

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



TINA SNOJ

**VPLIV VGRADNJE HIDROFILNIH SNOVI NA PODALJŠANO
SPROŠČANJE PENTOKSIFILINA IZ OGRODNIH TABLET
IZDELANIH IZ POLIVINILACETATA IN
POLIVINILPIROLIDONA V RAZMERJU 4:1**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



TINA SNOJ

**VPLIV VGRADNJE HIDROFILNIH SNOVI NA PODALJŠANO
SPROŠČANJE PENTOKSIFILINA IZ OGRODNIH TABLET
IZDELANIH IZ POLIVINILACETATA IN
POLIVINILPIROLIDONA V RAZMERJU 4:1**

**INFLUENCE OF INCORPORATED HYDROPHILIC SUBSTANCES
ON THE PROLONGED RELEASE OF PENTOXIFYLLINE FROM
MATRIX TABLETS MADE OF POLYVINYL ACETATE AND
POLYVINYLPYRROLIDONE IN A RATIO OF 4:1**

Ljubljana, 2012

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

Zahvala

Najlepša hvala mentorici izr. prof. dr. Saši Baumgartner, mag. farm. za številne uporabne in strokovne nasvete med izdelavo diplomske naloge. Hvala tudi izr. prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm. za nasvet pri analizi rezultatov. Zahvaljujem se tudi doc. dr. Petri Kocbek, mag. farm. za pregled tablet pod elektronskim mikroskopom ter Tatjani Hrovatič za koristne napotke in pomoč pri delu v laboratoriju.

Rada bi se zahvalila kolegicam in kolegom s Fakultete za farmacijo za številne nepozabne trenutke in za pomoč med študijem. Iskreno se zahvaljujem tudi Matjažu, staršem in prijateljem za vso potrpežljivost in podporo tekom študija in med izdelavo diplomske naloge.

Izjava

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

Tina Snoj

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

Član diplomske komisije: asist. dr. Stane Pajk, mag. farm.

Ljubljana, 2012

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	5
ABSTRACT	7
SEZNAM OKRAJŠAV	9
1. UVOD	10
1.1. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE	10
1.2. FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM	11
1.3. IZBOR PRIMERNE UČINKOVINE	13
1.3.1. PENTOKSIFILIN	15
1.4. OGRODNE TABLETE	16
1.4.1. NABREKANJE HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET	18
1.5. POLIMERI	20
1.5.1. KOLLIDON® SR	21
1.5.2. HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA	24
1.6. KINETIKA SPROŠČANJA	26
2. NAMEN DELA	29
3. EKSPERIMENTALNO DELO	30
3.1. MATERIALI	30
3.1.1. SNOVI ZA TABLETIRANJE	30
3.1.2. REAGENTI ZA PRIPRAVO MEDIJEV ZA PREIZKUS SPROŠČANJA	30
3.2. NAPRAVE	30
3.3. POSTOPKI IN METODE	31
3.3.1. IZDELAVA TABLET ZA PREIZKUS SPROŠČANJA	31
3.3.2. PRIPRAVA MEDIJEV ZA PREIZKUS SPROŠČANJA	32
3.3.3. ENAKOMERNOST MASE TABLET	35
3.3.4. TRDNOST TABLET	35
3.3.5. VSEBNOST PENTOKSIFILINA V TABLETAH	35
3.3.6. IZDELAVA UMERITVENIH PREMICE	36
3.3.7. DOLOČANJE KOLIČINE SPROŠČENE UČINKOVINE	37
3.3.8. UGOTAVLJANJE PODOBNOSTI PROFILOV SPROŠČANJA	38
3.3.9. PRIPRAVA TABLET ZA SLIKANJE Z ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM	38
3.3.10. ANALIZA Z VRSTIČNIM ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM (SEM ANALIZA)	39
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	40
4.1. FARMACEVTSKO–TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE TABLET	40
4.1.1. ENAKOMERNOST MASE TABLET	40
4.1.2. TRDNOST TABLET	40
4.1.3. VSEBNOST UČINKOVINE V TABLETAH	41
4.2. ENAČBE UMERITVENIH PREMICE ZA PENTOKSIFILIN	41
4.3. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET	42
4.3.1. SPROŠČANJE V OSNOVNIH MEDIJAH	43
4.3.2. SPROŠČANJE V MEDIJAH S POVIŠANO IONSKO MOČJO	48
4.3.3. PRIMERJAVA PROFILOV SPROŠČANJA V OSNOVNIH MEDIJAH	52
4.3.4. PRIMERJAVA PROFILOV SPROŠČANJA V MEDIJAH S POVIŠANO IONSKO MOČJO	59
4.4. KINETIKA SPROŠČANJA UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET	63
4.5. ANALIZA Z VRSTIČNIM ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM	67
5. SKLEPI	75
6. LITERATURA	77
7. PRILOGE	81

POVZETEK

Pri iskanju pomožnih snovi, ki bi bile ustrezne za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem, se je kot ustrezna pomožna snov v zadnjih letih na tržišču pojavila fizikalna zmes sestavljena iz 80 % polivinilacetata (PVAc) in 20 % polivinilpirolidona (PVP) z imenom Kollidon® SR. Cilj diplomske naloge je bil izdelati ogrodne tablete s podaljšanim sproščanjem iz Kollidon-a® SR, iz katerih bi se v 24 urah sprostila celotna količina vgrajene zdravilne učinkovine pentoksifilin. Pri preizkusu sproščanja smo uporabili napravo z vesli (naprava 2 po Ph. Eur. in po USP), količino sproščene učinkovine pa smo določili z UV-VIS spektrofotometrom.

Sproščanje iz ogrodnih tablet, ki so vsebovale le Kollidon® SR in pentoksifilin, je bilo prepočasno, zato smo se odločili za spremembo sestave ogrodja tablet. Del nevodotopnega Kollidon-a® SR smo nadomestili s hidrofilnimi snovmi, in sicer z laktozo in z nizko-viskoznim HPMC (HPMC K100LV) ter izdelane tablete uporabili pri preizkusih sproščanja. Po vgradnji hidrofilnih snovi v ogrodje iz Kollidon-a® SR se je sproščanje pospešilo, povečala pa se je tudi količina sproščene ZU. Vgradnja laktoze je močno pospešila celotno sproščanje, vendar s to formulacijo nismo uspeli doseči želenega profila sproščanja, saj se je opazno povečala količina sproščene ZU v prvih 30 minutah (»burst efekt«). Po zamenjavi laktoze z enakim deležem HPMC K100LV se je hitrost sproščanja nekoliko upočasnila, zmanjšala sta se tako »burst efekt« kot tudi količina sproščene ZU. Ker ni prišlo do sprostitve celotnega odmerka, smo nadaljevali s spreminjanjem formulacije. Izdelali smo še tri formulacije, pri katerih smo povečevali delež vodotopnega HPMC K100LV (40 %, 60 % in 80 %) v ogrodju iz Kollidon-a® SR in v vseh treh primerih dosegli zastavljeni cilj – sprostitev celotnega odmerka v 24 h, ob tem pa ni prišlo do povečanja »burst efekta«. Pri teh treh formulacijah smo ugotovili, da povišanje ionske moči osnovnih medijev z NaCl ali s KCl ne vpliva na hitrost sproščanja pentoksifilina. Statistično podobnost profilov sproščanja smo potrdili z izračunavanjem faktorja podobnosti (f_2) in faktorja različnosti (f_1).

Kinetiko sproščanja smo določili s Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo. Omenjeno enačbo smo uspešno uporabili za opis sproščanja do časovne točke, v kateri se sprost več kot 60 mg ZU iz vseh formulacij, z izjemo formulacije, ki je vsebovala le Kollidon® SR in

pentoksifilin. Sproščanje je potekalo po kinetiki 1. reda, nadzorovala pa sta ga tako difuzija kot tudi erozija. Izbrane formulacije tablet smo pregledali s SEM mikroskopom in analizirali obliko delcev PVAc, PVP, laktoze, HPMC K100LV in pentoksifilina ter s pomočjo slik razložili mehanizem sproščanja učinkovine iz tablet.

ABSTRACT

While looking for excipients appropriate in manufacturing of prolonged release tablets, we found out that the market has recently accepted as suitable a physical mixture of 80 % polyvinyl acetate (PVAc) and 20 % polyvinylpyrrolidone (PVP) called Kollidon[®] SR. The aim of our research was to develop prolonged release tablets based on Kollidon[®] SR, which would release the whole amount of the incorporated drug pentoxifylline within 24 hours. Paddle apparatus (apparatus 2 in Ph. Eur. and in USP) was used in dissolution testing, while the amount of the released drug was measured with UV-VIS spectrophotometer.

The release of the drug from matrix tablets, which contained only Kollidon[®] SR and pentoxifylline, was too slow, therefore we decided to change the matrix composition of the tablets. A part of water insoluble Kollidon[®] SR was replaced with hydrophilic substances, lactose and low viscosity HPMC (HPMC K100LV). Tablets made in this way were used in dissolution testing. After incorporating hydrophilic substance into the Kollidon[®] SR matrix an acceleration in drug release was observed as well as an increase in the amount of the drug released. The incorporation of lactose strongly accelerated the drug release, nevertheless we could not reach the drug release profile aimed at this formulation, because the burst release effect in first 30 minutes was too high. After substituting lactose with an equal part of HPMC K100LV the drug release decreased a little and not only the burst release but also the amount of the released drug decreased. Since a complete release of the drug from the tablet was not achieved, we continued changing the formulation. Three additional formulations were made, in which water soluble HPMC K100LV (40 %, 60 % and 80 %) part in the Kollidon[®] SR matrix was increased and in all three cases we managed to reach our aim – the release of the whole dose within 24 hours, without increasing the burst release effect. Through these three formulations we found out that increasing ionic strength of the basic media with NaCl or KCl does not influence the release rate of pentoxifylline. Statistical similarity between dissolution profiles was confirmed with the similarity (f_2) and difference factor (f_1).

The release kinetics was analysed using Korsmeyer-Peppas equation, which enabled successful description of the drug release to the time point of 60 % of the released drug.

The only exception was formulation made only of Kollidon[®] SR and pentoxifylline. The drug release was controlled by diffusion and by erosion, the release kinetics was of first-order. Selected tablet formulations were examined with SEM microscope and morphology of PVAc, PVP, lactose, HPMC K100LV and pentoxifylline particles were analysed. SEM photographs were used to explain the drug release mechanism from the tablets.

SEZNAM OKRAJŠAV

A – absorbanca

c – koncentracija

f_1 – faktor različnosti

f_2 – faktor podobnosti

FO – farmacevtska oblika

GIT – gastrointestinalni trakt

HPMC – hidroksipropilmetilceluloza

k – kinetična konstanta sproščanja

m_{24h} – masa ZU, ki se je sprostila po 24 h

m/m % – masno-masni odstotek

MM – molekulska masa

n – difuzijski eksponent

Ph. Eur. – Evropska farmakopeja

Preč. – prečiščena

PVAc – polivinilacetat

PVP – polivinilpirolidon

R^2 – kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije

RSD – relativna standardna deviacija

SEM – vrstična elektronska mikroskopija

$t_{1/2}$ – razpolovni čas

tbl – tableta

T_g – temperatura steklastega prehoda

v/v % – volumsko-volumski odstotek

USP – Ameriška farmakopeja

z – naboj iona

ZU – zdravilna učinkovina

μ – ionska moč

1. UVOD

1.1. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Peroralno jemanje zdravil je najpogostejše predpisan način aplikacije v zgodovini. Najbolj zaželena farmacevtska oblika za dostavo učinkovin tako s strani pacientov kot tudi s strani industrije so tablete. Tableta je trdna enodimenzionalna peroralna farmacevtska oblika, navadno okrogla, z ravno ali izbočeno površino, z razdelilno zarezo ali brez nje. Sestavljena je iz zmesi praškastih komponent, vse sestavine zmesi pa prispevajo h končnim lastnostim izdelane tablete. Večina tablet, ki se jemljejo peroralno, so tako imenovane FO s takojšnjim sproščanjem. Te lahko vsebujejo učinkovino s kratko razpolovno dobo, ki se hitro eliminira iz telesa in zato zahteva aplikacijo večkrat na dan, saj le na ta način lahko zagotovimo terapevtsko učinkovito koncentracijo učinkovine v krvi (1, 2).

Farmacevtske oblike lahko razdelimo glede na način sproščanja:

- **FO s takojšnjim sproščanjem** (*»conventional release dosage forms«* ali *»immediate release dosage forms«*) in
- **FO s prirejenim sproščanjem** (*»modified release dosage forms«*) (3).

FO s takojšnjim sproščanjem so na primer raztopine ali običajne tablete in kapsule, ki dopuščajo takojšnje raztapljanje ZU po prihodu v GIT in ne omogočajo zakasnitve ali podaljšanja raztapljanja ali absorpcije ZU (4).

FO s prirejenim sproščanjem je tista, pri kateri se hitrost ali mesto sproščanja zdravilne učinkovine (ali zdravilnih učinkovin) razlikujeta od hitrosti ali mesta sproščanja pri farmacevtski obliki z neprirejenim sproščanjem, ki jo apliciramo po isti poti. Prirejeno sproščanje omogoča posebna sestava ali posebna farmacevtska oblika ali poseben postopek izdelave (3). FO s prirejenim sproščanjem so razvili in preučevali z namenom povečanja farmakološkega efekta in zmanjšanja stranskih učinkov. Omenjene FO temeljijo na konceptu, da lahko prilagajamo hitrost absorpcije in odstotek absorbirane učinkovine preko prirejanja sproščanja učinkovin iz farmacevtskih oblik. V zadnjih dveh desetletjih so predlagali več raznolikih sistemov s prirejenim sproščanjem. Najenostavnejši sistem je ogrodna tableta (5).

Formularium Slovenicum navaja tri vrste FO s prirejenim sproščanjem:

- ***farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem*** (*»prolonged release«* ali *»extended release«*) počasneje sprošča ZU kot farmacevtska oblika z neprirejenim sproščanjem, ki jo apliciramo po isti poti.
- ***farmacevtska oblika z zakasnelim sproščanjem*** (*»delayed release«*) ima časovno zamaknjeno prirejeno sproščanje ZU v primerjavi s farmacevtsko obliko z neprirejenim sproščanjem, ki jo apliciramo po isti poti.
- ***farmacevtska oblika s pulzirajočim sproščanjem*** (*»pulsatile release«*) ima prirejeno sproščanje ZU v časovnih presledkih (3).

Še pred nekaj leti je bilo prirejeno sproščanje usmerjeno k podaljševanju življenjskega cikla zdravila ter krepitvi in utrjevanju položaja lastnih zdravil na tržišču. Dandanes pa preučujejo možnost prirejenega sproščanja že veliko prej, in sicer že pri razvoju potencialnih učinkovin. Obstajata dva glavna razloga za razvoj FO s prirejenim sproščanjem. Prvi je, da tržišče pričakuje enkrat dnevno odmerjanje, zato razvoj zdravil s kratko razpolovno dobo, ki potrebujejo bolj pogosto doziranje, ni več tako atraktiven. Drugi pa je, da s prirejenim sproščanjem lahko včasih zmanjšamo neželene stranske učinke, povezane z visokim vrhom plazemske koncentracije, ki se pojavi kmalu po zaužitju zdravila. Izboljšana varnost in učinkovitost omogočata boljši položaj zdravila na tržišču in morebiti tudi širitev tržišča, kar je vodilno gonilo pri razvoju novih zdravil (4).

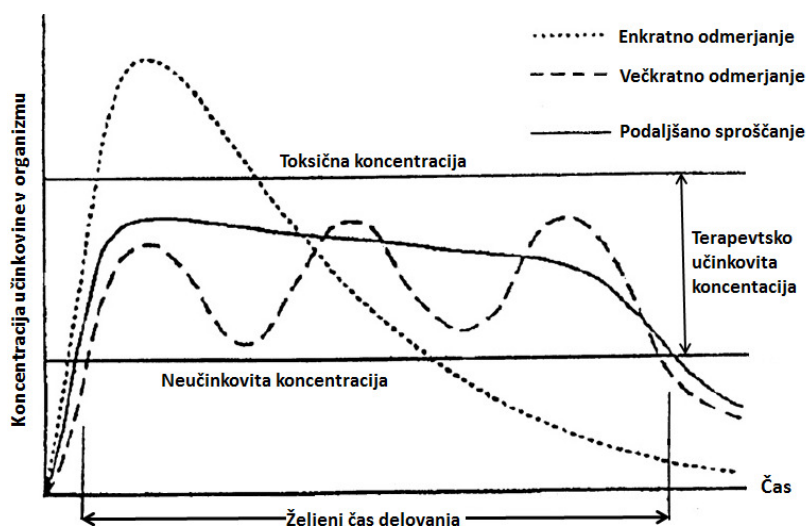
1.2. FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Pri FO s podaljšanim sproščanjem je potrebno le jemanje ene tablete ali kapsule na vsakih 12–24 h, zato so med pacienti zelo priljubljene (6). Prva komercialno dostopna FO s podaljšanim sproščanjem, SpansulesTM, se je na tržišču pojavila leta 1952. To so bile trde želatinske kapsule, napolnjene s peletami (7).

FO s podaljšanim sproščanjem ponujajo številne prednosti pred običajnimi tabletami s takojšnjim sproščanjem:

- zmanjšanje števila dnevnih odmerjanj,
- zmanjšanje celotnega odmerka,
- izboljšanje compliance (upoštevanja navodil za jemanje zdravil) bolnikov,

- stalno vzdrževanje terapevtskih koncentracij skozi daljše časovno obdobje,
- zmanjšanje nihanj plazemskih koncentracij učinkovine (znižanje razmerja $c_{\max}/c_{\min}$),
- zmanjšanje sistemskih stranskih učinkov zaradi znižanja $c_{\max}$ in
- zmanjšanje tveganja za neuspešno zdravljenje in širjenje bakterijske rezistence, kar še posebej velja pri uporabi antibiotikov (2, 4, 8).



Slika 1: Profil plazemskih koncentracij ZU iz tablete z neprirejenim sproščanjem po enkratnem in večkratnem odmerjanju in iz tablete s podaljšanim sproščanjem (9).

Vse te prednosti spodbujajo farmacevtsko industrijo k reformuliranju zdravil na tržišču v farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem. Glavna slabost teh FO je, da se lahko pod določenimi pogoji sprosti velika količina ZU v krvni obtok (»dose-dumping efekt«). Enoodmerne FO, ki ne razpadejo, so nagnjene k večjemu tveganju za pojav »dose-dumpinga«. Kljub temu imajo ogrodne tablete bolj nespremenljiv profil sproščanja z visoko odpornostjo na »dose-dumping« kot ostale formulacije s prirejenim sproščanjem. Ta efekt je posledica preloma ali erozije tablete in kopičenja ZU v telesu. Lahko se pojavi pri slabo oblikovanem tabletnem ogrodju ali pri ogrodnih tabletah z vgrajeno dobro topno ZU. Do tega efekta lažje pride, če uporabimo visoko erodibilne polimere (6, 7).

Za peroralne FO s podaljšanim sproščanjem je želeno pH-neodvisno sproščanje, na katerega naj ne vplivajo niti intra- in interindividualna variabilnost niti pH v želodcu niti čas, ki je potreben za prehod želodca. Na ta način preprečimo morebitno in vivo

variabilnost in probleme z zagotavljanjem enake biološke uporabnosti. Zagotavljanje pH-neodvisnega sproščanja omogoča bolj zanesljivo terapijo z učinkovino. Šibke baze ali njihove soli imajo pH-odvisno topnost v pH-območju znotraj gastrointestinalnega trakta. Šibko bazična ZU je v kislem želodčnem soku bolj topna kot pri pH vrednostih črevesnih sokov. Na osnovi vrednosti pK_a šibko bazičnih ZU lahko sklepamo, da te ZU ob prehodu iz želodca v tanko črevo preidejo iz ionizirane v neionizirano obliko. Slednja je manj vodotopna, kar vodi do počasnega in nepopolnega sproščanja ZU iz FO s podaljšanim sproščanjem (10, 11).

1.3. IZBOR PRIMERNE UČINKOVINE

Zdravilna učinkovina za peroralno uporabo mora imeti poleg ustrezne jakosti in specifičnosti tudi primerne fizikalno-kemijske lastnosti, ki bodo omogočale dobro absorpcijo po peroralni aplikaciji in dobro biološko uporabnost. Z vrednotenjem fizikalno-kemijskih in biofarmaceutskih lastnosti kandidatne učinkovine določamo primernost ZU za razvoj FO s prirejenim sproščanjem. Za hitro oceno primernosti ZU za vgradnjo v FO s prirejenim sproščanjem se uporabljajo naslednji kriteriji:

- odmerek,
- topnost,
- stabilnost (pH, encimi, bakterijska flora),
- permeabilnost,
- mesto absorpcije,
- predsistemski metabolizem ali metabolizem prvega prehoda,
- razpolovni čas eliminacije ($t_{1/2}$) in
- terapevtski indeks – nevarnost predoziranja (4).

Odmerek: Pri odmerkih manjših od 1 mg je razvoj formulacije veliko bolj kompleksen, saj lahko postane zagotavljanje enakomernosti vsebnosti ZU v tabletah problematično. Maksimalni odmerek je omejen z velikostjo tablete. Odmerek 250–300 mg učinkovine v eni tableti predstavlja le orientacijsko mejo (»soft-limit«), saj je velikost tablete odvisna od gostote posameznih sestavin tablete, nekatere oblike tablet pa se lažje pogoltnejo. Primerna velikost tablete je odvisna od terapevtskega območja in starosti populacije pacientov. Pri

enkratnih odmerkih večjih od 300 mg se lahko zgodi, da potrebujemo več kot le eno tableto, da zagotovimo ustrezno količino učinkovine (4).

Topnost: ZU iz FO s prirejenim sproščanjem se sprošča preko vsega GIT, zato je pomembna dobra topnost ZU v celotnem območju fiziološkega pH v GIT. ZU z razmerjem odmerek/topnost (največji odmerek/najmanjša topnost v območju pH = 1–7,5) manjšim od 1 ml in med 1–100 ml so primerne za razvoj formulacije s prirejenim sproščanjem. ZU, ki ima razmerje odmerek/topnost med 100–1.000 ml predstavlja izziv, a je primerna za vgradnjo v sisteme s prirejenim sproščanjem. Učinkovine z razmerjem nad 1.000 ml potrebujejo solubilizacijo, kar močno oteži razvoj primerne formulacije. Pri ZU z razmerjem večjim od 10.000 ml pa je razvoj FO s prirejenim sproščanjem praktično nemogoč (4).

Stabilnost (pH, encimi, bakterijska flora): Profila stabilnosti ZU v fiziološkem območju pH in ob prisotnosti encimov, pomagata oceniti stabilnost ZU v GIT. Vezava FO na kolon in razpad ZU zaradi prisotnosti bakterij v kolonu običajno niso del rutinskih raziskav. Razviti so modeli, s pomočjo katerih se da oceniti, če bi ti faktorji v kolonu lahko omejevali absorpcijo iz FO s prirejenim sproščanjem (4).

Permeabilnost: Potrebna je dobra permeabilnost vzdolž celotnega prebavnega trakta. Pomembno je oceniti in napovedati absorpcijo ZU kot funkcijo položaja ZU v prebavnem traktu. Od tega je odvisno, ali je mogoča dostava ZU skozi daljši čas, ki je potrebna za enkrat dnevno doziranje. Absorpcijo v kolonu lahko omejujejo različni faktorji: nezadostna topnost ali nezadostna permeabilnost, nezadostna količina vode v kolonu, bakterijska razgradnja ali adsorpcija na feces. Posledično se zmanjša biološka uporabnost (4).

Mesto absorpcije: Pri FO s takojšnjim sproščanjem se glavni del ZU sprosti in absorbira v zgornjem delu GIT, FO s prirejenim sproščanjem pa sproščajo ZU preko vsega GIT. Formulacije s prirejenim sproščanjem so načrtovane tako, da količina sproščene ZU iz formulacije nadzira količino absorbirane ZU. Učinkovine z ozkim absorpcijskim oknom niso primerne, saj se ZU v tem primeru nahaja prekratek čas na primernem mestu za absorpcijo (4, 12).

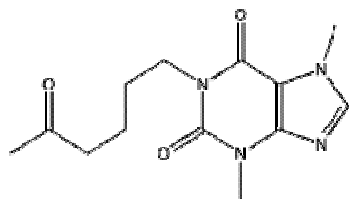
Predsistemski metabolizem ali metabolizem 1. prehoda: Če je metabolizem 1. prehoda ZU velik, potem se bo pri podaljšanem sproščanju metaboliziralo več učinkovine kot bi se je pri takojšnjem sproščanju, kar vodi v nizko biološko uporabnost. Pri FO s takojšnjim sproščanjem je na začetku visoka koncentracija ZU, encimi se zasitijo in metabolizira se manj ZU (4).

Razpolovni čas eliminacije ($t_{1/2}$): Za vgradnjo v FO s prirejenim sproščanjem so primerne ZU z razpolovnim časom med 2–10 h. Če ima ZU $t_{1/2}$ krajši od 1–2 h bi bilo potrebno vgraditi velik odmerek ZU v tableto, zato je v tem primeru težko razviti FO s prirejenim sproščanjem. ZU, ki ima $t_{1/2}$ daljši od 10 h, se že sama, brez prirejanja sproščanja, počasi izloča iz telesa, zato z vgradnjo take ZU ne bi zmanjšali pogostosti doziranja (4, 13).

Terapevtski indeks – nevarnost predoziranja: V farmakokinetiki je terapevtski indeks (TI) razmerje med minimalno toksično in minimalno terapevtsko koncentracijo zdravilne učinkovine. Nizek terapevtski indeks pomeni ozko terapevtsko učinkovito koncentracijsko območje. Pri FO s podaljšanim sproščanjem so odmerki običajno višji kot pri FO s takojšnjim sproščanjem, zato je večja nevarnost predoziranja, zlasti če ima ZU nizek terapevtski indeks (2, 4, 13).

1.3.1. PENTOKSIFILIN

Zdravilna učinkovina pentoksifilin je primerna za uporabo v farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem. Po ATC klasifikaciji spada pentoksifilin med zdravila za bolezni srca in ožilja, natančneje med periferne vazodilatatorje, ki so strukturno derivati purina. Pentoksifilin (3,7-dimetil-1(5'-okso-heksil)ksantin) je trisubstituiran derivat ksantina, ki deluje kot nespecifičen inhibitor encimov fosfodiesteraz. Uporablja se za zdravljenje bolezni perifernega ožilja in za zdravljenje ostalih stanj z lokalno nezadostno mikrocirkulacijo. Najpomembnejši učinki pentoksifilina so povečanje fleksibilnosti eritrocitov, zmanjšanje viskoznosti krvi in zmanjšanje možnosti za agregacijo trombocitov ter nastanek trombocitnega čepa. Terapevtski učinek je posledica izboljšane mikrocirkulacije in oksigenacije tkiv (14, 15, 16).



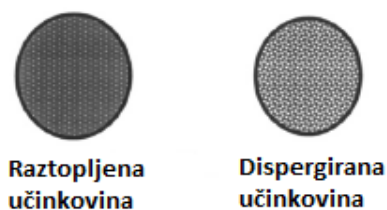
Slika 2: Pentoksifilin (17).

Po izgledu je pentoksifilin ($MM = 278,31 \text{ g/mol}$) bel prah s $pK_b = 12.74$, temperaturo tališča 105°C in topnostjo v vodi pri 37°C 191 mg/ml . Za določanje koncentracije sproščenega pentoksifilina uporabljamo UV-VIS spektrofotometrijo. Kvantifikacijo izvajamo pri valovni dolžini 274 nm , kjer ima spojina enega od absorpcijskih maksimumov (12, 17, 18).

Po peroralnem jemanju se pentoksifilin iz prebavil hitro in skoraj popolnoma absorbira (več kot 95 %). Hrana na absorpcijo ne vpliva bistveno. Predsistemski metabolizem pentoksifilina je izrazit in obsežen – potekajo redukcija keto skupine, oksidacija in demetilacija. V sistemski krvni obtok prispe le 10–50 % uporabljenega odmerka. Plazemska koncentracija glavnih in farmakološko aktivnih presnovkov je največja po 2–4 urah. Razpolovna doba pentoksifilina je 0,4–1 h, razpolovna doba njegovih presnovkov pa je 1–1,6 h. Večina odmerka se izloči prek ledvic, le malo z blatom (19). Različni farmacevtski proizvajalci so na slovensko tržišče že lansirali tablete s podaljšanim sproščanjem pentoksifilina, ki jih je potrebno jemati 2–3x dnevno (14).

1.4. OGRODNE TABLETE

Ogrodne tablete so najpogostejša vrsta tablet, ki omogoča podaljšano sproščanje učinkovine. V ogrodni tableti je učinkovina enakomerno razporejena po celotnem ogrodju (slika 3). Njihova glavna prednost je možnost izdelave s konvencionalno proizvodno opremo, kar je za farmacevtsko industrijo zelo ugodno. Tvorilec ogrodja je lahko hidrofilen, lipiden, inerten ali biorazgradljiv material, izbira primerne materiala pa je odvisna od lastnosti ZU in želenega profila sproščanja (9, 20, 21).



Slika 3: Shematski prikaz ogrodne tablete z raztopljeno in dispergirano učinkovino (9).

Tvorilci lipidnega ogrodja so voski in lipidi (karnauba vosek, cetil alkohol, cetostearil alkohol, gliceril monostearat, stearinska kislina). Biorazgradljive in biokompatibilne lipidne ekscipiente priporočajo za uporabo v formulacijah z nadzorovanim sproščanjem, ki vsebujejo dobro vodotopno ZU. Difuzija ZU skozi lipidno ogrodje je podaljšana, kar omogoča možnost povečanja biološke uporabnosti. Za izdelavo lipidnih ogrodnih tablet uporabljamo bolj kompleksne metode kot so granuliranje talin ali iztiskanje talin, nekateri lipidni ekscipienti (gliceril palmitostearat) pa so primerni tudi za direktno stiskanje (21).

V biorazgradljivih in bioerodibilnih sistemih pride do erozije polimerov zaradi prisotnosti labilnih vezi, ki so občutljive na hidrolizo ali na prisotnost encimov. Ko polimer erodira, se ZU sprosti v okoljni medij. Erozijska je lahko površinska ali po celotnem volumnu (»bulk erozija«). Vsi biorazgradljivi produkti in njihovi metaboliti morajo biti netoksični, nekancerogeni in neteratogeni (9).

Sproščanje učinkovine iz inertnega, poroznega hidrofobnega polimernega ogrodja (npr. iz etilceluloze) se začne, ko učinkovina pride v kontakt z medijem za sproščanje. Medij prodira v tabletno ogrodje, ZU pa se začne v njem raztapljati in difundirati skozi pore ven iz tablete. Pri tem procesu sta pomembni geometrija in struktura mreže por. Difuzijska razdalja učinkovine se povečuje, volumen tablete pa ostaja enak. Ogrodje lahko ostane intaktno in se izloči (22).

Na sproščanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet vpliva mnogo faktorjev: odstotek, topnost in velikost delcev učinkovine; tip polimera, odstotek polimera v formulaciji, stopnja viskoznosti polimera in velikost delcev polimera. Manjši delci polimera so bližje med sabo, zato hitreje nastane hidrogel in sproščanje je počasnejše v primerjavi z ogrođjem iz večjih delcev. Potrebno je upoštevati tudi razmerje ZU/polimer in količino vode, ki prodre

v ogrodje. Na sproščanje ZU vplivajo tudi odstotek polimera, prisotnost polimerne zmesi v ogrodju in dimenzije ogrodja. Sila stiskanja je pomembna zato, ker določa količino zraka ujetega v ogrodje. Poznavanje vseh teh faktorjev je ključno za optimalen razvoj formulacije hidrofilnih ogrodnih tablet z želenim profilom sproščanja. Tudi prisotnost pomožnih snovi, ki lahko tvorijo pore ali kanale (npr. NaCl, saharidi – maltoza, dekstroza, laktoza) lahko vpliva na sproščanje ZU iz ogrodnih tablet. Laktoza je zelo vodotopna in po kontaktu z medijem za sproščanje difundira ven iz ogrodja in tako povečuje poroznost polimerne mreže (7, 9, 11).

1.4.1. NABREKANJE HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

Hidrofilni polimeri se ob stiku z vodo hidratirajo in začnejo nabrekati. Okoli suhega jedra tabletnega ogrodja se tvori čvrsta gelska plast, ki je odgovorna za upočasnjeno difuzijo vode in kasnejše sproščanje vgrajene učinkovine. Mehanizmi sproščanja učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet vključujejo različne procese:

- nabrekanje ogrodja,
- raztapljanje učinkovine,
- difuzijo učinkovine skozi gelsko plast in
- erozijo nabreklih ogrodja (20, 21, 23).

Med nabrekanjem hidrofilnega ogrodja lahko opazimo 3 spremembe: povečanje gelske plasti, zmanjšanje velikosti jedra (neomočenega ogrodja) in povečanje premera ogrodja. Hidrofilni polimeri v suhem tabletnejem ogrodju so slabo gibljivi in se nahajajo v steklastem stanju, njihova temperatura steklastega prehoda (T_g) je višja od eksperimentalne temperature. Molekule hidrofilnega polimera ob stiku z vodo interagirajo z molekulami vode, kar vodi v tri različne načine vgrajevanja vode v gelski plasti:

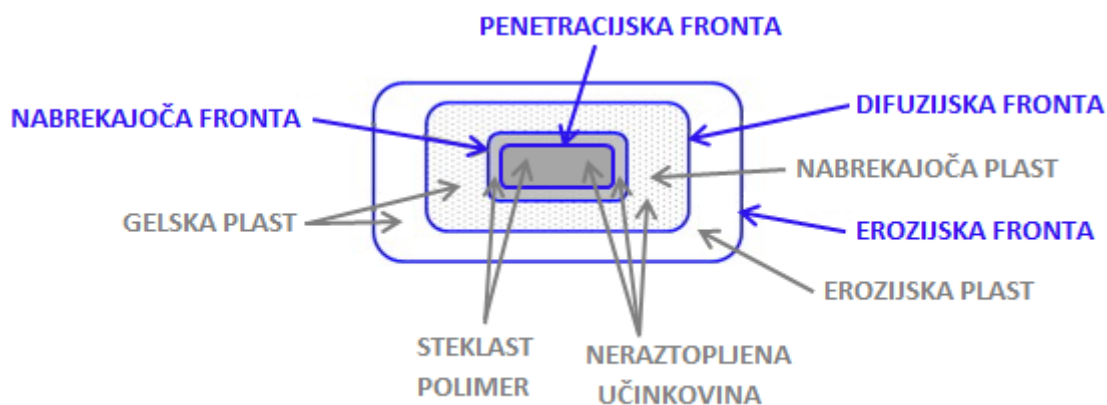
- PROSTA VODA ne tvori interakcij s polimerom. Ta nevezana voda omogoča raztapljanje ZU in predstavlja prostor, kjer bo potekala difuzija ZU.
- RAHLO VEZANA VODA je šibko vezana voda na polimer.
- VEZANA VODA je močno vezana na funkcionalne skupine polimera (7, 24).

Z vstopom zadostne količine vode v ogrodje se T_g zniža pod eksperimentalno temperaturo, kar povzroči relaksacijo polimernih verig. Polimerne verige absorbirajo medij in preidejo

iz slabo gibljive steklaste oblike v novo, raztegnejo, bolj mobilno hidratirano obliko. Ta prehod polimera v elastično stanje povzroči spremembo predhodno vzpostavljenih interakcij med ZU, polimerom in vodo, kar makroskopsko opazimo kot nastanek gelske plasti. Z vstopom večje količine vode v ogrodje se debelina gelske plasti zaradi večje relaksacije polimernih verig povečuje, pot difuzije učinkovine pa se podaljšuje, kar upočasni hitrost sproščanja. Debelina hidrogela je omejujoč faktor sproščanje ZU, saj skozi hidrogel poteka vstop vodnega medija in difuzija učinkovine iz tablete. Sočasno z difuzijo učinkovine poteka tudi erozija ogrodja (7, 24).

Med vstopom medija v ogrodje nastane več front (slika 4), ki kasneje med procesom raztapljanja ogrodja izginejo:

- **PENETRACIJSKA FRONTA** je meja med suhim jedrom (polimer v steklastem stanju) in omočenim delom tablete (hidratiran polimer v steklastem stanju).
- **NABREKAJOČA FRONTA** je meja med hidratiranim polimerom v steklastem stanju in hidratiranim polimerom v zmehčanem stanju.
- **DIFUZIJSKA FRONTA** je meja med neraztopljeno ZU in raztopljeno ZU v gelski plasti.
- **EROZIJSKA FRONTA** je meja med medijem in površino, ki se raztaplja (20, 25).



Slika 4: Shematski prikaz nabrekanja hidrofilnega ogrodja (7, 25).

Polimerne verige v bližini nabrekajoče fronte so močno prepletene in gelska plast je zelo čvrsta. Bolj kot se oddaljujemo od nabrekajoče fronte, bolj je gelska plast hidratirana in ko vsebuje zadostno količino vode pride do razpletanja polimernih verig na površini tablete. Med procesom nabrekanja in sproščanja se vse štiri fronte premikajo v odvisnosti od časa. Erozijska fronta se giblje navzven zaradi nabrekanja polimernega ogrodja ali navznoter, ko

se ogrodje raztaplja. Nabrekajoča in penetracijska fronta se gibljeta navznoter po penetraciji vode. Debelina gelske plasti je razdalja med nabrekajočo in erozijsko fronto. V ogrodjih, ki vsebujejo vodotopno ZU, se difuzijska fronta pomakne navznoter, in sicer v bližino nabrekajoče fronte (24, 25).

Sproščanje v samem začetku nadzoruje difuzija, ZU se v gelski plasti raztaplja in potuje ven iz ogrodja v medij. Ob prvem stiku tablete z medijem pride do hipnega sproščanja oziroma »burst efekta«, ki je posledica hitrega raztapljanja in sproščanja ZU iz zunanjih površin tablete. Ta efekt ni zaželen, saj ima lahko pomembne klinične posledice. Na začetku je vstop topila hitrejši kot erozija polimernih verig, zato se debelina gelske plasti močno poveča. Ko se nabrekajoča fronta in erozijska fronta pričneta gibati sinhrono zaradi podobne hitrosti penetracije topila v ogrodje in razpletanja polimernih verig, ostaja debelina gelske plasti konstantna in sproščanje ZU poteka s enakomerno hitrostjo, če je polimer dovolj topen. Tedaj raztapljanje polimera narekuje kinetiko sproščanja. Po prehodu celotnega polimernega ogrodja iz steklastega v zmehčano stanje, se debelina gelske plasti zmanjša (7, 20, 22, 24).

Polimeri, ki v mediju počasi nabrekajo in se počasi raztapljajo, tvorijo visoko viskozne sisteme. Ti ogrodni sistemi imajo dolg hidratacijski čas in počasi napredujočo erozijsko fronto, sproščanje učinkovine pa je počasno in difuzijsko nadzorovano. Tablete iz zelo hidrofilnih ogrodnih polimerov se hitro hidratirajo in imajo nizko viskoznost. Erozijska fronta se pomika hitro, ker polimer erodira, sproščanje je običajno predvsem erozijsko nadzorovano. Difuzija nadzira sproščanje vodotopnih ZU, erozija oziroma raztapljanje polimera pa omejuje hitrost sproščanja slabo vodotopnih učinkovin (20).

1.5. POLIMERI

Polimeri so široko uporabni v farmacevtskih formulacijah zaradi primerne prirejanja in uravnavanja hitrosti sproščanja ZU iz trdnih FO kot so npr. ogrodne tablete s podaljšanim sproščanjem. Polimer je kemična spojina sestavljena iz velikega števila medsebojno kovalentno povezanih monomerov. Glede na strukturo polimernih verig ločimo linearne, razvejane in prečno – premrežene polimere. Ena od glavnih lastnosti, ki določa obnašanje polimera, je njegova molekulska masa. Definirana je kot vsota monomerov v eni verigi.

Večja molekulska masa polimera vodi v večjo stopnjo nabrekanja in manjšo erozijo polimera (2, 7).

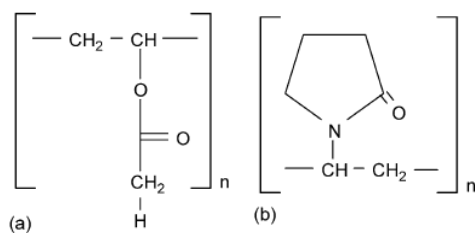
Pogosto uporabljeni polimeri v ogrodnih tabletah s podaljšanim sproščanjem so:

- **Hidrofilni polimeri:** metilceluloza, hidroksipropilceluloza, HPMC, hidroksietilceluloza, natrijev alginat, ksantan, hitosan, homopolimeri in kopolimeri akrilne kisline.
- **Nevodotopni in hidrofobni polimeri:** etilceluloza, polivinilacetat, celulozni acetat, kopolimeri metakrilne kisline (7).

V splošnem velja, da je sproščanje učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet hitrejše kot iz hidrofobnih ogrodnih tablet. Narava substituentov in stopnja substituiranosti določata stopnjo hidratacije polimera. Vodotopnost polimera je povezana z njegovo sposobnostjo tvorbe vodikovih vezi med atomi vodika v molekulah vode in kisikovimi atomi, ki so prisotni na substituentih v stranskih verigah polimera. Večje število hidroksilnih skupin v stranski verigi pomeni hitrejšo hidratacijo polimera. Hidrofilni polimeri imajo dobre reološke lastnosti, zato so primerni ne le za mokro in vlažno granuliranje, ampak tudi za direktno stiskanje (7).

1.5.1. KOLLIDON® SR

Načrtovanje novih pomožnih snovi, ki podaljšujejo sproščanje učinkovine iz tablet skozi daljši čas je bistveno pri doseganju boljših terapevtskih učinkov. Pred kratkim se je na tržišču pojavila zmes polivinilacetata in polivinilpirolidona z imenom Kollidon® SR in se izkazala kot učinkovita pomožna snov za upočasnitev sproščanja nekaterih dobro vodotopnih učinkovin. Kollidon® SR je fizikalna zmes polivinilacetata (80 m/m % PVAc) in polivinilpirolidona (20 m/m % PVP). Polivinilacetat je homopolimer, sintetiziran iz vinil acetatnih monomerov (slika 5a). Čeprav je v vodi netopen, je rahlo hidrofilen in sposoben absorbirati vodo v določenem obsegu. Polivinilpirolidon je pogosto uporabljen vodotopen in fiziološko inerten poliamidni polimer (slika 5b), ki ga lahko uporabimo kot ko-polimer pri FO s prirejenim sproščanjem (1, 11, 26, 27).



Slika 5: Kemijska struktura (a) polivinilacetata (PVAc) in (b) polivinilpirolidona (PVP) (26).

Kollidon[®] SR je primeren za direktno stiskanje zaradi velike stisljivosti in odličnih pretočnih lastnosti. Direktno stiskanje je najbolj želen proizvodni proces za izdelavo tablet v farmacevtski industriji, saj tak način proizvodnje vključuje nizke stroške, majhno število stopenj izdelave tablet (hitra proizvodnja) in ustreza zahtevam dobre proizvodne prakse. Direktno stiskanje je proces, v katerem so tablete stisnjene neposredno iz praškaste zmesi zdravilne učinkovine in primernih pomožnih snovi. Uporabljene praškaste zmesi ni potrebno predhodno obdelati z mokrim ali suhim granuliranjem. Proizvodnja končnih farmacevtskih oblik je tako sestavljena iz treh korakov: mešanje prahov, dodajanje drsil in stiskanje. Zaradi majhnega števila stopenj izdelave tablet brez uporabe vode in spreminjanja temperature, se stabilnost končnega izdelka lahko poveča, tak način proizvodnje pa je tudi prijaznejši do okolja (1, 11).

Sproščanje iz ogrodnih tablet iz Kollidon-a[®] SR so v preteklosti podrobno preučili in uspešno opisali (Siepmann et al.). Ugotovili so, da pri vrednostih trdnosti tablet iz Kollidon-a[®] SR med 150–180 N, ta ne vpliva na sproščanje. Pri veliko manjših/večjih vrednostih trdnosti (80 N in 340 N) pa se hitrost sproščanja rahlo poveča/zmanjša zaradi zmanjšane/povečane tabletne gostote. Privzem vode v ogrodne tablete iz Kollidon-a[®] SR je zelo velik na začetku, nato pa se količina vode v ogrodju praktično ne spreminja ne glede na uporabljen medij (0,1 M HCl in fosfatni pufer pH = 7,4). Rahlo in postopno povečanje količine vode v ogrodju, ki sledi po prvih 15 minutah, lahko delno pripišemo zamenjavi sproščene ZU z vodo. Količina vode v ogrodju je izredno pomembna za pogoje difuzije ZU iz polimernega ogrodja iz dveh razlogov. Prvič, z večanjem deleža vode v ogrodju pričakujemo signifikantno povečanje mobilnosti makromolekul, kar vodi v povečanje volumna praznih prostorov, ki je na voljo za difuzijo ZU. Vse to pa poveča mobilnost ZU. Drugič, z večanjem deleža vode v ogrodju lahko pride do signifikantnih sprememb v

dimenzijah tablete. Posledično se podaljša difuzijska pot ZU in zmanjša koncentracijski gradient, ki je gonilna sila difuzije ZU (27).

Kollidon[®] SR ima edinstveno lastnost ohranjanja geometrijske oblike tablete do konca testa sproščanja, predvsem zaradi njegove prevladujoče komponente, v vodi netopnega polivinilacetata. Preostali del, vodotopni polivinilpirolidon, pa je odgovoren za tvorbo por in posledično za difuzijsko kontrolirano sproščanje. PVP se v vodi raztaplja, kar povzroči nastanek odprtih por, ki omogočijo dostop vode do ZU in njeno raztapljanje. Sproščanje je difuzijsko nadzorovano. V primeru, ko tableta vsebuje med 0 in 40 % ZU, se debelina tablete na začetku poskusa signifikantno poveča, nato pa ostane približno na tej debelini. Dejstvo, da se debelina tablete zelo hitro približa platoju (končni debelini, ki je okoli 25 % večja od začetne debeline) je v skladu s hitrim privzemom vode v ogrodje, ki se po nekaj minutah konča. Obe ugotovitvi nakazujeta na dejstvo, da se pogoji za difuzijo učinkovine v ogrodnih tabletah iz Kollidon-a[®] SR ne spreminjajo bistveno med večino časa sproščanja. V nasprotju z debelino tablet, se premer tablet praktično ne spremeni v začetku sproščanja in se kasneje le rahlo poveča neodvisno od uporabljenega medija (27, 28).

Na podlagi eksperimentalnega merjenja privzema vode in izgube mase pri sušenju ter dinamike sprememb debeline in premera tablet ter z upoštevanjem spremembe morfologije ogrodja so predlagali (Siepmann et al.) matematičen model za kvantitativen opis sproščanja učinkovine iz ogrodnih tablet iz Kollidon-a[®] SR, ki upošteva sledeče:

- ZU je v začetku homogeno razporejena po celotni tableti,
- pogoji za difuzijo ZU v polimernem ogroddju se ne spreminjajo signifikantno med večino časovnega obdobja sproščanja ZU,
- difuzija ZU s konstantno difuzivnostjo je prevladujoč proces masnega transporta,
- difuzija ZU poteka v aksialni in v radialni smeri,
- tablete imajo obliko valja in
- celoten eksperiment poteka v idealnih sink pogojih (27).

S pomočjo kompleksne matematične enačbe (enačba 1), ki temelji na Fickovem difuzijskem zakonu, so uspeli dobro opisati sproščanje iz ogrodnih tablet iz Kollidon-a[®] SR v različnih medijih (0,1 M HCl in fosfatni pufer pH = 7,4), če je ogrodje vsebovalo med 10–40 % učinkovine diprofilin. To je znak, da predlagani model dejansko upošteva

vse odločilne masne Transporte in transportne pogoje, ki nadzorujejo sproščanje učinkovine. Glavni mehanizem sproščanja iz ogrodnih tablet iz Kollidon-a® SR je difuzija ZU v aksialni in v radialni smeri s konstantno difuzivnostjo. Pri višjih vsebnostih ZU v ogrodni tableti (60 %) pa model ni primeren za opis sproščanja. S pomočjo tega modela so določili tudi difuzijske koeficiente diprofilina, ki so imeli zelo podobne vrednosti v različnih medijih. To je skladno z dejstvom, da so profili sproščanja v različnih medijih zelo podobni. Predlagani analitični model se lahko uporablja za kvantifikacijo sproščene ZU iz tablet iz Kollidon-a® SR. Ta teorija omogoča napovedovanje vplivov začetne debeline in premera tablete na kinetiko sproščanja ZU. Na ta način naj bi se močno olajšala optimizacija ogrodnih tablet iz Kollidon-a® SR in tako se lahko izognemo časovno potratnim in finančno zahtevnim študijam. Ne glede na izbrani medij je iz manjših in tanjših tablet predvidena veliko večja hitrost sproščanja v primerjavi z večjimi in debelejšimi tabletami. Do tega pride zaradi krajše poti difuzije in večjega razmerja površina/volumen pri manjših tabletah (27).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \cdot \exp\left(-\frac{q_n^2}{R^2} \cdot D \cdot t\right) \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2 \cdot p + 1)^2} \cdot \exp\left(-\frac{(2 \cdot p + 1)^2 \cdot \pi^2}{H^2} \cdot D \cdot t\right) \quad \text{enačba 1/}$$

M_t kumulativna količina sproščene učinkovine v času t

M_∞ kumulativna količina sproščene učinkovine v času neskončno

q_n koreni Bessel-ove funkcije prve vrste ničtega reda [$J_0(q_n) = 0$]

R polmer valja (tablete)

H debelina valja (tablete)

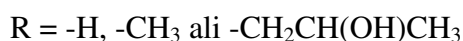
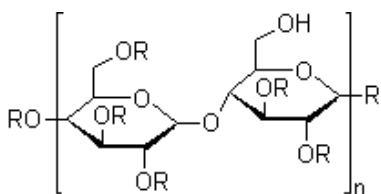
D difuzijski koeficient učinkovine v tableti

t čas

1.5.2. HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA

Že več desetletij kot tudi dandanes je najpogostejše uporabljen hidrofilni polimer v farmacevtskih oblikah hidroksipropilmetilceluloza (HPMC ali hipromeloza). HPMC je polsintezni derivat celuloze, ki ga pridobivajo z zaetrenjem hidroksilnih skupin. Gre za vodotopen, neionski polimer, ki ob stiku z vodo tvori hidrogel. Stabilen je pri pH med 3,0 in 11,0; encimi ga ne morejo razgraditi. HPMC predstavlja nizek strošek in majhno

tveganje za sprostitvev celotnega odmerka (dose-dumping), skrbi za primerno kinetiko sproščanja, je temeljito raziskan in je primeren za enostavno proizvodnjo. V ogrodje iz HPMC so lahko vgrajene pomožne snovi (polnila, drsila in antiadhezivi). Pri hidrofilnih ogrodnih tabletah iz HPMC pH medija ne vpliva na reološke lastnosti hidrogela. HPMC je torej pH-neodvisen material in pripravki z uporabo HPMC kot ogrodnega polimera so v splošnem neodvisni od procesnih spremenljivk kot so tlak stiskanja, velikost delcev ZU in dodatek drsil. S HPMC teoretično lahko dosežemo enak profil sproščanja ne glede na koncentracijo ionov v raztopini (1, 7, 10).



Slika 6: Struktura HPMC (29).

Viskoznost polimera HPMC in poroznost ogrodja nedvomno vplivata na hitrost sproščanja ZU. Ogrodne tablete z večjo začetno poroznostjo imajo hitrejše sproščanje ZU zaradi omogočene relaksacije polimernih verig v prazen prostor por. Na ta način se poveča razdalja med polimernimi verigami, kar olajša sproščanje ZU. Za uporabo v farmaciji je bil odobren HPMC različnih viskoznosti in različnih stopenj substitucije, seveda v določenih specifikacijskih mejah. Pričakovati je, da imata dva HPMC-ja različnega izvora z enako stopnjo substitucije, ki oba ustrezata farmakopejskim specifikacijam, podobno funkcionalnost in obnašanje. A specifikacije so široke in predpisujejo le povprečne lastnosti polimerov. V nekaterih študijah se je izkazalo, da se tablete z vgrajenimi pomožnimi snovmi, ki ustrezajo istim specifikacijskim mejam, obnašajo drugače. V eni od študij so potrdili, da se HPMC-ji različnih proizvajalcev, ki ustrezajo istim farmakopejskim specifikacijam, signifikantno razlikujejo v fizikalno-kemijskih lastnostih, kar se odraža tudi na lastnostih izdelane farmacevtske oblike (30, 31, 32).

Ker so na voljo HPMC-ji različne viskoznosti, so primerni za doseganje enostavnih rešitev pri različno vodotopnih ZU. V splošnem lahko dosežemo difuzijsko nadzorovano sproščanje vodotopnih učinkovin z uporabo visoko-viskoznih HPMC. Za zmerno

vodotopne ZU priporočajo uporabo nizko-viskozni HPMC, kjer je možno doseči erozijsko nadzorovano sproščanje. Večja kot je viskoznost polimera HPMC, hitreje nabreknejo stranske verige polimera in tvorijo čvrst, homogen hidrogel. Če ob vstopu vode v ogrodje nastane bolj viskozna plast hidrogela na površini, je polimer bolj odporen na erozijo, hitrost sproščanja ZU pa je manjša. V visoko-viskozni polimerih pride do velikega števila prečnih premreženj med polimernimi verigami, kar zmanjša poroznost, poveča koncentracijo gela in vijugavost ter na ta način preprečuje sproščanje učinkovine skozi hidrogel (7, 33).

HPMC K100LV proizvaja Colorcon pod imenom METHOCELTM K100 Premium LV. Gre za HPMC z relativno nizko viskoznostjo, ki je primeren predvsem za vgradnjo v ogrodne tablete s slabo topno ZU, omogoča pa tudi nadzorovano sproščanje nekaterih zelo vodotopnih ZU. V eni od študij so ugotovili, da je kritični volumen ogrodnega polimera HPMC K100LV približno 14 v/v % ter ni odvisen od poroznosti tablete in od uporabljene sile stiskanja. Vsaj taka količina HPMC K100LV (večji odstotek zagotavlja večjo robustnost) mora biti v tableti, da se doseže nadzorovano sproščanje s pomočjo nastale gelske plasti na površini tablete (30, 33, 34).

1.6. KINETIKA SPROŠČANJA

V zadnjih 20 letih so raziskovalci s številnim teoretičnim in eksperimentalnim delom napravili velik korak k točnemu napovedovanju transporta učinkovine iz ogrodnih tablet in k razkritju mehanizmov sproščanja, ki ob tem potekajo. Kljub kompleksnosti vpletenih procesov, lahko sproščanje učinkovin iz ogrodnih tablet pogosto uspešno opišemo z Higuchi-jevo ali Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo (35).

S pomočjo Higuchi-jeve enačbe (enačba 2) lahko opišemo sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet, kjer ogrodje tvori ali HPMC ali etilceluloza. Higuchi-jeva enačba predpostavlja, da je sproščanje ZU iz hipotetičnega rigidnega ogrodja linearno s korenom iz časa ter da je raztapljanje učinkovine hitrejše od njene difuzije. Osnovna predpostavka Higuchi-jevega modela pravi, da je začetna koncentracija ZU v sistemu, C_0 , veliko večja od topnosti ZU, C_s ; difuzija učinkovine pa je temeljni mehanizem sproščanja. V literaturi

tako sproščanje imenujejo Fickovo oziroma difuzijsko nadzorovano oziroma sproščanje 1. reda (20, 22, 35).

$$M_t / M_\infty = k \cdot \sqrt{t} \quad \text{/enačba 2/}$$

M_t kumulativna količina sproščene učinkovine v času t

M_∞ kumulativna količina sproščene učinkovine v času neskončno

k konstanta sproščanja

S pomočjo Korsmeyer-Peppas-ove enačbe (enačba 3) lahko opišemo sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet, kjer ogrodje tvori bodisi HPMC bodisi Kollidon[®] SR. Pogosto jo uporabljajo za opis sproščanja ZU iz ogrodnih tablet, kjer se volumen polimernega ogrodja po nabrekanju poveča za največ 25 %, zato se velikokrat uporablja v in vitro študijah sproščanja zelo vodotopnih snovi iz heterogenih polivinilacetatnih ogrodnih tablet s Kollidon-om[®] SR (26,35).

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad \text{/enačba 3/}$$

M_t kumulativna količina sproščene učinkovine v času t

M_∞ kumulativna količina sproščene učinkovine v času neskončno

k kinetična konstanta sproščanja

n difuzijski eksponent, ki nakazuje mehanizem sproščanja

t čas

Vrednost difuzijskega eksponenta kaže na mehanizem sproščanja:

➤ **vrednost $n = 0,5 \rightarrow$ difuzijsko nadzorovano sproščanje**

Difuzija določa hitrost sproščanja učinkovine, ki poteka po kinetiki 1. reda. V tem primeru Korsmeyer-Peppas-ova enačba preide v Higuchi-jev model (7, 20).

➤ **vrednost n med 0,5 in 1 $\rightarrow$ anomalno sproščanje ZU**

Tako difuzija učinkovine kot tudi erozija oziroma raztapljanje polimera nadzorujeta sproščanje (7, 20).

➤ **vrednost $n = 1 \rightarrow$ sproščanje nadzorovano z erozijo oziroma s topnostjo polimera (20) ali sproščanje nadzorovano z nabrekanjem (7)**

V tem primeru poteka sproščanje po kinetiki 0. reda. Hitrost sproščanja je konstantna in ni odvisna od časa (7, 20).

Vrednost difuzijskega eksponenta n se giblje med 0,43 in 1, odvisno od mehanizma sproščanja in oblike dostavnega sistema. Le v dveh primerih ($n = 0,5$ in $n = 1$) enačba 2 opisuje realno fizikalno dogajanje – sproščanje nadzoruje le en proces. Zaradi približnega opisa sproščanja s Higuchi-jevo in Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo, je uporaba obeh enačb primerna za opis krivulje le do trenutka, ko se sprosti 60 % začetne količine učinkovine v tableti. V eni od študij pa so s Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo uspešno opisali celoten profil sproščanja ZU iz ogrodnih tablet iz HPMC K100LV (18, 35).

2. NAMEN DELA

Cilj diplomske naloge bo izdelati ogrodne tablete iz zmesi polivinilpirolidona in polivinilacetata (Kollidon-a[®] SR) kot tvorilca ogrodja ter 100 mg zdravilne učinkovine pentoksifilin, ki se bo v celoti sprostila v 24 urah. Zastavljeni cilj nameravamo doseči z vgradnjo primerne deleža ustrezne hidrofilne snovi v ogrodje iz Kollidon-a[®] SR.

Izdelane tablete bomo farmacevtsko-tehnološko ovrednotili s testi, ki jih predpisuje Evropska farmakopeja. Tabletam bomo določili enakomernost mase, trdnost in enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine. Proučevali bomo vpliv sestave ogrodja na sproščanje modelne učinkovine in primerjali različne ogrodne tablete med seboj. Na tabletah bomo izvedli preizkus raztapljanja oziroma sproščanja in določili hitrost sproščanja učinkovine v osnovnih medijih in v osnovnih medijih s povišano ionsko močjo. Na ta način bomo ugotavljali vpliv ionske moči na hitrost sproščanja.

Za preizkus sproščanja bomo uporabili napravo z vesli (naprava 2 po Ph. Eur. 7th Ed. in naprava 2 po USP). Sproščanje iz tablet bomo spremljali 24 ur, količino sproščene učinkovine pa bomo določili z UV-VIS spektrofotometrom. Primerjali bomo profile sproščanja učinkovine iz različnih ogrodnih tablet in glede na dobljene rezultate spreminjali tabletno sestavo. Podobnost profilov sproščanja bomo vrednotili z izračunavanjem faktorja podobnosti (f_2) in faktorja različnosti (f_1). Ogrodje iz Kollidon-a[®] SR bomo najprej modificirali z dodatkom laktoze, nato pa bomo laktozo nadomestili z različnimi deleži HPMC K100LV. S Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo bomo analizirali dobljene eksperimentalne rezultate in določili kinetiko sproščanja pentoksifilina.

Izbrane formulacije ogrodnih tablet bomo liofilizirali in s SEM mikroskopom analizirali prerez tablete. Vrednotili bomo število, velikost in razporeditev por po različnih časih sproščanja.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1. MATERIALI

3.1.1. SNOVI ZA TABLETIRANJE

- KOLLIDON® SR: dobavljen iz Krka d.d., Slovenija, Lot number: 43-9026
- METHOCEL™ K100 Premium LV (HPMC K100LV): proizveden v Colorcon, Velika Britanija; Batch number: NJ19012N21
- Pentoksifilin: dobavljen iz Krka d.d., Slovenija, Batch number: 91H1070
- Laktoza krist 200-mesh: dobavljena iz Krka d.d., serija LO835 A4172

3.1.2. REAGENTI ZA PRIPRAVO MEDIJEV ZA PREIZKUS SPROŠČANJA

- NaOH: Merck KgaA, Nemčija; Lot number: B0632498 114
- KH₂PO₄: Merck KgaA, Nemčija; Lot number: A0263573 109
- NaCl: Merck KgaA, Nemčija; Lot number: K40068204 913
- KCl: Merck KgaA, Nemčija; Lot number: K34074636 510 in K41323636 042
- Titrisol® HCl za 1000 ml, c(HCl) = 1 mol/l: Merck KgaA, Nemčija; HC 114795
- 37 % HCl: Panreac Quimica S. A. U., Španija; Lot number 0000242836
- Prečiščena voda: pripravljena na Fakulteti za farmacijo

3.2. NAPRAVE

- **Tabletirka:** Killian SP 300, Nemčija
- **UV-VIS spektrofotometer:** Hewlett Packard 8453, USA
- **Naprava za spremljanje raztapljanja:** VanKel 7000 Dissolution test station, ZDA
- **Avtomatski vzorčevalnik:** VanKel 8000 Dissolution sampling system station, ZDA
- **Naprava za merjenje trdnosti:** VanKel Tablet hardness tester VK 200, Vanderkamp, ZDA
- **pH meter:** Mettler Toledo MA 235, Švica
- **Tehtnice:** - Mettler Toledo AG245, Švica
- Mettler Toledo XS205 DualRange, Švica
- AND GF – 600, A&D instruments LTD, Japan

- **Magnetna mešala:** - IKA RO 15 Power, Nemčija
 - IKA RCT basic, Nemčija
 - IKA Big Squid, Nemčija
- **Liofilizator:** CHRIST BETA 1-8 K, Nemčija
- **Ultrazvočna kadička:** SONIS 4, Iskra, Slovenija

3.3. POSTOPKI IN METODE

3.3.1. IZDELAVA TABLET ZA PREIZKUS SPROŠČANJA

Izdelali smo 500 mg tablete različnih sestav (tabela 1). Najprej smo na analitski tehtnici natehtali učinkovino in pomožne snovi. Nato smo s Kollidon-om[®] SR zapolnili pore v pateni in preostale snovi v pateno dodajali po pravilu rastočih mas. Tako med dodajanjem snovi kot tudi vsaj še 15 minut po zadnjem dodatku snovi v pateno smo tabletno zmes intenzivno mešali, saj v nasprotnem primeru nismo dobili homogene tabletne zmesi. Ko smo prenehali z mešanjem, smo celotno zmes ročno raztehtali na 500 ± 5 mg. Vsako natehtano maso posebej smo prenesli v odprtino tabletirke in z direktnim stiskanjem izdelali tablete. Pri tem smo uporabili polavtomatski način tabletiranja.

Tabela 1: Sestava tablet.

Tablete	Pentoksifilin	Kollidon [®] SR	HPMC K100LV	Laktoza
Tablete 1C	100 mg	400 mg	/	/
Tablete 2D	100 mg	300 mg	/	100 mg
Tablete 3E	100 mg	300 mg	100 mg	/
Tablete 4A	100 mg	200 mg	200 mg	/
Tablete 5B	100 mg	100 mg	300 mg	/
Tablete 6F	100 mg	/	400 mg	/

Za izdelavo tablet smo uporabili okrogle pečate z ravnimi robovi, premera 12 mm. Nastavitve pečatov so se rahlo spreminjale zaradi različnih tabletnih zmesi (tabela 2).

Tabela 2: Nastavitve pečatov pri tabletiranju.

Tablete	Zg. pečat	Sp. pečat
Tablete 1C	144 mm/143 mm	180 mm
Tablete 2D	144 mm	180 mm
Tablete 3E	144 mm/143 mm	180 mm
Tablete 4A	144 mm	180 mm
Tablete 5B	144 mm	180 mm
Tablete 6F	146 mm/145 mm	180 mm

3.3.2. PRIPRAVA MEDIJEV ZA PREIZKUS SPROŠČANJA

Pripravili smo 7 različnih medijev: tri osnovne medije in štiri medije s povišano ionsko močjo. Medije smo v večini primerov pripravili v 5000 ml bučah, ker smo pri testih sproščanja potrebovali velike količine pufrov. S pH-metrom smo vsakokrat uravnali pH-vrednost na $\pm 0,05$ deklarirane vrednosti pH.

- Osnovni mediji

1. Prečiščena voda
2. Pufer pH = 1,2: V 5000 ml bučo damo 10,0 g NaCl in ga raztopimo v prečiščeni vodi. Dodamo 400 ml 1 M HCl, ki jo pripravimo s pomočjo titrivala ali pa potrebno količino HCl izračunamo iz gostote in volumna koncentrirane raztopine HCl. S prečiščeno vodo dopolnimo do oznake, mešamo nekaj minut na magnetnem mešalu in s pH-metrom izmerimo pH. Po potrebi uravnavamo pH z dodatkom raztopine HCl ali raztopine NaOH, dokler ne dobimo vrednosti pH v območju $1,2 \pm 0,05$.
3. Pufer pH = 6,8: V 5000 ml bučo kvantitativno prenesemo 34,02 g KH_2PO_4 in 4,2 g NaOH ter s prečiščeno vodo dopolnimo do oznake. Po nekaj minutnem mešanju na magnetnem mešalu izmerimo pH s pH-metrom. Po potrebi uravnavamo pH z dodatkom raztopine HCl ali raztopine NaOH, dokler ne dobimo vrednosti pH v območju $6,8 \pm 0,05$.

- Mediji s povišano ionsko močjo

Osnovnim medijem smo dodali tako maso NaCl oziroma KCl, da smo dobili raztopine z ionsko močjo 0,2 M. Potrebno maso soli smo izračunali z enačbo za ionsko moč raztopine (enačba 4).

$$\mu = 0,5 \cdot \sum_i (c_i \cdot z_i^2) \quad \text{/enačba 4/}$$

μ ionska moč (mol/l oz. M)

c koncentracija iona (mol/l oz. M)

z naboj iona

1. Preč. voda + NaCl: V 5000 ml bučko damo 58,44 g NaCl in s prečiščeno vodo dopolnimo do oznake. Pripravljena raztopina ima ionsko moč $\mu = 0,2$ M.

$$\text{Izračun: } 0,2M = 0,5 \cdot (c(\text{Na}^+) \cdot 1^2 + c(\text{Cl}^-) \cdot 1^2) = 0,5 \cdot 2 \cdot c(\text{Na}^+) = c(\text{NaCl})$$

$$V_{\text{pufra}} = 5 \text{ l}$$

$$c(\text{NaCl}) = \frac{n(\text{NaCl})}{V_{\text{pufra}}} \Rightarrow n(\text{NaCl}) = c(\text{NaCl}) \cdot V_{\text{pufra}} = 0,2M \cdot 5l = 1mol$$

$$m(\text{NaCl}) = n(\text{NaCl}) \cdot M(\text{NaCl}) = 1mol \cdot 58,44g/mol = 58,44g$$

2. Preč. voda + KCl: V 5000 ml bučko damo 74,55 g KCl in s prečiščeno vodo dopolnimo do oznake. Pripravljena raztopina ima ionsko moč $\mu = 0,2$ M. Izračun je podoben kot v zgornjem primeru.

3. Pufer pH = 6,8 + NaCl: Za pripravo 5000 ml medija najprej na analitski tehtnici natehtamo 34,02 g KH_2PO_4 in 4,2 g NaOH ter si zapišemo točno vrednost obeh zateht. Vrednosti zateht uporabimo pri izračunu potrebne mase NaCl. V 5 l bučo kvantitativno prenesemo KH_2PO_4 in NaOH ter s prečiščeno vodo dopolnimo do oznake. Bučo za nekaj minut postavimo na magnetno mešalo in nato izmerimo pH s pH-metrom. Po potrebi uravnavamo pH z dodatkom raztopine HCl ali raztopine NaOH, dokler ne dobimo vrednosti pH v območju $6,8 \pm 0,05$. Nato v medij dodamo potrebno maso NaCl (v spodnjem primeru izračuna 31,49 g). Čašo, v katero smo natehtali NaCl, spiramo z

raztopino iz buče s pomočjo pipete in tako zagotovimo, da ima pripravljena raztopina ionsko moč 0,2 M.

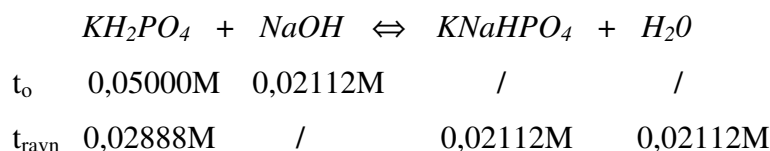
$$\text{Izračun: } m(KH_2PO_4) = 4,224 \text{ g}$$

$$m(NaOH) = 34,022 \text{ g}$$

$$V_{\text{pufra}} = 5 \text{ l}$$

$$c(NaOH) = \frac{n(NaOH)}{V_{\text{pufra}}} = \frac{\frac{m(NaOH)}{M(NaOH)}}{V_{\text{pufra}}} = \frac{\frac{4,224 \text{ g}}{40,00 \text{ g/mol}}}{5 \text{ l}} = 0,02112 \text{ mol/l}$$

$$c(KH_2PO_4) = \frac{n(KH_2PO_4)}{V_{\text{pufra}}} = \frac{\frac{m(KH_2PO_4)}{M(KH_2PO_4)}}{V_{\text{pufra}}} = \frac{\frac{34,022 \text{ g}}{136,08 \text{ g/mol}}}{5 \text{ l}} = 0,05000 \text{ mol/l}$$



$$\mu_{\text{osn.medija}} = 0,5 \cdot (c(K^+) \cdot 1^2 + c(Na^+) \cdot 1^2 + c(H_2PO_4^-) \cdot 1^2 + c(HPO_4^{2-}) \cdot 2^2)$$

$$\mu_{\text{osn.medija}} = 0,5 \cdot (0,05000M + 0,02112M + 0,02888M + 0,02112 \cdot 2^2) = 0,09224M$$

$$\mu_{NaCl} = 0,2M - \mu_{\text{osn.medija}} = 0,10776M$$

$$0,10776M = 0,5 \cdot (c(Na^+) \cdot 1^2 + c(Cl^-) \cdot 1^2) = 0,5 \cdot 2 \cdot c(Na^+) = c(NaCl)$$

$$c(NaCl) = \frac{n(NaCl)}{V_{\text{pufra}}} \Rightarrow n(NaCl) = c(NaCl) \cdot V_{\text{pufra}} = 0,10776M \cdot 5l = 0,5388 \text{ mol}$$

$$m(NaCl) = n(NaCl) \cdot M(NaCl) = 0,5388 \text{ mol} \cdot 58,44 \text{ g/mol} = 31,49 \text{ g}$$

4. Pufer pH = 6,8 + KCl: Priprava tega pufra je enaka pripravi pufra pH = 6,8 + NaCl.

Edina razlika je v tem, da sedaj dodamo KCl, zato moramo pri izračunu upoštevati molsko maso KCl, ki je 74,55 g/mol.

3.3.3. ENAKOMERNOST MASE TABLET

V 7. Evropski farmakopeji se nahaja test za preverjanje mase enodimernih farmacevtskih oblik 2.9.5. UNIFORMITY OF MASS OF SINGLE-DOSE PREPARATIONS (36). Farmakopejski preizkus se za tablete izvede tako, da posamično stehtamo 20 tablet vsake serije in izračunamo povprečno maso tablet.

3.3.4. TRDNOST TABLET

Trdnost tablet smo ovrednotili s farmakopejskim testom 2.9.8. RESISTANCE TO CRUSHING OF TABLETS (36). Tableto položimo na kovinski del med gibljivim in mirujočim delom aparata za merjenje trdnosti, tik ob mirujočo stranico. Ko gibljivi del pride v stik s tableto, tableta počí, aparat pa izmeri silo, ki je bila potrebna za prelom tablete. Farmakopeja predpisuje določanje trdnosti 10 tabletam iz vsake serije.

3.3.5. VSEBNOST PENTOKSIFILINA V TABLETAH

Enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine smo vrednotili s farmakopejskim preizkusom 2.9.6. UNIFORMITY OF CONTENT OF SINGLE-DOSE PREPARATIONS (36). Preizkus se izvede na 10 naključno izbranih tabletah vsake serije. Zaradi majhnih serij smo test nekoliko prilagodili in analizirali le po 3–6 tablet izdelanih iz vsake od šestih različnih tabletnih zmesi. Vsako tableto smo dali v svojo 1000 ml bučko in s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Bučko smo pokrili s parafilmom in mešali na magnetnem mešalu približno 24 ur (slika 7). Po končanem mešanju smo vsako bučko 10 x pretresli in del raztopine filtrirali skozi filter s porami 0,45 µm. Filtrat smo redčili 1/10 in z UV-VIS spektrofotometrom izmerili absorbanco ter z upoštevanjem ustreznih umeritvenih premic izračunali količino raztopljene ZU, ki je enaka vsebnosti ZU v tableti. Če je bila izmerjena vsebnost po 24 h manjša od 90 mg, smo tableto razpolovili in na magnetnem mešalu mešali še dodatnih 24h, redčili 1/10 ter izmerili absorbanco. Izmerili smo tudi absorbanco slepega vzorca – prečiščene vode.



Slika 7: Določanje vsebnosti pentoksifilina.

3.3.6. IZDELAVA UMERITVENIH PREMICE

Količino sproščenega pentoksifilina smo določili z UV-VIS spektrofotometrijo, zato smo izdelali umeritveno premico za vseh sedem uporabljenih medijev. Za vsak medij smo pripravili dve osnovni raztopini. Na analitski tehtnici smo natehtali približno 20 mg pentoksifilina in ga kvantitativno prenesli v 200 ml merilno bučko ter z ustreznim medijem dopolnili do oznake. Bučko smo nekajkrat pretresli in postavili za nekaj minut v ultrazvočno kadičko, da se je ves pentoksifilin raztopil. Iz vsake osnovne raztopine smo z ustreznim redčenjem pripravili pet raztopin standardov z znano koncentracijo in jim izmerili absorbanco. Redčitve smo izbrali tako, da so bile absorbance standardov enakomerno razporejene v območju med 0,1 in 1,4. Izmerili smo tudi absorbance slepih vzorcev, ki so bili ustrezni mediji, uporabljeni pri redčenju raztopin standardov.

Osnovno raztopino smo redčili (ml/ml): 4/100, 2/20, 2/10, 5/20 in 4/10. Pripravljenim raztopinam standardov smo izmerili absorbanco s spektrofotometrom Hewlett Packard 8453 pri valovni dolžini 274 nm. Nato smo s pomočjo računalniškega programa UV-Visible ChemStation Software 8453 HP preko enačbe 5 izračunali naklon umeritvene premice in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije (R^2).

$$c = k \cdot A \Rightarrow k = \frac{c}{A} \quad \text{/enačba 5/}$$

c koncentracija (mg/ml)

k naklon umeritvene premice (ml/mg)

A absorbanca

3.3.7. DOLOČANJE KOLIČINE SPROŠČENE UČINKOVINE

Za preizkus raztapljanja oziroma sproščanja ZU iz tablete smo uporabili napravo z vesli (naprava 2 po USP in po 7th Eur. Ph.) tipa VK 7000 (slika 8). Preizkus raztapljanja smo hkrati izvajali v šestih steklenih posodah predpisane oblike in volumna. V vsako posodo smo nalili 900 ml ustreznega medija in počakali, da se je segrel na $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Medtem smo na igle za vzorčenje namestili 10 μm filtre in postavili epruvete na ustrezno stojalo na vzorčevalniku. Ko je bila temperatura medija ustrezna, smo v vsako posodo dali eno tableto in pričeli z merjenjem časa med poizkusom. Hitrost vrtenja vesel smo nastavili na 50 obratov/minuto. Z avtomatskim vzorčevalnikom VK 8000 (slika 9) smo iz vsake posode vzeli 10 ml raztopine v devetih časovnih točkah: 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h in 24 h. Medija po vzorčenju nismo vračali nazaj v posodo.



Slika 8: Naprava za sproščanje VK 7000.



Slika 9: Avtomatski vzorčevalnik VK 8000.

Vzorcem smo izmerili absorbanco s spektrofotometrom Hewlett Packard 8453 pri valovni dolžini 274 nm. Če je bila izmerjena absorbanca vzorca večja od 1,4, smo vzorce redčili 1/10 z enakim medijem kot smo ga uporabili pri testu raztapljanja in razredčenim vzorcem izmerili absorbanco. Z računalniškim programom UV-Visible ChemStation Software 8453 HP smo s pomočjo umeritvenih premic v ustreznem mediju iz absorbanc vzorcev izračunali koncentracijo sproščene učinkovine v vzorcu in maso sproščene učinkovine iz tablete v devetih časovnih točkah (enačba 6).

$$m_n = c_n \cdot (900\text{ml} - (n - 1) \cdot 10\text{ml}) \quad \text{/enačba 6/}$$

m_n masa sproščene učinkovine iz tablete v n-ti časovni točki (mg)

c_n koncentracija sproščene učinkovine iz tablete v n-ti časovni točki (mg/ml)

n zaporedni odvzem vzorca

Rezultate preizkusa raztapljanja oziroma sproščanja učinkovine smo predstavili grafično kot profile sproščanja z maso sproščene učinkovine na osi y in časom na osi x. S Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo (enačba 3) smo rezultatom, dobljenim s preizkusom raztapljanja, določili kinetiko sproščanja.

3.3.8. UGOTAVLJANJE PODOBNOSTI PROFILOV SPROŠČANJA

Podobnost profilov sproščanja smo ugotavljali z enačbo za izračun faktorja podobnosti f_2 (enačba 7) in faktorja različnosti f_1 (enačba 8). V obe enačbi smo vstavljali povprečne vrednosti sproščene ZU v devetih časovnih točkah.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\} \quad \text{/enačba 7/}$$

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad \text{/enačba 8/}$$

R_tkoličina sproščene ZU v referenčni raztopini ob času t

T_t količina sproščene ZU v testni raztopini ob času t

n število točk vzorčenja

Večja kot je vrednost faktorja f_2 (vrednost je lahko med $-\infty$ in 100), manjša je razlika med povprečji testne in referenčne krivulje. Večja kot je vrednost faktorja f_1 (vrednost je lahko med 0 in 100), večja je razlika med povprečji testne in referenčne krivulje. Food and Drug Administration (FDA) je objavila javne standarde za f_1 in f_2 . Dva profila sproščanja sta si statistično podobna, ko sta vrednosti faktorjev f v območju $f_2 = 50\text{--}100$ in $f_1 = 0\text{--}15$ (28, 32, 37). Najnižja sprejemljiva vrednost faktorja podobnosti $f_2 = 50$ ustreza 10 % absolutni razliki med testno in referenčno krivuljo v vsaki časovni točki (38).

3.3.9. PRIPRAVA TABLET ZA SLIKANJE Z ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM

Za slikanje s SEM mikroskopom smo izbrali 3 formulacije tablet: tablete 1C (vsebujejo le ZU in Kollidon® SR), tablete 2D (dodana laktoza) in tablete 4A (dodan HPMC K100LV).

Delali smo v dveh paralelkah. V 1000 ml čaše smo nalili 900 ml prečiščene vode in pričeli z mešanjem na magnetnem mešalu. Na ta način smo simulirali pogoje med testom raztapljanja v napravi VK 7000 (slika 8). V vsako čašo smo dali eno tableto in si zabeležili čas začetka mešanja. Dve tableti smo vzeli ven po 30 minutah, dve po 2 h in dve tableti po 6 h mešanja na magnetnem mešalu. Tablete smo prenesli v 50 ml čaše, jih pokrili s parafilmom in dali v zamrzovalnik. Naslednji dan smo tablete liofilizirali in tako odstranili topilo iz zmrznjenega vzorca s sublimacijo. Glavno sušenje je potekalo približno 24h pri tlaku 0,630 mbar, temperatura na polici je bila -15°C . Sledilo je kratko zaključno sušenje, pri maksimalnem podtlaku, ki ga je liofilizator sposoben doseči. Liofilizirane tablete smo poizkušali najprej prelomiti ročno, a nam ni uspelo. Ker nam tudi z vbodom pincete ni uspelo razpoloviti tablete, smo si pomagali s skalpelom.

S SEM mikroskopom smo analizirali tudi suhe, praškaste komponente tablet in prerez tablet iz posameznih komponent, saj smo želeli ugotoviti, katera struktura predstavlja posamezno snov. Stisnili smo 500 mg tablete s premerom 12 mm in trdnostjo okoli 100 N iz posameznih komponent: tablete iz Kollidon-a[®] SR, tablete iz pentoksifilina, tablete iz laktoze in tablete iz HPMC K100LV. Nastavitve pečatov so prikazane v tabeli 3. Tudi te tablete smo razpolovili s skalpelom.

Tabela 3: Nastavitve pečatov pri izdelavi tablet iz posameznih komponent.

Tablete	Zg. pečat	Sp. pečat	Trdnost
Tablete iz Kollidon-a [®] SR	139 mm	180 mm	115,2 N
Tablete iz pentoksifilina	150 mm	180 mm	99,4 N
Tablete iz laktoze	157 mm	180 mm	102,1 N
Tablete iz HPMC K100LV	142 mm	180 mm	114,4 N

3.3.10. ANALIZA Z VRSTIČNIM ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM (SEM ANALIZA)

Vzorci smo pritrdili na nosilce z dvostranskim prevodnim trakom (premer 12 mm, Oxon, Oxford instruments, Velika Britanija) in jih pregledali z vrstičnim elektronskim mikroskopom Supra 35 VP (Oberkochen, Zeiss, Nemčija) pri pospeševalni napetosti 1,00 kV in z uporabo sekundarnega detektorja.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. FARMACEVTSKO–TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE TABLET

4.1.1. ENAKOMERNOST MASE TABLET

Tabela 4: Mase posameznih tablet (mg).

Tablete	Povprečna masa	Min. masa	Max. masa	RSD
Tablete 1C	500,7	495,9	504,6	2,0
Tablete 2D	502,5	496,3	505,6	2,3
Tablete 3E	500,9	497,1	504,8	2,4
Tablete 4A	502,2	496,8	502,2	2,7
Tablete 5B	502,9	498,4	507,8	2,3
Tablete 6F	502,4	499,3	504,7	1,4

Vseh šest vrst ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem ustreza farmakopejskim zahtevam. Masa največ dveh 500 mg tablet sme odstopati za 5 % od povprečne mase 20 tablet, nobena masa pa ne sme odstopati za več kot 10 %. Verjetno bi do manjšega odstopanja mas prišlo, če bi uporabili polnilni čolniček namesto ročnega raztehtavanja.

4.1.2. TRDNOST TABLET

Tabela 5: Trdnost posameznih tablet (N).

Tablete	Povprečna trdnost	Min. trdnost	Max. trdnost
Tablete 1C	103,3	91,4	116,5
Tablete 2D	97,5	87,8	105,2
Tablete 3E	104,6	95,3	118,0
Tablete 4A	110,0	101,2	126,1
Tablete 5B	108,3	93,1	119,7
Tablete 6F	106,7	88,3	119,1

Iz vseh šestih tabletnih zmesi smo želeli izdelati tablete s trdnostjo okoli 100 N. Med tabletiranjem smo izmerili trdnost vsake tretje izdelane tablete in jo po potrebi uravnali z nastavitvijo zgornjega pečata tabletirke. Izdelane tablete smo shranili v plastično vrečko, da smo jih zaščitili pred vlago.

4.1.3. VSEBNOST UČINKOVINE V TABLETAH

Tabela 6: Vsebnost učinkovine v posameznih tabletah (mg). Teoretična vsebnost učinkovine v posamezni tableti je 100 mg.

Tablete	1. tableta	2. tableta	3. tableta	4. tableta	5. tableta	6. tableta	Povprečna vsebnost
Tablete 1C	98,39	104,52	103,88	103,94	103,22	/	102,79
Tablete 2D	96,62	96,99	101,21	/	/	/	98,27
Tablete 3E	100,17	103,38	104,13	/	/	/	102,56
Tablete 4A	98,03	98,30	99,05	96,48	97,94	98,21	98,00
Tablete 5B	98,58	103,27	102,44	/	/	/	101,43
Tablete 6F	104,37	103,44	104,58	/	/	/	104,13

Vsebnost učinkovine v vseh šestih različnih ogrodnih tabletah ustreza farmakopejski zahtevi, da vsaka tableta vsebuje med 85 % in 115 % učinkovine glede na teoretično vsebnost (v našem primeru 100 mg) učinkovine v posamezni tableti.

4.2. ENAČBE UMERITVENIH PREMICE ZA PENTOKSIFILIN

Tabela 7: Enačbe umeritvenih premic.

Medij	Enačba umeritvene premice	R^2
prečiščena voda	$c \text{ (mg/ml)} = 0,027696 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99992
pufer pH = 6,8	$c \text{ (mg/ml)} = 0,027634 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99987
pufer pH = 1,2	$c \text{ (mg/ml)} = 0,028434 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99997
preč. voda + NaCl	$c \text{ (mg/ml)} = 0,028053 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99953
preč. voda + KCl	$c \text{ (mg/ml)} = 0,026789 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99966
pufer pH = 6,8 + NaCl	$c \text{ (mg/ml)} = 0,027605 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99981
pufer pH = 6,8 + KCl	$c \text{ (mg/ml)} = 0,028738 \text{ mg/ml} \cdot A$	0,99994

Kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije R^2 je merilo za opis moči povezave med dvema spremenljivkama (v našem primeru c in A). Iz dveh paralelk smo z ustreznimi redčitvami pripravili umeritvene premice z zelo dobrim R^2 za vseh sedem uporabljenih medijev, saj smo se povsod približali $R^2 = 1$, ki kaže na maksimalno povezavo med obema spremenljivkama.

4.3. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET

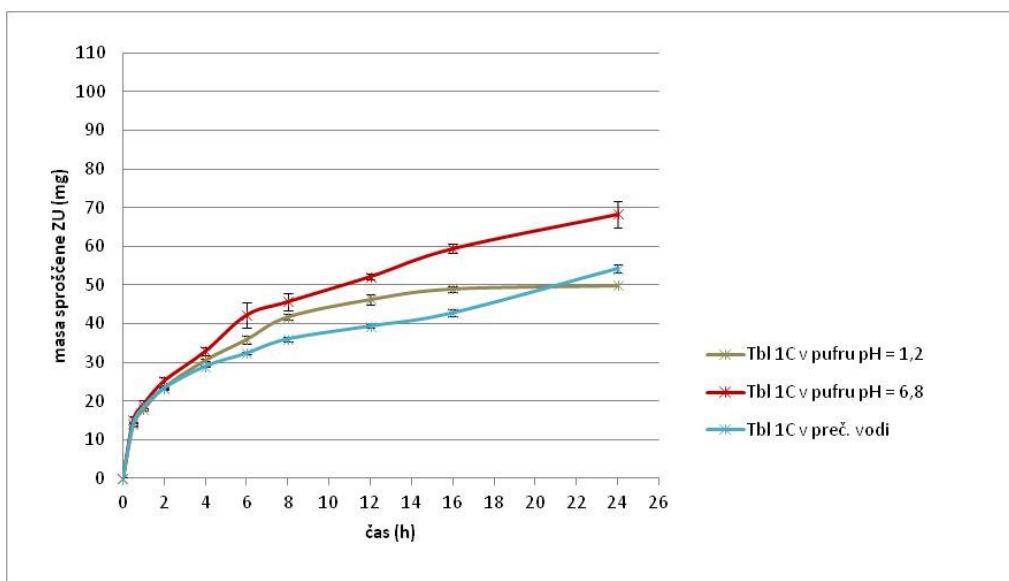
Preizkuse raztapljanja smo izvajali na 3–6 tabletah v posameznem mediju. Najprej smo sproščanje izvajali v osnovnih medijih. Tablete 1C smo testirali v vseh treh uporabljenih osnovnih medijih (preč. vodi, pufru pH = 1,2 in pufru pH = 6,8), vse ostale formulacije tablet pa smo testirali le v dveh osnovnih medijih (preč. vodi in pufru pH = 6,8). V nadaljevanju smo preizkus sproščanja pri formulacijah 4A, 5B in 6F izvedli tudi v štirih medijih s povišano ionsko močjo: preč. vodi + NaCl, pufru pH = 6,8 + NaCl, preč. vodi + KCl ter pufru pH = 6,8 + KCl. Grafično smo prikazali povprečne mase sproščenega pentoksifilina iz 3–6 analiziranih tablet v posameznih časovnih točkah. Na vseh grafih smo prikazali tudi interval napake (standardno deviacijo), s pomočjo katerega smo lažje primerjali profile sproščanja med seboj. Pri izvajanju nekaterih testov raztapljanja se je zgodilo, da se je posamezna tableta prilepila na dno posode, takoj ko smo jo dali v posodo. Prilepljena tableta ima manjšo stično površino z medijem. Na sliki 10 vidimo, da je del površine tablete, ki je prilepljena na dno posode, suh in neomočen. To se je kasneje pokazalo kot znatno manjša masa sproščene ZU v primerjavi s tabletami, ki konstantno plavajo v mediju. Rezultatov sproščanja iz prilepljenih tablet nismo vključili v grafični prikaz rezultatov sproščanja ZU. V primeru, da se je več kot ena tableta od 3–6 analiziranih tablet prilepila na dno, smo celoten preizkus sproščanja ponovili. Da bi prilepljanje preprečili, smo si pomagali s kovinsko palčko v obliki črke J. Takoj ko smo dali tableto v medij, smo jo z dotikom palčke spodbudili k plavanju. Tablete smo se po potrebi večkrat dotaknili in pri tem pazili, da tablete nismo poškodovali (da se niso pojavili delci v raztopini). Na ta način smo uspeli doseči, da so prav vse tablete lepo plavale v mediju za raztapljanje.



Slika 10: Prilepljena tableta 4A.

4.3.1. SPROŠČANJE V OSNOVNIH MEDIJAH

Najprej smo izdelali tablete 1C s sestavo 100 mg pentoksifilina in 400 mg Kollidon-a® SR ter izvedli 24 h test raztapljanja oziroma sproščanja. Ugotovili smo, da je sproščanje ZU v različnih medijih različno (slika 11). V prvih 4h je bilo sproščanje v vseh osnovnih medijih enako hitro, potem pa je bila hitrost sproščanja največja v pufru pH = 6,8 in najmanjša v prečiščeni vodi. Po 24h se je najmanj ZU sprostilo v pufru pH = 1,2 (simuliran želodčni sok), nekoliko več v prečiščeni vodi in največ v pufru s pH = 6,8. Preostala količina ZU je ostala v tabletnem ogrodju.

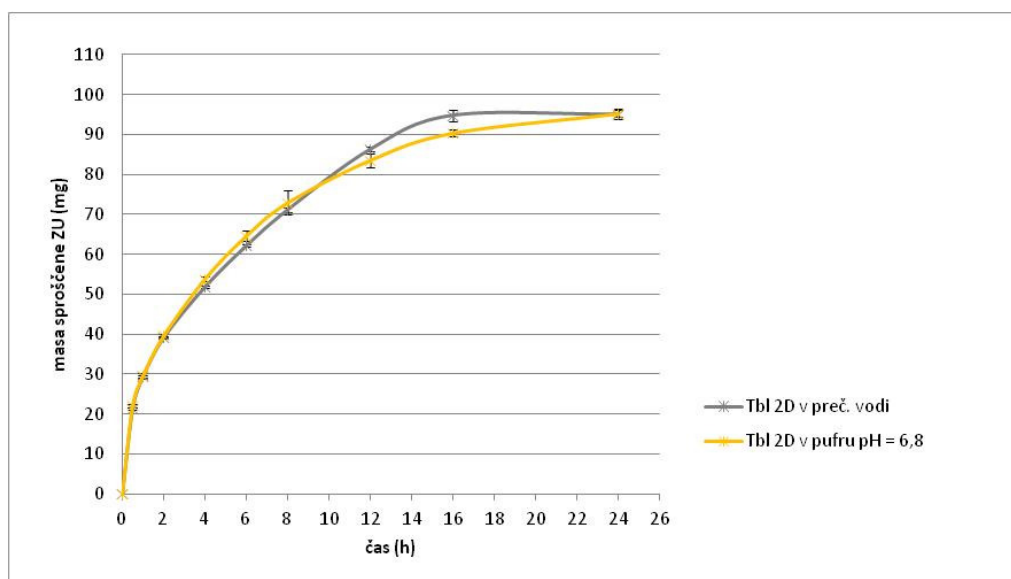


Slika 11: Sproščanje ZU iz tablet 1C v preč. vodi, pufru pH = 1,2 in v pufru pH = 6,8.

Podobnost profilov sproščanja smo ugotavljali tudi z računanjem faktorja različnosti (f_1) in faktorja podobnosti (f_2). Iz izračunanih vrednosti faktorja podobnosti f_2 lahko ugotovimo, da so si profili sproščanja iz tablet 1C podobni v vseh treh primerih, saj je $f_2 > 50$ (priloge, tabela 8). Najbolj podobna sta profila v preč. vodi in pufru pH = 1,2, najmanj podobna pa sta si profila v preč. vodi in pufru pH = 6,8. Tu je vrednost faktorja f_2 skoraj na spodnji meji ($f_2 = 50$), kar pomeni, da je v vsaki časovni točki absolutna razlika med obema krivuljama skoraj 10 %. Iz izračunanih vrednosti faktorja različnosti f_1 vidimo, da se profila v preč. vodi in pufru pH = 1,2 ter profila v pufru pH = 6,8 in pufru pH = 1,2 statistično ne razlikujeta. V teh dveh primerih je namreč vrednost f_1 med 0–15. Glede na vrednost f_1 sta zopet najmanj različna profila v preč. vodi in pufru pH = 1,2. Velja namreč, da manjša kot je vrednost f_1 , manj sta profila različna. Najbolj različna profila sta bila v

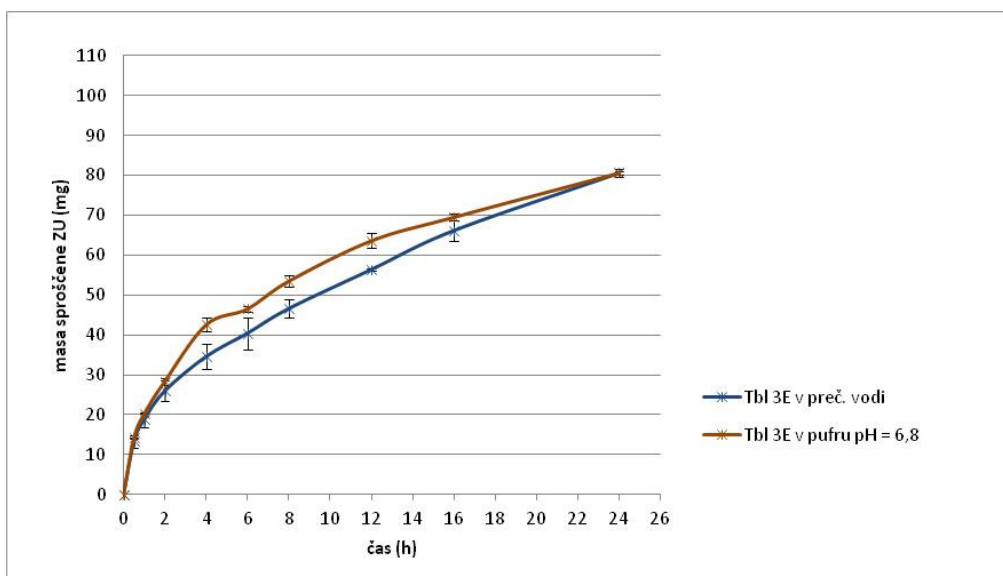
preč. vodi in pufru pH = 6,8, saj je bila tu vrednost f_1 največja ($f_1 = 24,27$). V tem primeru je vrednost f_1 večja od 15, kar pomeni, da obstaja statistična razlika med obema profiloma. Spreminjanje osnovnega medija za sproščanje pri tabletah 1C ima statistično značilen vpliv na profile sproščanja le v primeru, ko med sabo primerjamo preč. vodo in pufer pH = 6,8, v ostalih dveh primerih pa nima vpliva.

Ker je bila razlika med hitrostjo sproščanja iz tablet 1C v prečiščeni vodi in v pufru pH = 6,8 največja, smo se odločili, da za izvajanje testa sproščanja pri ostalih formulacijah tablet izberemo le ta dva osnovna medija. Iz tablet 1C se je sprostilo le približno 50–70 mg ZU (odvisno od medija), zato smo spremenili sestavo tablet. Želeli smo izdelati tablete, ki bi celotno količino ZU sprostile v 24 urah. S tem namenom smo izdelali tablete 2D, kjer smo 100 mg Kollidon-a® SR nadomestili s 100 mg laktoze. Sproščanje iz tablet 2D je bilo enako hitro v prečiščeni vodi in v pufru pH = 6,8 (slika 12). S spremembo formulacije smo uspeli povečati količino sproščene ZU, saj se je v obeh medijih v 24 h sprostilo okoli 95 mg ZU.



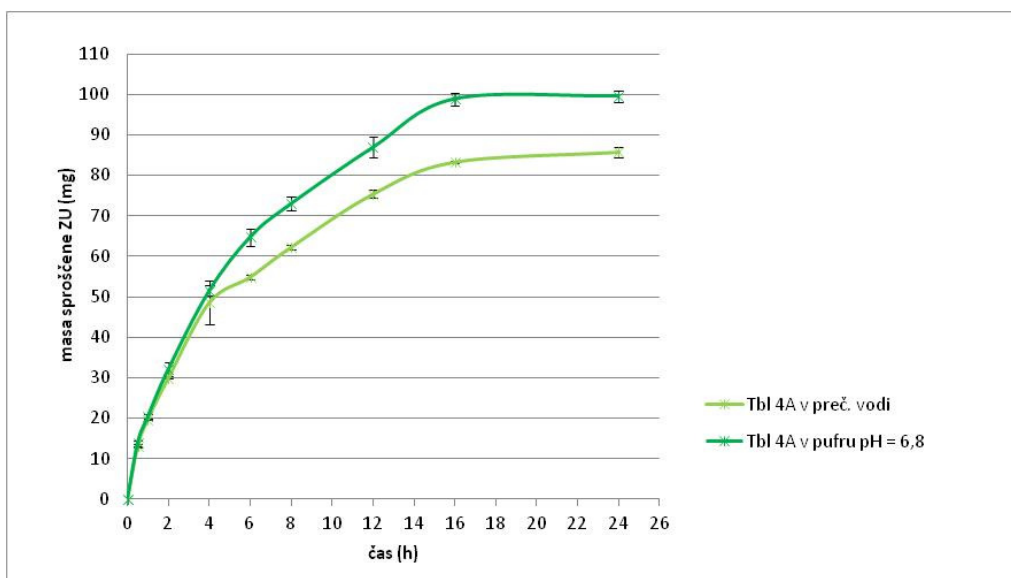
Slika 12: Sproščanje ZU iz tablet 2D v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

Dodatek laktoze v formulacijo je pospešil sproščanje ZU na samem začetku (hipno sproščanje oziroma »burst efekt«) – v prvih 30 minutah se je tako v preč. vodi kot tudi v pufru pH = 6,8 sprostilo več kot 21 mg pentoksifilina. Da bi ta efekt zmanjšali, smo laktozo zamenjali z nizko-viskozno HPMC K100LV in tako formulirali tablete 3E.



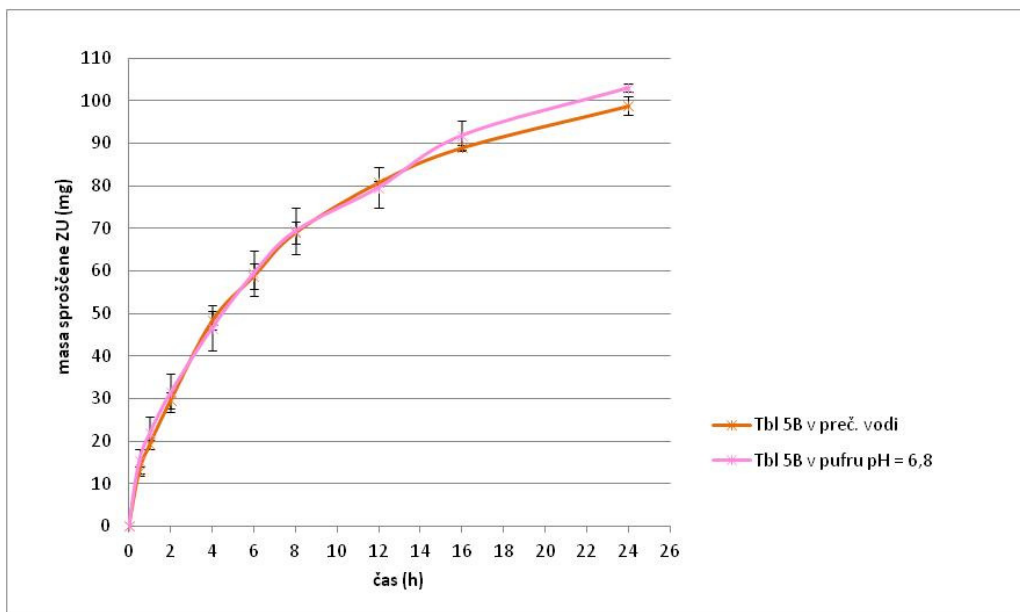
Slika 13: Sproščanje ZU iz tablet 3E v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

V skladu z našimi pričakovanji smo uspeli zmanjšati hipno sproščanje ZU na samem začetku (slika 13). »Burst efekt« se je zmanjšal kar za 30 %, saj se je v prvih 30 minutah sprostil 14 mg učinkovine. Celotno sproščanje se je upočasnilo. V prvih 2 h je potekalo sproščanje ZU v obeh osnovnih medijih z enako hitrostjo, nato pa je bila hitrost sproščanja v pufru pH = 6, 8 nekoliko večja. Po 24 h se je v obeh medijih sprostila enaka količina ZU, ki se je v primerjavi s tabletami 2D zmanjšala. Iz tablet 3E se je sprostilo le okoli 80 mg ZU, zato smo nadaljevali s spreminjanjem formulacije in iskanjem optimalne sestave tablet. Želeli smo povečati količino sproščene ZU, zato smo povečali delež vodotopnega HPMC K100LV v ogrodju. Oblikovali smo tablete 4A, ki so vsebovale 200 mg HPMC K100LV.



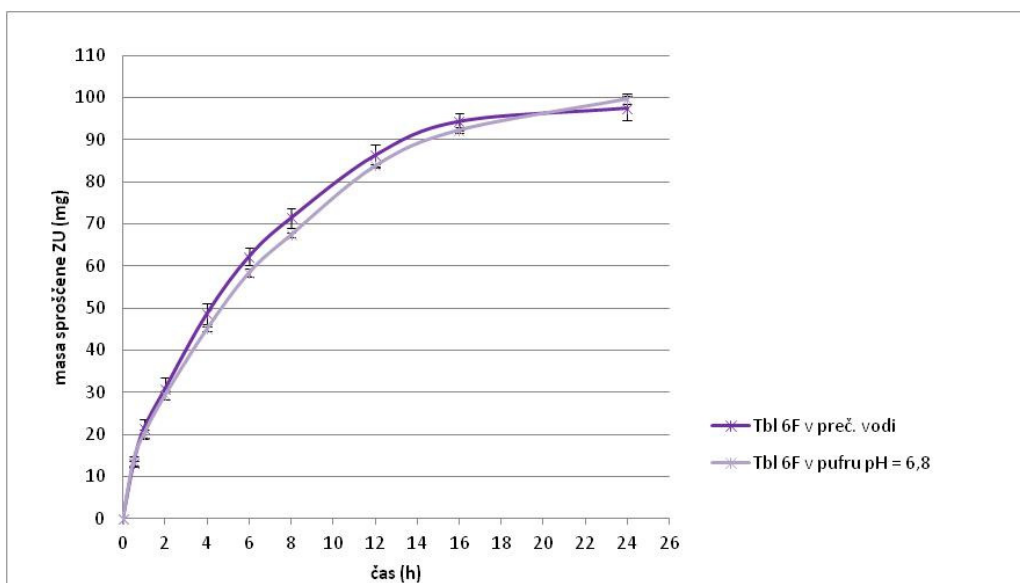
Slika 14: Sproščanje ZU iz tablet 4A v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

Sproščanje iz tablet 4A je prve 4h potekalo z enako hitrostjo, nato pa je bilo sproščanje hitrejše v pufru pH = 6,8 (slika 14). ZU se je iz tablete sprostila v prvih 16 h preizkusa raztapljanja, v zadnjih 8 h pa se ni sprostilo skoraj nič več ZU. V pufru pH = 6,8 se je sprostil celoten odmerek ZU. V prečiščeni vodi se je sprostilo le okoli 85 mg ZU, preostala količina ZU pa je ostala v ogrodju tablete. Med spremljanjem preizkusa sproščanja smo opazili, da so tablete postale debelejše, a so ohranile svojo prvotno okroglo obliko. Povečanje volumna tablet smo pripisali hidraciji HPMC K100LV, ki je na površini tvoril gelsko plast ali hidrogel. To hipotezo smo kasneje potrdili s SEM analizo tablet. S formulacijo tablet 4A smo uspeli dobiti želeni profil sproščanja v pufru pH = 6,8 ne pa tudi v prečiščeni vodi, kar pomeni, da ogrodje ni povsem inertno oziroma sestava medija vpliva na profile sproščanja. Pri naslednji formulaciji smo povečali količino HPMC K100LV na 300 mg in izdelali tablete 5B.



Slika 15: Sproščanje ZU iz tablet 5B v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

Pri tabletah 5B imata oba profila sproščanja zelo podobno obliko (slika 15). Hitrost sproščanja je v obeh medijih zelo podobna. S tabletami 5B smo uspeli doseči naš cilj, to je sprostitve celotnega odmerka ZU v oba osnovna medija v 24 urah. Za konec smo izdelali še tablete 6F, ki ne vsebujejo Kollidon-a® SR, ampak le 400 mg vodotopnega HPMC K100LV in 100 mg pentoksifilina.



Slika 16: Sproščanje ZU iz tablet 6F v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

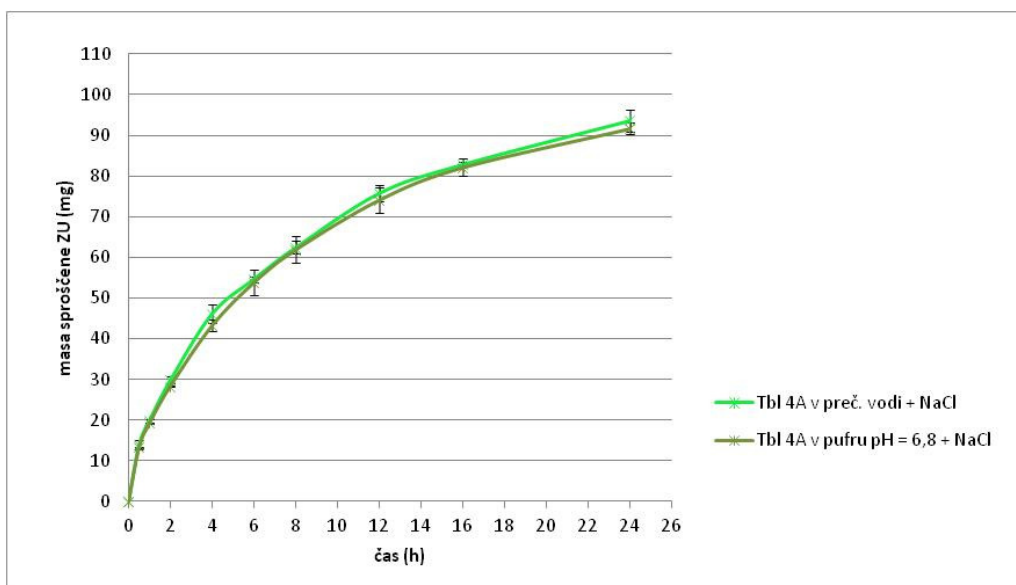
Tudi pri tabletah 6F sta bila oba profila sproščanja zelo podobna (slika 16). Sproščanje je v obeh medijih potekalo z izredno podobno hitrostjo. Tudi s formulacijo tablet 6F smo uspeli doseči zastavljeni cilj – sprostitev celotnega odmerka ZU v 24 urah v oba osnovna medija. Iz slike 16 je razvidno, da sproščanje v pufru pH = 6,8 poteka nekoliko počasneje, vendar o signifikantnih razlikah v hitrosti sproščanja ne moremo govoriti, saj se intervali zaupanja v nekaterih časovnih točkah deloma prekrivajo.

Statistično podobnost profilov sproščanja učinkovine iz tablet 6F v obeh osnovnih medijih smo potrdili z izračunom faktorjev f_1 in f_2 (priloge, tabela 9). Tudi pri tabletah 2D, 3E, 4A in 5B smo dobili vrednosti $f_2 > 50$ ter $f_1 = 0-15$, ter tako potrdili, da sta si profila sproščanja v obeh osnovnih medijih statistično podobna (priloge, tabela 9). Iz vrednosti f_2 je razvidno, da so bili v osnovnih medijih najbolj podobni profili sproščanja iz tablet 2D, 5B in 6F. To smo tudi pričakovali, saj se ujema z grafičnim prikazom rezultatov preizkusa raztapljanja iz tablet 2D (slika 12), 5B (slika 15) in 6F (slika 16). Najbolj se razlikujeta profila sproščanja pri tabletah 4A (slika 14), a tudi v tem primeru ne gre za statistično različnost.

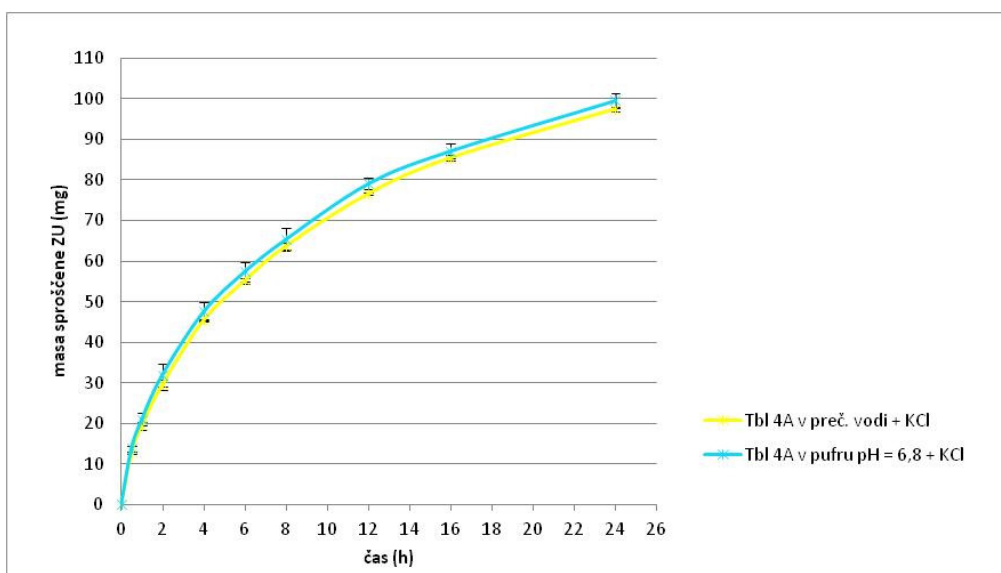
4.3.2. SPROŠČANJE V MEDIJIH S POVIŠANO IONSKO MOČJO

Formulacije tablet, s katerimi smo uspeli doseči sprostitev celotnega odmerka ZU v 24 urah v vsaj enega od obeh mejnih osnovnih medijev, smo podrobneje preučili. Te formulacije so bile 4A, 5B in 6F. Naredili smo teste raztapljanja omenjenih treh formulacij tablet v medijih s povišano ionsko močjo in spremljali količino sproščene ZU v 24 h. Ionska moč medijev je bila v vseh primerih 0,2 M, kar smo dosegli z dodatkom ustrezne količine soli NaCl ali KCl v oba osnovna medija – prečiščeno vodo in pufer pH = 6,8.

Pri tabletah 4A smo dobili skoraj identična profila sproščanja v obeh medijih, ko smo ionsko moč osnovnih medijev povečali na 0,2 M z dodatkom ustrezne količine NaCl (slika 17). V obeh primerih se je sprostil skoraj celotni odmerek ZU v tableti (nad 91 mg ZU). Tudi po dodatku KCl v izbrana osnovna medija smo dobili skoraj identična profila sproščanja ZU iz tablet 4A v obeh medijih (slika 18). Ob dodatku KCl se je v obeh medijih iz tablet sprostila celotna količina ZU (nad 97 mg ZU).

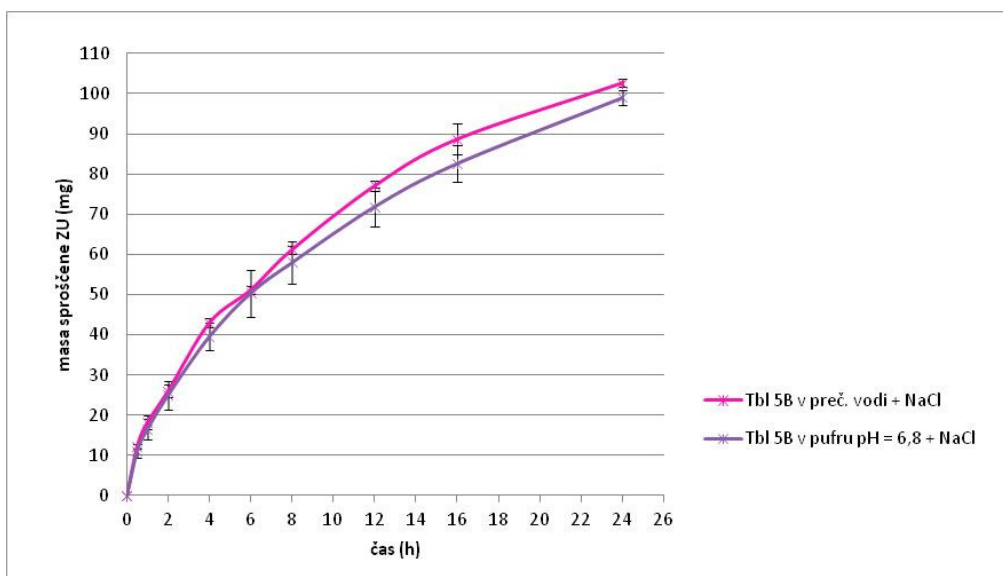


Slika 17: Sproščanje ZU iz tablet 4A v preč. vodi + NaCl in v pufru pH = 6,8 + NaCl.

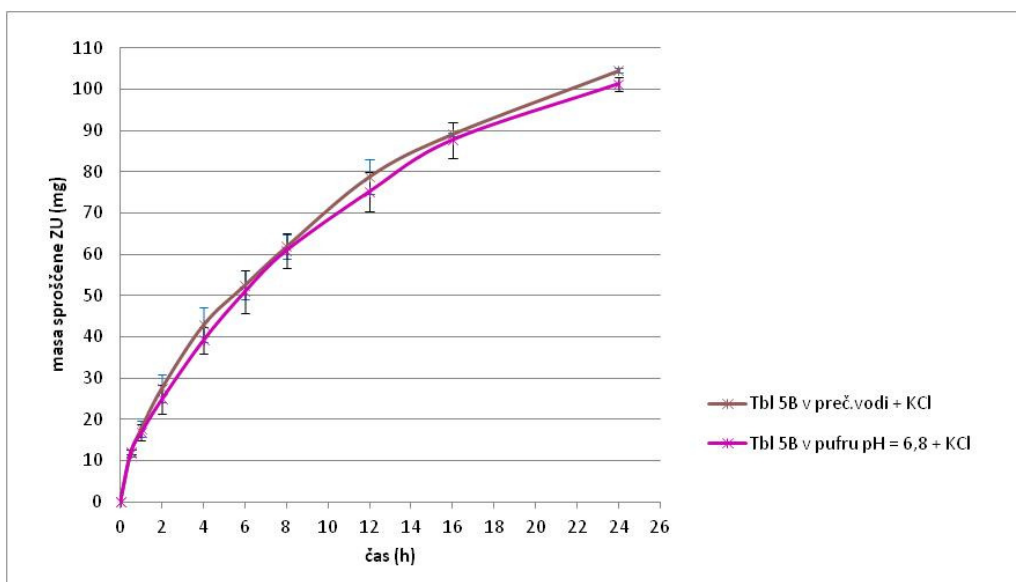


Slika 18: Sproščanje ZU iz tablet 4A v preč. vodi + KCl in v pufru pH = 6,8 + KCl.

V medijih s povišano ionsko močjo z NaCl je bilo sproščanje iz tablet 5B manj podobno kot pri tabletah 4A. Opazili smo trend, da poteka sproščanje v prečiščeni vodi z dodanim NaCl nekoliko hitreje (slika 19), vendar o pravih razlikah ne moremo govoriti, ker je standardna deviacija pri meritvah prevelika. Tudi ko smo ionsko moč izbranih osnovnih medijev povečali s KCl, smo dobili podobne rezultate (slika 20). Iz tablet 5B se je v obeh osnovnih medijih s povišano ionsko močjo z NaCl oziroma s KCl sprostil celoten odmerek ZU.

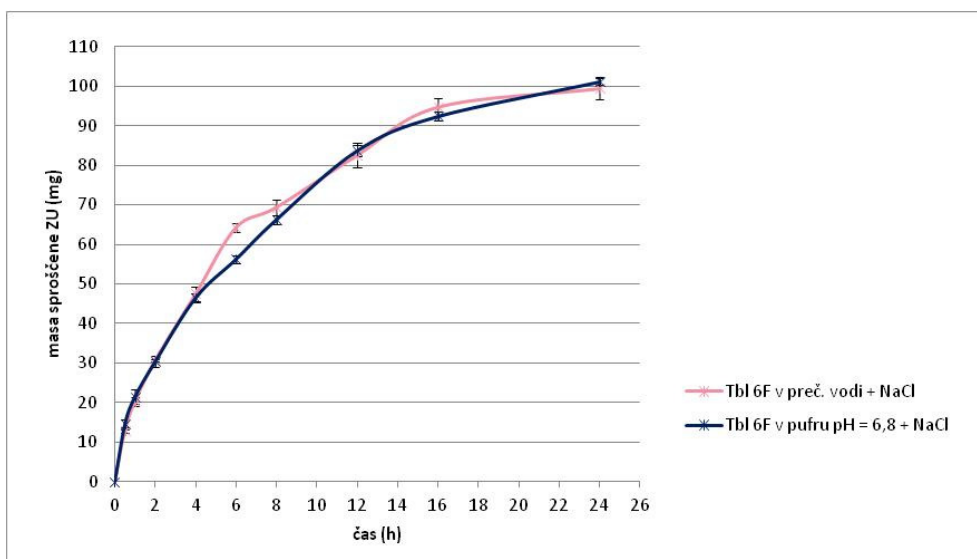


Slika 19: Sproščanje ZU iz tablet 5B v preč. vodi + NaCl in v pufru pH = 6,8 + NaCl.



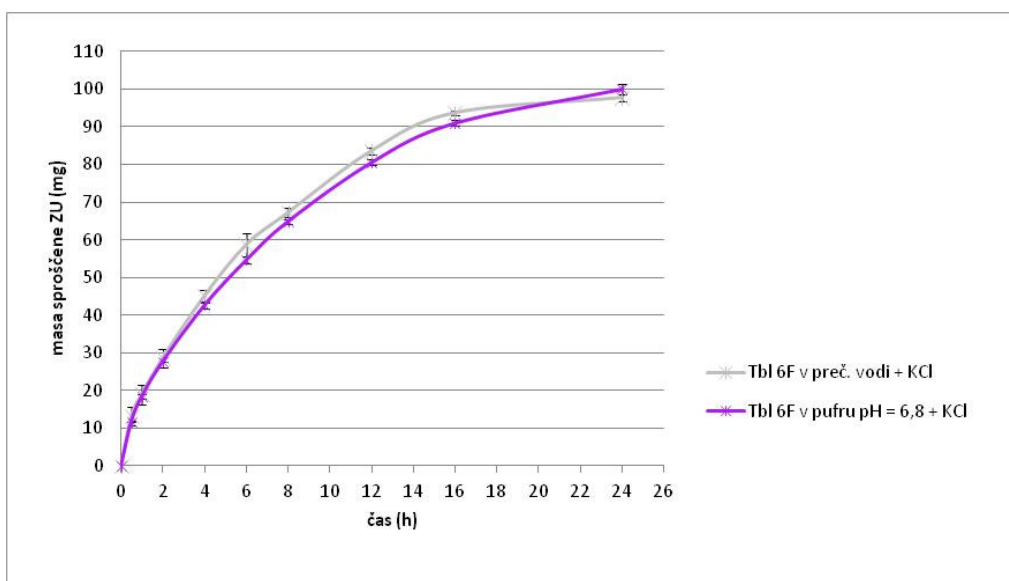
Slika 20: Sproščanje ZU iz tablet 5B v preč. vodi + KCl in v pufru pH = 6,8 + KCl.

Pri spremljanju sproščanja ZU iz tablet 6F smo v medijih s povišano ionsko močjo z NaCl dobili podobna profila sproščanja (slika 21). Bolj opazna razlika je le med 4h in 8h sproščanja, po 24 urah pa se je iz tablet v obeh medijih sprostila celotna količina ZU.



Slika 21: Sproščanje ZU iz tablet 6F v preč. vodi + NaCl in v pufru pH = 6,8 + NaCl.

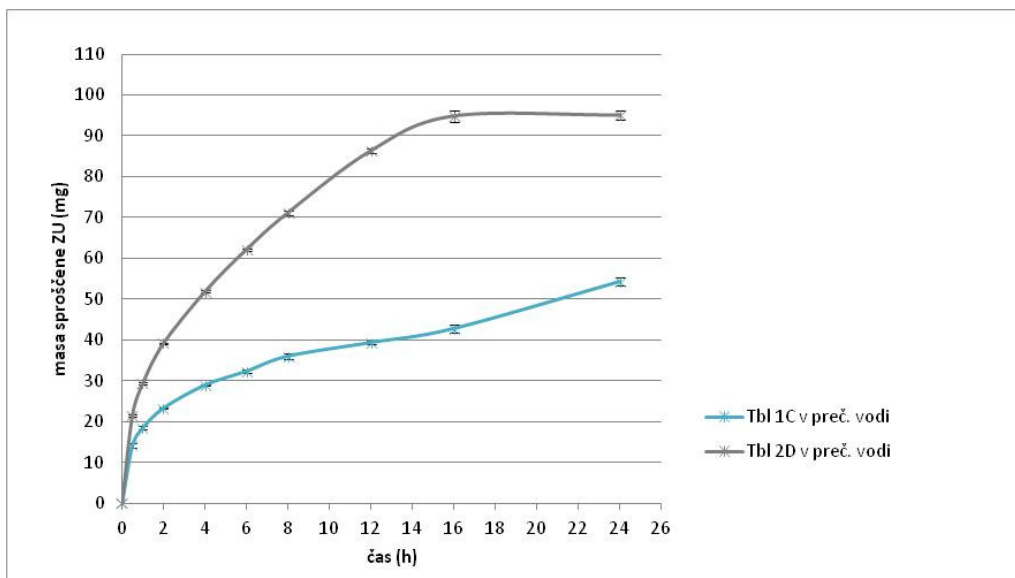
Sproščanje iz tablet 6F v medijih z dodanim KCl je potekalo enako hitro (slika 22). V obeh medijih se je v 24 urah sprostil celoten odmerek ZU. Profila sproščanja sta si bila bolj podobna kot pri sproščanju v medijih z dodanim NaCl (slika 21).



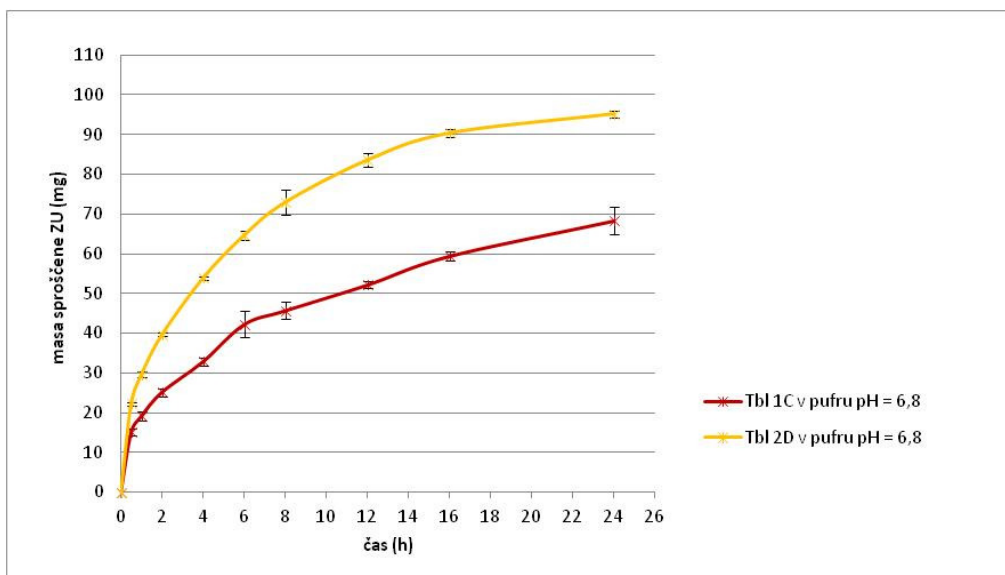
Slika 22: Sproščanje ZU iz tablet 6F v preč. vodi + KCl in v pufru pH = 6,8 + KCl.

4.3.3. PRIMERJAVA PROFILOV SPROŠČANJA V OSNOVNIH MEDIJAH

Sproščanje iz tablet 1C je potekalo znatno počasneje kot pri tabletah 2D v obeh osnovnih medijih (sliki 23 in 24). V obeh primerih se je iz tablet 1C sprostilo manj pentoksifilina.



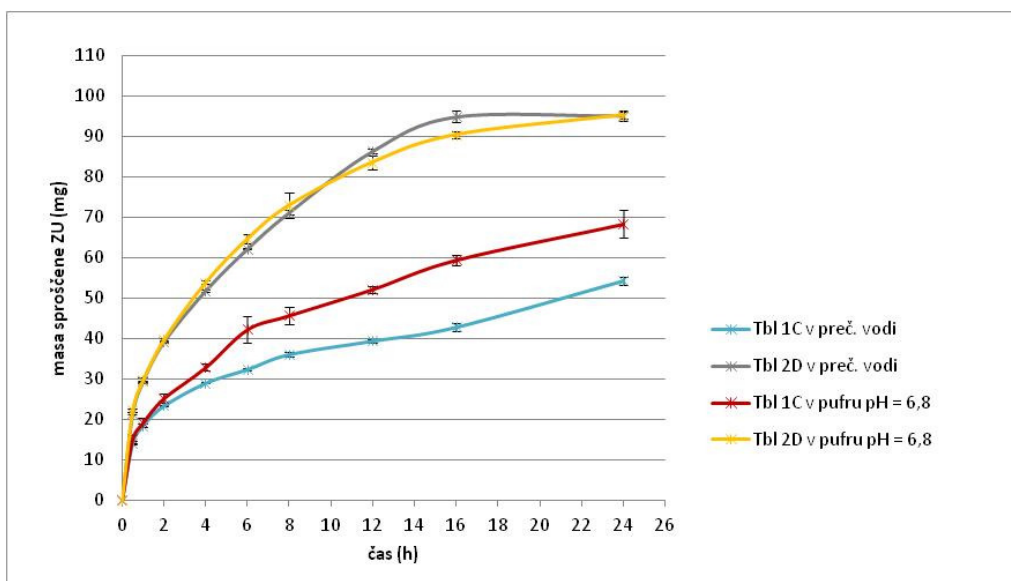
Slika 23: Sproščanje ZU iz tablet 1C in 2D v preč. vodi.



Slika 24: Sproščanje ZU iz tablet 1C in 2D v pufru pH = 6,8.

Pri tabletah 1C je ogrodje tablete sestavljala le Kollidon® SR. Vodotopna komponenta Kollidon-a® SR, polivinilpirolidon, se je na površini tablete ob stiku z medijem raztopil. Tako so v ogrodju nastale pore, skozi katere je difundirala raztopljena ZU ter na ta način

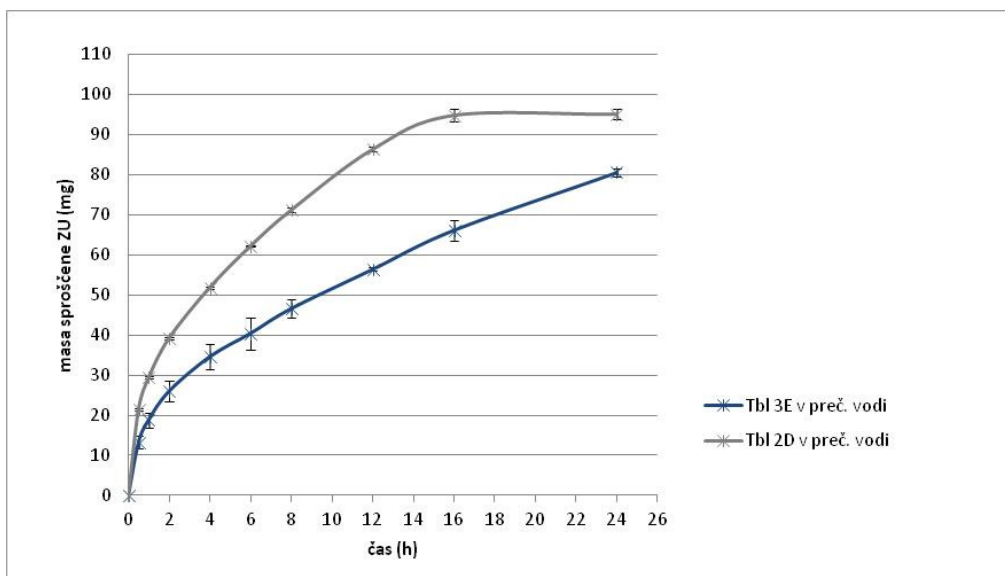
prehajala iz nevodotopnega ogrodja iz PVAc. Ob sproščanju vodotopnega pentoksifilina iz ogrodja pa so nastajale dodatne, nove pore v ogrodju, iz katerih je potekalo sproščanje.



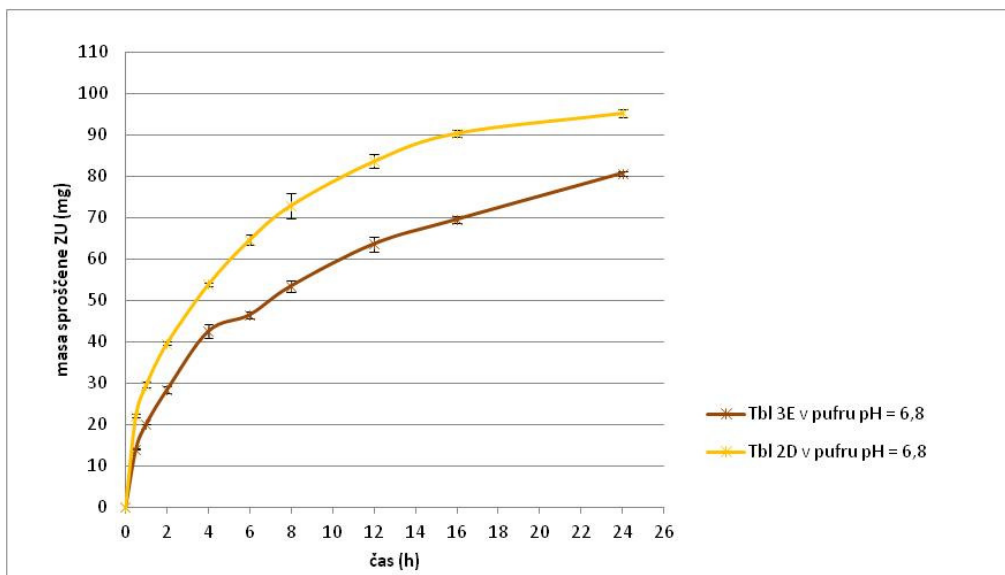
Slika 25: Sproščanje ZU iz tablet 1C in 2D v preč. vodi in v pufru pH = 6,8.

Pri tabletah 2D sta bila v ogrodje vgrajena Kollidon® SR in laktoza. Po pričakovanjih smo v skladu z literaturnimi podatki z dodatkom laktoze v formulacijo pospešili sproščanje tako v preč. vodi kot tudi v pufru pH = 6,8 (slika 25). Laktoza je dobro vodotopna in po kontaktu z medijem za sproščanje difundira iz ogrodja in tako se poveča poroznost polimerne mreže oziroma celotnega tabletnega ogrodja (11). Zaradi nastanka novih por se je povečala hitrost sproščanja na samem začetku (»burst release«), znatno pa se je pospešilo tudi celotno sproščanje. Po 16 h je praktično vsa ZU zapustila ogrodno tableto. Z dodatkom laktoze v formulacijo smo uspeli povečati tudi količino sproščene ZU. Sproščanje iz tablet 2D je potekalo enako hitro v obeh osnovnih medijih in je bilo znatno hitrejše v primerjavi s sproščanjem iz tablet 1C. Hitrost sproščanja ZU iz tablet 1C pa je bila v obeh osnovnih medijih različna. Sproščanje je bilo občutno hitrejše v pufru pH = 6,8. Po 24 h se je iz tablet 1C sprostilo 68 mg ZU v pufru pH = 6,8 in le 54 mg ZU v prečiščeni vodi. Razlogi za različno hitro sproščanje bi lahko bili v različni hitrosti hidratacije Kollidon-a® SR in tako različni hitrosti raztapljanja PVP-ja iz ogrodja. Dodatek laktoze te razlike izniči.

Po zamenjavi laktoze z enako količino HPMC K100LV smo dobili različna profila sproščanja ne le v preč. vodi (slika 26), ampak tudi v pufru pH = 6,8 (slika 27). Enaka količina laktoze je veliko bolj pospešila sproščanje kot enaka količina HPMC K100LV. Pri tabletah 2D, kjer je bila v ogrodnih tabletah prisotna laktoza, se je sprostila vsa ZU, če pa smo jo nadomestili s HPMC K100LV, pa se je po 24 h sprostilo le okoli 80 mg ZU.



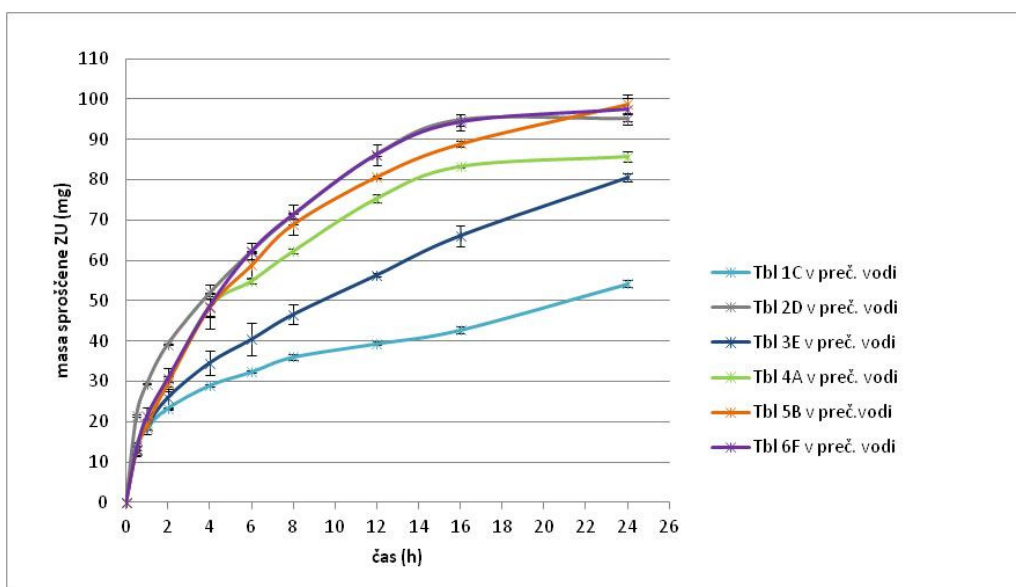
Slika 26: Sproščanje ZU iz tablet 2D in 3E v preč. vodi.



Slika 27: Sproščanje ZU iz tablet 2D in 3E v pufru pH = 6,8.

Za razliko od laktoze, ki po kontaktu z medijem za sproščanje tvori prazne prostore (pore) v ogrodju, HPMC K100LV po kontaktu z medijem tvori nizko-viskozno raztopino v porah. Povečana viskoznost raztopine v porah upočasni sproščanje v primerjavi z laktozo, zato laktoza ni zamenljiva s HPMC K100LV v enakih deležih.

Primerjali smo tudi profile sproščanja vseh šestih tablet v obeh osnovnih medijih – prečiščeni vodi in pufru pH = 6,8.



Slika 28: Sproščanje ZU iz tablet 1C, 2D, 3E, 4A, 5B in 6F v preč. vodi.

Opazili smo, da je sproščanje v preč. vodi iz tablet, katerih ogrodje je sestavljeno le iz Kollidon-a® SR, znatno počasnejše v primerjavi z ostalimi petimi formulacijami (slika 28). Nekoliko hitreje je potekalo sproščanje iz tablet s 100 mg HPMC K100LV, sproščanje iz tablet z 200 mg HPMC K100LV v ogrodju pa je bilo še hitrejše. Nadaljnje povečanje deleža vodotopnega HPMC K100LV v ogrodju ni vplivalo na povečanje hitrosti sproščanja v prvih 4 h, nato pa je sproščanje potekalo nekoliko hitreje. Z vgradnjo vsaj 300 mg HPMC K100LV smo dosegli sprostitve celotne količine ZU iz tablete.

V prvih 4 h je bilo najhitrejše sproščanje iz tablet z laktozo (tablete 2D), kar smo tudi pričakovali. Iz tablet 2D se je celoten odmerek ZU sprostil najhitreje, in sicer že po 16 h. Sproščanje iz tablet 6F, ki so poleg ZU vsebovale le vodotopni HPMC K100LV, je bilo v prvih štirih urah podobno sproščanju iz tablet z 200 mg oziroma 300 mg HPMC K100LV,

kasneje pa je bil profil sproščanja bolj podoben sproščanju iz tablet z dodatkom laktoze v ogrodju.

Z računanjem faktorjev f_1 in f_2 smo ugotavljali podobnost profilov sproščanja vseh šestih izdelanih tablet v prečiščeni vodi (priloge, tabela 10). Primerjali smo sosednje profile iz slike 28. Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri primerjavi profilov sproščanja tablet 1C in 3E v preč. vodi sta potrdili, da sta profila statistično različna. Ker je krivulja sproščanja iz tablet 1C najnižja in sta to sosednja profila na sliki 28, smo s tem potrdili, da se sproščanje iz tablet 1C v preč. vodi razlikuje od vseh ostalih petih profilov. Tudi sosednja profila sproščanja iz tablet 3E in 4A se signifikantno razlikujeta. To nas ne preseneča, saj se obe krivulji na sliki 28 dokaj razlikujeta. Profili sproščanja iz tablet 4A, 5B, 6F in 2D so med seboj statistično podobni.

Opazovali smo tudi obliko in velikost tablet med in po končanem preizkusu sproščanja oziroma raztapljanja. Tablete 1C, 2D, 3E in 4A so tudi po 24-urnem testu raztapljanja ohranile prvotno okroglo obliko (slika 29).

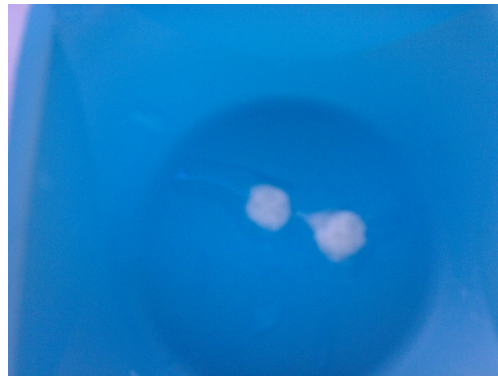


Slika 29:Tableta 4A po 24h sproščanja.

V formulaciji tablet 5B so bile pretežno vodotopne komponente, ki so med 24-urnim testom raztapljanja v veliki meri erodirale in se raztopile. V vsaki posodi je bil viden le majhen, rahel klobčič z dolgimi lasi (izpraznjeno ogrodje), ki je lepo plaval v mediju (sliki 30 in 31).



Slika 30: Tableta 5B po 22 h sproščanja.

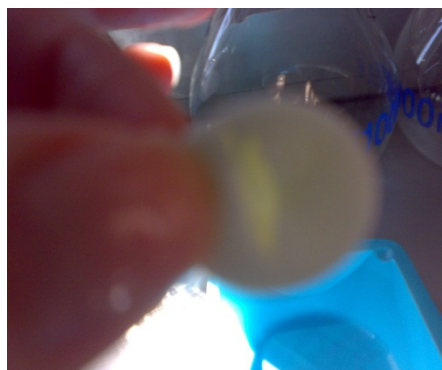


Slika 31: Tableta 5B po 24 h sproščanja.

Tablete 6F so vsebovale le vodotopne komponente, zato smo pričakovali, da se bodo v mediju popolnoma raztopile. Naša pričakovanja so se izpolnila. Po 24 urah sproščanja so se tablete popolnoma raztopile (slika 32), medij je bil bister, v njem pa ni bilo niti ostanka izpraznjenega ogrodja (za razliko od tablet 5B) niti vidnih delcev (slika 30).



Slika 32: Tableta 6F po 24 h sproščanja.

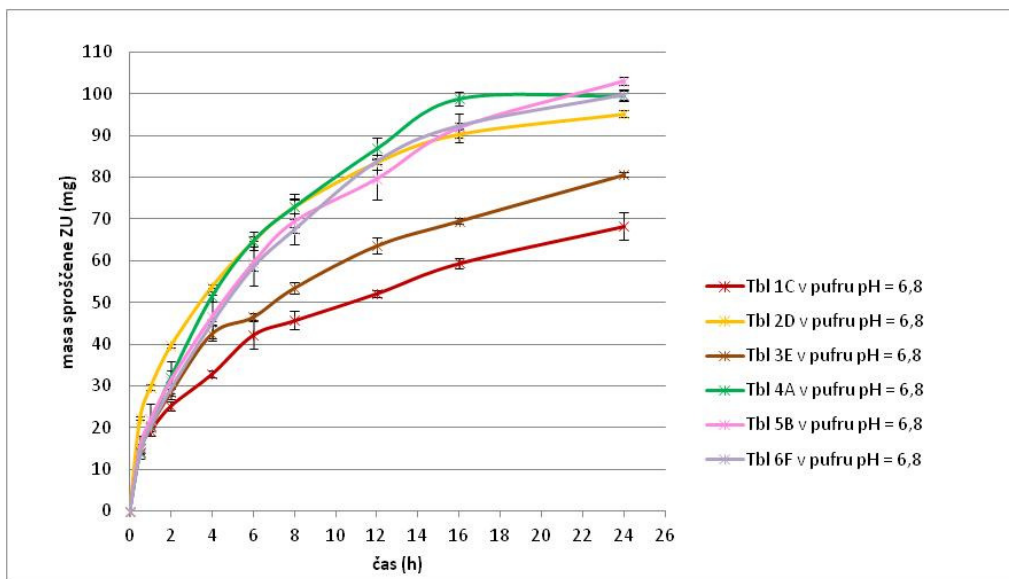


Slika 33: Delno razpolovljena tableta 1C.

Po končanem testu raztapljanja so bile tablete 1C po konsistenci plastične, gumijaste. Če smo jih vlekli narazen, je hidratirani sloj počil, osrednja plast tablete pa je ostala skupaj (slika 33), vendar se je tudi ta razpolovila, če smo uporabili večjo silo.

Primerjavo profilov sproščanja vseh šestih tablet v pufru pH = 6,8 prikazuje slika 34. Tudi v pufru pH = 6,8 je bilo sproščanje najpočasnejše iz tablet 1C, ki vsebujejo najmanjši delež vodotopnih komponent. Iz njih se je sprostilo najmanj ZU v 24 h. Z nekoliko večjo hitrostjo se je ZU sprostila iz tablet 3E z 100 mg HPMC K100LV v ogrodju, po 24 h se je sprostilo 80 mg ZU. Sproščanje iz tablet, ki so vsebovale vsaj 200 mg HPMC K100LV v ogrodju (tablete 4A, 5B in 6F) je bilo hitrejše kot pri tabletah 3E, iz omenjenih treh

formulacij tablet se je sprostil celoten odmerek ZU. Sproščanje iz tablet 5B in 6F je potekalo s podobno hitrostjo, iz tablet 4A pa nekoliko hitreje, vendar o signifikantnih razlikah v hitrosti sproščanja ne moremo govoriti, saj se intervali zaupanja v nekaterih časovnih točkah deloma prekrivajo. Največji »burst efekt« in najhitrejšo sproščanje v prvih urah testa raztapljanja je bilo tako kot v preč. vodi zaznati pri tabletah z laktozo. Tudi iz tablet z laktozo se je sprostil celoten odmerek pentoksifilina.

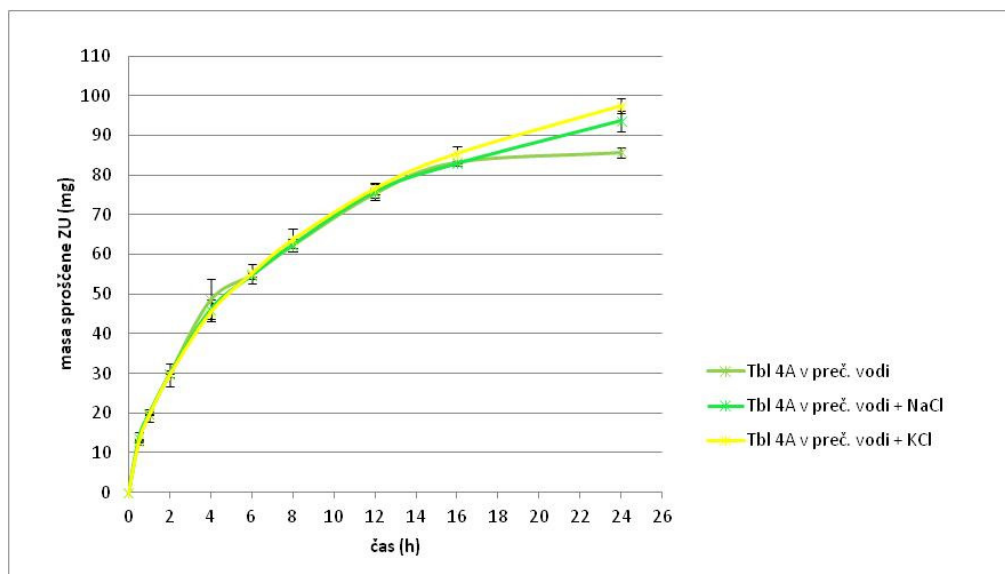


Slika 34: Profili sproščanja ZU iz tablet 1C, 2D, 3E, 4A, 5B in 6F v pufru pH = 6,8.

Profile sproščanja vseh šestih različnih tablet v pufru pH = 6,8 smo primerjali tudi s pomočjo faktorjev f_1 in f_2 (priloge, tabela 11), tako da smo primerjali sosednje profile iz slike 34. Profila sproščanja iz tablet 1C in 3E se signifikantno razlikujeta. Profil sproščanja iz tablet 3E ni statistično podoben niti profilu tablet 5B niti profilu tablet 6F. Profila sproščanja iz tablet 5B in 6F sta bila izredno podobna, saj je faktor različnosti izredno majhen. Tudi v pufru pH = 6,8 so bili profili sproščanja iz tablet 4A, 5B, 6F in 2D med seboj statistično podobni.

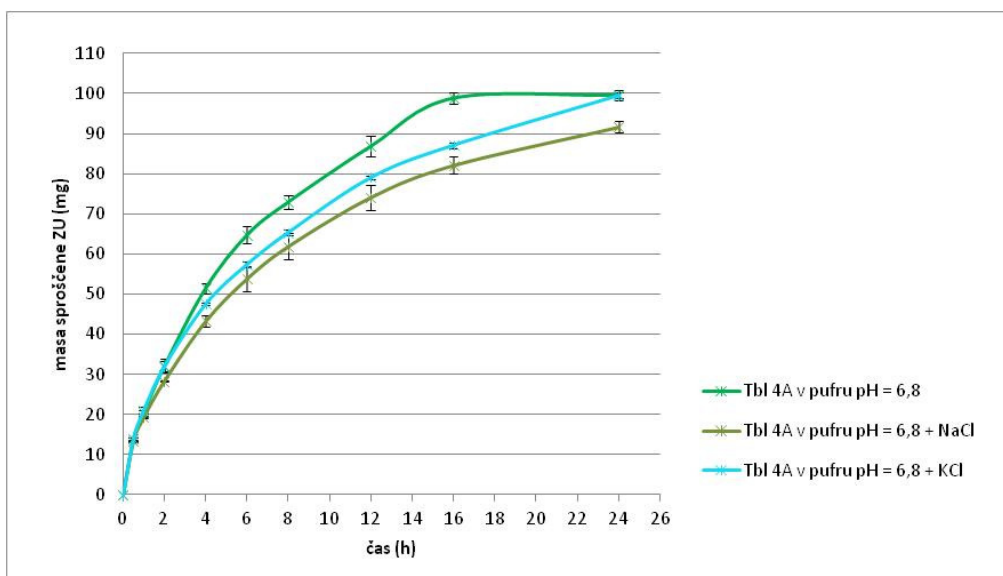
4.3.4. PRIMERJAVA PROFILOV SPROŠČANJA V MEDIJIH S POVIŠANO IONSKO MOČJO

Ob zvišanju ionske moči bodisi z NaCl bodisi s KCl na 0,2 M v prečiščeni vodi se hitrost sproščanja iz tablet 4A ni spremenila (slika 35). To so potrdile tudi vrednosti faktorjev $f_1 = 2,70$ in $f_2 = 76,40$ (priloge, tabela 12) ter $f_1 = 4,37$ in $f_2 = 68,43$ (priloge, tabela 13). Profil sproščanja je ostal enake oblike, v obeh medijih s povišano ionsko močjo pa se je po 24 h sprostil nekoliko več ZU – dosegli smo sprostitev celotnega odmerka.



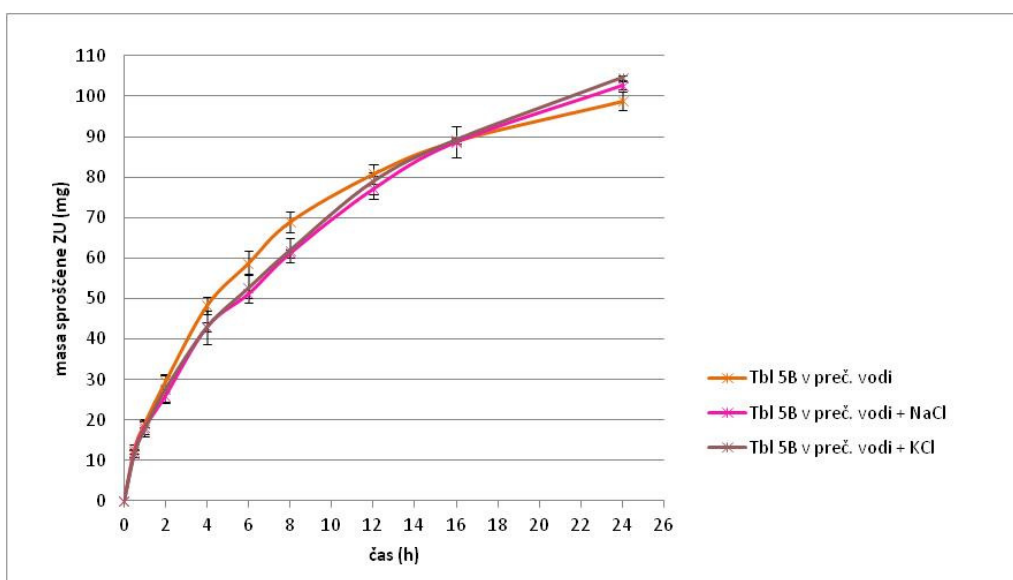
Slika 35: Sproščanje ZU iz tablet 4A v preč. vodi, preč. vodi + NaCl in preč. vodi+ KCl.

Dodatek elektrolitov v pufer pH = 6,8 je za razliko od preč. vode vplival na sproščanje iz tablet 4A (slika 36). Tako dodatek NaCl kot tudi KCl je upočasnil sproščanje v primerjavi s samim pufrom. Izračunane vrednosti faktorjev f_1 in f_2 (priloge, tabela 12 in tabela 13) so pokazale, da so vsi trije profili sproščanja podobni in o signifikantnih razlikah med profili ne moremo govoriti. V pufru z dodanim NaCl se je hitrost sproščanja nekoliko bolj zmanjšala kot po dodatku KCl, sprostil pa se je tudi malo manj ZU. Potrebno je poudariti, da so bile standardne deviacije v pufru pH = 6,8 + KCl izredno majhne. Če bi bile le malo večje, kar bi se zelo lahko tudi zgodilo, bi se intervali napak prekrivali z intervali napak profila v pufru pH = 6,8 + NaCl. Tedaj ne bi mogli govoriti o kakršnikoli razliki med obema profiloma.



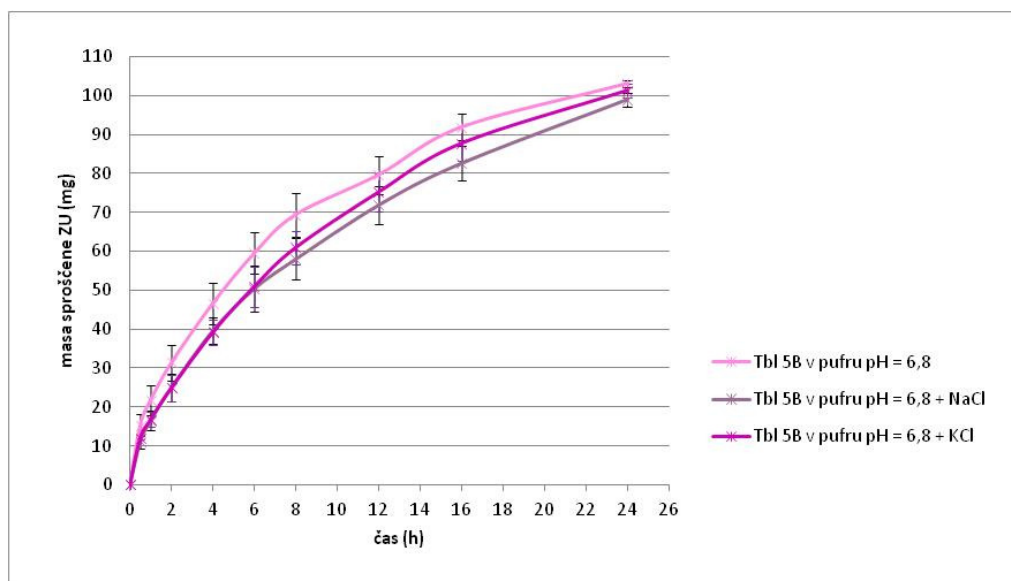
Slika 36: Sproščanje ZU iz tablet 4A v pufru pH = 6,8, pufru pH = 6,8 + NaCl in pufru pH = 6,8 + KCl.

Pri spremljanju sproščanja ZU iz tablet 5B je ob povečanju ionske moči prečiščene vode prišlo do nekoliko počasnejšega sproščanja (slika 37), vendar so bile standardne deviacije pri meritvah kar velike, zato pravih razlik med profili ne moremo potrditi. V vseh treh medijih se je sprostil celoten odmerek ZU. Izračunane vrednosti faktorjev f_1 in f_2 so potrdile, da ni signifikantnih razlik med profili na sliki 37 (priloge, tabela 12 in tabela 13).



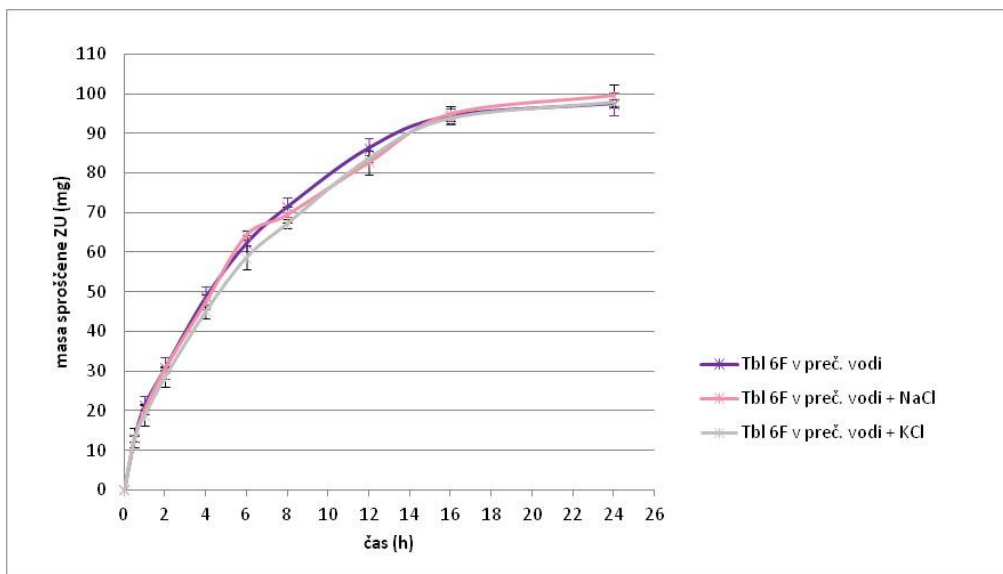
Slika 37: Sproščanje ZU iz tablet 5B v preč. vodi, preč. vodi + NaCl in preč. vodi + KCl.

Tako kot pri tabletah 4A se je tudi pri tabletah 5B ob dodatku ustrezne količine elektrolitov v pufer pH = 6,8 hitrost sproščanja spremenila (slika 38). Dodatek bodisi NaCl bodisi KCl je upočasnil sproščanje v primerjavi s samim pufrom. Ali je bila sprememba hitrosti sproščanja signifikantna, smo v nadaljevanju preverili z izračunavanjem faktorjev f_1 in f_2 . Ugotovili smo, da povečanje ionske moči na 0,2 M z NaCl ali s KCl nima signifikantnega vpliva na obliko profilov sproščanja ZU iz tablet 5B (priloge, tabela 12 in tabela 13).



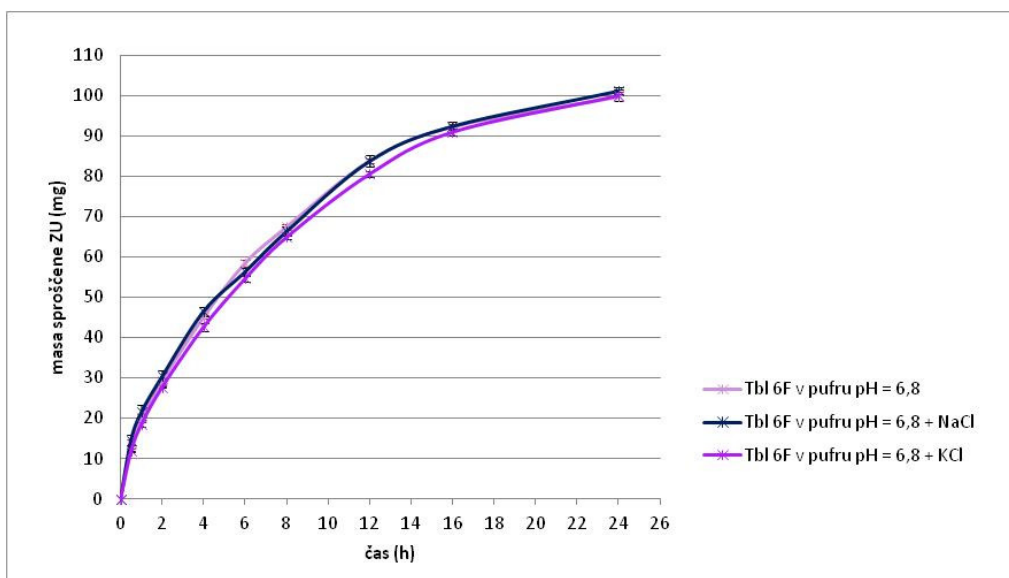
Slika 38: Sproščanje ZU iz tablet 5B v pufru pH = 6,8, pufru pH = 6,8 + NaCl in pufru pH = 6,8 + KCl.

Enako kot pri tabletah 4A in 5B se ob zvišanju ionske moči bodisi z NaCl bodisi s KCl v prečiščeni vodi hitrost sproščanja iz tablet 6F ni spremenila (slika 39), kar so potrdile tudi izračunane vrednosti faktorjev f_1 in f_2 (priloge, tabela 12 in tabela 13). Po 24 h se je v vseh treh medijih iz tablete sprostila celotna količina ZU.



Slika 39: Sproščanje ZU iz tablet 6F v preč. vodi, preč. vodi + NaCl in preč. vodi + KCl.

Pri tabletah 6F se hitrost sproščanja ni spremenila niti po dodatku NaCl niti po dodatku KCl v pufer pH = 6,8 (slika 40). Vsi trije profili so imeli skoraj identično obliko. Tudi izračunane vrednosti faktorjev f_1 in f_2 so potrdile, da so si profili sproščanja iz tablet 6F pred in po povišanju ionske moči z NaCl ali s KCl najbolj podobni. Vrednosti faktorja f_1 so bile pri tabletah 6F namreč najmanjše in vrednosti faktorja f_2 največje (priloge, tabela 12 in tabela 13). Iz tablet se je po 24 h sprostil celoten odmerek pentoksifilina v vseh medijih.



Slika 40: Sproščanje ZU iz tablet 6F v pufru pH = 6,8, pufru pH = 6,8 + NaCl in pufru pH = 6,8 + KCl.

Pri spremljanju vseh treh formulacij smo ugotovili, da dodatek ustrezne količine elektrolita NaCl ali KCl v prečiščeno vodo ne vpliva na hitrost sproščanja. Dodatek elektrolitov v pufer pH = 6,8 pa je imel različne vplive pri različnih formulacijah. Vpliv dodatka NaCl je bil enak vplivu dodatka KCl v vseh primerih, razen pri tabletah 4A, kjer je KCl nekoliko pospešil sproščanje glede na NaCl. Pufer pH = 6,8 je vseboval tako količino ionov, da je bila ionska moč približno 0,10 M. Po dodatku novih ionov v raztopino (ustrezne količine elektrolita NaCl ali KCl) se je ionska moč povečala na 0,2 M in pri formulacijah tablet 4A in 5B smo opazili efekt – sproščanje se je upočasnilo. Pri sproščanju ZU iz tablet 6F pa nismo opazili nobenega efekta po povišanju ionske moči pufera pH = 6,8 na 0,2 M. To pomeni, da ioni ne vplivajo na HPMC K100LV, čeprav nekateri literaturni podatki kažejo nasprotno (39). Po drugi strani pa lahko na osnovi rezultatov govorimo, da prisotnost ionov vpliva na kombinacijo Kollidon-a® SR/HPMC K100LV. Večji je delež HPMC-ja K100LV, manjši so vplivi. Morda je pri tem pomembno tudi razmerje med tvorilci ogrodja.

4.4. KINETIKA SPROŠČANJA UČINKOVINE IZ OGRODNIH TABLET

Za vse formulacije smo izračunali kinetiko sproščanja v osnovnih medijih ter jo primerjali s kinetiko sproščanja v medijih s povišano ionsko močjo. Kinetiko sproščanja smo računali s Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo (enačba 3). Omenjena enačba se v večini študij uporablja za opis sproščanja do trenutka, ko se sprost 60 % začetne količine učinkovine v tableti, v nekaterih študijah pa so jo uspešno uporabili za opis celotnega sproščanja. Enačbo 3 smo logaritmirali (enačba 9) in z linearno regresijo za vsako formulacijo v posameznem mediju za sproščanje izračunali vrednost difuzijskega eksponenta (n), kinetično konstanto hitrosti sproščanja (k) in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije (R^2).

$$\log(M_t / M_\infty) = \log k + n \cdot \log t \quad \text{/enačba 9/}$$

Sprva smo kinetiko sproščanja določali do časovne točke, v kateri se je sprostilo več kot 60 mg ZU, zatem pa smo jo določali z uporabo eksperimentalnih podatkov do vključno 16 h sproščanja. Ker so bile vrednosti parametrov n, k in R^2 v vseh primerih zelo podobne, smo se odločili, da kot rezultate v diplomski predstavimo slednje.

Tabela 14: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 1C.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda	0,3171	0,1826	0,9960	54,25
pufer pH = 6,8	0,4027	0,1948	0,9966	68,29
pufer pH = 1,2	0,3779	0,1805	0,9963	49,82

Iz rezultatov v tabeli 14 je razvidno, da večja konstanta hitrosti sproščanja vodi v večjo količino sproščene ZU po 24 h. Rezultati se ujemajo tudi s sliko 11. V literaturi smo zasledili, da se vrednost difuzijskega eksponenta n giblje med 0,43 in 1, odvisno od mehanizma sproščanja in oblike dostavnega sistema (18). Pri sproščanju iz tablet 1C, kjer je ogrodje sestavljeno le iz Kollidon-a[®] SR, smo v vseh treh osnovnih medijih dobili manjše vrednosti difuzijskega eksponenta n od 0,43, zato menimo, da dobljeni rezultati niso relevantni. Najverjetneje je razlog ta, da enačba velja samo ob določenih predpostavkah, ki očitno v tem primeru niso izpolnjene.

Tabela 15: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 2D.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda (16h)	0,4299	0,2904	0,9995	95,05
pufer pH = 6,8 (16h)	0,4154	0,2987	0,9978	95,22
pufer pH = 6,8 (6h)	0,4301	0,2970	0,9997	95,22

Pri tabletah 2D smo dobili skoraj še enkrat večje konstante hitrosti sproščanja kot pri tabletah 1C, posledično pa se je sprostilo tudi skoraj 50 % več ZU. Konstanti sproščanja sta bili v obeh medijih zelo podobni. Vrednost difuzijskega eksponenta n pri sproščanju iz tablet 2D je bila na spodnji meji v prečiščeni vodi, ko smo uporabili eksperimentalne podatke do vključno 16 h sproščanja. Mejno vrednost $n = 0,43$ smo dobili tudi v pufru pH = 6,8, ko smo uporabili eksperimentalne podatke do vključno 6 h sproščanja – tedaj se je v medij sprostilo 64,64 mg ZU. V obeh medijih je sproščanje nadzorovala difuzija. Ko smo kinetiko sproščanja določevali s podatki do vključno 16 h sproščanja, smo dobili prenizko vrednost n (0,415) in ponovno nerelavantne rezultate. To zmanjšanje vrednosti n bi lahko bilo posledica eksperimentalne napake. Ugotovili smo torej, da je Korsmeyer-Peppas-ova enačba primerna za opis sproščanja iz tablet 2D v pufru pH = 6,8 le do trenutka, ko se

sprosti 60 % začetne količine učinkovine v tableti, ne pa tudi za opis sproščanja do 16 h, ko se sprosti celotna količina učinkovine.

Tabela 16: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 3E.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda	0,4519	0,1848	0,9987	80,62
pufer pH = 6,8	0,4640	0,2030	0,9936	80,65

Tabela 17: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 4A.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda	0,5439	0,2004	0,9903	85,71
pufer pH = 6,8	0,5808	0,2131	0,9941	99,56
preč. voda + NaCl	0,5298	0,2047	0,9953	93,65
preč. voda + KCl	0,5550	0,1967	0,9956	97,44
pufer pH = 6,8 + NaCl	0,5400	0,1958	0,9969	91,66
pufer pH = 6,8 + KCl	0,5364	0,2118	0,9948	99,53

Tabela 18: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 5B.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda	0,5767	0,1983	0,9926	98,81
pufer pH = 6,8	0,5276	0,2212	0,9975	103,04
preč. voda + NaCl	0,5791	0,1821	0,9984	102,68
preč. voda + KCl	0,5930	0,1799	0,9986	104,54
pufer pH = 6,8 + NaCl	0,5901	0,1679	0,9984	99,00
pufer pH = 6,8 + KCl	0,5896	0,1734	0,9982	101,29

Tabela 19: Vrednosti parametrov n , k , R^2 in m_{24h} pri sproščanju iz tablet 6F.

Medij	n	k (h^{-n})	R^2	m_{24h} (mg)
prečiščena voda	0,5796	0,2071	0,9941	97,46
pufer pH = 6,8	0,5661	0,2029	0,9981	99,71
preč. voda + NaCl	0,5823	0,2034	0,9934	99,46
preč. voda + KCl	0,5845	0,1954	0,9976	97,74
pufer pH = 6,8 + NaCl	0,5428	0,2128	0,9989	101,17
pufer pH = 6,8 + KCl	0,5970	0,1828	0,9987	100,01

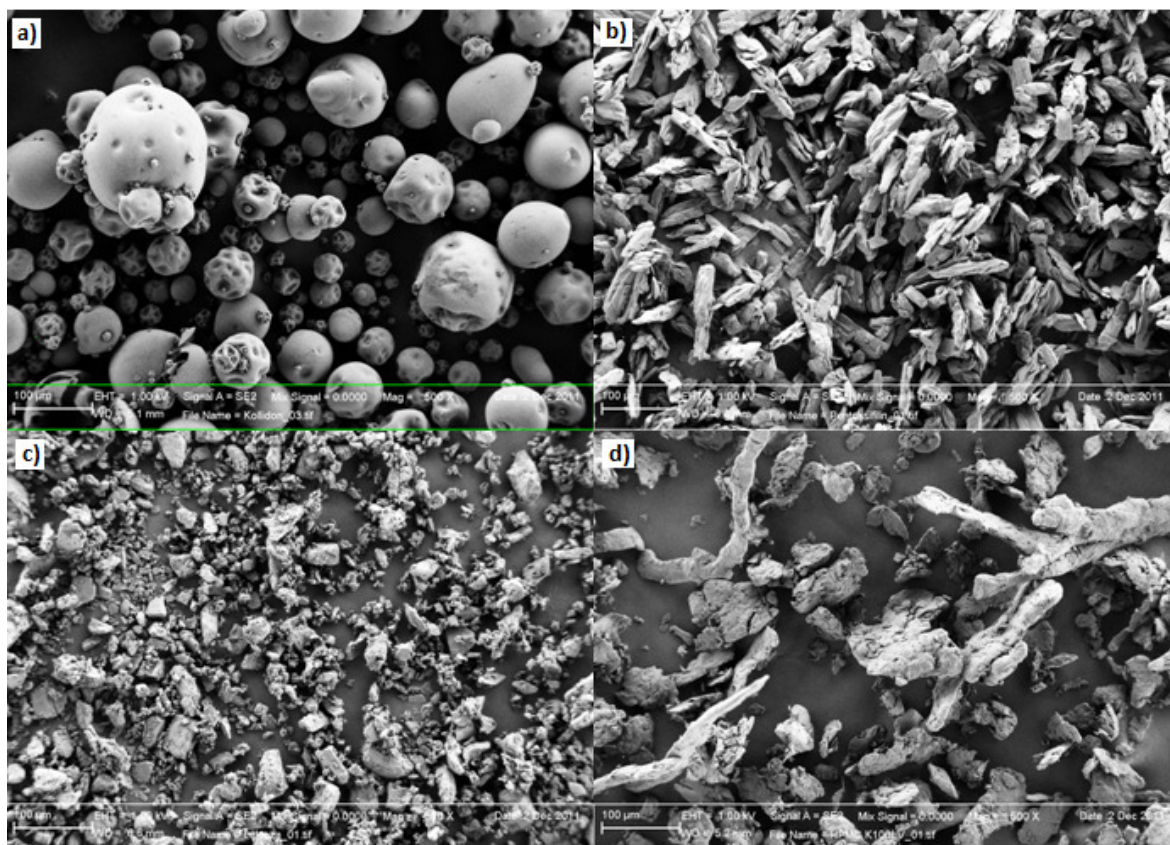
Iz tabel 16–19 je razvidno, da so bile konstante sproščanja pri vseh štirih tabletah zelo podobne v vseh medijih. Do največjih razlik v vrednosti konstante sproščanja je prišlo pri tabletah 5B. Iz rezultatov (tabel in pripadajočih grafov oziroma slik) je razvidno, da večja konstanta sproščanja vodi v večjo količino sproščene ZU v določeni časovni točki, v večini primerov pa tudi v večjo količino sproščene ZU po 24 h.

Pri tabletah 3E so bile vrednosti difuzijskega eksponenta n pod 0,5 – tu gre le za difuzijo. Pri tabletah 4A, 5B in 6F pa se je vrednost difuzijskega eksponenta n gibala med 0,5 in 0,6 tako v osnovnih medijih kot tudi v medijih s povišano ionsko močjo. V tem primeru je sproščanje nadzorovano s kombinacijo difuzije in erozije. Hitrost sproščanja ni konstantna in je odvisna od časa. Dobljeni rezultati se deloma ujemajo z literaturnimi podatki, kjer so pri sproščanju albuterol sulfata iz ogrodnih tablet iz Kollidon-a[®] SR ter iz ogrodnih tablet iz HPMC K15M, dobili vrednosti difuzijskega eksponenta n približno 0,5, iz česar so sklepali, da sproščanje ne poteka po kinetiki 0. reda ter da je difuzija glavni mehanizem sproščanja ZU (28). V našem primeru pa gre za kombinacijo obeh mehanizmov, seveda pa prevladuje difuzija.

V nadaljevanju smo kinetiko sproščanja s Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo določevali tudi za celotno sproščanje (24 h). Vrednosti R^2 so se opazno zmanjšale, zato omenjena enačba ni primerna za opis celotnega sproščanja.

4.5. ANALIZA Z VRSTIČNIM ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM

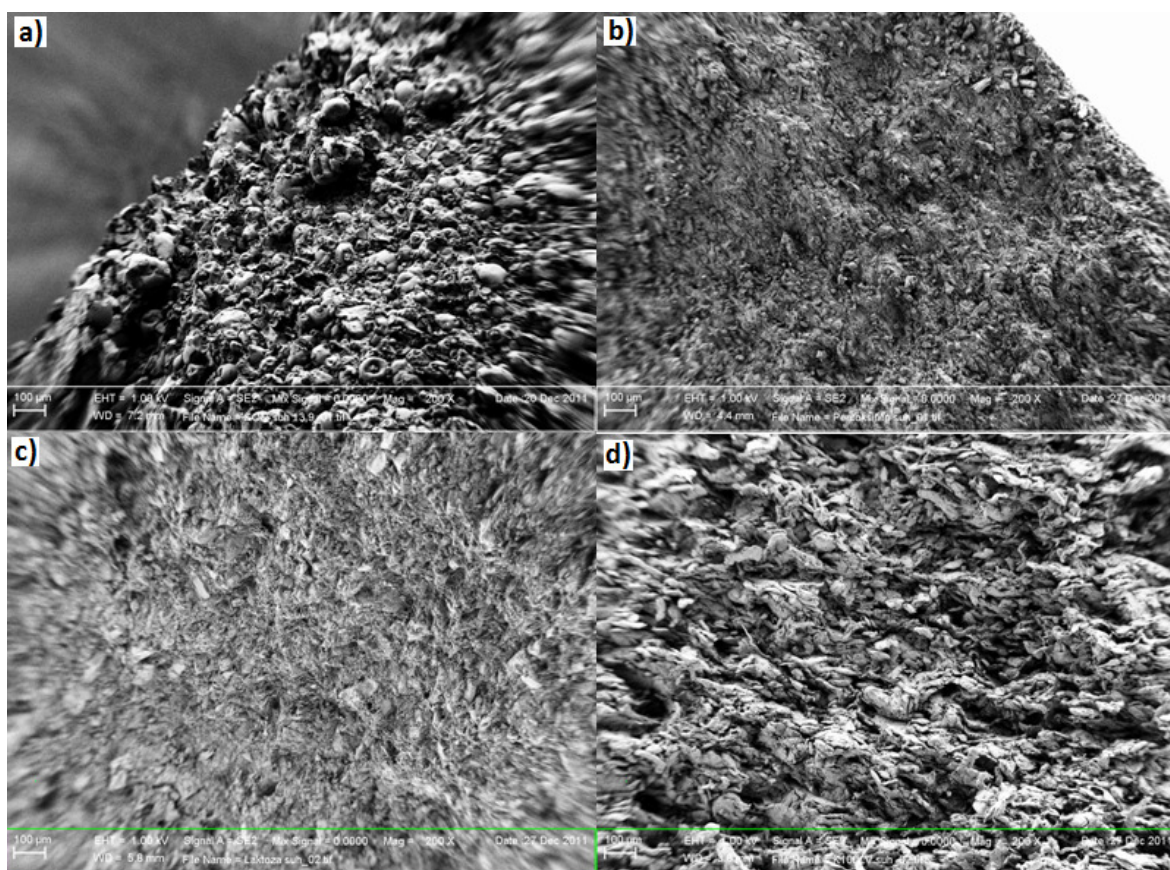
S SEM mikroskopom smo najprej posamično analizirali vse štiri suhe, praškaste komponente tablet (slika 41). Praškaste komponente so se med seboj razlikovale. Kollidon® SR je izgledal kot neporozne kroglice različnih velikosti. Molekule pentoksifilina so imele obliko iglic. Kristali laktoze so bili različnih oblik in različnih velikosti, HPMC K100LV pa je spominjal na dolge laske.



Slika 41: SEM slike praškastih komponent tablet (500 x povečava): a) Kollidon® SR, b) pentoksifilin, c) laktoza in d) HPMC K100LV.

Zatem smo s SEM mikroskopom posamično analizirali stisnjene komponente tablet (slika 42) in tako ugotavljali, kako se pri stiskanju spremeni oblika delcev. Izdelali smo tablete iz posameznih komponent s trdnostjo okoli 100 N in pri tem ustrezno spremenili lego zgornjega pečata (tabela 3). Tablete iz Kollidon-a® SR pri nastavitvah pečatov sp. pečat 180 mm in zg. pečat 144 mm so imele preveliko trdnost (252,2 N). Trdnost tablet smo zmanjšali tako, da smo spustili zg. pečat na 139 mm. Največ težav smo imeli pri izdelavi tablet iz laktoze. Pri nastavitvah pečatov sp. pečat 180 mm in zg. pečat 144 mm so bile

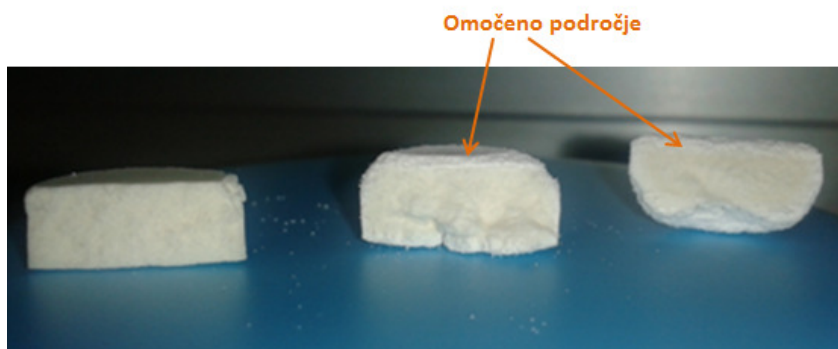
tablete iz laktoze izredno krhke in so v rokah takoj razpadle v prah, zato smo zgornji pečat dvignili na 157 mm. Tako izdelane tablete so imele trdnost 60,3 N, a se je tableta razplastila, ker je bila izmetna sila kar 3000 N. Pri veliki izmetni sili pride do hitre in velike relaksacije, posledično vrh tablete odleti stran. Laktoza se je prilepila na robove tabletirke in na oba pečata, zato je bila izmetna sila zelo velika. Odločili smo se, da za izdelavo tablet iz laktoze namesto polavtomatskega uporabimo ročno stiskanje tablet pri nastavitvah pečatov sp. pečat 180 mm in zg. pečat 157 mm. Pri tem načinu tabletiranja je čas stiskanja daljši, zato je omogočena večja relaksacija in tablete imajo večjo trdnost. Na ta način izdelane tablete so imele trdnost okoli 100 N.



Slika 42: SEM slike stisnjenih komponent tablet (200 x povečava): a) Kollidon[®] SR, b) pentoksifilin, c) laktoza in d) HPMC K100LV.

Tudi po stiskanju so vidne kroglice Kollidon-a[®] SR (slika 42a) ter kristali laktoze (slika 42c). Pri tabletah iz HPMC K100LV lahko še vedno opazimo dolge laske (slika 42d). Po stiskanju tablet se je oblika pentoksifilina nekoliko spremenila (slika 42b). Večina iglic se je deformirala. Postale so manjše kot so bile pred stiskanjem ter manj homogene velikosti.

Liofilizirane tablete iz obeh uporabljenih ogrodnih polimerov Kollidon-a® SR ter HPMC K100LV smo pregledali najprej organoleptično, nato pa tudi z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM mikroskopom). Obe vrsti tablet smo analizirali ne le v suhem stanju, ampak tudi po 30 minutah in po 2 h sproščanja. Že pri organoleptičnem pregledu smo opazili razlike med obema vrstama tablet (slika 43 in slika 44).



Slika 43: Liofilizirane tablete iz Kollidon-a® SR (od leve proti desni): suha tableta, tableta po 30 min sproščanja in tableta po 2 h sproščanja.

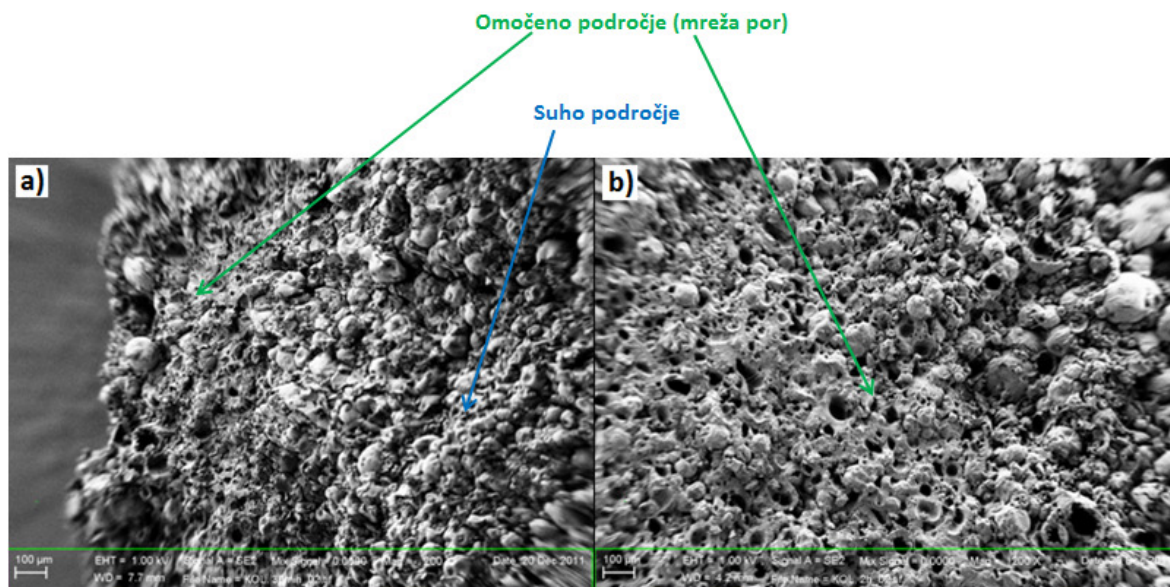
Iz slike 43 je razvidno, da so suhe tablete iz Kollidon-a® SR rahlo rumene barve. Po 30 minutah sproščanja lahko opazimo bel rob, ki predstavlja omočen del ogrodja, ter svetlo rumeno sredico, ki predstavlja neomočeno področje tablete. Po 2 h sproščanja je voda prodrla nekoliko globlje v ogrodje, zato je bil bel rob tablete nekoliko širši in bolj opazen s prostim očesom.



Slika 44: Liofilizirane tablete iz HPMC K100LV (od leve proti desni): suha tableta, tableta po 30 min sproščanja in tableta po 2 h sproščanja.

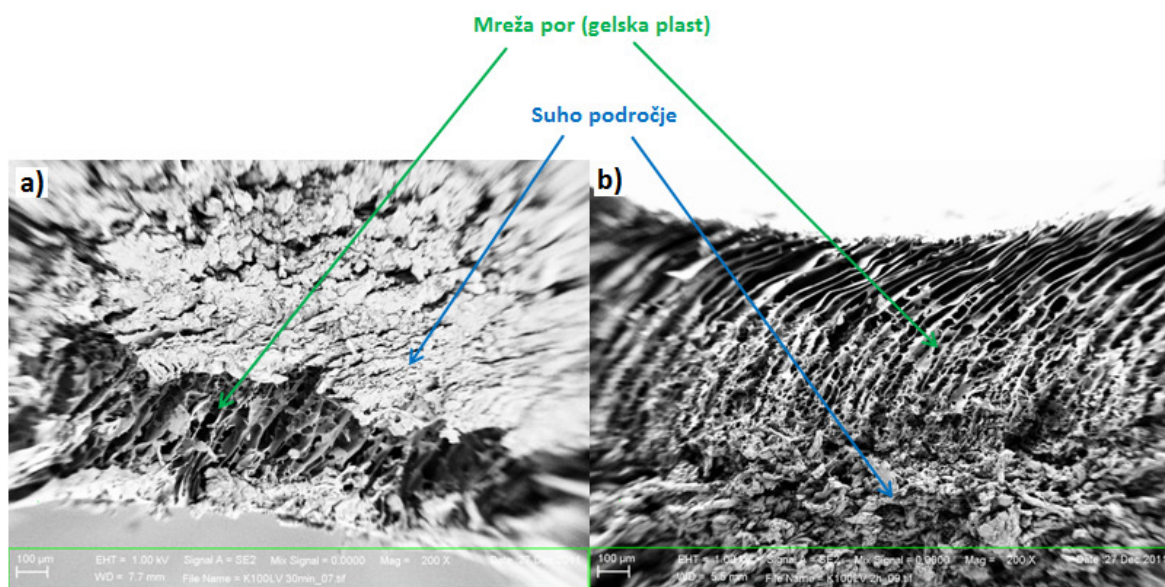
Tablete iz HPMC K100LV niso spremenile barve ob vstopu medija v tablete in so ves čas ostale bele barve (slika 44). Po 30 minutah sproščanja smo opazili, da je bila tableta iz HPMC K100LV nekoliko debelejša, kar je posledica hidratacije polimernih verig. Po 2 h

se je debelina tablete nekoliko zmanjšala. Do tega je prišlo zaradi razpletanja polimernih verig na površini, sledila je erozija tablete. Potrebno je poudariti, da na sliki 44 po 2 h vidimo le del prereza tablete in da zmanjšan presek tablete ni posledica erozije.



Slika 45: SEM slike tablet iz Kollidon[®] SR (200 x povečava): a) po 30 min sproščanja in b) po 2 h sproščanja.

Iz SEM slik lahko razberemo, da so na prerezu suhe tablete iz Kollidon-a[®] SR vidne same kroglice, po stiku z vodo pa je prerez videti drugače – postaja vedno bolj porozen, spreminja se vmesna struktura. Suh Kollidon[®] SR na prerezu spominja na pesek, moker pa je zamazan in spominja na strukturo betona. Na osnovi prerezov omočenih tablet smo prišli do zaključka, da kroglice predstavljajo netopen del Kollidon-a[®] SR, polivinilacetat, saj je PVP v mediju topen in v posušenem stanju vidimo PVP kot odlitke netopnih kroglic polivinilacetata. PVP se nahaja okoli kroglic PVAc in jih drži v ogrodju. S časom se PVP raztaplja in ko ga vmes ni več, se kroglice PVAc z erozijo ločijo od tablete. Nastane odlitek kroglice, ki predstavlja novo poro, skozi katero difundira topilo do PVP-ja v notranjosti tablete in zgodba se ponovi. Na mokrem oziroma omočenem področju tablete nastane mreža por, ki jo lahko lepo vidimo na sliki 45b, na suhem področju (desna stran slike 45a) pa vidimo le kroglice in ni zamazane strukture – porozne mreže. Pri tabletah iz Kollidon-a[®] SR ni čisto jasno, do kod je prišla voda. Tega iz dobljenih slik ne moremo oceniti.

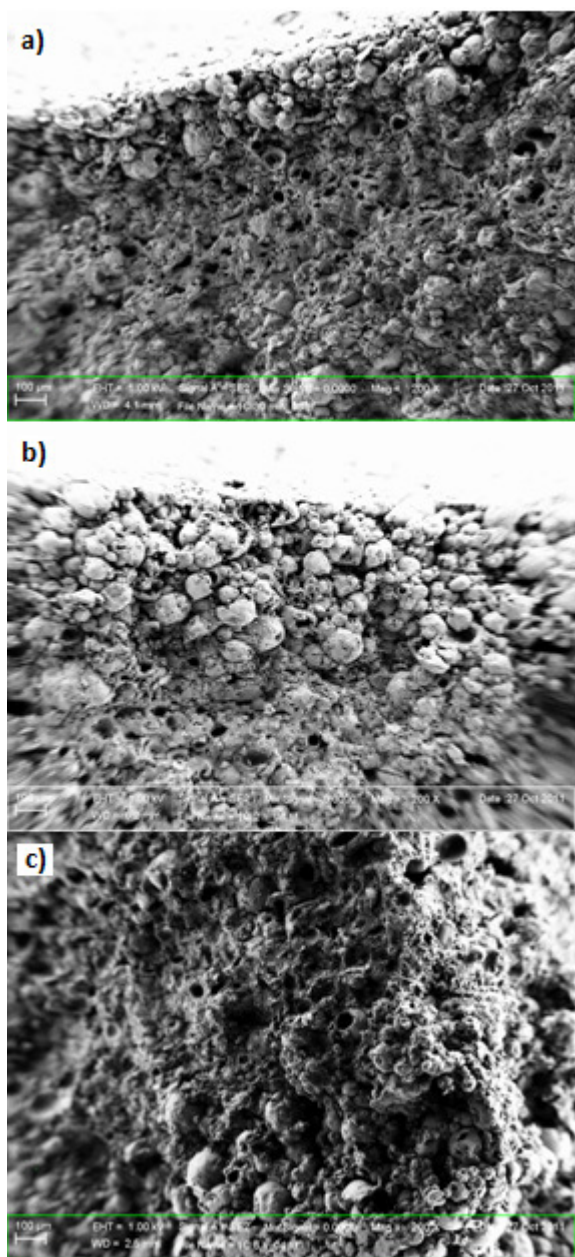


Slika 46: SEM slike tablet iz HPMC K100LV (200 x povečava): a) po 30 min sproščanja in b) po 2 h sproščanja.

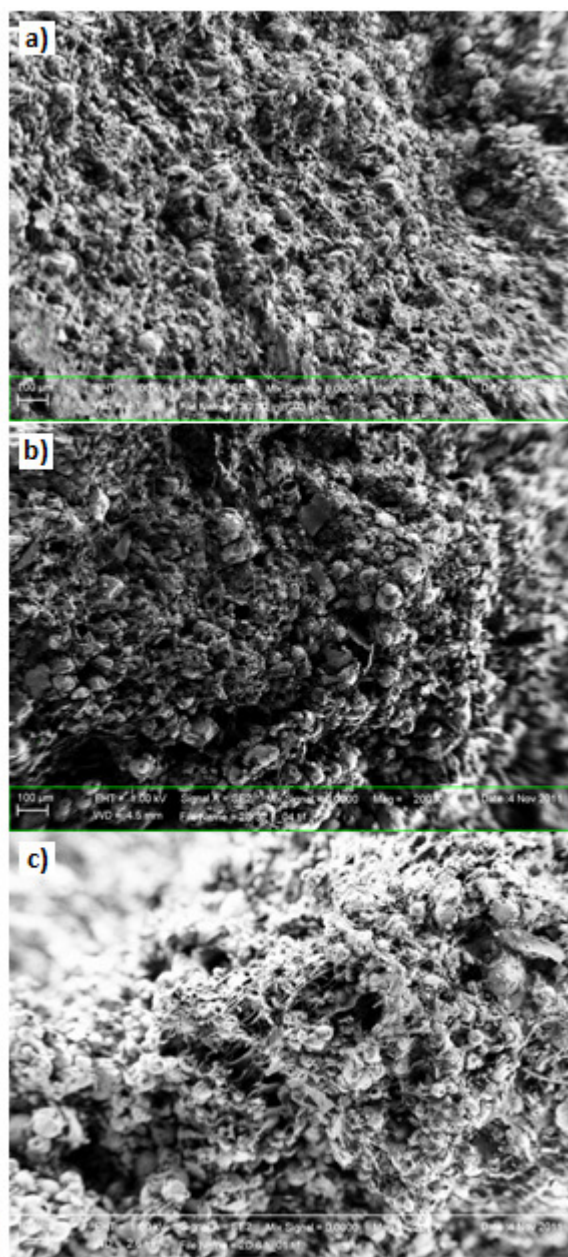
Pri tabletah izdelanih le iz HPMC K100LV lahko opazimo, da se je že po 30 minutah na površini tablete tvorila mreža por, ki se je širila in nastala je gelska plast. Na površini tablete tako vidimo posušeni hidrogel – mrežo vodotopnega polimera HPMC K100LV, v kateri so prazni prostori – pore. Opazimo lahko, da so polimerne verige v hidrogelu bolj prepletene v bližini suhega področja tablete kot na njeni zgornji površini, kar je v skladu z našimi pričakovanji. Na sliki 46b je pod hidrogelom lepo vidna plast neomočenega polimera, ki je po strukturi zelo podobna suhemu polimeru (slika 42d). Suho področje na sliki 46a je videti drugače, ker smo pri razpolavljanju liofilizirane tablete nekoliko poškodovali njen prerez. Sliki 46a smo uporabili, ker je bila edina slika, na kateri je bila lepo vidna gelska plast že po 30 minutah. Na ostalih posnetih slikah po 30 minutah smo videli le suho področje, ki je bilo strukturno podobno suhemu področju tablete na sliki 46b.

S pomočjo merila na sliki 46a in 46b smo ocenili, kako globoko v tableto je prodrla voda. Po 30 minutah sproščanja je dolžina por približno 300 µm. Po 2 h se dolžina por poveča na približno 800 µm, višina por oziroma debelina gelske plasti pa je približno 550 µm. Pore niso pravokotne na površino tablete, ampak nekoliko zavijejo v desno, zato je njihova dolžina večja od višine. Morebiten razlog za tako obliko por je, da smo krhek hidrogel nekoliko poškodovali pri razpolavljanju tablete s skalpelom. Žal pa je bil to edini način, s katerim smo uspeli razpoloviti tableto.

Nazadnje smo s SEM mikroskopom analizirali tudi izbrane formulacije tablet. Prereze tablet 1C, 2D in 4A smo pregledali po 30 minutah, 2 urah in 6 urah sproščanja.



Slika 47: SEM slike tablet 1C (200 x povečava): a) po 30 min sproščanja, b) po 2 h sproščanja in c) po 6 h sproščanja.

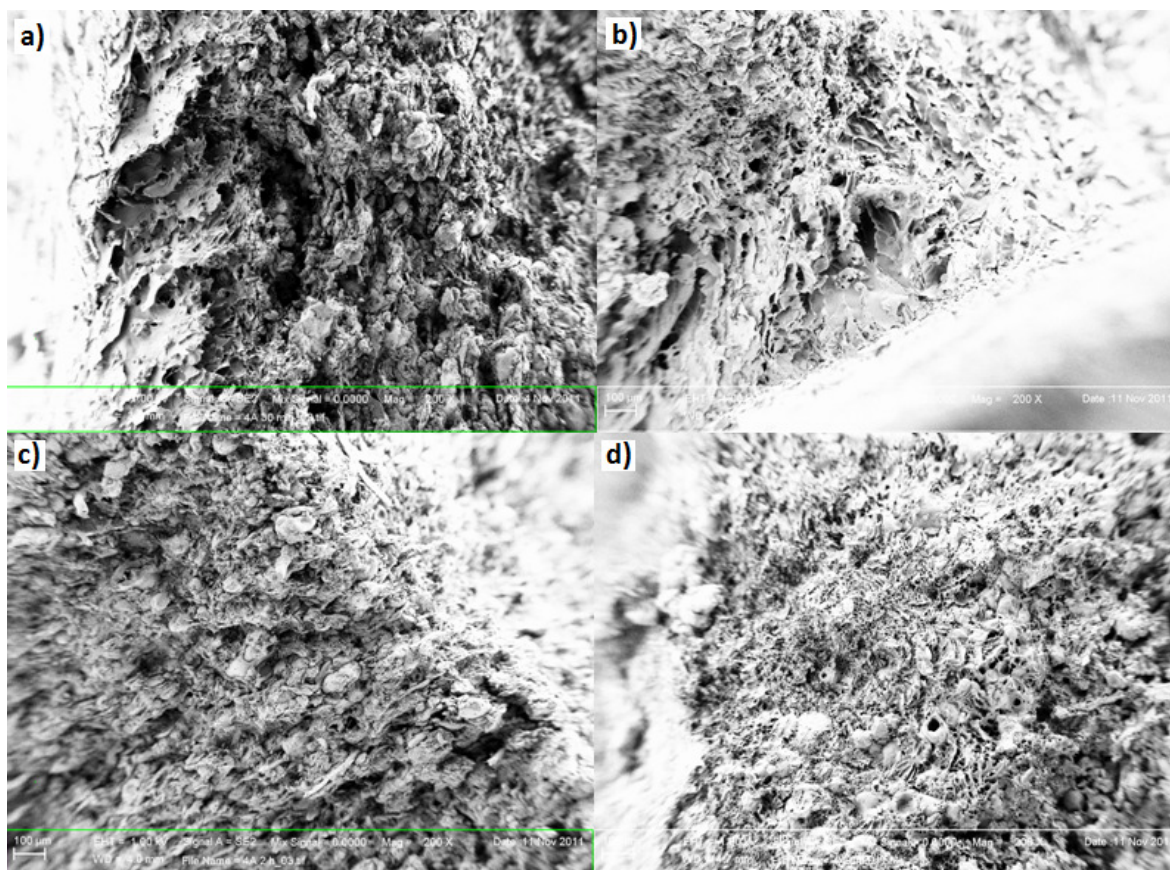


Slika 48: SEM slike tablet 2D (200 x povečava): a) po 30 min sproščanja, b) po 2 h sproščanja in c) po 6 h sproščanja.

Pri tabletah 1C vidimo na površini veliko kroglic netopnega PVAc, med katerimi so prazni prostori – pore, ki so nastali zaradi raztapljanja polimera PVP in tudi zaradi raztapljanja pentoksifilina. Ko se pomikamo proti notranjosti tablete opazimo, da netopni PVAc obdaja

zamazana struktura (kot beton). To sta neraztopljeni vodotopni komponenti tablete PVP in pentoksifilin. Ko se na površini tablete vse vodotopne komponente raztopijo, pride do erozije tablet in kroglice netopnega PVAc se ločijo od tablete. Med našim eksperimentalnim delom se je to zgodilo v zelo majhni meri, saj so tablete 1C ohranile svojo velikost in obliko do konca testa raztapljanja (slika 33). Razlog je najverjetneje v velikosti por. Tvorijo se majhne pore, skozi katere težko vstopi zadostna količina vode, ki bi omogočila raztapljanje predvsem PVP-ja, ki ga je v Kollidon-u[®] SR 20 %. Za razliko od tablet 1C lahko pri tabletah 2D opazimo, da so nastale velike pore, ki so vidne v vseh treh časovnih točkah (slika 48). Pore so prisotne po celem prerezu tablete in so nastale zaradi raztapljanja laktoze, pentoksifilina in PVP-ja. Po dodatku laktoze v formulacijo se število por ni opazno povečalo, nastale pa so večje pore. Na sliki 48 vidimo manj netopnega PVAc, kar je tudi pričakovano, saj se je relativni delež Kollidon-a[®] SR v formulaciji zmanjšal, prav tako je že potekla erozija. Po 6 h sproščanja na sliki 48c lahko opazimo nitke, ki tvorijo polimerno mrežo in najverjetneje pripadajo vodotopnemu PVP-ju iz Kollidon-a[®] SR.

Po dodatku 200 mg HPMC K100LV v formulacijo smo že po 30 minutah sproščanja opazili nastanek gelske plasti na površini tablete (slika 49a). Ob levi strani slike 49a vidimo listaste strukture, ki jih enako kot na sliki 46 tvori nabrekli HPMC K100LV. Tako kot na sliki 46b so pore zopet nekoliko neravne. S pomočjo slike 49a smo ocenili, da je po 30 minutah sproščanja dolžina por okoli 700 μm in debelina gelske plasti 500 μm . Pore so daljše zaradi njihove ukrivljenosti. Pod hidrogelom je lepo vidno suho področje tablete (na desni strani slike 49a). Neomočeno ogrodje tablete prepoznamo po okroglih delcih PVAc, ki so obdani z vodotopnimi snovmi v tableti: pentoksifilinom, HPMC-jem K100LV in PVP-jem. Po 2 h sproščanja se je debelina hidrogela na površini tablete povečala, postal je tudi bolj porozen. Iz slike 49b smo debelino gelske plasti po 2 h sproščanja ocenili na 750 μm . Na sliki 49c vidimo suh del tablete, ki je enak suhemu delu tablete na sliki 49a. Po 6 h sproščanja je nastali hidrogel zelo porozen in zelo razširjen. Debeline posušene gelske plasti iz slike 49d ne moremo oceniti, ker smo pod mikroskopom dejansko pogledali površino tablete in ne njenega preseka.



Slika 49: SEM slike tablet 4A (200 x povečava): a) po 30 min sproščanja, b) po 2 h sproščanja (površina), c) po 2 h sproščanja (notranjost) in po 6 h sproščanja.

Pri suhih tabletah 4A so kroglice netopnega PVAc dejansko ujete v strukturo iz kombinacije dveh hidrofilnih polimerov (PVP in HPMC K100LV), pentoksifilin pa je enakomerno razporejen po celotni tableti. Po stiku z medijem pa so kroglice netopnega PVAc ujete v gelsko strukturo iz kombinacije obeh omenjenih hidrofilnih polimerov. Ko PVAc zapusti tableto, nastane pora, ki jo kmalu zatem zajame gelska plast.

5. SKLEPI

Iz tablet, katerih ogrodje je sestavljal le Kollidon[®] SR, je bilo sproščanje pentoksifilina prepočasno. Z vgradnjo hidrofilnih snovi v ogrodje iz Kollidon-a[®] SR smo uspeli pospešiti sproščanje in povečati količino sproščenega pentoksifilina. Dodatek 20 % laktoze v formulacijo je močno pospešil celotno sproščanje, tudi »burst efekt«, zato nismo dobili želenega profila sproščanja. Po zamenjavi laktoze z enakim deležem HPMC K100LV se je celotno sproščanje upočasnilo, zmanjšala sta se tako »burst efekt« kot tudi količina sproščenega pentoksifilina. Na ta način smo ugotovili, da laktoza in HPMC K100LV nista zamenljiva v enakih deležih. Ob povečanju količine vodotopnega HPMC K100LV na vsaj 200 mg v eni tableti (razmerje Kollidon[®] SR:HPMC K100LV = 1:1), smo dosegli zastavljeni cilj – sprostitev celotnega odmerka v 24 h. Ogrodne tablete z dovolj velikim deležem Kollidon-a[®] SR v ogrodju (enak ali večji delež od HPMC K100LV) so po končanem 24-urnem testu raztapljanja ohranile svojo obliko, tablete iz vodotopnega HPMC K100LV in pentoksifilina pa so se popolnoma raztopile. Ugotovili smo, da povišanje ionske moči medijev na 0,2 M bodisi z NaCl bodisi s KCl ne vpliva na hitrost sproščanja pentoksifilina iz tablet, ki vsebujejo vsaj 40 % HPMC K100LV. To smo potrdili z računanjem faktorjev f_1 in f_2 . Pri vseh formulacijah, razen pri tabletah, ki so vsebovale le Kollidon[®] SR in pentoksifilin, smo z računanjem faktorjev f_1 in f_2 potrdili statistično podobnost profilov sproščanja v obeh osnovnih medijih.

Korsmeyer-Peppas-ova enačba ni primerna za opis sproščanja iz ogrodnih tablet, izdelanih le iz Kollidon-a[®] SR in pentoksifilina, saj je dobljena vrednost difuzijskega eksponenta premajhna. S Korsmeyer-Peppas-ovo enačbo smo uspeli opisati sproščanje iz preostalih petih formulacij. Vrednosti difuzijskega eksponenta v osnovnih medijih so bile od 0,4299 do 0,5808 in so bile podobne tudi po povečanju ionske moči. Sproščanje iz ogrodnih tablet iz zmesi Kollidon-a[®] SR in HPMC K100LV je potekalo po kinetiki 1. reda, nadzorovala pa sta ga difuzija in erozija. Ugotovili smo, da je Korsmeyer-Peppas-ova enačba primerna za opis sproščanja do vključno 16 h pri vseh petih formulacijah v vseh uporabljenih medijih. Izjema je bilo le sproščanje iz tablet z laktozo v pufru pH = 6,8.

SEM slike nam pomagajo razumeti mehanizme sproščanja učinkovine iz različnih tablet. Tablete, ki vsebujejo HPMC K100LV, na površini tvorijo gelsko plast. Polimerne verige v

hidrogelu so bolj prepletene v bližini suhega dela tablete kot na površini. Iz SEM slik smo ugotovili, da tablete iz Kollidon-a[®] SR ne nabrekajo, pač pa se za sproščanje tvorijo pore, skozi katere poteka difuzija učinkovine.

6. LITERATURA

1. Villanova JCO, Ayres E, Oréface RL: Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 79 (3): 664-673.
2. Obreza A, Šmid–Korbar J, Humar M et al.: *Farmacevtski terminološki slovar*, Založba ZRC, Ljubljana, 2011: 189-240.
3. *Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji*, 3. izdaja, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2011: 106.
4. Thombre AG: Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting. *Drug Discov Today* 2005; 10 (17): 1159-1166.
5. Efentakis M, Politis S: Comparative evaluation of various structures in polymer controlled drug delivery systems and the effect of their morphology and characteristics on drug release. *Eur Polym J* 2006; 42 (5): 1183-1195.
6. Smith AP, Moore TW, Westenberger BJ, Doub WH: In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media. *Int J Pharm* 2010; 398 (1–2): 93-96.
7. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM: Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* 2011; 154: 2-19.
8. Mostafavi A, Emami J, Varshosaz J, Davies NM, Rezazadeh M: Development of a prolonged-release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. *Int J Pharm* 2011; 409 (1–2): 128-136.
9. Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S: Responsive polymers in controlled drug delivery. *Prog Polym Sci* 2008; 33 (11): 1088-1118.
10. Huang YB, Tsai YH, Yang WC, Chang JS, Wu PC, Takayama K: Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58 (3): 607-614.
11. Kranz H, Wagner T: Effects of formulation and process variables on the release of a weakly basic drug from single unit extended release formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 62: 70-76.

12. Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F, Vodopivec P, Zorko B: Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *Int J Pharm* 2000; 195 (1–2): 125-135.
13. Sood A, Panchagnula R: Design of controlled release delivery systems using a modified pharmacokinetic approach: a case study for drugs having a short elimination half-life and a narrow therapeutic index. *Int J Pharm* 2003; 261 (1–2): 27-41.
14. http://www.ivz.si/register/RZ_ATCC.HTM
15. Kabbesh N, Gogny M, Chatagnon G, Noireaud J, Thorin C, Desfontis JC, Mallem MY: Vasodilatory effect of pentoxifylline in isolated equine digital veins. *Vet J* 2012; 192 (3): 368-373.
16. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, Björkman S, Höglund P: Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol* 2008; 581 (3): 290-295.
17. http://www.chemicaldictionary.org/dic/P/Pentoxifylline_138.html
18. Baumgartner S, Planinšek O, Srčič S, Kristl J: Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27 (4): 375-383.
19. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-007106.pdf&dir=smpe>
20. Baumgartner S, Klančar U: Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. *Farm vest* 2009; 60 (5): 257-264.
21. Petrović J, Ibrić S, Betz G, Đurić Z: Optimization of matrix tablets controlled drug release using Elman dynamic neural networks and decision trees. *Int J Pharm* 2012; 428 (1–2): 57-67.
22. Crowley MM, Schroeder B, Fredersdorf A, Obara S, Talarico M, Kucera S, McGinity JW: Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int J Pharm* 2004; 269 (2): 509-522.
23. Pavli M, Vrečer F, Baumgartner S: Matrix tablets based on carrageenans with dual controlled release of doxazosin mesylate. *Int J Pharm* 2010; 400 (1–2): 15-23.

24. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA: Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Technol To* 2000; 3 (6): 198-204.
25. Mikac U, Sepe A, Kristl J, Baumgartner S: A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength. *J Control Release* 2010; 145 (3): 247-256.
26. Gonzalez Novoa GA, Heinämäki J, Mirza S, Antikainen O, Colarte AI, Paz AS, Yliruusi J: Physical solid-state properties and dissolution of sustained-release matrices of polyvinylacetate. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 59 (2): 343-350.
27. Siepmann F, Eckart K, Maschke A, Kolter K, Siepmann J: Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets. *J Control Release* 2010; 141 (2): 216-222.
28. Sakr W, Alanazi F, Sakr A: Effect of Kollidon® SR on the release of Albuterol Sulphate from matrix tablets. *Saudi Pharm J* 2011; 19: 19-27.
29. <http://www.chemnet.com/Suppliers/38206/Hydroxy-Propyl-Methyl-Cellulose-HPMC--1643502.html>
30. Aguilar-de-Leyva Á, Cifuentes C, Rajabi-Siahboomi AR, Caraballo I: Study of the critical points and the role of the pores and viscosity in carbamazepine hydrophilic matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80: 136-142.
31. Piriyaprasarth S, Sriamornsak P: Effect of source variation on drug release from HPMC tablets: Linear regression modeling for prediction of drug release. *Int J Pharm* 2011; 411 (1–2): 36-42.
32. Devjak Novak S, Šporar E, Baumgartner S, Vrečer F: Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. *J Pharmaceut Biomed* 2012; 66: 136-143.
33. <http://www.colorcon.com/products/core-excipients/extended-controlled-release/methocel-controlled-release>
34. Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F: Formulation design space analysis for drug release from swelling polymer tablets. Članek je dostopen na: <http://dx.doi.org.nukweb.nuk.uni-lj.si/10.1016/j.powtec.2012.02.027>

35. Rinaki E, Valsami G, Macheras P: The power law can describe the 'entire' drug release curve from HPMC-based matrix tablets: a hypothesis. *Int J Pharm* 2003; 255 (1–2): 199-207.
36. European Pharmacopoeia, 7th edition, Volume 1, EDQM, Strasbourg, 2011: 256-266.
37. Bai G, Armenante PM: Hydrodynamic, mass transfer, and dissolution effects induced by tablet location during dissolution testing. *J Pharm Sci* 2009; 98 (4): 1511–1531.
38. http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200511Articles/DT200511_A03.pdf
39. Asare-Addo K, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, Nokhodchi A: Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix tablets—Apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. *Carbohydr Polym* 2011; 86 (1): 85-93.

7. PRILOGE

Tabela 8: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 1C v osnovnih medijih.

Faktor	Preč. voda + pufer pH = 6,8	Preč. voda + pufer pH = 1,2	pufer pH = 6,8 + pufer pH = 1,2
f_1	24,27	10,12	14,37
f_2	50,55	68,63	55,13

Tabela 9: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 1C, 2D, 3E, 4A, 5B in 6F v izbranih osnovnih medijih – preč. vodi in pufru pH = 6,8.

Faktor	1C	2D	3E	4A	5B	6F
f_1	24,27	2,72	9,43	14,47	3,53	4,13
f_2	50,55	81,29	64,91	51,23	80,17	77,37

Tabela 10: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 1C, 2D, 3E, 4A, 5B in 6F v preč. vodi.

Faktor	1C in 3E	3E in 4A	4A in 5B	4A in 6F	4A in 2D
f_1	32,77	23,56	7,14	10,07	14,31
f_2	42,72	45,61	61,77	55,77	52,02

Tabela 11: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 2D, 3E, 4A, 5B in 6F v pufru pH = 6,8.

Faktor	1C in 3E	3E in 5B	3E in 6F	6F in 5B	6F in 4A	6F in 2D
f_1	16,95	19,16	17,99	3,51	5,83	10,07
f_2	54,74	43,01	43,49	80,40	67,33	57,51

Tabela 12: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 4A, 5B in 6F pri povišanju ionske moči na 0,2 M z NaCl.

	Preč. voda + preč. voda z NaCl			Pufer pH=6,8 + Pufer pH=6,8 z NaCl		
Faktor	4A	5B	6F	4A	5B	6F
f_1	2,70	6,68	2,40	13,56	12,45	1,87
f_2	76,40	66,35	84,53	50,72	55,94	89,93

Tabela 13: Vrednosti faktorjev f_1 in f_2 pri sproščanju iz tablet 4A, 5B in 6F pri povišanju ionske moči na 0,2 M s KCl.

	Preč. voda + preč. voda s KCl			Pufer pH=6,8 + Pufer pH=6,8 s KCl		
Faktor	4A	5B	6F	4A	5B	6F
f_1	4,37	6,16	3,76	7,26	9,53	3,69
f_2	68,43	67,99	77,62	60,70	61,04	79,93