa je pri 40°C prisoten steklast prehod.



Slika 29: DSC krivulji kristalne (vijolična krivulja) in amorfne (modra krivulja) oblike učinkovine.

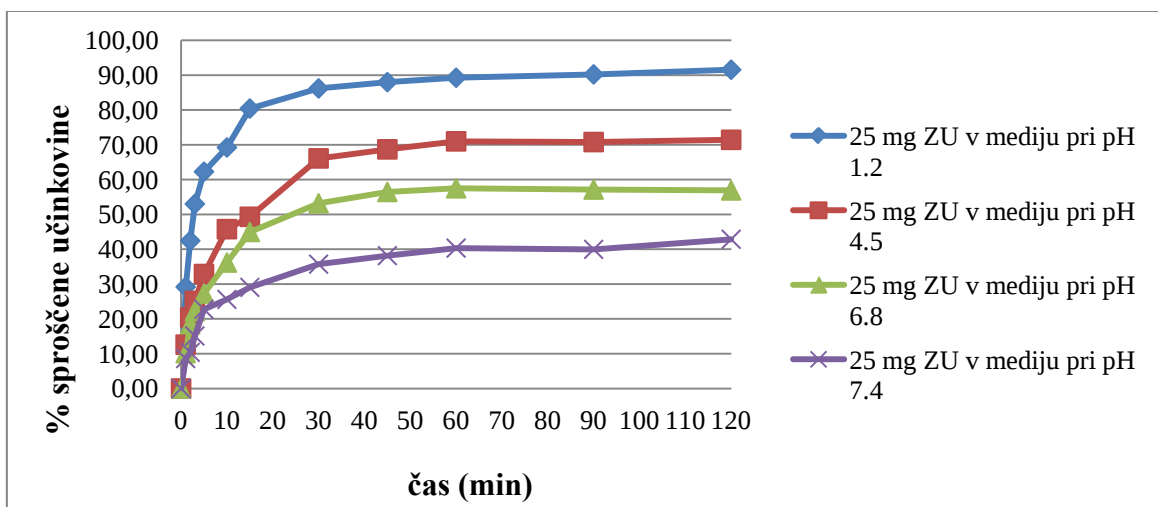
4.1.2 Topnost modelne učinkovine

Topnost smo določali pri štirih različnih pH vrednostih, in sicer pri pH 1.2 (0.1 M HCl + 5 g/L SDS) in pri treh fosfatnih pufrih z vrednostmi pH 4.5, 6.8 in 7.4 (+5 g/L SDS). Najprej smo pripravili nasičene raztopine, jih filtrirali in ustrezno redčili. Topnost pripravljenih raztopin smo nato določili UV spektrofotometrično pri valovni dolžini 332 nm. V fosfatnih medijih je učinkovina izkazovala lepljive lastnosti, tvoril se je aglomerat, ki se tudi po 24 h stresanju ni razbil. V pufru s pH vrednostjo 4.5 smo izmerili topnost 950 mg/L, v pufru s pH 6.8 topnost 810 mg/L, v pufru s pH vrednostjo 7.4 pa topnost 760 mg/L. Topnost modelne učinkovine je torej z večanjem pH vrednosti padala, kar je tudi v skladu s podatki iz literature (82). V kislem mediju se je učinkovina dispergirala, izmerjena topnost pa je bila 600 mg/L. Možno pojasnilo je, da se je učinkovina v kislem mediju sprva sicer raztopila, potem pa je prišlo do tvorbe soli s klorovodikovo kislino in situ. To je

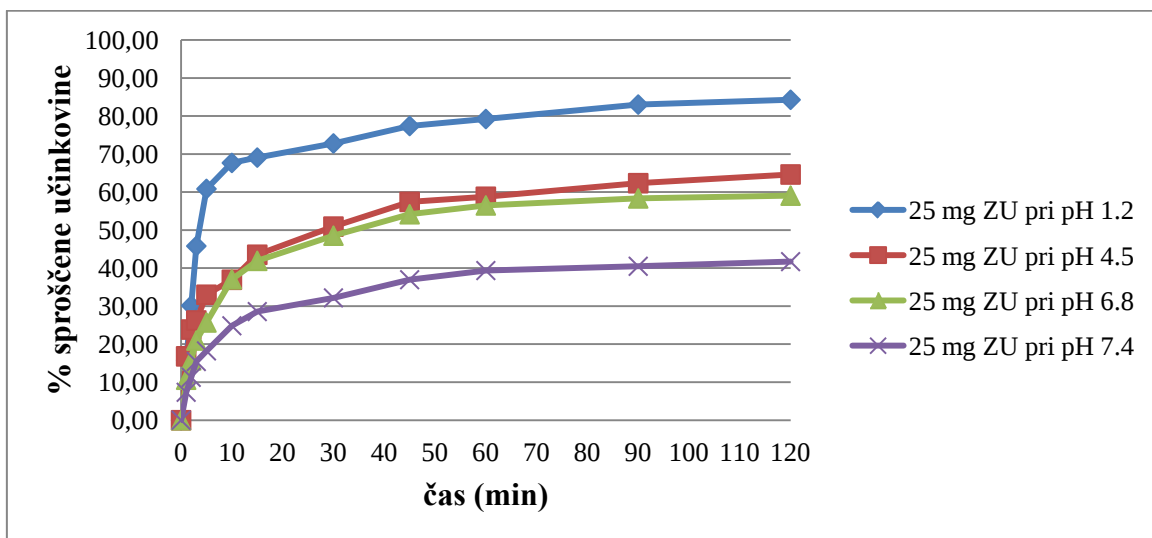
povzročilo zmanjšanje topnosti v kislem mediju in posledično še obarjanje. Iz predhodno opravljene študije, kjer so nasičeno raztopino stresali 72 h pri sobni temperaturi, lahko vendarle zaključimo, da je topnost učinkovine v kislem mediju s pH 1.2 približno 4 krat boljša kot v fosfatnem pufru s pH vrednostjo 6.8. Topnost učinkovine je najboljša pri pH vrednosti okoli 5.5 in pada z višanjem pH vrednosti (Vir: Meritve topnosti modelne učinkovine; Krka, D.D., Novo mesto).

4.1.3 Raztapljanje kristalne oblike učinkovine

Test smo izvajali v kadički z grelcem vode in električnim magnetnim mešalom. Raztapljali smo 25 mg učinkovine v 50 mL in 250 mL medija (+5 g/L) SDS 2 uri pri različnih pH (1.2, 4.5, 6.8 in 7.4). Kot je prikazano na slikah 30 in 31 se je modelna učinkovina tako v 50 mL kot v 250 mL najboljše in najhitreje raztapljala pri pH=1.2. Z naraščanjem pH medija se je profil raztapljanja slabšal tako v 50 mL kot v 250 mL. Končni deleži raztopljene učinkovine v 50 mL in 250 mL so med seboj primerljivi, le pri pH=4.5 se je učinkovina bolje raztapljala v 250 mL.



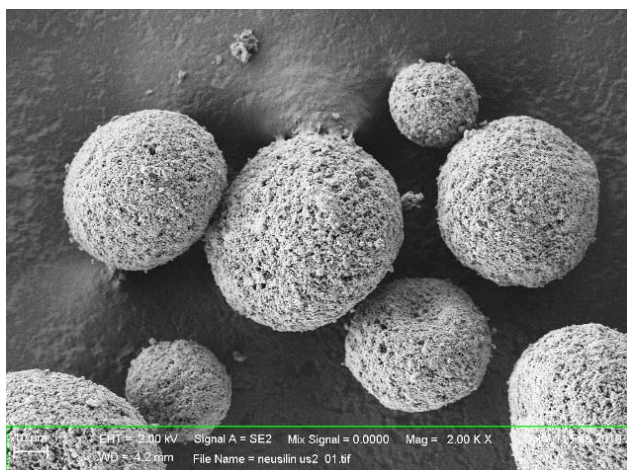
Slika 30: Raztapljanje 25 mg učinkovine pri različnih pH (1.2, 4.5, 6.8 in 7.4) v 250 mL medija (+ 5 g/L SDS).



Slika 31: Raztapljanje 25 mg učinkovine pri različnih pH (1.2, 4.5, 6.8 in 7.4) v 50 mL medija (+ 5 g/L SDS).

4.2 MORFOLOGIJA DELCEV NEUSILINA US2

Z vrstičnim elektronskim mikroskopom smo posneli porozni magnezijev aluminometasilikat Neusilin US2®. Delci, ki se nahajajo v obliki granul (kroglic) in imajo deklarirano velikost med 44 µm in 177 µm, so prikazani na sliki 32.



Slika 32: Elektronsko mikroskopska slika Neusilin US2®; povečava 2000 X.

4.3 IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ

Z izdelavo trdnih disperzij lahko izboljšamo topnost slabo topnih učinkovin. Izdelali smo trdno disperzijo karvedilola v nosilcu iz magnezijevega aluminometasilikata Neusilin US2® v razmerju 1:2.

4.3.1 Termična analiza trdne disperzije

Slika 33 prikazuje DSC krivulje kristalne oblike učinkovine, učinkovine iz fizikalne zmesi in učinkovine v trdni disperziji (TD) v razmerju učinkovina: Neusilin = 1:2. Talilni vrh kristalne učinkovine je pri temperaturi 120°C. Ker ima tudi učinkovina v fizikalni zmesi talilni vrh pri 120°C, sklepamo, da se tudi ta nahaja v kristalni obliki. Pri učinkovini vgrajeni v TD talilnega vrha pri 120°C ni in zato sklepamo, da je učinkovina vgrajena v TD v amorfni obliki.



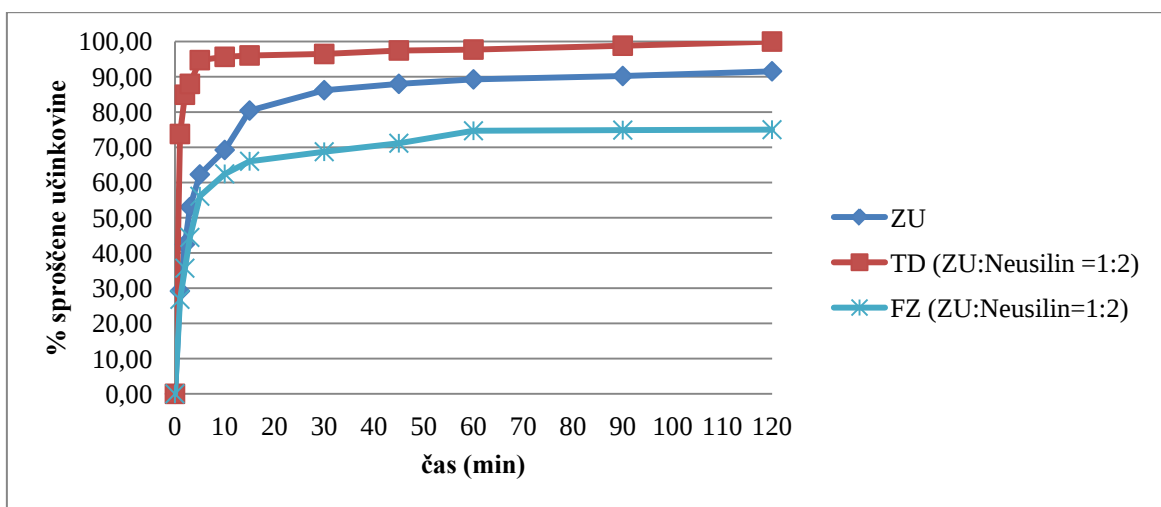
Slika 33: DSC krivulje kristalne oblike učinkovine, učinkovine v fizikalni zmesi in v TD. Pri slednjih dveh je razmerje med učinkovino in Neusilinom 1:2.

4.3.2 Preskus raztapljanja kristalne učinkovine, učinkovine iz trdne disperzije in fizikalne zmesi.

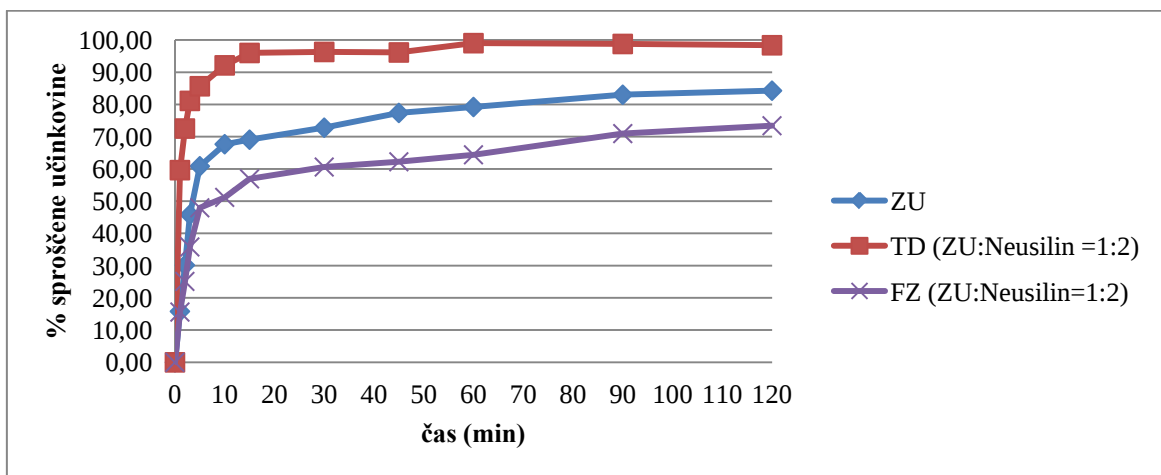
Učinkovino smo raztapljali v štirih različnih medijih; s pH 1.2 smo simulirali želodčni sok, s pH 4.5 želodčni sok po vnosu hrane, s pH 6.8 proksimalno tanko črevo (jejunum), s pH 7.4 pa črevesno tekočino distalnega tankega črevesa (ileum). Volumen medija je bil 50 mL in 250 mL (+ 5 g/L SDS), odmerek učinkovine pa 25 mg. Vzorčili smo ob času 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 in 120 min.

Raztapljanje pri pH 1.2

Iz slike 34 je razvidno, da je topnost vseh vzorcev pri pH=1.2 zelo dobra. Najbolje in najhitreje se je raztopila oblika učinkovine iz trdne disperzije, kar lahko povežemo z dejstvom, da mezoporozni nosilec Neusilin US2® poveča specifično površino vgrajenih delcev učinkovine in njihovo močljivost. Pri raztapljanju učinkovine v 50 mL medija smo prišli do enakih zaključkov, kar je razvidno iz slike 35. Deleži raztopljene učinkovine v obliki čiste učinkovine, TD in FZ pri pH 1.2 so prikazani v preglednici IV.



Slika 34: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 1.2 (+5 g/L SDS).



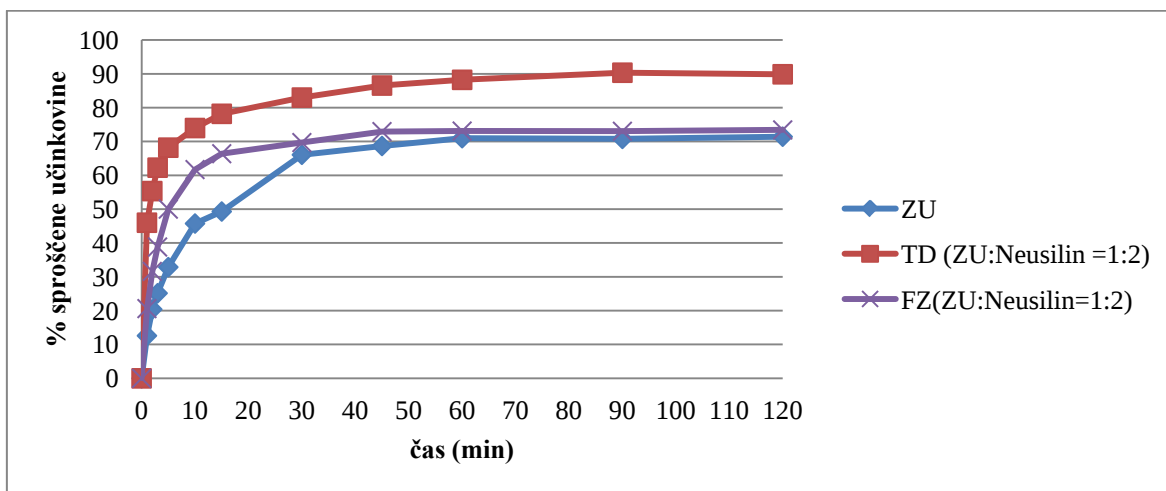
Slika 35: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 1.2 (+5 g/L SDS).

Preglednica IV: Deleži raztopljene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=1.2

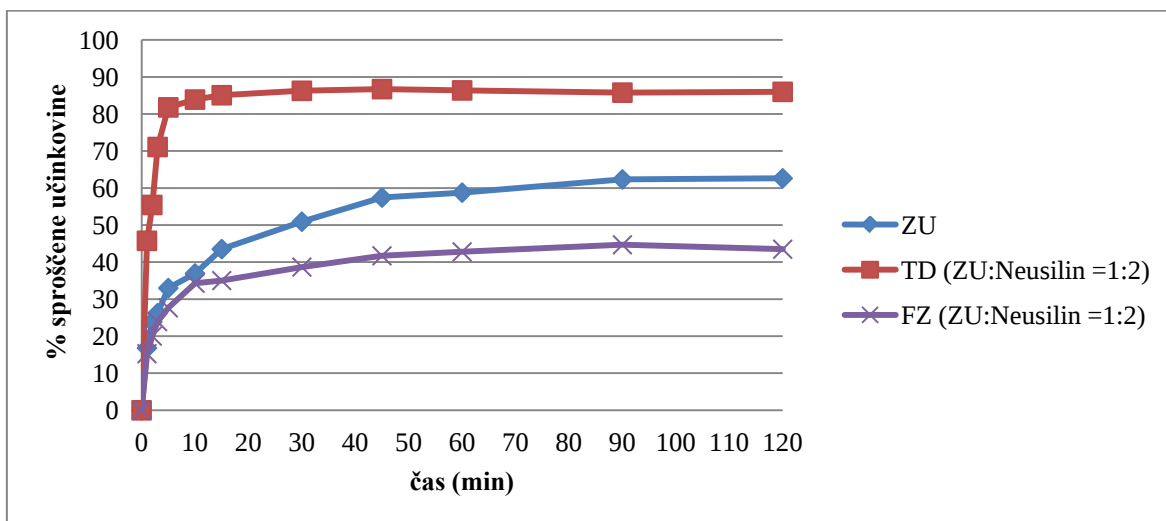
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
ZU	91,56	84,3
TD (ZU:Neusilin =1:2)	100	98,4
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	74,9	73,4

Raztapljanje pri pH 4.5

Na slikah 36 in 37 vidimo, da se je v 250 mL in 50 mL najbolj raztapljala ZU iz trdne disperzije. Sama učinkovina se je nekoliko bolje raztapljala v 250 mL medija kot v 50 mL, kar lahko povežemo z dejstvom, da je na voljo več topila za raztapljanje. Deleži raztopljene učinkovine v obliki čiste učinkovine, TD in FZ pri pH 4.5 so prikazani v preglednici V.



Slika 36: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 4.5 (+5 g/L SDS).



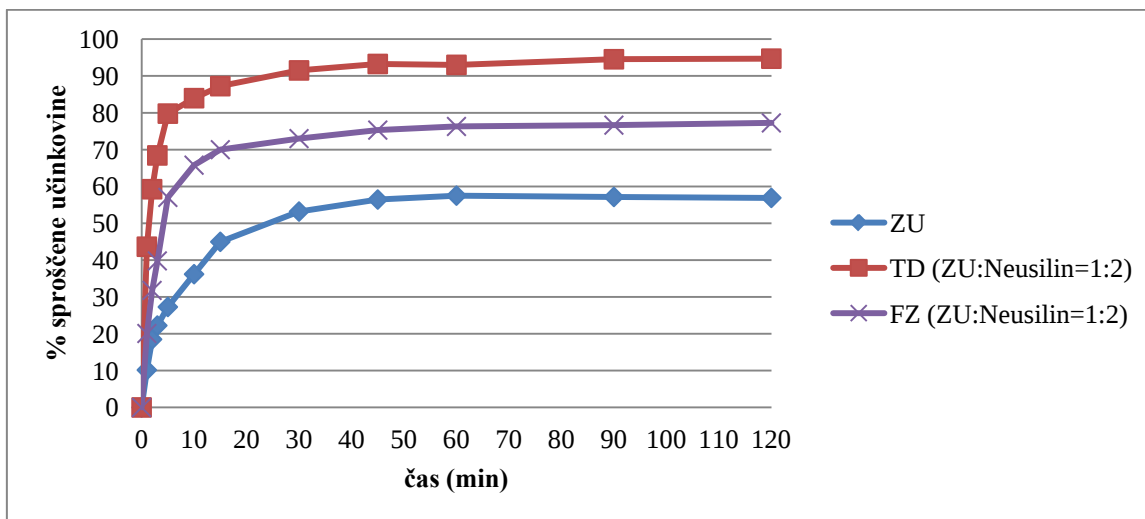
Slika 37: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 4.5 (+5 g/L SDS).

Preglednica V : Deleži raztopljene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=4.5

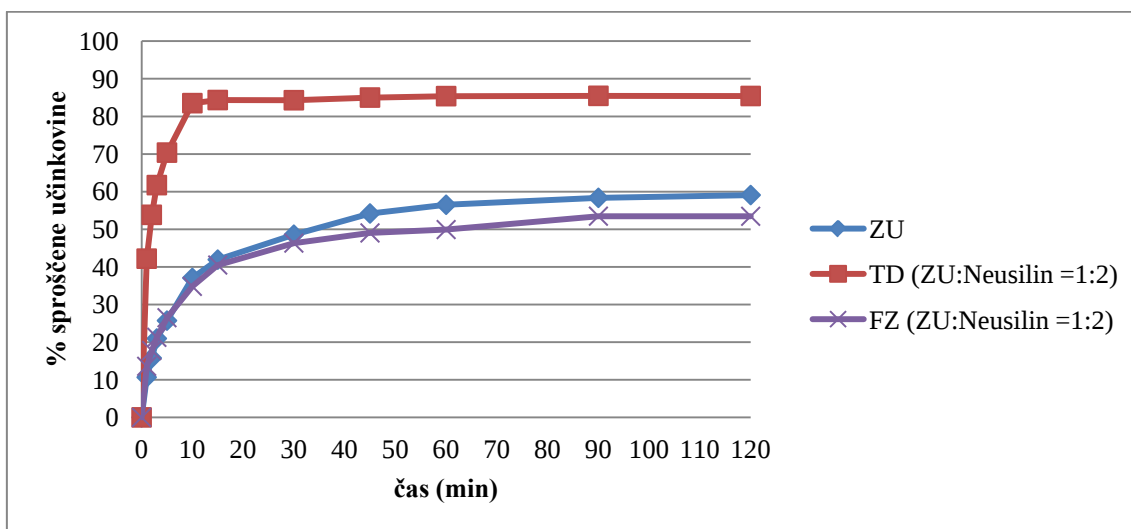
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
ZU	71,4	62,6
TD (ZU:Neusilin =1:2)	89,9	86,0
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	73,4	43,5

Raztapljanje pri pH 6.8

Na slikah 38 in 39 je vidno, da je končni delež raztopljene učinkovine iz TD, veliko višji kot pri sami učinkovini oz. pri učinkovini vgrajeni v fizikalno zmes, tako v 250 mL kot v 50 mL. Deleži raztopljene učinkovine v obliki čiste učinkovine, TD in FZ pri pH 6.8 so prikazani v preglednici VI.



Slika 38: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 6.8 (+5 g/L SDS).



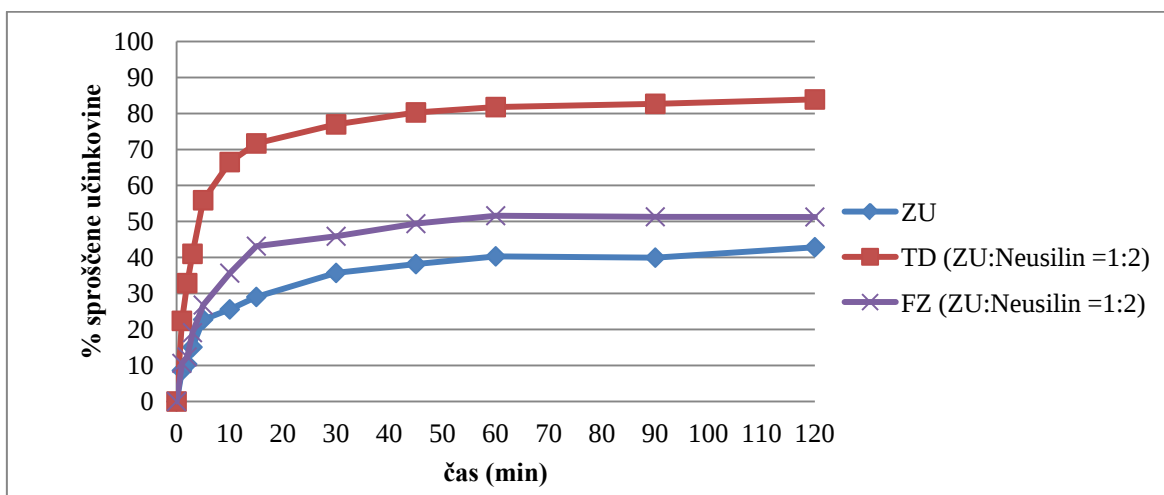
Slika 39: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 6.8 (+5 g/L SDS).

Preglednica VI: Deleži raztopljene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=6.8

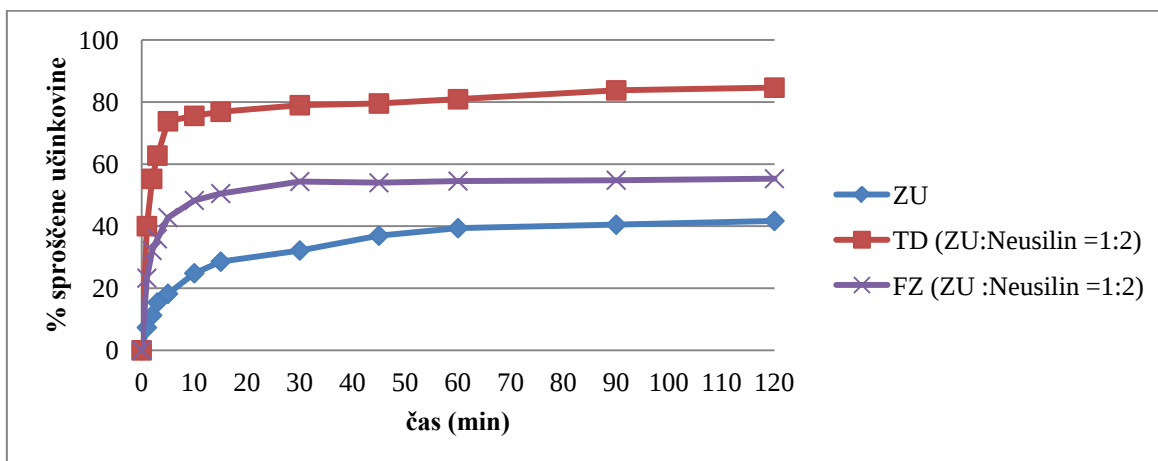
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
ZU	56,9	59,1
TD (ZU:Neusilin =1:2)	94,7	85,4
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	77,3	53,4

Raztapljanje pri pH 7.4

Na slikah 40 in 41 vidimo, da je delež raztopljene učinkovine največji pri trdni disperziji in najmanjši pri sami kristalni obliki učinkovine, kjer je bil delež pod 50 % v 50 mL in 250 mL. Deleži raztopljene učinkovine v obliki čiste učinkovine, TD in FZ pri pH 7.4 so prikazani v preglednici VII.



Slika 40: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 250 mL medija pri pH 7.4 (+5 g/L SDS).



Slika 41: Raztapljanje 25 mg kristalne oblike učinkovine, 25 mg učinkovine iz trdne disperzije (TD) ter 25 mg učinkovine iz fizikalne zmesi (FZ) v 50 mL medija pri pH 7.4 (+5 g/L SDS).

Preglednica VII : Deleži raztopljene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=7.4

Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
ZU	42,9	41,7
TD (ZU:Neusilin =1:2)	83,9	84,7
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	51,3	55,3

4.4 IZDELAVA JEDRNIH TABLET

Jedrne tablete smo izdelali iz trdne disperzije oz. fizikalne zmesi (razmerje ZU: Neusilin = 1:2) in pomožnih snovi (Avicel PH101, Vivasol). Izvedli smo test enakomernosti mase, trdnosti tablet in razpadnosti. Prav tako smo primerjali sproščanje učinkovine iz jedrnih tablet z učinkovino vgrajeno v TD oz. FZ. Test smo izvajali v medijih s pH=1.2, 4.5, 6.8, 7.4 (+5g/L) ter volumnoma 50 mL in 250 mL.

4.4.1 Vrednotenje jedrnih tablet

Test enakomernosti mase

Izbrali smo 20 jedrnih tablet, ki smo jih izdelali iz trdne disperzije in pomožnih snovi ter izvedli poskus enakomernosti mase po Ph. Eur. 7th Ed. Največ dve tableti lahko od povprečne mase odstopata za več kot 10 %, nobena od dvajsetih pa ne sme odstopati za več kot 20 %. Tablete smo izdelali s tabletirko Kilian SP 300. Izdelane tablete so ustrezale

zahtevam, saj nobena tableta ni odstopala za več kot 10 % (Preglednica VIII). Priprava tablete je bila natančna, saj smo zmes za vsako tableto posebej stehtali in kvantitativno prenesli v matrično vdolbino ter ročno stisnili.

Preglednica VIII: Masa (največja, najmanjša in povprečna) 20 jedrnih tablet ter standardni in relativni odkloni mas.

Masa tablet (mg)			SD (mg)	RSD (%)
najmanjša	največja	povprečna		
86,8	88,6	87,7	0,58	0,66

Trdnost tablet

Test trdnosti smo izvedli z napravo Vanderkamp VK 200. Izbrali smo 3 tablete ter izmerili trdnost (Preglednica IX). Želena trdnost je bila med 20 in 30 N.

Preglednica IX: Test trdnosti tablet

Trdnost (N)			SD (mg)	RSD (%)
največja	najmanjša	povprečna		
27	24,7	25,7	1,19	4,64

Razpadnost tablet

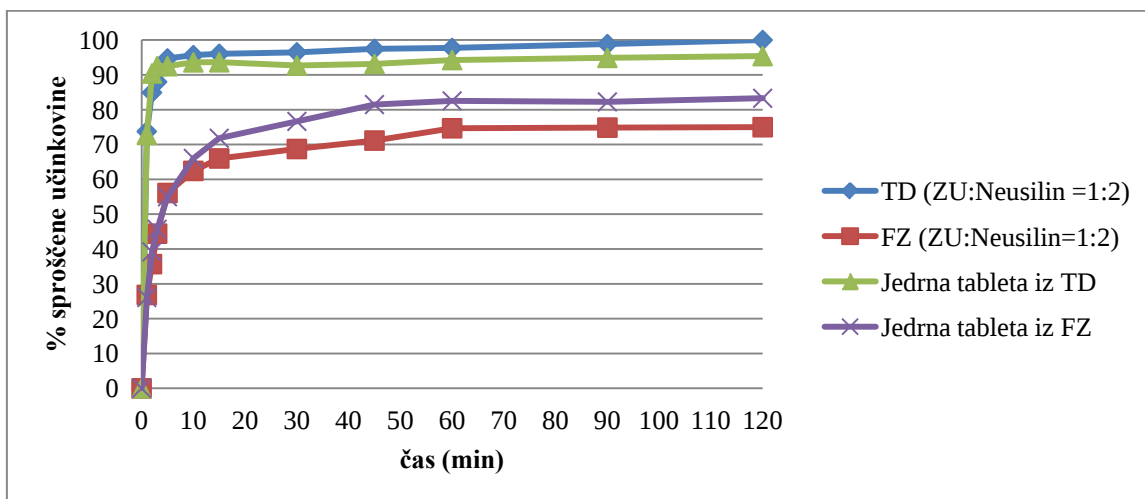
Test razpadnosti smo izvedli v skladu s Ph. Eur. 7th na treh jedrnih tabletah (zaradi manjše količine izdelanih tablet). Pripravili smo čaše s prečiščeno vodo s temperaturo 37°C in vanje potopili jedrne tablete ter merili čas, v katerem vse popolnoma razpadejo. Čas razpada je bil pri vseh tabletah manj kot 30 sekund, kar je v skladu z našimi zahtevami. S hitrejšim razpadom jedrnih tablet dosežemo hitro in učinkovito sproščanje v obliki dveh pulzev iz končnih dvoplastnih tablet.

4.4.2 Preskus sproščanja učinkovine iz jedrnih tablet

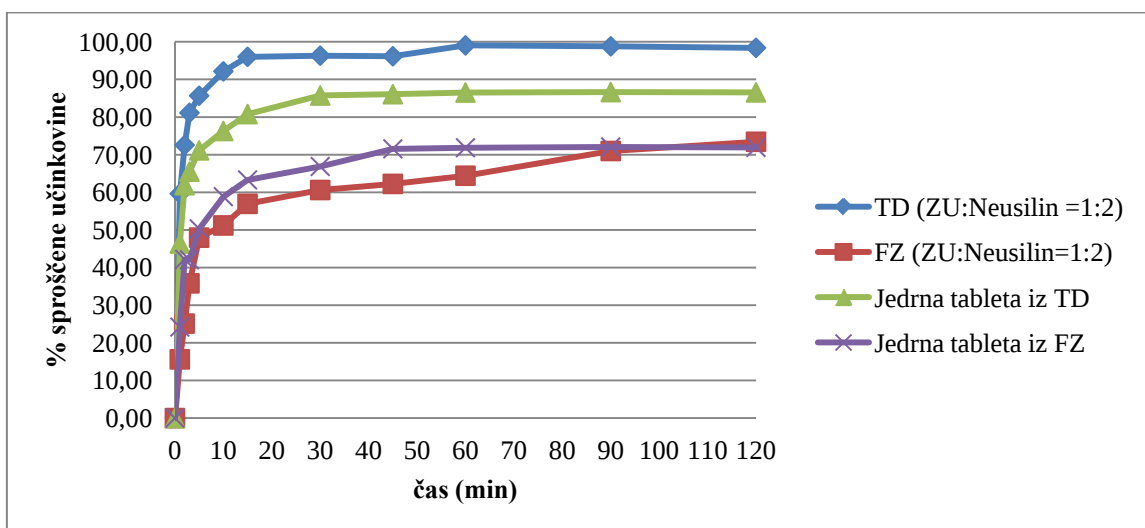
Primerjali smo sproščanje učinkovine vgrajene v TD in FZ z raztapljanjem jedrnih tablet izdelanih iz TD oz. FZ. Test smo izvajali v medijih s pH 1.2, 4.5, 6.8 in 7.4 (+5g/L SDS) in volumnom 50 mL in 250 mL.

Sproščanje pri pH 1.2

Iz slik 42 in 43 je razvidno, da je bil največji delež raztopljene učinkovine dosežen pri TD ter jedrni tabeti iz TD. V 50 mL in 250 mL so bili deleži pri teh oblikah podobni, zato lahko sklepamo, da izdelava tablet iz TD ni bistveno vplivala na delež in hitrost sproščanja učinkovine. Do enakih sklepov pridemo tudi pri FZ ter jedrnih tabletah iz FZ. Deleži sproščene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH 1.2 so prikazani v preglednici X.



Slika 42: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 1.2 (+ 5 g/L SDS).



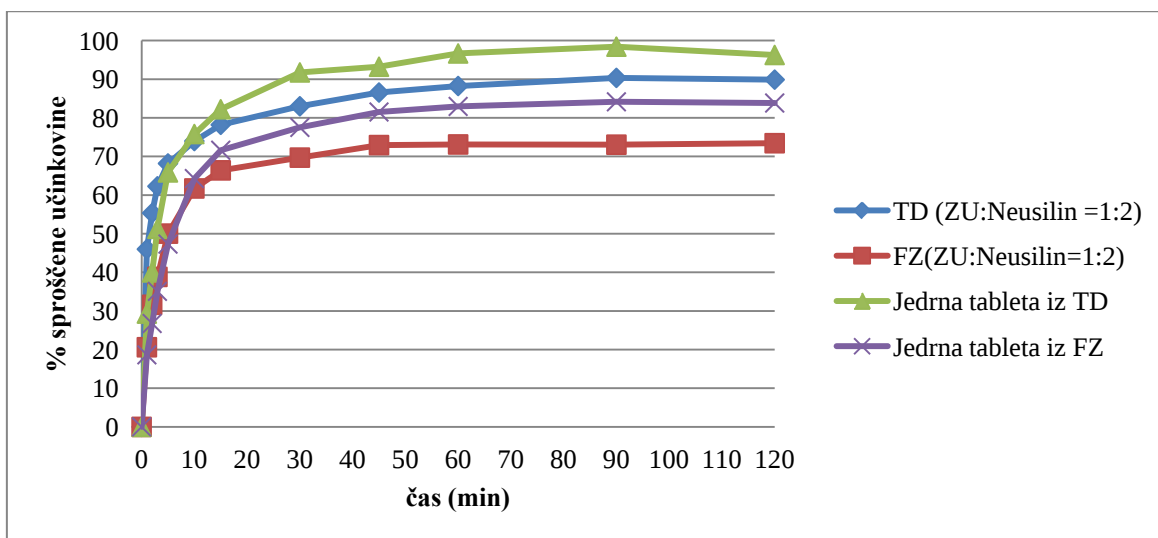
Slika 43: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 1.2 (+ 5 g/L SDS).

Preglednica X : Deleži sproščene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=1.2

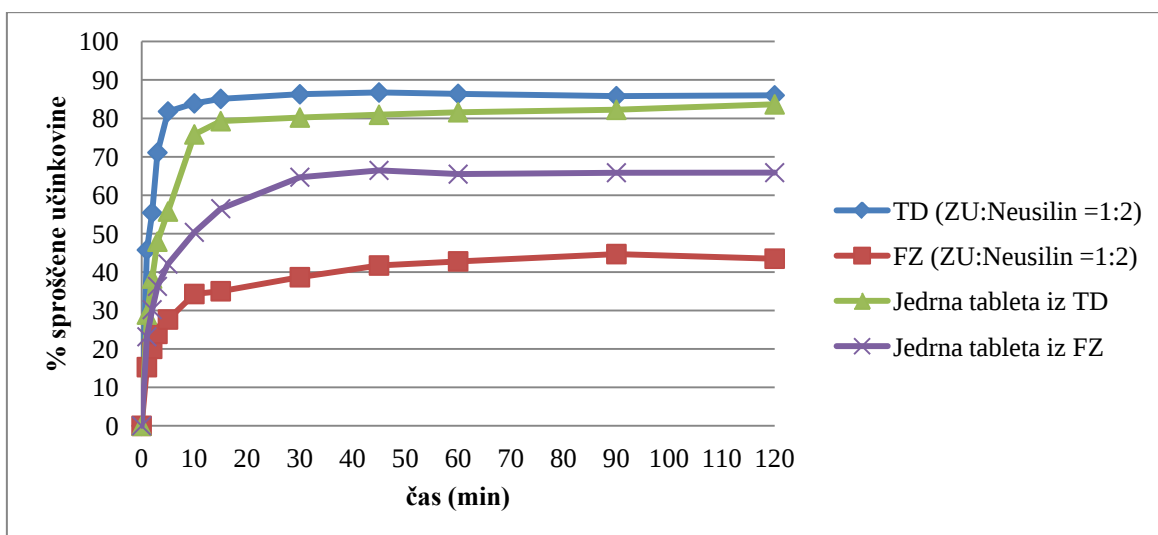
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež sproščene ZU v %	delež sproščene ZU v %
TD (ZU:Neusilin =1:2)	100	98,4
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	75,0	73,4
Jedrna tableta iz TD	95,4	86,5
Jedrna tableta iz FZ	83,3	71,9

Sproščanje pri pH 4.5

Na sliki 44 vidimo, da se v 250 mL medija sprosti visok delež učinkovine iz vseh vzorcev. V 50 mL medija je delež raztopljene učinkovine pri vseh vzorcih nižji (slika 45). Izstopa FZ, kjer je delež sproščene učinkovine v primerjavi z jedrno tableto iz FZ nižji. Razlog za to je lahko v samem postopku priprave tablet, kjer pri stiskanju zmesi za tabletiranje pride do delnega nastanka TD, ki izboljša topnost. Deleži sproščene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH 4.5 so prikazani v preglednici XI.



Slika 44: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 4.5 (+ 5 g/L SDS).



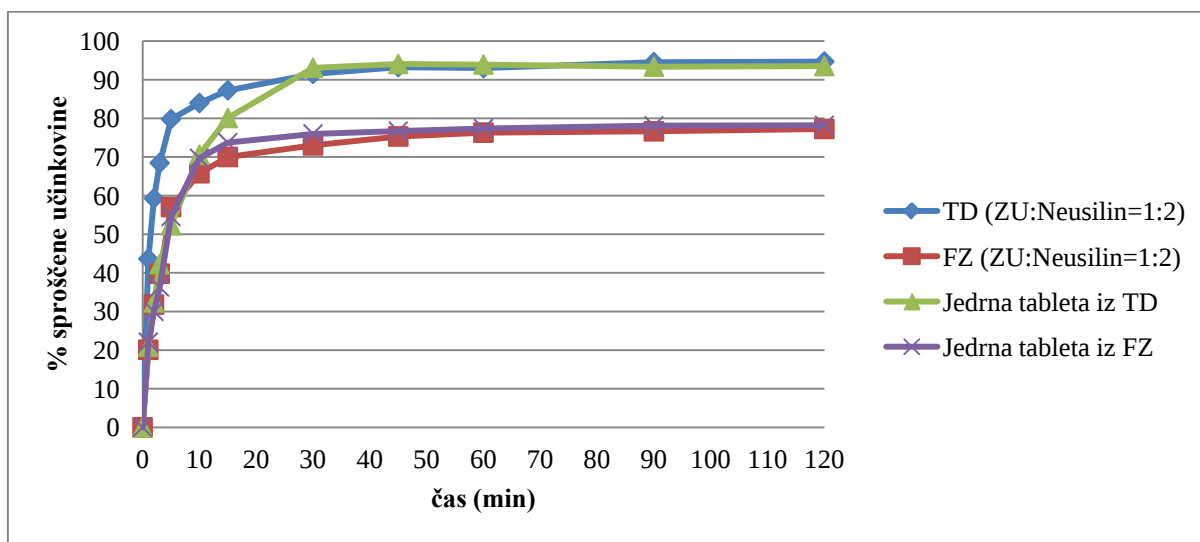
Slika 45: Sproščanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 4.5 (+ 5 g/L SDS).

Preglednica XI : Deleži sproščene učinkovine iz tablet in praškastih vzorcev v 250 mL in 50 mL pri pH=4.5

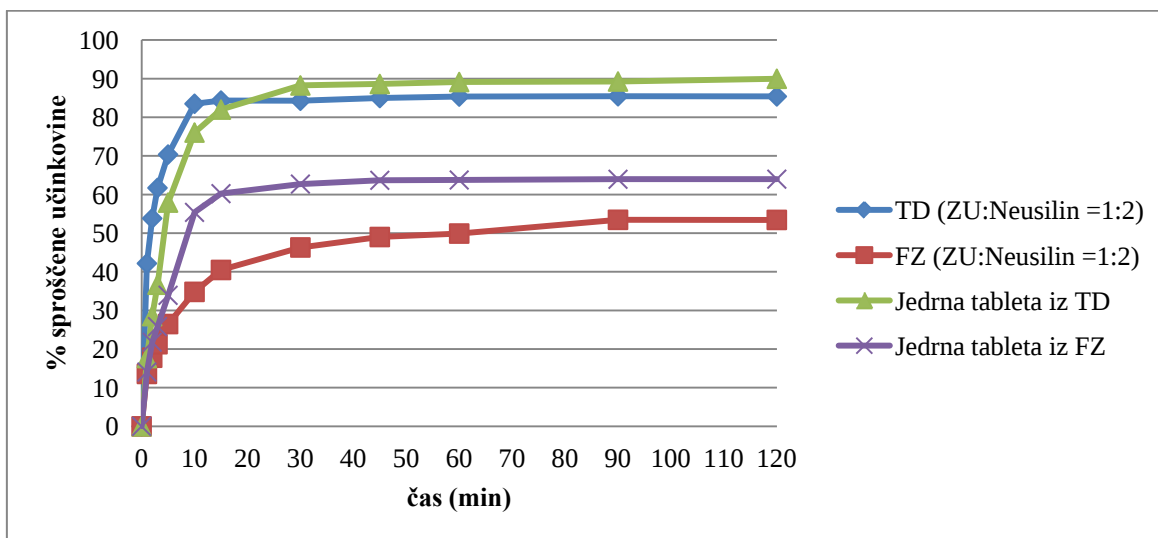
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
TD (ZU:Neusilin =1:2)	89,9	86,0
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	73,4	43,5
Jedrna tableta iz TD	96,3	83,6
Jedrna tableta iz FZ	83,8	65,9

Sproščanje pri pH 6.8

Na slikah 45 in 46 vidimo, da je bilo najboljše sproščanje učinkovine iz TD in jedrne tablete iz TD. Delež raztopljene učinkovine je primerljiv v 50 mL in 250 mL. Najslabše se je raztapljala fizikalna zmes, vendar bolje v 250 mL kot v 50 mL medija. Deleži sproščene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH 6.8 so prikazani v preglednici XII.



Slika 46: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 6.8 (+ 5 g/L SDS).



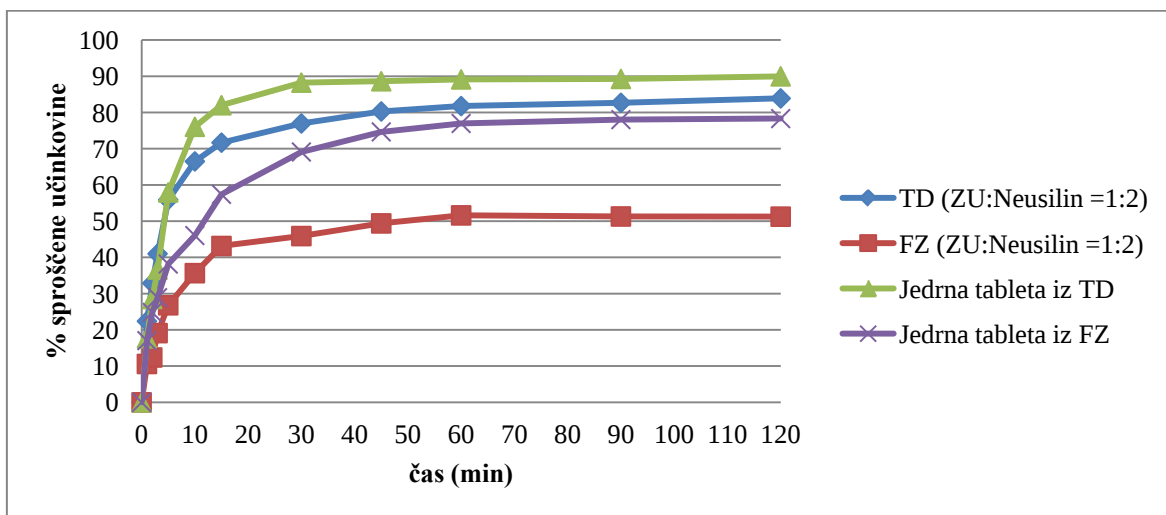
Slika 47: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 6.8 (+ 5 g/L SDS).

Preglednica XII: Deleži raztopljenе učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=6.8

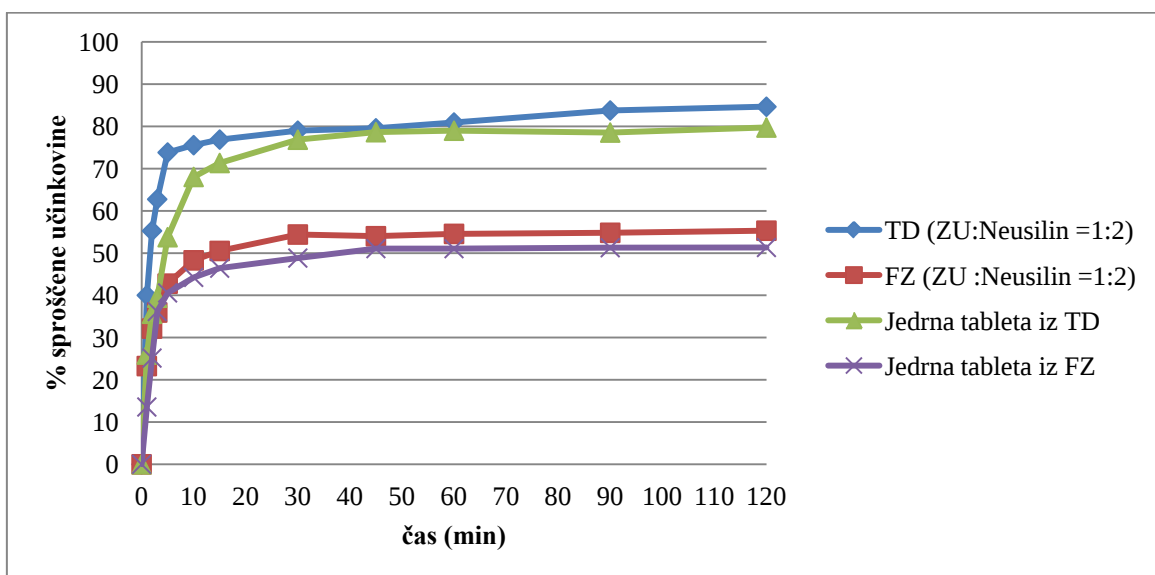
Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljenе ZU v %	delež raztopljenе ZU v %
TD (ZU:Neusilin =1:2)	94,7	85,4
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	77,3	53,4
Jedrna tableta iz TD	93,5	90,0
Jedrna tableta iz FZ	78,2	64,0

Sproščanje pri pH 7.4

Na slikah 47 in 48 vidimo raztapljanje pri pH 7.4, ki predstavlja najslabše pogoje za raztapljanje modelne učinkovine. Iz rezultatov lahko vidimo, da je delež sproščene učinkovine iz TD pod 90 % v 50 mL in 250 mL, kar je najmanj med vsemi mediji. Delež raztopljenе ZU v jedrni tableti iz FZ je bil nekoliko višji v 250 mL v primerjavi z 50 mL. Sklepamo lahko bodisi na večjo topnost zaradi večjega volumna medija ali na delni nastanek TD pri tabletiranju jeder. Deleži sproščene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH 7.4 so prikazani v preglednici XIII.



Slika 48: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 250 mL medija pri pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).



Slika 49: Raztapljanje 25 mg učinkovine iz 75mg TD in 75 mg FZ ter jedrnih tablet izdelanih iz TD in FZ v 50 mL medija pri pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).

Preglednica XIII: Deleži raztopljene učinkovine v 250 mL in 50 mL pri pH=7.4

Vzorec\ V medija	250 mL	50 mL
	delež raztopljene ZU v %	delež raztopljene ZU v %
TD (ZU:Neusilin =1:2)	83,9	84,7
FZ (ZU : Neusilin =1:2)	51,3	55,3
Jedrna tableta iz TD	90,0	79,6
Jedrna tableta iz FZ	78,3	51,3

4.5 IZDELAVA OBLOŽENIH TABLET

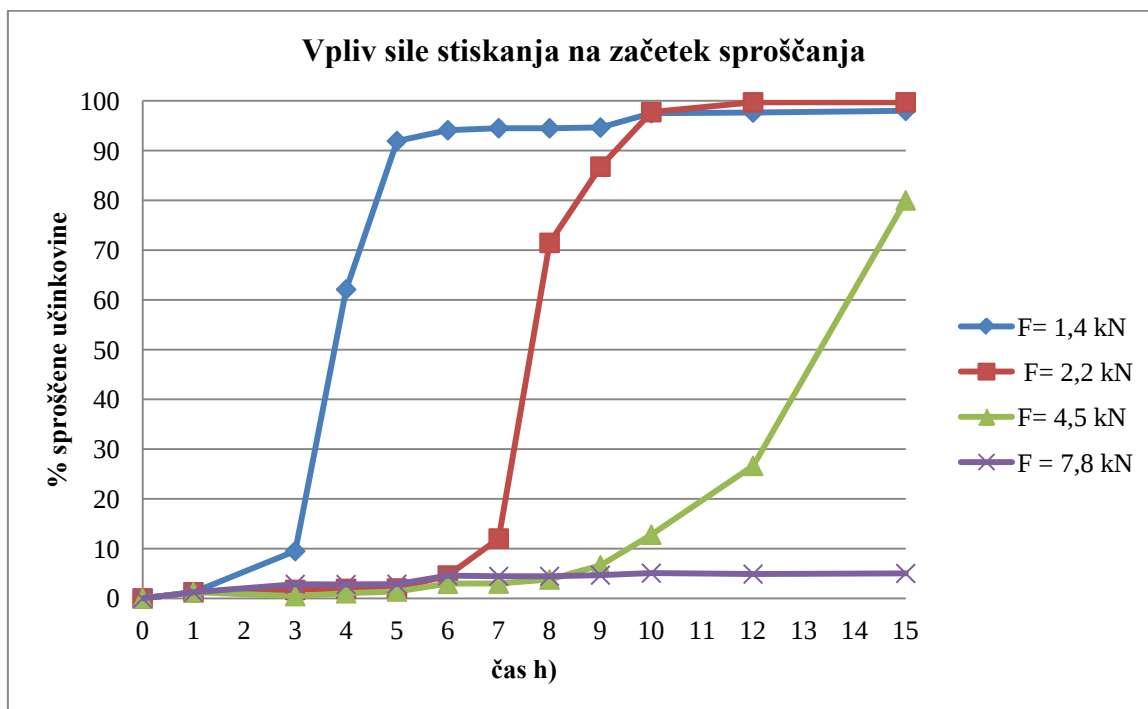
Jedrne tablete, ki smo jih predhodno izdelali, smo obložili s polimerom HPC tipa GF, z namenom priprave drugega pulza sproščanja učinkovine. Vse jedrne tablete smo obložili s 400 mg polimera, s spreminjanjem sile stiskanja pa smo želeli doseči želeni čas zakasnitve od 8h do 10h. S testom raztapljanja z napravo Biodis smo čas zakasnitve tudi določili. Velik vpliv na čas začetka sproščanja ZU je imel tudi položaj jedrne tablete znotraj obložene tablete, zato smo z optičnim mikroskopom preučili sestavo prerezane tablete. Merili smo debelino obloge levo, desno, zgoraj in spodaj od jedrne tablete.

4.5.1 Vpliv sile stiskanja pri izdelavi obloženih tablet na začetek sproščanja učinkovine

Vpliv sile stiskanja na začetek sproščanja učinkovine smo preučevali tako, da smo na tabletirki Kilian SP 300 izdelali tablete pri čemer smo spreminjali položaj zgornjega pečata. S tem smo vplivali na silo stiskanja zmesi za tabletiranje. Jedrne tablete z maso 88 mg in premerom 7 mm smo oblagali s 400 mg polimera HPC tipa GF. Premer matrične vdolbine je bil 10 mm. V preglednici XIV so prikazane nastavitve pečatov in sile stiskanja, ki smo jih zabeležili, na sliki 50 pa rezultati testa sproščanja, ki smo ga opravili z napravo Biodis v fosfatnem pufri s pH=7.4 (+5g/L SDS).

Preglednica XIV: Nastavitve na zgornjem in spodnjem pečatu ter sila na zgornjem pečatu pri izdelavi obloženih tablet s stiskanjem. Masa obloge HPC je 400 mg.

povprečna sila stiskanja\ položaj pečata	Zgornji pečat	Spodnji pečat
1,4 kN	125	180
2,2 kN	130	180
4,5 kN	135	180
7,8 kN	140	180



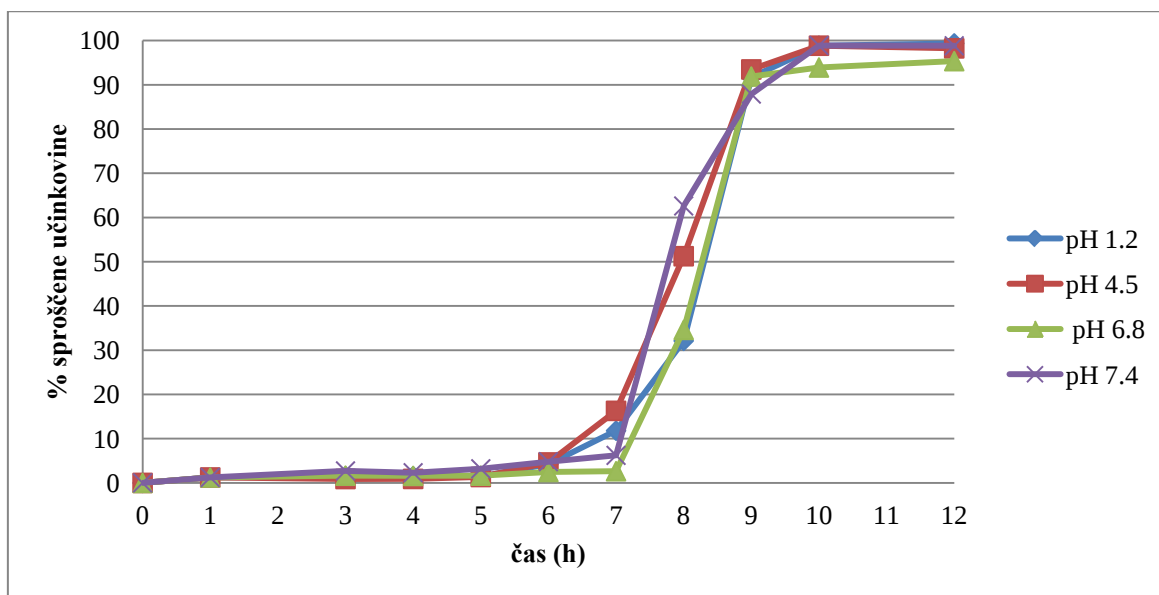
Slika 50: Vpliv sile stiskanja na zgornjem pečatu na sproščanje učinkovine iz obloženih tablet v fosfatnem pufru s pH 7.4 (+ 5 g/L SDS).

Iz rezultatov na sliki 50 lahko vidimo, da smo se želenemu času zadrževanja (8h) najbolj približali s tabletami, ki smo jih stiskali s silo na zgornji pečat 2,2 kN. Pri tej sili stiskanja smo dobili tudi najbolj ponovljive rezultate. Pri manjši sili stiskanja (1,4 kN) je prišlo do prehitrega sproščanja učinkovine, prav tako pri višji sili. Ponovljivost rezultatov profila raztapljanja pri silah nad 6 kN je bila zelo slaba in je variirala v širokem časovnem razponu od 10h do 18h.

Polimer HPC, ki smo ga stisnili z določeno silo, začne ob stiku z medijem nabrekati in po določenem času omogoči prehod medija v notranjost tablete. Pri stiskanju polimera HPC z majhnimi silami dosežemo hitrejše nabrekanje le-tega, saj so vezi med delci slabše. Prav tako imamo več praznih prostorov v oblogi, zato je prehod medija do jedra lažji in hitrejši. Pri stiskanju z višjimi silami (nad 4kN) se polimer veliko bolj deformira in delci se trdno povežejo med seboj. Posledično je potrebno veliko več časa, da medij omehča oblogo in ta začne nabrekati ter delno erodirati in prepuščati medij v notranjost. Z višanjem sile stiskanja se zmanjšuje ponovljivost začetka sproščanja ZU, saj vezi med delci variirajo med posameznimi tabletami. Prav tako se tablete razlikujejo v številu praznih prostorov in por v polimeru, kar je odvisno od tehnične izvedbe stiskanja.

4.5.2 Vpliv pH medija na začetek sproščanja učinkovine iz obloženih tablet

Z optimalno silo stiskanja 2,2 kN, ki smo jo določili v predhodnem poizkusu smo nato obložili jedrne tablete iz TD s HPC tipa GF. V napravi Biodis smo določali profil sproščanja učinkovine iz obložene tablete v treh paralelkah v pufrih s pH 1.2, 4.5, 6.8 in 7.4. Časi vzorčenja so bili 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12h, volumen vzorca pa je bil 7 mL. Rezultati so prikazani na sliki 51.



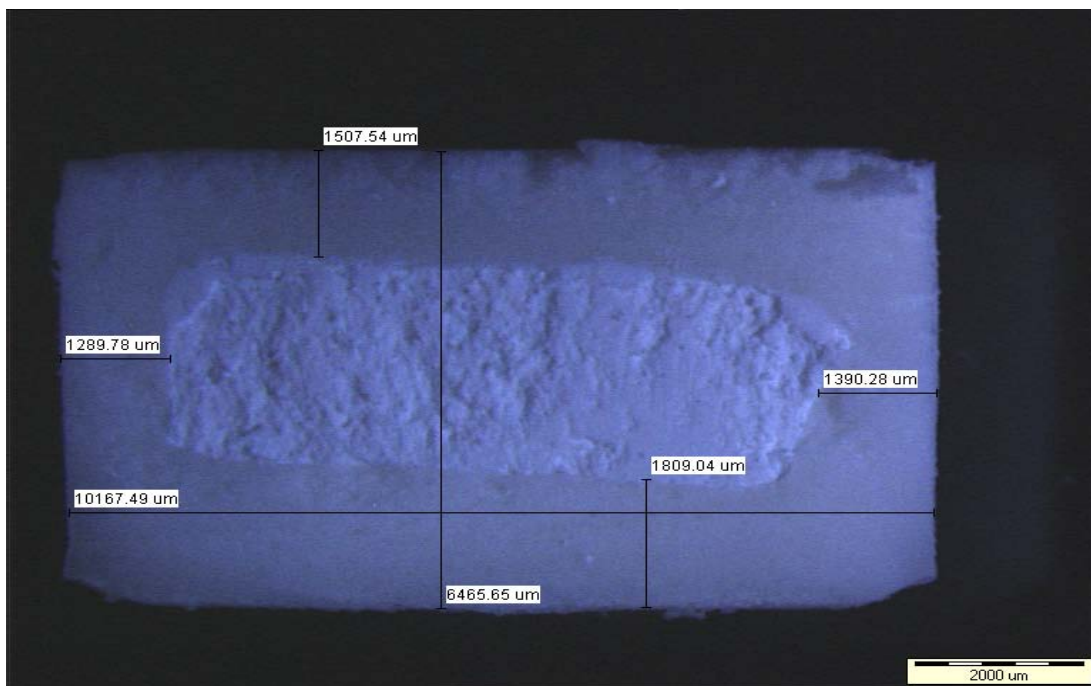
Slika 51: Vpliv pH medija na začetek sproščanja učinkovine iz obloženih tablet. Prikaz povprečnih meritev treh paralelek pri pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4.

Iz slike 51 je razvidno, da so časi zadrževanja učinkovine pred začetkom sproščanja pri vseh pH pogojih podobni. S testom smo potrdili predpostavko, da je polimer HPC časovno in ne pH odvisen sistem.

4.5.3 Določanje položaja jedra v obloženi tableti

Obložene tablete, ki smo jih izdelali se razlikujejo med seboj po masi, debelini in predvsem po položaju jedra znotraj obložene tablete. Slednji parameter zelo vpliva na čas začetka ter na profil sproščanja učinkovine. Z dobrim centriranjem jedra v tableti zagotovimo dobro ponovljive in primerljive rezultate. Za potrebe testa smo izdelali 5 obloženih tablet z maso HPC tipa GF 400 mg. Zgornji pečat na tabletirki smo nastavil na 130 ter spodnjega na 180, saj smo želeli tablete stiskati s silo 2.2 kN. Obložene tablete so imele premer 10 mm in povprečno debelino 6,3 mm. Nato smo jih prerezali na polovico in

z elektronskim vrstičnim mikroskopom merili debelino obloge okrog jedrne tablete. Izmerili smo debelino obloge levo, desno, nad in pod jedrom. Povprečja rezultatov so predstavljena v preglednici XV. Na sliki 52 je prikazan prerez tablete, kot ga vidimo z mikroskopom.



Slika 52: Obložena tableta v prerezu, slikana z elektronskim vrstičnim mikroskopom.

Preglednica XV: Povprečne vrednosti debeline obloge na levi, desni, zgornji in spodnji strani obložene tablete ter ustrezne standardne napake in relativne standardne deviacije petih obloženih tablet.

Meritve debeline obloge okrog jedrne tablete			
	povprečje meritev (µm)	SD (µm)	RSD (%)
Levi del obloge	1333	104	7,8
Desni del obloge	1309	128	9,8
Zgornji del obloge	1685	142	8,4
Spodnji del obloge	1698	168	9,9
Premier	10177	49,7	4,8
Debelina	6536	70,5	10,7

Iz preglednice XV vidimo, da povprečne meritve kažejo na dobro centriran položaj jedrne tablete znotraj obloge. Debelini levega in desnega dela obloge sta si podobni, prav tako zgornjega in spodnjega dela. Če od premera tablete z oblogo, ki znaša 10 mm, odštejemo povprečno debelino levega in desnega dela, ugotovimo, da znaša premer jedrne tablete 7,4 mm. Sila zgornjega pečata 2,2 kN je torej pri stiskanju obloge povzročila delno deformacijo jedrne tablete, ki se je razširila za 0,4 mm. Prav tako se je zaradi stiskanja zmanjšala debelina jedrne tablete in sicer v povprečju iz 4,2 mm na 3,1 mm. Deformacija je posledica manjše trdnosti jedrnih tablet, saj smo želeli, da se ZU hitro sprostí ob stiku z zunanjim medijem. Iz primera obložene tablete na sliki 51 lahko vidimo, da kljub delni deformaciji tableta še vedno ohrani centralni položaj.

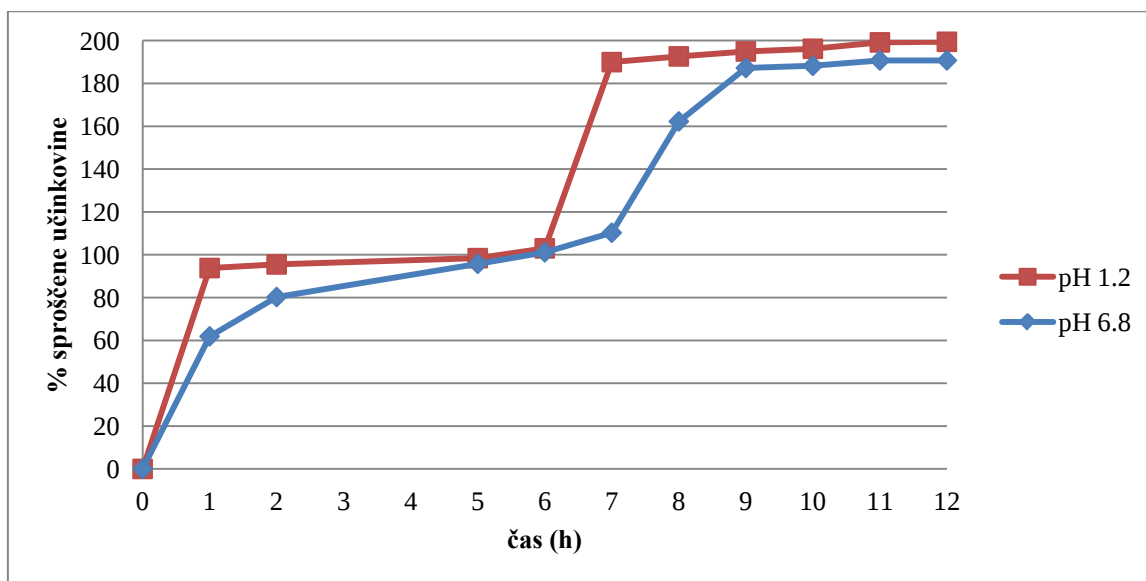
Iz standardne napake ter relativne standardne deviacije lahko vidimo, da so tablete v debelini variirale v približno enaki meri v vse smeri. Iz teh podatkov sklepamo, da je bila večina jeter dobro centriranih in smo zato dobili dobro ponovljive rezultate pri testih raztapljanja. ZU, ki se je iz obloženih tablet prehitro sprostila, najverjetneje ni bila dobro centrirana in zato pomaknjena bolj proti levemu, desnemu, zgornjemu ali spodnjemu delu obložene tablete. Polimer HPC namreč nabreka in po določenem času začne prepuščati zunanji medij v notranjost tablete. Če je torej jedro bližje enemu robu, zunanji medij hitreje pride v stik z ZU, ki se začne sproščati. Vpliv centriranosti tablete se zmanjšuje z naraščajočo silo stiskanja, saj tam igrajo večjo vlogo vezi med delci polimera.

4.6 IZDELAVA DVOSLOJNIH TABLET

Tableti z oblogo iz HPC, ki predstavlja drugi pulz sproščanja učinkovine iz dvoplastne tablete, smo dodal še prvi pulz. Končno formulacijo (prvi in drugi pulz) smo izdelali po postopku opisanem v poglavju 3.3.5 (Izdelava dvoplastnih tablet). Dvoplastno tableto smo izdelali s stiskanjem tablete za drugi pulz na praškasto zmes za prvi pulz, ter tako dosegli lastnosti, ki so primerljive s stiskanjem le drugega pulza tablete. Sila stiskanja prvega pulza je bila 0,4 kN (zgornji pečat = 180, spodnji = 197), drugega pulza pa 2,3 kN (zgornji pečat = 130, spodnji pečat = 197). Povprečna masa dvoplastne tablete je bila 568 mg.

4.6.1 Profil sproščanja učinkovine iz končnih dvoslojnih tablet pri pH 1.2 in 6.8

Z analizo profila sproščanja učinkovine iz dvoplastne tablete, ki smo ga izvedli z napravo BioDis smo želeli preučiti vpliv stiskanja prvega pulza na drugi pulz na čas zadrževanja ZU v obloženi tableti. Test raztapljanja smo izvajali v kislem mediju s pH 1.2 (+5g/L SDS) in fosfatnem pufru pH 6.8 (+ 5g/L SDS). Vzorčili smo v času 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 in 12h. Volumen odvzetega vzorca je bil 7 mL.



Slika 53: Raztapljanje 2-krat po 25 mg učinkovine iz TD iz dvoslojnih tablet v medijih s pH 1.2 in pH 6.8 (+5g/L SDS). Test smo izvajali z napravo BIODIS (naprava 3 po Ph. Eur. 7th^{ed}).

Iz rezultatov prikazanih na sliki 53 lahko vidimo, dobro ujemanje profilov sproščanja ZU iz dvoplastnih tablet v pH 1.2 in pH 6.8. Topnost učinkovine v pH 1.2 je boljša, zato se je učinkovina v tem primeru iz prvega pulza hitreje sprostila. Krivulja, ki predstavlja raztapljanje pri pH 1.2 je zato bolj strma od krivulje pH 6.8, prav tako je končni delež raztopljene učinkovine boljši v kislem pH. V obeh medijih se je prvi pulz učinkovine sprostil ob približno enakem času, medtem ko se je drugi pulz sprostil hitreje v kislem mediju. Pričetek sproščanja drugega pulza učinkovine je pri obeh pH vrednostih medija enak.

5 SKLEP

Z izdelavo trdne disperzije v razmerju učinkovina: Neusilin US2[®] = 1:2, smo izboljšali raztapljanje v vodi težko topne modelne učinkovine in s tem najverjetneje izboljšali tudi njeno biološko uporabnost. Topnosti kristalne oblike učinkovine, oblike vgrajene v FZ in TD so bile najvišje pri pH 1.2, z višanjem pH medija pa je razlika v topnosti naraščala na račun slabše topnosti kristalne oblike v FZ v primerjavi s TD učinkovine. Zmanjšanje velikosti delcev in povečanje specifične površine za raztapljanje učinkovine pri izdelavi TD se je izkazalo za dober pristop k izboljšanju topnosti modelne učinkovine. Uspešnost izdelave disperzije in obarjanje učinkovine v porah nosilca v amorfni obliki smo potrdili s termično analizo.

Izdelali smo tudi jedrne tablete iz TD oz. FZ in pomožnih snovi. Vse tablete so imele ustrezno trdnost, enakomernost mase ter razpadnost. S testi sproščanja smo ugotovili, da vgraditev TD oz. FZ v jedrno tableto ne vpliva bistveno na končno topnost učinkovine. Jedrne tablete smo obložili s polimerom hidroksipropilceluloza tipa GF. Dokazali smo, da s spreminjanjem sile stiskanja obloge, lahko vplivamo na čas pričetka sproščanja učinkovine. Sproščanje učinkovine iz obloženih tablet smo izvajali v bazičnih in kislih medijih in dokazali, da so s polimerom HPC obložene tablete časovno in ne pH odvisen sistem.

Za dobro ponovljive in zanesljive rezultate je bistvenega pomena dobra centriranost jedrnih tablet pri tabletiranju obloge, kar smo z natančnostjo in ročno izdelavo vsake tablete tudi dosegli. Za proizvodnjo v industrijskem merilu je ročno delo preveč zamudno in je zato najbolj primerna izdelava z metodo OSDRC (angl. one-step dry-coated tablets). S primerno silo stiskanja (2.2 kN) smo dosegli v vseh medijih primerljiv čas zakasnitve sproščanja učinkovine iz obloženih tablet, ki je znašal med 6h in 8h.

Z izdelavo dvoplastnih tablet smo želeli doseči takojšne sproščanje prvega pulza in zakasnjeno sproščanje drugega pulza, ki je v našem primeru predstavljal jedrno tableto obloženo s HPC. Z ustrezno silo in tehniko stiskanja smo izdelali dvoplastno tableto in s testi raztapljanja pri pH 1.2 in pH 6.8 dosegli željen zakasnitveni čas sproščanja drugega pulza, ki je znašal 7h (pH 1.2) oz. 8h (pH 6.8). Ponovljivost v tem primeru je bila slabša zaradi zahtevnejše izdelave dvoplastnih tablet in slabše centriranosti jedrne tablete, obložene s HPC. Kljub temu smo s primernim stiskanjem HPC dosegli želene rezultate in potrdili primernost polimera za izdelavo dvoplastnih tablet.

Končno formulacijo bi lahko optimizirali predvsem z boljšim centriranjem jedrne tablete, saj bi tako dosegli bolj ponovljive in zanesljive zakasnitvene čase. Prav tako bi lahko zmanjšali velikost in maso dvoplastne tablete z zmanjšanjem količine HPC v oblogi. Pri tem bi morali preveriti ali zmanjšanje količine polimera vpliva na zahtevnost izdelave ter ponovljivost zakasnitvenih časov. Z uporabo ostalih tipov celuloze (npr. EC) v kombinaciji s HPC v oblogi bi lahko še dodatno preučili lastnosti stiskanja polimera HPC tipa GF in optimizirali formulacijo.

6 LITERATURA

1. Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12, 413–420.
2. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;23:3–25.
3. Dhirendra K, Lewis S, Udupa N et al. Solid Dispersions: A Review. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22(2): 234-246.
4. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J of Pharm and Biopharm* 2000; 50: 47-60.
5. Tiwari R, Tiwari G, Srivastava B, Rai AK. Solid Dispersions: An Overview To Modify Bioavailability Of Poorly Water Soluble Drugs. *Int J PharmTech Res* 2009; 1(4): 1338-1349
6. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 60, 1971, 1281-1302
7. Teofilo Vasconcelos, Bruno Sarmento and Paulo Costa. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* 2007; 12: 1068-1075.
8. Ukmar T, Mali G, Planinšek O. Sistemi s prirejenim sproščanjem na osnovi mezoporoznih ogrodij. *Farm Vest* 2009; 60: 313-318.
9. <http://www.neusilin.com/>
10. Krupa A, Majda D, Jachowicz R, Mozgawa W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochimica Acta* 2010; 509: 12-17.
11. Ambarish H., Jolly R., Rajesh H., Ajay B. Preparation and Characterization of Co-Grinded Mixtures of Aceclofenac and Neusilin US2. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10, No. 2, June 2009.
12. T. Kukita, A. Yamaguchi, A. Okamoto, M. Nemoto. Interaction between polyethylene films and bromhexine HCl in solid dosage form. IV. Prevention of the sorption by addition of magnesium aluminum silicate. *Chem. Pharm. Bull.* 40 (1992) 1257.

13. Bahl D, Bogner R. Amorphization of Indomethacin by Co-Grinding with Neusilin US2: Amorphization Kinetics, Physical Stability and Mechanism. *Pharm Res* 2006; 23(10): 2317-2325.
14. Z. Khan, V. Pillay, Y.E. Choonara, L.C. du Toit, Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications, *Pharm. Dev. Technol.* 14 (2009) 602–612.
15. Bruguerolle B. Chronopharmacology. In: Touitou Y, Haus E, editors. *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*. Paris: Springer-Verlag, 1992: 114-37
16. B. Lemmer, Chronobiology, drug-delivery and chronotherapeutics, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007) 825–827
17. P.P. Pednekar., C. K. Parmar. Chronopharmaceutical drug delivery system: An overview. *Int J of Pharm Res.* Vol 3, Issue 4, 2011.
18. Evans RM, Marain C. Taking Your Medication: A Question of Timing. *American Medical Association*: 1996:3-8
19. J Sajjan, TA Cinu, AJ Chacko, J Litty ,T Jaseeda. Chronotherapeutic and chronotherapeutic drug delivery. *Trop. J of Pharm R*, October 2009; 8 (5): 467-475.
20. J Ali, S Baboota, A Ahuja, and N Saigal. Distinctive features of chronotherapeutic and pulsatile drug delivery systems negating the practice of their interchangeable terminology. *Journal of Drug Targeting*, 2010; 18(6): 413–419.
21. Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M, Kuotsu K. Drug delivery system based on chronobiology: A review. *J Control Release*. 2010 Nov 1;147(3):314-25.
22. Maroni A., Zema L., Dorly Del Curto M., Loreti G., Gazzaniga A., 2010. Oral pulsatile delivery: Rationale and chronopharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*: 398 1–8.
23. Portaluppi F, Lemmer B. Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Aug 31;59(9-10):952-65.
24. Reddy JR, VeeraTM, Saleem SM. Review on: Pulsatile Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2009, 1(4), 109-115.
25. J. Binns, H.N.E. Stevens, J. McEwen, G. Pritchard, F.M. Brewer, A. Clarke, E.S. Johnson and I. McMillan, The tolerability of multiple oral doses of Pulsincap® capsules in healthy volunteers, *J. Control. Rel.* 38 (1996) 151–158.
26. Maroni A, Zema L, Cerea M, Sangalli M: Oral pulsatile drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* (2005) 2(5):855-871.

27. Smith DHG: Pharmacology of cardiovascular chronotherapeutic agents. *Am. J. Hypertens.* (2001) 14(9II):296s-301s.
28. T. Ghosh, A. Ghosh. Drug delivery through osmotic systems – An overview. *J of App Pharm Sci* 01 (02); 2011: 38-49
29. A. Dashevsky and A. Mohamad. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat® ECD. *Int. J. Pharm.*, 318 (2006), pp. 124–131
30. Bussemer, T., Peppas, N.A., Bodmeier, R. Evaluation of the swelling, hydration and rupturing properties of the swelling layer of a rupturable pulsatile drug delivery system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003a; 56: 261–270.
31. Conte, U., Colombo, P., La Manna, A., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Giunchedi, P., 1989. A new ibuprofen pulsed release oral dosage form. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15, 2583–2596.
32. Conte, U., Giunchedi, P., Maggi, L., Sangalli, M.E., Gazzaniga, A., Colombo, P., La Manna, A., 1992. Ibuprofen delayed release dosage forms: a proposal for the preparation of an in vitro/in vivo pulsatile system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 38, 209–212.
33. Gazzaniga, A., Buseti, C., Moro, L., Sangalli, M.E., Giordano, F., 1995. Time-dependent oral delivery systems for colon targeting. *S.T.P. Pharma Sci.* 5 (1), 83–88.
34. Matsuo, M., Arimori, K., Nakamura, C., Nakano, M., 1996. Delayed-release tablets using hydroxyethylcellulose as a gel-forming matrix. *Int. J. Pharm.* 138, 225–235.
35. Fukui, E., Uemura, K., Kobayashi, M., 2000. Studies on applicability of press-coated tablets using hydroxypropylcellulose (HPC) in the outer shell for timed-release preparations. *J. Control. Release* 68, 215–223.
36. Takeuchi, H., Yasuji, T., Yamamoto, H., Kawashima, Y., 2000. Spray-dried lactose composite particles containing an ion complex of alginate–chitosan for designing a dry-coated tablet having a time-controlled releasing function. *Pharm. Res.* 17, 94–99.
37. Wilding IR, Davis SS, Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A. Enteric coated timed release systems for colonic targeting. *Int J Pharm.* 1994;111:99-102.

38. Pozzi, F., Furlani, P., Gazzaniga, A., Davis, S.S., Wilding, I.R., 1994. The Time Clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time. *J. Control. Release* 31, 99–108.
39. Shaji J. Oral multiparticulate pulsatile drug delivery systems: A review. *IRJP* 2 (2) 2011 22-27
40. R. Pallab, A. Shahiwala, Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives, *J. Control. Release* 134 (2009) 74–80.
41. Murata S, Ueda S, Shimojo F, Tokunaga Y, Hata T, Ohnishi N: In vivo performance of time-controlled explosion system (TES) in GI physiology regulated dogs. *Int. J. Pharm.* (1998) 161 (2):161-168.
42. Hartman Kok, Pj. Vonk, Kossen NW. A particulate pulse-release system and mathematical description with the Maxwell – Stefan theory. *J. Control. Release* 2000: 66:293-306
43. Ching-Cheng Kao, Shou- Chiung Chen, Ming-Thau Sheu. Lag time method to delay drug release to various sites in the gastrointestinal tract, *J. Control. Release.* 1997;44:263-270.
44. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release.* 2000;63:235-259.
45. S. Arora, J. Ali, A. Ahuja, R.K. Khar, S. Baboota, Floating drug delivery systems: a review, *AAPS PharmSciTech* 6 (3) (2005) E372–E390.
46. A.F. Stockwell, S.S. Davis, S.E. Walker, In vitro evaluation of alginate gel systems as sustained release drug delivery systems, *J. Control. Release* 3 (1986) 167–175.
47. M. Ichikawa, S. Watanabe, Y. Miyake, A new multiple-unit oral floating dosage systems. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics *J. Pharm. Sci.* 80 (1991) 1062–1066.
48. Yang L, Esharghi J, Fassihi R. A new intra gastric delivery system for the treatment of helicobacter pylori associated gastric ulcers: in vitro evaluation. *J Control Release.* 1999;57:215-222.
49. A.K. Hilton, P.B. Deasy, In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxycillin trihydrate, *Int. J. Pharm.* 86 (1992) 79–88.
50. P.R. Sheth, J. Tossounian, The hydrodynamically balanced system (HBSE): a novel drug delivery system for oral use, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10 (1984) 313–339.

51. S. Lin, Y Kawashima. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. *J Control Release*. 2011; 155;3:343-466
52. M. Cerea, W. Zheng, C.R. Young, J.W. McGinity, A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets, *Int. J. Pharm.* 279 (2004) 127–139.
53. J.W. McGinity, *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, New York, 1997. pp. 1–99.
54. J. Hogan, Coating of tablets and multiparticulates, in: M.E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: the Science of Dosage form Design*, Churchill Livingstone, 2001, pp. 441–448.
55. F. Siepman, J. Siepman, M. Walther, R.J. MacRae, R. Bodmeier, Polymer blends for controlled release coatings, *J. Control. Release* 125 (2008) 1–15.
56. S. Rujivipat (2011). Novel formulation and processing aspects for compression-coated tablets and for the compression of polymer-coated multiparticulates. Doktorska disertacija. Univerza v Berlinu. Fakulteta za farmacijo
57. Sangalli, M.E., Maroni, A., Foppoli, A., Zema, L., Giordano, F., Gazzaniga, A., 2004. Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and in vitro performances. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 469–476.
58. Waterman KC, Fergione MB. Press-coating of immediate release powders onto coated controlled release tablets with adhesives. *J Control Release*. 2003;89:387-395.
59. Ozeki Y, Ando M, Watanabe Y, Danjo K. Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets. *Journal of controlled release* 2004; 95: 51-60.
60. Alvarez-Lorenzo C., Gomez-Amoza J. L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., and Concheiro, A., Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses as filler-binders for direct compression, *Int. J. Pharm.*, 197(1-2): 107-116, 2000.
61. Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 2000. Interactions between hydroxypropylcelluloses and vapour/liquid water. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 307–318.

62. Picker-Freyer KM, Durig T. (2007). Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: In pure form and in mixtures. AAPS PharmSciTech, 8:92.
63. http://www.mmjp.or.jp/nisso-iyaku/hpc/hpc_english.html
64. <http://www.zdravila.net/>
65. Othman AA, Tenero DM, Boyle DA, et al. Population pharmacokinetics of S(-) carvedilol in healthy volunteers after administration of the immediate-release (IR) and the new controlled-release (CR) dosage forms of the racemate. Aaps J. 2007;9:208–218
66. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01136>
67. Castan C, Crowley PJ, Guimberteau F et al. Carvedilol free base, salts. Anhydrous forms or solvates thereof, corresponding pharmaceutical compositions, controlled release formulations, and treatment or delivery methods. United states Patent, Patent number 0,175,695, date of patent Aug. 11, 2005.
68. <http://www.freepatentsonline.com/6515010.html>
69. <http://www.ashland.com/products/klucel-hydroxypropylcellulose>