

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



NUŠA OSTERC

**PROUČEVANJE SPROŠČANJA DOKSAZOSIN MESILATA IZ
OGRODNIH TABLET NA OSNOVI POLIANIJSKIH KARAGENANOV**

**STUDY OF THE RELEASE OF DOXAZOSIN MESYLATE FROM
MATRIX TABLETS BASED ON POLYANIONIC CARRAGEENANS**

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

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

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici izr.prof.dr. Saši Baumgartner in somentorju dr.Mateju Pavliju za strokovno vodenje in pomoč pri diplomskem delu.

Posebej bi se zahvalila svoji družini, ki so me vedno podpirali in spodbujali skozi vsa leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr.prof.dr. Saše Baumgartner, mag.farm. in somentorstvom dr. Mateja Pavlija, mag.farm..

Komisija za zagovor:

Predsednica diplomske komisije: prof.dr. Janja Marc

Mentorica: izr.prof.dr. Saša Baumgartner

Somentor: dr. Matej Pavli

Član diplomske komisije: izr.prof.dr. Robert Roškar

Vsebina

POVZETEK	4
ABSTRACT	6
SEZNAM OKRAJŠAV	8
1. UVOD	9
1.1. Peroralne farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem	9
1.2. Mehanizem sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih tablet.....	11
1.3. Medmolekulske interakcije med učinkovino in polimerom ter njihov vpliv na prirejeno sproščanje.....	12
1.4. Fiziologija GIT.....	14
1.5. Preskus sproščanja učinkovin	16
1.6. Karagenani.....	17
1.7. Hidroksipropilmetilceluloza.....	20
1.8. Doksazosinijev mesilat	21
2. NAMEN DELA.....	23
3. EKSPERIMENTALNO DELO	24
3.1. MATERIALI	24
3.1.1. Učinkovina - DOKSAZOSIN MESILAT	24
3.1.2. Pomožne snovi za izdelavo tablet	24
3.1.3. Reagenti za pripravo medijev sproščanje.....	26
3.2. NAPRAVE	26
3.3. POSTOPKI IN METODE	27
3.3.1. Izdelava tablet	27
3.3.2. Določanje enakomernosti mase tablet	28
3.3.3. Določanje enakomernosti vsebnosti	29
3.3.4. Določanje trdnosti tablet.....	29
3.3.5. Določanje vsebnosti vode v karagenanih	29
3.3.6. Izdelava umeritvenih premic za določanje koncentracije sproščene učinkovine	30
3.3.7. Priprava medijev za sproščanje	31
3.3.8. Sproščanje učinkovine iz tablet	32
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	35
4.1. Vrednotenje fizikalno-tehnoloških parametrov ogrodnih tablet.....	35

4.1.1. Enakomernost mase	35
4.1.2. Enakomernost vsebnosti učinkovine	36
4.1.3. Trdnost tablet	37
4.2. Rezidualna voda v karagenanih	39
4.3. Sproščanje kationske učinkovine DM iz ogrodnih tablet	39
4.3.1. Vpliv tipa karagenana na delež sproščenega DM	40
4.3.2. Vpliv povišane ionske moči na delež sproščenega DM	42
4.3.3. Vpliv podaljšanja časa sproščanja na delež sproščenega DM	43
4.3.4. Vpliv dodatka HPMC na delež sproščenega DM	44
4.3.5. Vpliv vgrajenega SDS-a v tableto na delež sproščenega DM	48
5. SKLEPI	51
Literatura	53

POVZETEK

Z uporabo ustreznega hidrofilnega polimera kot tvorilca ogrodja tablet lahko dosežemo podaljšano sproščanje zdravilne učinkovine (ZU), kar prinaša za pacienta številne prednosti.

Med takšne hidrofilne polimere sodijo tudi karagenani (CARR)-naravni polisaharidi anionskega značaja, ki imajo v svoji strukturi različno število sulfatnih skupin (λ -lambda) CARR (3), ι -iota) CARR (2), κ -kappa) CARR (1)) na osnovnih disaharidnih enotah in se v vodnih raztopinah obnašajo kot polielektroliti.

V diplomski nalogi smo preverjali primernost različnih CARR (ι -, λ -, κ -) kot hidrofilnih polimerov v ogrodnih tabletah s prirejenim sproščanjem, pri katerih je mehanizem sproščanja kationske učinkovine nadzorovan tako z nabrekanjem in erozijo polimera, kot tudi s stopnjo kompleksacije učinkovine s polimerom. V ta namen smo pripravili različne serije ogrodnih tablet: tablete na osnovi čistih CARR, tablete na osnovi kombinacij neionogenega polimera hidroksipropilmetilceluloze (HPMC) z ionogenim CARR in tablete na osnovi CARR z vgrajeno površinsko aktivno snovjo Na-lavrilsulfat (SDS), v katere smo vgradili kationsko učinkovino doksazosin mesilat (DM). Vse izdelane serije tablet smo tehnološko ovrednotili po Ph.Eur. 7th Ed. ter jih nadalje vrednotili s testi sproščanja.

Pri testih sproščanja smo proučevali kako posamezne snovi v tableti ali v mediju vplivajo na delež sproščenega DM: vpliv vste CARR, vpliv kombinacije neionogenega polimera HPMC z ionogenim CARR, vpliv vgrajene površinsko aktivne snovi (SDS) v tableto na osnovi CARR ter vpliv povišane ionske moči.

Vpliv vrste CARR je pokazal, da se hitrost sproščanja učinkovine DM ujema s številom sulfatnih skupin na disaharidnih enotah CARR (najhitreje $\kappa \geq \iota > \lambda$), večje kot je število sulfatnih skupin na CARR verigah, večji je obseg interakcij z kationsko učinkovino (DM) in počasnejše je sproščanje učinkovine.

Kombinacija z neinogenim polimerom ni povečala hitrosti in obsega sproščanja DM, saj se po 24 urah sproščanja še ni sprostil ves DM, v veliki meri prevladajo lastnosti CARR.

Ugotovili smo, da je sproščanje DM iz ogrodnih tablet na osnovi CARR odvisno od ionske moči in površinsko aktivnih snovi (SDS), saj se v obeh primerih pospeši. Ugotovili smo tudi, da največje spremembe na stopnjo kompleksacije DM dosežemo pri λ -CARR. Je najbolj občutljiv na posamezne vplive (dodatek neionogenega polimera, dodatek SDS, vpliv ionske moči), kar je tudi pričakovano, saj ima največ sulfatnih skupin na katere lahko vplivamo.

CARR so primerni za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem, potrebno pa jih je kombinirati z ostalimi funkcionalnimi pomožnimi snovmi (polimeri, površinsko aktivne snovi). Le tako bi lahko razvili tablete na osnovi CARR, ki bi omogočali dejansko popolno sproščanje ZU znotraj želenega terapevtskega intervala (4-24 ur).

ABSTRACT

By using suitable hydrophilic polymer as the creator of matrix tablets we can achieve prolonged release of the active substance, which brings a number of advantages for the patient. Among such hydrophilic polymers are also carrageenans (CARR)-natural polysaccharide anionic character, having in its structure a different number of sulphate groups (λ - (lambda) CARR (3), ι - (iota) CARR (2), κ - (kappa) CARR (1)) on the basic disaccharidic units and they behave in aqueous solutions as polyelectrolytes.

In this study we examined suitability of different CARR (ι -, λ -, κ -) as hydrophilic polymers in matrix tablets with modified release, in which is the release mechanism of cationic substance controlled by the swelling and erosion of the polymer, as well as to the degree of complexation between the active substance and polymer. For this purpose we have prepared various series of matrix tablets: tablets based on pure CARR, tablets based on combination of nonionogenic polymer hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) with ionogenic CARR and tablets based on incorporated surface-active agent sodium lauryl sulfate (SDS), in which we incorporated cationic active substance doxazosin mesylate (DM). All manufactured series of tablets were technologically evaluate after Ph.Eur. 7th Ed. and further evaluated with tests of the release.

In tests of the release we studied how individual impacts effects on the rate of complexation between DM and CARR and consequently on the percentage of released DM: impact of different type of CARR, impact of combination of nonionogenic polymer HPMC with ionogenic CARR, impact of incorporated surface active agent (SDS) in tablets based on CARR and impact of higher ionic strength.

Impact of different type of CARR showed, that the speed of the release of active substance DM matches with the number of sulphate groups on disaccharidic units of CARR (fastest $\kappa \geq \iota > \lambda$), greater than the number of sulphate groups on CARR chains, the greater the extent of interactions with the cationic substance (DM) and slower is the release of the active substance.

Combination with nonionogenic polymer have not increased the speed and the extent of the release of DM, because after 24 hours of the release has not yet been released all DM, largely prevail properties of CARR.

We have found that the release of DM from matrix tablets based on CARR depends on ionic strength and on surface active agent (SDS), because in both cases it speeds up. Also we found

out that the biggest changes on the degree of complexation of DM we achieve on λ -CARR. It is the most sensitive to the individual impacts (added nonionogenic polymer, added SDS, the impact of the ionic strength), which is also to be expected, as it has most of the sulphate groups that may be impacted.

CARR are suitable for the manufacture of slow-release matrix tablets, but it is necessary to combine them with other functional excipients (polymers, surface active agents). Only so we could develop tablets based on CARR, which would make it possible to actually complete the release of active agent inside the desired therapeutic interval (4-24 hours).

SEZNAM OKRAJŠAV

CARR	karagenan
ι	iota
κ	kappa
λ	lambda
DM	doksazosinijev mesilat
FO	farmacevtska oblika
GIT	gastrointestinalni trakt
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
Ph.Eur. 7th Ed.	7. Evropska farmakopeja
SDS	natrijev lavrilsulfat ali natrijev dodecilsulfat (<i>sodium dodecyl sulfate</i>)
Tg	temperatura steklastega prehoda
UV-VIS	ultravijolična-vidna spektroskopija (<i>Ultraviolet-visible spectroscopy</i>)
ZU	zdravilna učinkovina
NaCl	natrijev klorid

1. UVOD

1.1. Peroralne farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem

Prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) se nanaša na manipulacijo sproščanja ZU iz farmacevtske oblike (FO) s specifičnim namenom dostavljanja ZU z želeno hitrostjo, v naprej določenih časovnih točkah in na specifična mesta v gastrointestinalnem traktu (GIT) (1). Po definiciji Formularium Slovenicum so tablete s prirejenim sproščanjem obložene ali neobložene, vsebujejo posebne pomožne snovi ali so izdelane po posebnih postopkih ali oboje. Oblikovane so tako, da priredijo hitrost, mesto ali čas sproščanja ZU. Med tablete s prirejenim sproščanjem vključujejo:

- **tablete s podaljšanim sproščanjem** (prolonged-release ali sustained-release ali extended-release tablets), ki sproščajo ZU skozi daljše časovno obdobje,
- **tablete z zakasnelim sproščanjem** (delayed-release tablets), ki začnejo sproščati ZU po določenem času po zaužitju,
- **tablete s pulzirajočim sproščanjem** (pulsative-release tablets), ki sproščajo ZU v določenih časovnih intervalih (2).

Tablete s prirejenim sproščanjem so v primerjavi s tabletami s takojšnjim sproščanjem v mnogih primerih učinkovitejše, varnejše in za pacienta bolj sprejemljive. Učinkovitejše so zaradi zadrževanja na mestu delovanja in s tem je sproščanje ZU časovno ter prostorsko nadzorovano. Zmanjša se pogostost dnevnih odmerjanj FO, kar je za pacienta bolj sprejemljivo, in zmanjšajo se potrebni odmerki ZU. To dvoje in predvidljivejša kinetika sproščanja pa prispevajo k varnejšemu načinu zdravljenja, ker omogočajo manjše nihanje plazemskih koncentracij ZU zaradi vzdrževanja optimalne koncentracije ZU v plazmi in s tem k manj izrazitimi neželenimi učinki (3,4). Nihanja plazemskih koncentracij ZU niso zaželena predvsem pri ZU z nizkim terapevtskim indeksom, pri terapiji z antihipertenzivi ali terapiji z močnimi analgetiki (5).

Preden razvijemo FO s podaljšanim sproščanjem moramo oceniti, če je izbrana ZU primerna za podaljšano sproščanje, predvsem topnost ZU v vodnih medijih in permeabilnost ZU skozi membrano črevesne stene sta poglaviti lastnosti. Obstajajo trije potencialno ključni koraki za biološko razpoložljivost ZU iz FO: sprostitvev ZU iz FO, raztapljanje ZU in absorpcija ZU

skozi mukozo GIT. ZU s slabo topnostjo ($< 1\text{mg/ml}$) imajo zaradi nizke stopnje raztapljanja inherentno obnašanje podaljšanega sproščanja in raztapljanje delcev ZU v črevesju je lahko ključno. Po sprostitvi ZU in raztapljanju ZU sledi absorpcija ZU. ZU s slabo permeabilnostjo ($< 0,5 \times 10^{-6} \text{ mm/s}$ skozi tkivno kulturo Caco-2) so neprimerna za podaljšano sproščanje, to pa zato, ker so že omejena z njihovo absorpcijo. Za ZU s podaljšanim sproščanjem je še pomembno, kako hitro se ZU izloči iz krvnega obtoka. Najbolj primerne ZU imajo relativno kratek razpolovni čas ($t_{1/2} = 4\text{-}6 \text{ ur}$). ZU z dolgim razpolovnim časom lahko dosežejo vrednosti pseudo-podaljšanega sproščanja v krvi, tudi, če so vgrajene v FO s takojšnjim sproščanjem, medtem ko je ZU s krajšim razpolovnim časom treba dovajati v visokih odmerkih za vzdrževanje krvnih vrednosti. Odmerek je še en dejavnik, ki ga je treba upoštevati. Pri omejitvi velikosti FO je lahko jakost ZU v FO s podaljšanim sproščanjem kritična. Tablete z odmerkom do 1000 mg so na razpolago v FO s podaljšanim sproščanjem, ampak to je doseženo le z zelo velikimi tabletami, kar pa ni vedno sprejemljivo za nekatere populacije pacientov, posebej za pediatrične in geriatrične paciente (1).

Na izbiro so različne tehnologije, s katerimi dosegamo podaljšano sproščanje ZU, kot npr. oblaganje ali izdelava osmotsko nadzorovanih sistemov. S stališča varnosti bolnika je pri teh oblikah veliko omejitev, npr. zaradi poškodb obloge lahko pride do t.i. »dose dumping«, kar pomeni, da se sprosti celotni odmerek ZU naenkrat in npr. zaradi nerazpadle osmotske oblike lahko pride do obstrukcije črevesja (5). Hidrofilne ogrodne tablete so glavna izbira, kadar je potrebno doseči podaljšano sproščanje. Zaradi uporabe standardnih, varnih pomožnih snovi, standardnih tehnologij, so dobro uveljavljene in lahko vzdržijo visoke obremenitve. Zavedati se je treba tudi, da so podvržene t.i. učinkom hrane, ki povzročijo različne plazemske profile ZU v stanju na tešče in stanju po hranjenju. GIT okolje je namreč spremenljivo glede sestave tekočin, hrane in časa prehoda skozi njega, kar predstavlja izzivalne dejavnike za hidrofilne ogrodne tablete (1).

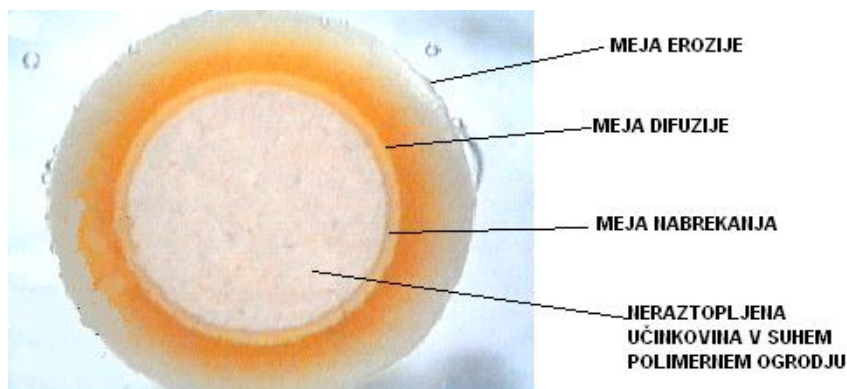
V diplomski nalogi smo preučevali tablete iz hidrofilnih nabrekajočih polimerov, zato se v nadaljevanju posvečamo natančnejšemu mehanizmu sproščanja iz le teh.

1.2. Mehanizem sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih tablet

ZU zmešamo z vodotopnim, hidrofilnim polimerom, običajno dodamo še druge pomožne snovi, ki vplivajo na lastnosti ogrodja, ali pa so dodane za lažjo tehnološko izdelavo tablet, in stisnemo nastalo zmes prahov v tableto. Ko dobljeno tableto, ki ima delce ZU vrinjene med delce polimera, izpostavimo vodnemu mediju, polimer v tableti začne nabrekat oz. polimerne verige se začnejo povezovati z molekulami vode in tudi med sabo, na ta način nastane gelska plast okoli omočene tablete (1). Večina hidrofilnih polimerov ima temperaturo steklastega prehoda (T_g) višjo od 37°C , vendar pa hidratacija polimera z zadostno količino vode oz. fiziološke tekočine zniža T_g pod telesno temperaturo oz. pod eksperimentalno temperaturo ter tako pride do fizikalnega prehoda polimera iz steklastega v elastično stanje že pri $T \leq 37^\circ\text{C}$ in na ta način v prisotnosti vode nastane fizikalni hidrogel. Ko je polimer v steklastem stanju, učinkovina v njem ni mobilna, ko pa pride v elastično oz. zmehčano stanje, postane učinkovina mobilna (6,7). Nastali fizikalni hidrogel nadzoruje vstop vodnega medija v ogrodje ter izstop oz. sproščanje ZU z raztapljanjem gela in ZU, ki je ujeta v njem, ali z erozijo gela in nato sprostitvev raztopljenih ZU ujetih v erodiranem delu gela. Sproščanje ZU torej poteka po dveh mehanizmih in sicer z difuzijo ZU in erozijo ogrodja, ki običajno potekata sočasno, kateri prevlada, pa je odvisno od topnosti ZU in mehanskih ter fizikalnih lastnosti nastale gelske plasti okrog tablete. Vodotopne ZU se v glavnem sproščajo z difuzijo raztopljenih ZU skozi plast gela, slabo topne ZU pa se v glavnem sproščajo z erozijo ogrodja oz. raztapljanjem polimernih verig. Na hitrost sproščanja ZU vpliva hitrost, s katero vodni medij prodira v tableto in pozneje skozi hidrirani gel, katerega debelina se nenehno spreminja (1,4). Proces spreminjanja gelske plasti najlažje opišemo z mejami, ki ločujejo različna področja v tableti in, ki se izoblikujejo med sproščanjem ZU (slika 1):

- **meja nabrekanja:** je meja med suho sredico tablete, kjer imamo neraztopljeno ZU v suhem, neomočenem polimeru in nabrekajočim področjem tablete, kjer polimer preko interakcij z vodo tvori fizikalni hidrogel.
- **meja difuzije:** je meja med nabrekajočim področjem in difuzijskim področjem tablete, kjer se ZU raztopi v gelu in se z difuzijo skozi pore gela premika proti zunanosti tablete (zunanjemu delu gela).

- **meja erozije:** je meja med zunanjim delom gela in okoljnim medijem (6).



Slika 1: Nabrekajoča tableta s tremi značilnimi mejami (6).

Med procesom nabrekanja polimera in sproščanja ZU se vse tri meje premikajo v odvisnosti od časa. Na začetku nabrekanja polimernega ogrodja je meja nabrekanja pomaknjena proti notranjosti ogrodja, meja erozije je pomaknjena ven, istočasno pa se meja difuzije, zaradi raztapljanja ZU v gelski plasti in difuzije raztopljenih ZU iz ogrodja, pomika proti notranjosti ogrodja. Ko se polimerne verige v erozijski plasti hidratirajo in raztapljajo, se upočasnjuje napredovanje meje erozije. Zaradi raztapljanja polimernih verig v erozijski plasti se debelina gelske plasti postopno zmanjšuje in zato se zmanjša tudi difuzijsko nadzorovano sproščanje. Sčasoma se meja erozije in meja difuzije gibljeta sinhrono, takrat postane sproščanje ZU nadzorovano bolj z erozijo polimernega ogrodja (5).

1.3. Medmolekulske interakcije med učinkovino in polimerom ter njihov vpliv na prirejeno sproščanje

Medmolekulske interakcije so nekovalentne povezave med funkcionalnimi skupinami ZU in funkcionalnimi skupinami na polimernih verigah, ali pa med posameznimi funkcionalnimi skupinami na polimernih verigah. Posledica je nastanek medmolekulskih kompleksov. Te povezave so reverzibilne in temeljijo na van der Waalsovih interakcijah, ionski vezi ali vodikovi vezi. **Van der Waalsove interakcije** so šibke privlačne nekovalentne sile, ki delujejo med sosednjima molekulama. Nastanejo med dvema trajnima dipoloma ali med trajnim dipolom in induciranim električnim dipolom ali pa med dvema induciranimi električnima dipoloma. **Ionske oz. elektrostatske vezi** so kemijske vezi, ki temeljijo na

elektrostatskem privlaku med anioni in kationi. **Vodikove vezi** so privlačne nekovalentne vezi, ki nastanejo med dvema molekulama, ali pa tudi znotraj ene same molekule (intramolekularna vez). Nastanejo med na močno elektronegativni atom kovalentno vezanim vodikom in molekuljo, ki ima funkcionalno skupino z nevezanim elektronskim parom v neioniziranem stanju (8,9).

Medmolekulski kompleksi med polimernimi verigami so stabilizirani s kooperativno naravo njihovih vezi. Kooperativna narava vezi pomeni, da nastanek prvih vezi v medmolekulskih kompleksih prostorsko približa sosednje funkcionalne skupine na polimerni verigi in zato se pospeši nastanek naslednjih vezi med posameznimi funkcionalnimi skupinami. Kooperativni učinek je odvisen od dolžine polimerne verige, daljša je polimerna veriga večji je kooperativni učinek in večja je lahko stopnja kompleksacije. Pri stabilizaciji medmolekulskih kompleksov igra pomembno vlogo tudi hidrofobni efekt, ki se pojavi, ko se v vodnih raztopinah nahajajo nepolarne molekule. Molekule vode ne morejo direktno tvoriti vodikove vezi z nepolarno molekuljo, zato se nepolarne molekule, da bi se čim bolj izognile molekulam vode, asociirajo v hidrofobne skupke (8,10).

Na sam nastanek medmolekulskih kompleksov pa vpliva:

- Že prej omenjeni pomen dolžine polimerne verige. Pomembna je predvsem t.i. kritična dolžina polimerne verige, ki jo določa afiniteta med dvema komplementarnima skupinama. Če so interakcije večje, se kritična dolžina polimerne verige zmanjša.
- pH in ionska moč medija vplivata na stopnjo ionizacije interakcijskih mest na molekulah polimera ali ZU ter posledično na možnost nastanka medmolekulskih kompleksov.
- Temperatura medija vpliva na jakost medmolekulskih vezi. Z naraščanjem temperature se poveča obseg hidrofobnih interakcij, vodikove vezi se pa pri dovolj visoki temperaturi prekinejo.
- Vpliv vrste topila se, zaradi tekmovanja interakcij polimer-polimer oz. polimer-ZU z interakcijami polimer-topilo, kaže na obsegu medmolekulske kompleksacije. Če so interakcije polimer-topilo močnejše od interakcij polimer-polimer oz. polimer-ZU, se kompleksi ne tvorijo, saj topilo lahko spremeni lastnosti interakcijskih mest na molekulah polimera ali ZU.

Medmolekulske interakcije lahko bistveno spremenijo mehanske lastnosti polimera, nabrekanje polimera in mehanizem transporta ZU iz polimernega ogrodja. Zaradi tega so medmolekulske interakcije zanimiva možnost, ki spremeni osnovno obnašanje neke pomožne snovi in tako predstavlja njegovo alternativo. Njihovo uporabo trenutno omejuje nepoznavanje vseh dejavnikov, ki bi lahko vplivali na stabilizacijo in na nastanek medmolekuskih interakcij, predvsem je slabo raziskano njihovo obnašanje v *in vivo* pogojih, kjer je istočasno prisotnih več dejavnikov, ki bi lahko vplivali na stabilnost kompleksov (prisotni so različni ioni, površinsko aktivne snovi, različne pH vrednosti). Od stabilnosti kompleksov pa je odvisno sproščanje ZU in ob prehitrem sproščanju obstaja nevarnost pojava »dose dumping« (8).

1.4. Fiziologija GIT

Peroralno dajanje zdravil je daleč najpogostejši način dostave. Kar 80% zdravil se jemlje na ta način, predvsem zato, ker je za paciente priročno in, ker je izdelava peroralnih FO relativno enostavna ter cenovno ugodna. Po peroralnem vnosu zdravila se mora ZU absorbirati vzdolž GIT preden doseže sistemski krvni obtok. GIT je kompleksen in mnogo fizioloških faktorjev vpliva na absorpcijo ZU, ko ta prehaja skozi posamezne predele GIT. To moramo upoštevati pri oblikovanju peroralnih FO, še posebej je to pomembno pri FO s prirejenim sproščanjem, kjer pogosto želimo, da se učinkovina sprošča skozi določen čas ali le na določenem mestu v GIT (11).

GIT je mišična cev, dolga približno 6 m, razteza se od ust do anusa in sestavljajo jo štirje glavni anatomske predeli:

- **Ezofagus** (požiralnik) povezuje ustno votlino z želodcem. Funkcija epiteljskih celic ezofagusa je v glavnem protektivna, preproste sluznične žleze izločajo sluz v lumen ezofagusa z namenom lubrikacije hrane, da jo lažje pogoltnemo, in zaščitijo ezofagus pred žolčno kislino. pH v lumnu ezofagusa je običajno med 5 in 6. Prehod FO skozi ezofagus je ekstremno hiter, traja približno 10-14 sekund (odvisno od oblike, velikosti in tipa formulacije FO).
- **Želodec** je najširši del GIT in se nahaja med ezofagusom in tankim črevesjem. Ima dve glavni nalogi, da deluje kot rezervoar za zaužito hrano in jo z nadzorovano

hitrostjo dostavlja v duodenum ter, da pretvori zaužite trdne snovi s pomočjo želodčne kisline in encimske prebave v kremasto konsistenco, kar pa omogoči boljši kontakt zaužitih trdnih snovi z mukozno membrano črevesja in na ta način olajša njihovo absorpcijo. pH vsebine teščega želodca je med 1 in 3,5, po vnosu hrane se pa pH začasno dvigne na 3 do 7. Odvisno od sestave in količine hrane se v roku 2-3 ur pH ponovno zniža na pH vrednosti teščega želodca. Tako bo FO zaužita med obrokom ali takoj po obroku izpostavljena višjim pH vrednostim v želodcu, kar je lahko pomembno z vidika kemijske stabilnosti ZU ali sproščanja ZU ali pa absorpcije ZU.

Zelo malo ZU se absorbira v želodcu, kar je posledica njegove majhne površine v primerjavi s tankim črevesjem, ki predstavlja glavno mesto absorpcije ZU. Čas prehoda FO skozi želodec oz. čas zadrževanja FO v želodcu je lahko kontrolni faktor pri pojavu absorpcije ZU iz tankega črevesja. Čas zadrževanja FO v želodcu je zelo variabilen in je odvisen od lastnosti FO in od stanja želodca na tešče/po hranjenju. Normalno traja od 5 minut do 2 ur. V stanju želodca na tešče odloča o času prehoda FO skozi želodec intenzivna motorična aktivnost želodca imenovana migrirajoči mioelektrični kompleks (MMC), ki omogoči premik neprebavljene vsebine iz zgornjega dela GIT proti spodnjemu delu GIT.

MMC je cikel štirih faz, ki se ponavlja na vsaki 2 uri dokler ne zaužijemo hrane in se prične stanje po hranjenju. Faza I je relativno neaktivno obdobje dolgo od 45 do 60 minut, le redko se pojavijo krčenja, ki pa so pogostejša v fazi II dolgi od 30 do 45 minut. V fazi III dolgi 5 do 15 minut se pa pojavijo pogosta in močna krčenja, ki v spodnjem delu želodca odprejo pilorični sfinkter in izpraznijo iz želodca vso neprebavljeno vsebino ter jo potisnejo naprej v tanko črevo. Faza IV je le kratko prehodno obdobje med fazo III in fazo I novega cika. V stanju po hranjenju sta prisotna dva različna vzorca gibljivosti. Proksimalni del želodca je relaksiran, da lahko sprejme hrano, in s postopnimi kontrakcijami tega predela se premika želodčna vsebina distalno. Peristaltika (kontraksije distalnega predela želodca) služi, da meša in drobi delce hrane ter jih premika proti piloričnemu sfinktru. Pilorični sfinkter spusti skoz tekočine in majhne delce hrane, medtem ko večji delci zaostanejo v antrumu želodca in jih naslednji peristaltični val zdrobi na ustrezno majhne delce. Tako se v stanju po hranjenju tekočine in razpadle tablete skupaj z majhnimi delci hrane izpraznijo iz želodca, nerazpadle velike tablete pa lahko zaostanejo v želodcu še kar nekaj časa (take so tablete s podaljšanim sproščanjem). V stanju na tešče pa želodec ni

tako diskriminatoren med posameznimi FO, ampak je zadržanje FO v želodcu odvisno od faze MMC v kateri prispe v želodec.

- **Tanko črevo** je najdaljši (4-5m) in najbolj zaviti predel GIT, povezuje pilorični sfinkter želodca z debelim črevesjem ter se deli na dvanajstnik-duodenum (pH med 4,9 in 6,4), zgornje tanko črevo-jejunum (pH med 4,4 in 6,6) in spodnje tanko črevo-ileum (pH med 6,5 in 8,0). Njegovi glavni nalogi sta encimska prebava, ki se je začela že v želodcu in se dokonča v tankem črevesju, ter absorpcija. Kot že rečeno, tanko črevo predstavlja glavni del GIT, kjer se absorbira večina hranljivih snovi in ostalih snovi, vključno ZU. V nasprotju z želodcem tanko črevo ne razlikuje med tekočimi in trdnimi snovmi in tako tudi ne med posameznimi tipi formulacij FO in tudi ne med stanjem na tešče in stanjem po hranjenju. Zato je tudi za vse snovi, ki se nahajajo v lumnu tankega črevesja, čas prehoda skozi tanko črevo približno enak in traja med 3 in 4 urami.
- **Debelo črevo** je zadnji predel GIT, dolg približno 1,5 m in sega od tankega črevesja do anusa. Njegova glavna naloga je reabsorpcija natrijevih in kloridnih ionov ter vode iz lumna črevesja v zameno za bikarbonatne in kalijeve ione, zato ima debelo črevo pomembno homeostatično vlogo. Zaradi nižjih prostih maščobnih kislin, ki nastajajo ob bakterijski fermentaciji koloniziranih bakterij v debelem črevesju, pade vrednost pH na začetku debelega črevesja na 6, vendar na koncu debelega črevesja naraste na 7,5. Čas zadrževanja FO v debelem črevesju je podaljšan in variabilen ter odvisen od tipa formulacije FO, prehrane, defekacije in bolezenskega stanja črevesja. Traja lahko med 2 urama in 48 ur (11).

1.5. Preskus sproščanja učinkovin

Običajno so smernice za preskuse sproščanja za peroralne FO podane, raziskovalcem pa so dopuščene individualizacije metod, zlasti kadar raziskujemo osnovne lastnosti oblik in preskusa sproščanja ne uporabljamo zgolj za vrednotenje kakovosti izdelka. Pri postavitvi parametrov preskusa sproščanja je potrebno upoštevati fizikalno-kemijske lastnosti ZU in ogrodja ter fiziološke pogoje v GIT. Izpostaviti FO enakim pogojem kot v GIT, je zaradi kompleksnosti GIT težko doseči. Cilj je doseči čim boljše korelacijo *in vitro* dobljenih koncentracijskih profilov sproščanja ZU z biološko razpoložljivostjo ZU (napoved *in vivo* plazemskih koncentracijskih profilov ZU) (12,13).

Na rezultate testa sproščanja vpliva vrsta dejavnikov:

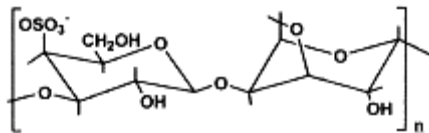
- fizikalno–kemijske lastnosti učinkovine (velikosti delcev, polimorfna oblika, specifična površina delcev, kemična stabilnost v mediju, topnost učinkovine, stabilnost učinkovine),
- oblikovanje FO oz. dodatek pomožnih snovi (dodatek drsil, močljivcev, razgrajeval, snovi za prirejeno sproščanje) in njihove lastnosti ter razmerje med ZU in pomožnimi snovmi,
- medij za sproščanje (volumen, temperatura medija, viskoznost, pH, sestava puferskih raztopin, molarnost, ionska moč, dodatek surfaktanta, dodatek sotopil, simuliranje stanja na tešče in stanja po hranjenju),
- izbira naprave za sproščanje: vrsta in metoda, hidrodinamski pogoji (hitrost vrtenja, oblika mešal, položaj tablet v posodi) (12,13).

1.6. Karagenani

Za oblikovanje FO s podaljšanim sproščanjem vse bolj postajajo zanimivi nekateri naravni polisaharidi, katerih glavne prednosti v primerjavi s sintezniimi polimeri so netoksičnost, široka dostopnost in nižja cena. Med njih prištevamo tudi karagenane. Predstavljajo skupino sulfatiranih galaktanov, s poreklom iz rdečih morskih alg družine Rhodophyceae, ki so zaradi svojih gelirajočih in zgoščevalskih lastnosti dobro poznani v živilski industriji (kot aditiv imajo oznako E407, prisotni so v omakah, mlečnih izdelkih, paštetah in mesnih izdelkih). Kot zgoščevala in stabilizatorje jih izkoriščajo tudi v raznih kozmetičnih izdelkih (v kremah, losjoni, balzami, šamponih in zobnih pastah) ter v farmacevtski industriji, predvsem v dermalnih FO. Izkazali so se za koristne kot pomožne snovi v tabletah, predvsem zaradi dobre kompatibilnosti, visoke stabilnosti in vztrajne viskoelastičnosti med stiskanjem tablet (14,15,16). Pomanjkljivost karagenanov pa je, da lahko zaradi svoje kemijske strukture, ki omogoča vezavo različnih ionov v svojo strukturo, zmanjšajo absorpcijo življenjsko pomembnih mineralov (predvsem kalcija, cinka, kalija, bakra) iz prebavnega trakta. Pretiran vnos bi lahko povzročil pomanjkanje mineralov, vendar pa uporaba v takšnem obsegu, kot se uporablja za pripravo tablet, bistveno ne vpliva na absorpcijo mineralov (15).

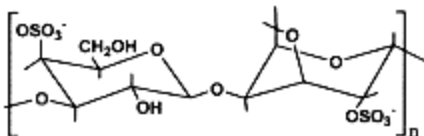
Odvisno od posamezne vrste rdečih morskih alg družine Rhodophyceae, iz katerih so karagenani ekstrahirani, mesta in stopnje sulfatne substitucije ter prisotnosti 3,6-anhidrogalaktoznih enot, so do sedaj identificirali sedem različnih tipov karagenanov. Vendar le trije od njih (κ (kappa), ι (iota), λ (lambda)) so pomembni, ker so bolj vsestranski v primerjavi z ostalimi (14).

Kappa karagenan (slika 2) je sestavljen iz ponavljajočih se disaharidnih enot β -(1,3)-D-galaktoze-4-sulfata in α -(1,4)-3,6-anhidro-D-galaktoze in ima eno sulfatno skupino na posamezni disaharidni enoti (17).



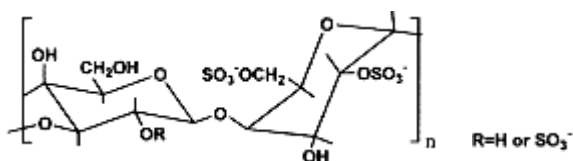
Slika 2: Primarna struktura ponavljajoče se disaharidne enote κ -karagenana (17).

Iota karagenan (slika 3) je sestavljen iz ponavljajočih se disaharidnih enot β -(1,3)-D-galaktoze-4-sulfata in α -(1,4)-3,6-anhidro-D-galaktoze-2-sulfata in ima dve sulfatni skupini na posamezni disaharidni enoti (17).



Slika 3: Primarna struktura ponavljajoče se disaharidne enote ι -karagenana (17).

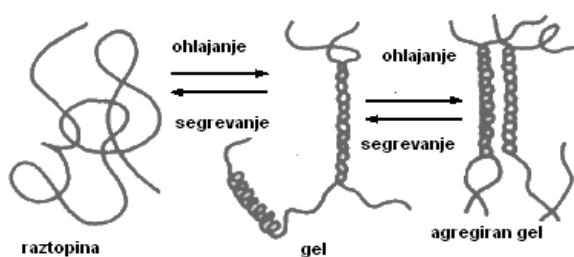
Lambda karagenan (slika 4) je sestavljen iz ponavljajočih se disaharidnih enot β -(1,3)-D-galaktoze-2-sulfata in α -(1,4)-D-galaktoze-2,6-disulfata (ne vsebuje 3,6-anhidro-D-galaktoze) in ima tri sulfatne skupine na posamezni disaharidni enoti (17).



Slika 4: Primarna struktura ponavljajoče se disaharidne enote λ -karagenana (17).

Naravni izvor karagenanov pa v njihovi strukturi dopušča možnost prisotnosti drugih ostankov ogljikovih hidratov poleg galaktoze kot so npr. ksiloza, glukoza ali uronska kislina kot tudi prisotnost drugih substituentov poleg sulfatov kot so npr. metilni etri in piruvatne skupine (15).

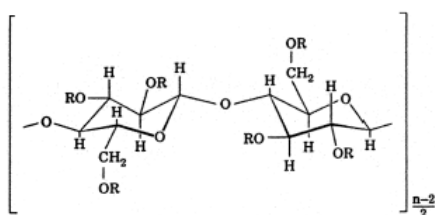
Karagenani, ki vsebujejo 3,6-anhidrogalaktozno enoto, se v vodnih raztopinah ne raztapljajo, ampak tvorijo gel, tako da se 3,6-anhidrogalaktozne enote med seboj povezujejo in s tem se linearne verige karagenanov povezujejo med seboj v dvojne vijačnice (slika 5). To se zgodi pri κ - in ι -karagenanu, pri κ -karagenanu dvojne vijačnice celo med sabo asociirajo, kar pri ι -karagenanu ni možno zaradi dodatne sulfatne skupine, ki povzročijo medsebojni elektrostatski odboj dveh dvojnih vijačnic. λ -karagenan, ki pa v svoji strukturi nima 3,6-anhidrogalaktozne enote, ne gelira, se pa v vodnih raztopinah zaradi večje topnosti raztaplja in posledično tvori viskozne raztopine (15). Prisotnost ionov in njihova hidratiranost imajo velik pomen pri povezovanju verig karagenanov, saj prisotni kationi nevtralizirajo negativni naboj (sulfatne skupine) na verigi in tako zmanjšujejo odbojne sile med verigami ter na ta način pospešijo tvorbo gelske strukture (14). Po literaturnih podatkih (15) zasledimo, da je poleg kalijevih ionov pri κ -karagenanu pospešena tvorba gela v prisotnosti cezijevih in robidijevih ionov, medtem ko z natrijevi ioni κ -karagenani naj ne bi tvorili gela, ι -karagenan pa naj bi z natrijevimi ioni tvoril gel (18), najmočnejše gele pa daje ι -karagenan v prisotnosti kalcijevih ionov (15).



Slika 5: Mehanizem tvorbe gela pri κ - in ι - karagenanu (19).

1.7. Hidroksipropilmetilceluloza

HPMC so polysintetični, neionogeni polimeri, kemijsko gledano so delno O-metilirane in O-(2-hidroksipropilirane) molekule celuloze (slika 6), kar daje polimeru hidrofilen značaj. Razlikujemo več različnih vrst HPMC. Med sabo se razlikujejo glede na viskoznost (podana v mPa s) 2% w/w vodne raztopine polimera pri 20 °C, glede na molsko maso in glede na stopnjo substitucije (degree of substitution, DS), ki se poda kot odstotek metoksil in hidroksipropoksil skupin na osnovni polimerni verigi. Vsebnost metoksilnih in hidroksipropoksilnih skupin ter molekulska masa HPMC določajo fizikalno-kemijske lastnosti polimera (20,21).



Slika 6: Strukturna formula HPMC, R je lahko H, CH₃ ali CH₃CH(OH)CH₂ (21).

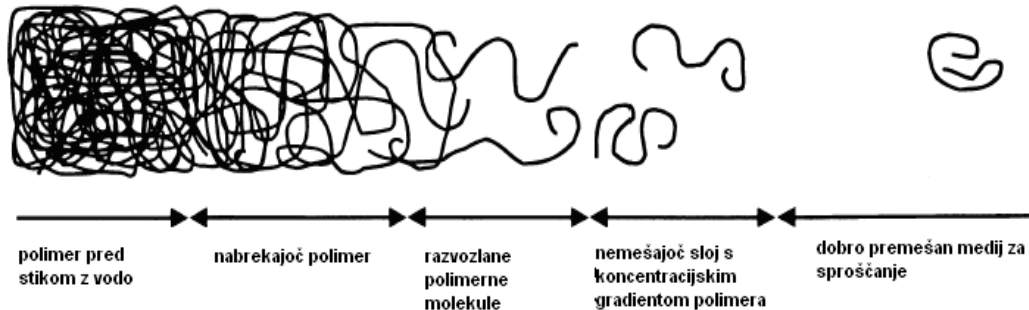
V preglednici I so zbrane nekatere vrste HPMC, glede na viskoznost, molsko maso in vsebnost metoksilne in hidroksipropoksilne skupine.

Preglednica I: Nekater vrste HPMC (20)

Vrsta HPMC	Viskoznost (mPa*s)	USP vsebnost metoksilne in hidroksipropoksilne skupine	Molska masa (g/mol)
HPMC E50LV	40-60	2910	18900
HPMC K100LV	80-120	2208	52300
HPMC E4M	3000-5600	2910	ni podatka
HPMC K4M	3000-5600	2208	95000
HPMC E10M	7500-14000	2910	ni podatka
HPMC K15M	11250-21000	2908	ni podatka
HPMC K100M	75000-140000	2208	250000

HPMC v vodnem mediju močno nabreka, zavozlane verige HPMC polimera se začnejo razpletati ali pa spremenijo njihovo prepletano strukturo (slika 7) in sledi razgradnja HPMC polimera. Višje molekularni HPMC (npr. K4M, K15M) nabreka v večjem obsegu, saj ima

večjo zmožnost privzema vode kot HPMC z nižjo molekulsko maso (npr. K100LV), tvori čvrstejšo gelsko plast in počasneje erodira kot nižje molekularni HPMC. Zato omogoča višje molekularni HPMC počasnejše sproščanje učinkovine kot nižje molekularni HPMC (21,22).



Slika 7: Shematski prikaz razgradnje ogrodja iz HPMC (22).

HPMC se uporablja:

- v živilski industriji kot emulgator, zgoščevalo in kot alternativa živalski želatini;
- v farmaciji kot pomožna snov v oftalmoloških, dermalnih in peroralnih FO. V oftalmoloških in dermalnih FO se uporablja kot zgoščevalo. V dermalnih gelih in kremah deluje kot sterični stabilizator, ker ščiti kapljice in delce pred koalescenco oz. aglomeracijo. V peroralnih FO se uporablja za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem in za filmsko oblaganje tablet (20,23).

1.8. Doksazosinjev mesilat

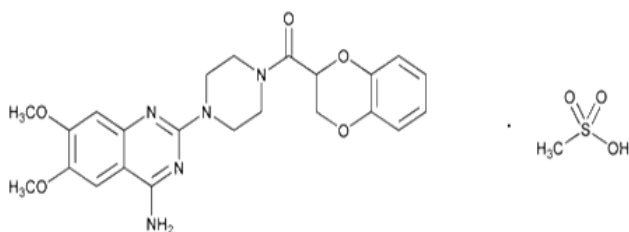
Doksazosin je močan in selektiven antagonist postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev alfa-1. Takšno delovanje povzroči znižanje systemskega krvnega tlaka in se zato uporablja kot antihipertenziv. Deluje tako, da zmanjša mišični tonus krvnih žil, zaradi česar pride do padca perifernega upora v žilah in krvnega tlaka brez signifikantnega vpliva na minutni volumen srca in srčni utrip. Pokazalo se je, da zdravljenje z doksazosinom povzroči regresijo hipertrofije levega prekata, zaviranje agregacije trombocitov in povečano aktivnost tkivnega aktivatorja plazminogena. Poleg antihipertenzivnega učinka so ugotovili v raziskavah, da ima doksazosin tudi manjši učinek na znižanje koncentracij skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov v plazmi. Zato je lahko posebej koristno za bolnike s hipertenzijo, ki imajo hkrati tudi hiperlipidemijo. Doksazosin se uporablja tudi za zdravljenje benigne hiperplazije

prostate. Z blokado adrenergičnih receptorjev alfa-1 se namreč zmanjša mišični tonus v prostati in s tem se lajšajo simptomi bolezni.

Na tržišču je na voljo doksazosin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem s terapevtskim odmerkom 1 mg, 2mg in 4 mg doksazosina v obliki doksazosinijevega mesilata ter v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem s terapevtskim odmerkom 4 mg in 8 mg doksazosina v obliki doksazosinijevega mesilata. V tabletah s takojšnjim sproščanjem uporabljajo HPMC kot pomožno snov, v tabletah s podaljšanim sproščanjem pa uporabljajo kombinacije večih polimerov polietilenoksida, HPMC in povidona, dodatno jih oblagajo s kombinacijo HPMC in polietilenoksida ali pa s kombinacijo polietilenoksida s kopolimerom metakrilne kisline in etilakrilata.

Po peroralnem zaužitju se doksazosin pri ljudeh dobro absorbira. Biološko razpoložljivega je približno dve tretjini odmerka. Po peroralni administraciji terapevtskih odmerkov doksazosin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem postopno doseže najvišje koncentracije v krvi 6 do 8 ur po odmerjanju. Najvišja plazemska koncentracija znaša približno eno tretjino tiste, ki jo daje enak odmerek tablet s takojšnjim sproščanjem doksazosina. Po 24 urah so koncentracije pred naslednjim odmerkom pri obeh formulacijah podobne. Farmakokinetične značilnosti doksazosina v FO s podaljšanim sproščanjem imajo za posledico bolj enakomeren plazemski profil. Razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo za tablete doksazosina s podaljšanim sproščanjem je manj kot polovica razmerja za tablete s takojšnjim sproščanjem doksazosina. V stanju dinamičnega ravnovesja je relativna biološka uporabnost doksazosina iz tablet s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s takojšnjim sproščanjem 54 % pri odmerku 4 mg in 59 % pri odmerku 8 mg (24).

DM je šibka baza in v svoji strukturi ima pet dušikovih atomov s protonskimi afinitetami med 880 kJ/mol in 1080 kJ/mol, zato ima DM v vodnih raztopinah pozitivni naboj. Sol s sulfatom se najverjetneje tvori z enim od dušikovih atomov na kinazolinskem obroču (25).



Slika 8: Struktura molekule DM (26).

2. NAMEN DELA

Namen moje diplomske naloge bo izdelati hidrofilne ogrodne tablete iz (λ -, ι -, κ -) CARR ter kationske ZU DM. Poleg CARR ogrodnih tablet bomo izdelali še ogrodne tablete iz kombinacije CARR in HPMC-ja. Uporabili bomo dva različna tipa HPMC (K4M in K100LV), ki se pri izdelavi FO pogosto uporabljata. Prav tako bomo izdelali ogrodne tablete iz (λ -, ι -, κ -) CARR, ki jim bomo dodajali različne količine površinsko aktivne snovi Nalavriilsulfat (SDS). Izdelane tablete bomo ovrednotili po Ph.Eur. 7th Ed. in tako določili naslednje fizikalno-tehnološke parametre: enakomernost mase, enakomernost vsebnosti, trdnost tablet. Posameznim CARR bomo določili vsebnost vode.

Proučevali bomo vpliv tipa CARR, kombinacije polimerov CARR/HPMC ter vgrajene površinsko aktivne snovi na sproščanje DM. Teste sproščanja bomo izvajali na napravi s košaricami po Ph.Eur. 7th Ed., pri čemer bomo kot medij sproščanja uporabili fosfatni pufer s pH=7. Za simulacijo povišane ionske moči pri testih sproščanja bomo uporabili fosfatni pufer s pH=7 z dodatkom NaCl. V primeru zelo podaljšanega sproščanja (več kot 24 ur) bomo na CARR formulacijah izvedli tudi 48 urne teste sproščanja in jih primerjali s 24 urnimi testi.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1. MATERIALI

3.1.1. Učinkovina - DOKSAZOSIN MESILAT

Kemijsko: 1-(4-amino-6,7-dimetoksikinazolin-2-il)-4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il-karbonil)-piperazinijev metilsulfonid

Molska masa: 547,6 g/mol

Izgled: bel prašek brez vonja

Lastnosti: tališče ima pri 290 °C, v krvnem obtoku se 98% veže na proteine

Uporaba: je antagonist α_1 adrenergičnih receptorjev in se uporablja kot antihipertenziv

Dobavitelj: Krka d.d.

3.1.2. Pomožne snovi za izdelavo tablet

3.1.2.1. KARAGENANI

Kappa karagenan (GELCARIN GP-911 NF; št: 90305060)

Kemijsko: kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-D-galaktoze, enote so medsebojno povezane 1,3- α in 1,4- β glikozidno vezjo

Molska masa: 400000-600000 g/mol

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

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

Uporaba: kot zgoščevalo v prehrabeni in kozmetični industriji, sredstvo za geliranje, zadnje čase pa tudi vse bolj v farmacevtski industriji kot pomožna snov pri izdelavi različnih FO

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

Iota karagenan (GELCARIN GP-379NF; št: 50443050)

Kemijsko: kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-D-galaktoze-2-sulfata, enote so medsebojno povezane 1,3- α in 1,4- β glikozidno vezjo

Molska masa: 400000-600000 g/mol

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

Lastnosti: topen v vroči vodi; natrijeve soli ι -karagenana so topne v mrzli in topli vodi, s kalcijevimi ioni tvorijo vijačnice, netopen v večini organskih topil, v večjih koncentracijah v vodi nabreka, razredčene raztopine izkazujejo tiksotropne lastnosti

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

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

Lambda karagenan (VISCARIN GP 209NF; št:40620160)

Kemijsko: kopolimer D-galaktoze-2-sulfat in D-galaktoza-2,6-disulfata, enote so med seboj povezane z 1,3- α in 1,4- β glikozidno vezjo

Molska masa: 400000-800000 g/mol

Izgled: rjav prašek brez vonja in okusa

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

Uporaba: kot zgoščevalo v prehrambeni in kozmetični industriji, danes vse večji pomen v farmacevtski industriji pri izdelavi FO s podaljšanim sproščanjem

Proizvajalec: FMC Biopolymer (ZDA)

3.1.2.2. HPMC

HPMC K4M

(METHOCEL K4M PREMIUM; kontrolna št: UB3321)

Kemijsko: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter

Izgled: bel ali kremno bel prašek brez vonja in okusa

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

Molekulska masa: 95000 g/mol

Proizvajalec: Colorcon (ZDA)

HPMC K100LV

(HPMC K100 PREMIUM LV; kontrolna št: UA8687)

Kemijsko: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter

Izgled: bel ali kremno bel prašek brez vonja in okusa

Uporaba: podobna kot za K4M

Molekulska masa: 52300 g /mol

Proizvajalec: Colorcon (ZDA)

3.1.2.3. MAGNEZIJEV STEARAT

Formula: $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}^-)_2\text{Mg}^{2+}$

Izgled: bel fin prašek, ima blag vonj

Uporaba: drsilo

Proizvajalec: Sigma Aldrich (ZDA)

3.1.2.4. NATRIJEV LAVRILSULFAT (SDS)

Formula: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Na}^+$

Izgled: bel fin prašek, močno draži sluznice

Uporaba: preizkušanje vpliva PAS (anionske) na hitrost sproščanja

Proizvajalec: Merck (Nemčija)

3.1.3. Reagenti za pripravo medijev sproščanje

- Prečiščena voda
- Natrijev klorid; NaCl (Lex, Slovenija)
- Natrijev dihidrogenfostat dodecilhidrat; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ (Merck, Nemčija)
- Natrijev hidroksid; NaOH (Merck, Nemčija)
- Natrijev lavrilsulfat; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ (Merck, Nemčija)
- Klorovodikova kislina 37%; HCl (Merck, Nemčija)

3.2. NAPRAVE

- precizna tehtnica, AG 245 , Mettler Toledo (Švica)
- pH METER, Mettler Toledo MA235 (Švica)
- naprava za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp®, VK 2000, Tablet hardness tester (ZDA)
- tabletirka na udarec, Kilian SP 300 01-SP3 (Nemčija)

- spektrofotometer Hewlett Packard, HP 8453, UV-Visible spectroscopy system (Nemčija)
- naprava za spremljanje sproščanja s košaricami VANKEL VK 7000 (ZDA)
- avtomatski vzorčevalnik VK 8000 Avto Sampler, Varian Inc (ZDA)
- naprava za določanje vlažnosti BÜCHI Moisture Analyser B-302 (Nemčija)

3.3. POSTOPKI IN METODE

3.3.1. Izdelava tablet

Z metodo direktnega tabletiranja smo s tabletirko na udarec (Killian SP 300) ročno stisnili različne serije 300 mg tablet z različnimi kombinacijami polimerov (κ -, ι -, λ - karagenani (CARR), HPMC K4M, HPMC K100LV) in kationsko učinkovino doksazosin (8 mg) (preglednica II). Odmerek doksazosina smo izbrali glede na komercialno dostopno zdravilo.

Sestavine smo zmešali po pravilu rastočih mas v pateni, razen magnezijevega stearata, ki smo ga dodali na koncu. Celotno tabletirno zmes smo raztehtali na $m = 300$ mg ter vsako maso posebej stresli v matrično vdolbino ($2r = 10$ mm) in stisnili v tableto. Silo stiskanja smo prilagajali tako, da smo se približali želeni trdnosti tablet med 90 in 120 N, kar smo preverjali s preskusom trdnosti. Poleg preskusa trdnosti smo tablete dodatno ovrednotili in jim določili enakomernost mase, enakomernost vsebnosti ter sproščanje učinkovine iz tablet v različnih pogojih.

Doksazosin, ki smo ga uporabljali pri eksperimentalnem delu, je bil v obliki soli (doksazosin mesilat), zato smo ga natehtali ustrezno več (9,7 mg). Sestava tablet in oznake so predstavljene v preglednici (preglednici II).

Preglednica II: Sestava tablet, masa tablet je 300mg

Oznaka tablet	DM (mg)	Iota (mg)	Kappa (mg)	Lambda (mg)	K4M (mg)	K100LV (mg)	SDS (mg)	Mg-st. (mg)
Iota	9,7	287,3	/	/	/	/	/	3
Kappa	9,7	/	287,3	/	/	/	/	3
Lambda	9,7	/	/	287,3	/	/	/	3

Iota:HPMC K4M (1:1)	9,7	143,65	/	/	143,65	/	/	3
Kappa:HPMC K4M (1:1)	9,7	/	143,65	/	143,65	/	/	3
Lambda:HPMC K4M (1:1)	9,7	/	/	143,65	143,65	/	/	3
Iota:HPMC K100LV (1:1)	9,7	143,65	/	/	/	143,65	/	3
Kappa:HPMC K100LV (1:1)	9,7	/	143,65	/	/	143,65	/	3
Lambda:HPMC K100LV (1:1)	9,7	/	/	143,65	/	143,65	/	3
Iota:SDS (1,5)	9,7	285,8	/	/	/	/	1,5	3
Kappa:SDS (1,5)	9,7	/	285,8	/	/	/	1,5	3
Lambda:SDS (1,5)	9,7	/	/	285,8	/	/	1,5	3
Iota:SDS (7,5)	9,7	279,8	/	/	/	/	7,5	3
Kappa:SDS (7,5)	9,7	/	279,8	/	/	/	7,5	3
Lambda:SDS (7,5)	9,7	/	/	279,8	/	/	7,5	3

3.3.2. Določanje enakomernosti mase tablet

Vsem narejenim serijam tablet smo določili enakomernost mase, kot ga določa Ph. Eur. 7th Ed. Dvajset enot smo stehali, izračunali povprečno maso in odstopanja od povprečja. Kriterij za ustreznost tablet po Ph. Eur. 7th Ed. je, da lahko dve tableti odstopata od povprečja med 5 in 10 %, nobena pa ne sme odstopati več kot 10 %, kadar je povprečna masa tablet v vsaki seriji večja od 250 mg. Kot rezultat smo podali povprečno maso tablet, minimalno in maksimalno maso tablet ter standardno deviacijo (preglednica III, poglavje 4.1.1).

3.3.3. Določanje enakomernosti vsebnosti

Preskus določanja enakomernosti vsebnosti učinkovine smo izvedli tako, da smo tableto dali v 900 ml fosfatnega pufra pH 7 z dodatkom 5 g SDS. Pustili smo mešati raztopino 24 ur na magnetnem mešalu. Nato smo odvzeli vzorec po 10 ml, ga filtrirali skozi filter Ful Flow 10 µm in izmerili absorbanco ter določili koncentracijo DM. Vsebnost smo določili trem tabletam iz posamezne serije. Rezultat smo podali kot povprečno vsebnost učinkovine v tableti in standardno deviacijo (preglednica IV, poglavje 4.1.2).

3.3.4. Določanje trdnosti tablet

Trdnost tablet smo določili s pomočjo naprave za merjenje trdnosti (Vanderkamp®, VK 200, ZDA). Tableto smo položili na napravo v vodoravno lego med mirujoči in gibljivi del naprave. Pri merjenju gibljivi del potisne tableto ob mirujoči del, pri čemer se meri sila, dokler tableta ne počí. Trdnost tablete pomeni najmanjšo silo, izraženo v Newton-ih, ki je potrebna, da tableta počí ali se poškoduje. Zaradi omejenega števila tablet smo določili trdnost samo trem tabletam in ne desetim kot jih predpisuje Ph. Eur. 7th Ed. Rezultat smo podali z naslednjimi parametri: maksimalna, minimalna in povprečna vrednost trdnosti ter standardna deviacija (preglednica V, poglavje 4.1.3.).

3.3.5. Določanje vsebnosti vode v karagenanih

Vsebnost vlage v posameznih CARR smo določili s pomočjo naprave za določanje vlažnosti BÜCHI Moisture Analyser B-302. V napravo smo natehtali približno 2 g CARR in ga enakomerno razporedili po površini vsebnika. Sušili smo ga pri 80°C. Čas sušenja določi naprava sama glede na hitrost spreminjanja mase. Delež vode v CARR smo določili po enačbi 1:

$$w_{\text{vode}} = ((m_z - m_k) / m_z) * 100 \quad \text{/enačba 1/}$$

w_{vode}delež vode

m_zmasa CARR pred začetkom sušenja (g)

m_kmasa CARR po sušenju (g)

3.3.6. Izdelava umeritvenih premic za določanje koncentracije sproščene učinkovine

Količino sproščenega doksazosina smo določili UV-VIS spektrofotometrično, zato smo naredili umeritvene premice za vsak medij, ki smo ga uporabili. Naredili smo po dve natehti za posamezen medij. Standarde znanih koncentracij smo pripravili z redčenjem osnovne raztopine. Kot topilo za osnovno raztopino smo uporabili metanol. Zatehtali smo $24,18 \pm 0,5$ mg DM v 100 ml bučko in dopolnili do oznake z metanolom. Ko se je DM raztopil smo osnovno raztopino ustrezno redčili, da smo dobili absorbanco med 0,1 in 1,2, ker v tem območju spektrofotometer daje najbolj zanesljive rezultate. Kot topilo za redčenje smo uporabili:

- fosfatni pufer pH 7
- fosfatni pufer pH 7 z dodatkom SDS
- fosfatni pufer pH 7 z dodatkom NaCl

Redčitve so bile:

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

Nato smo izmerili absorbance pripravljenih raztopin pri valovni dolžini 247 nm, saj ima pri tej valovni dolžini DM najvišjo absorbanco. V programu UV Visible ChemStation Software 8453 HP smo izračunali umeritveno premico, ki smo jo rabili za določanje količine sproščene učinkovine iz tablet v določenih časovnih intervalih v različnih medijih. Preverili smo tudi, če se naklon kaj spremeni pri uporabi medija s povišano ionsko močjo, vendar je bila razlika zanemarljiva.

Koncentracijo učinkovine smo določili po enačbi umeritvene premice (enačba 2) :

$$c = A \cdot n / k_{DM}$$

/enačba 2/

c..... koncentracija (mg/ml)

A..... absorbanca

k_{DM} naklon umeritvene premice (mg/ml)

n..... sečišče premice z ordinato

3.3.7. Priprava medijev za sproščanje

Fosfatni pufer pH=7,0 ± 0,05

1,17 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ smo natehtali v 1000 ml bučko in dodali 980 ml prečiščene vode in z 1M NaOH uravnali pH s pH-metrom na $7,0 \pm 0,05$. Dopolnili smo s prečiščeno vodo do oznake in po potrebi uravnali pH s pH- metrom z 1M NaOH na $7 \pm 0,05$.

Fosfatni pufer pH=7,0 ± 0,05 + SDS

1,17 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ smo natehtali v 1000 ml bučko in dodali 980 ml prečiščene vode in z 1M NaOH uravnali pH s pH-metrom na $7,0 \pm 0,05$. Dopolnili smo s prečiščeno vodo do oznake in po potrebi uravnali pH s pH- metrom z 1M NaOH na $7 \pm 0,05$.

900 ml pripravljenega fosfatnega pufra pH=7,0 ± 0,05 smo prelili v litrsko čašo ter ob rahlem segrevanju in mešanju z magnetnim mešalom dodali 5 g SDS. Dopolnili smo do oznake s fosfatnim pufrom pH=7,0 ± 0,05. Ponovno smo izmerili pH s pH-metrom in po potrebi uravnali pH s 1M NaOH na $7 \pm 0,05$.

Fosfatni pufer pH=7,0 ± 0,05 + NaCl

1,17 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ smo natehtali v 1000 ml bučko in dodali 980 ml prečiščene vode in z 1M NaOH uravnali pH s pH-metrom na $7,0 \pm 0,05$. Dopolnili smo s prečiščeno vodo do oznake in po potrebi uravnali pH s pH- metrom z 1M NaOH na $7 \pm 0,05$.

900 ml pripravljenega fosfatnega pufra pH=7,0 ± 0,05 smo prelili v litrsko čašo in dodali 2g/l NaCl ter premešali z magnetnim mešalom. Dopolnili smo do oznake s fosfatnim pufrom pH=7,0 ± 0,05. Ponovno smo izmerili pH s pH-metrom in po potrebi uravnali pH s 1M NaOH na $7 \pm 0,05$.

3.3.8. Sproščanje učinkovine iz tablet

Sproščanje z napravo 1 po Ph. Eur. 7th Ed

Sproščanje učinkovine smo spremljali z napravo 1 po Ph. Eur. 7th Ed (slika 9). Test smo izvajali v dveh medijih: fosfatni pufer pH=7 in fosfatni pufer pH=7 z dodatkom NaCl (za vsak pufer tri paralelke).

Ionsko moč uporabljenih medijev smo izračunali po enačbi 3:

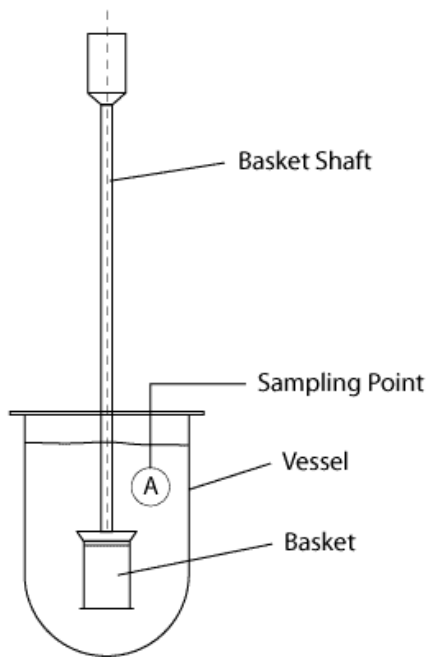
$$\mu = \frac{1}{2} * \sum(c_i * z_i^2) \quad \text{/enačba 3/}$$

c_ikoncentracija posameznih ionov (mg/ml)

z_inaboj posameznih ionov

Pri računanju ionske moči medija smo upoštevali $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$, SDS ter 1M NaOH, ki je bil potreben za umeritev pH vrednosti na $7,0 \pm 0,05$.

Z avtomatskim vzorčevalnikom smo odvzemali po 10 ml vzorca ob določenih časovnih intervalih. Test smo izvajali 24 h v naslednjih časovnih točkah: 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h, 14h, 16h, 18h, 20h in 24h. Ker lahko avtomatski vzorčevalnik vzorči le v 10 časovnih točkah, smo uporabili dva programa vzorčenja. S prvim smo vzeli vzorce do 5h, potem pa smo zamenjali program, ki je vzorčil naprej do 24h. Odvzeti medij smo nadomeščali le prvih pet ur, kar smo tudi upoštevali pri računanju. Kljub zmanjšanju volumna medija med 5 in 24 uro so bili pri sproščanju vedno zagotovljeni *sink pogoji*. Koncentracijo učinkovine (mg/ml) v odvzetih vzorcih smo določili spektrofotometrično z merjenjem absorbance pri 247 nm in računanjem na osnovi umeritvene premice. Za merjenje smo uporabili kiveto (1,0 cm) iz kvarčnega stekla. Študije sproščanja smo izvedli v treh paralelkah. Uporabili smo volumen medija 900 ml, temperatura medija je bila $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, hitrost mešanja pa je bila 150 obratov/min. Tip košaric je bil Basket, 40 MESH Standard, pri jemanju vzorcev pa smo uporabili filtre Ful Flow 10 μm .



Slika 9: Naprava s košaricami po Ph.Eur. 7th Ed. (27)

Basket- cilindrična košarica (mešalni element pri napravi)

Basket Shaft- kovinska pogonska os, ki vrti cilindrično košarico

Sampling point- točka vzorčenja medija sproščanja

Vessel- posoda s pokrovom (izdelana iz stekla ali drugega inertnega, prozornega materiala)

Z upoštevanjem zmanjšanja volumna medija zaradi vzorčenja in koncentracije sproščenega DM smo izračunali maso sproščenega DM, ki smo jo odvzeli s posameznimi vzorci po enačbi 4:

$$m_n = c_n \cdot V_n + V_{vz} \cdot (c_1 + \dots + c_{n-1}) \quad \text{/enačba 4/}$$

m_nmasa raztopljenega DM v mediju ob n- tem vzorcu (mg)

c_nkoncentracija raztopljenega DM v mediju ob n- tem vzorcu (mg/ml)

V_ndejanski volumen medija po vzorčenju (ml)

V_{vz}volumen odvzetega vzorca (ml)

Dejanski volumen medija po vzorčenju smo izračunali po enačbi 5:

$$V_n = V_0 - (n \cdot V_{vz}) \quad \text{/enačba 5/}$$

V_0začetni volumen medija (ml)

nštevilo vzorcev

Pri izračunu smo mogli upoštevati, da smo po prvih petih odvzemih vzorcev nadomeščali odvzeti volumen medija.

Iz dejanske mase raztopljenega DM in teoretične mase DM v tableti smo izračunali delež sproščenega DM (enačba 6):

$$X_n = (m_n/m_0) * 100$$

/enačba 6/

X_ndelež sproščenega DM ob n- tem vzorčenju (%)

m_0teoretična masa DM v tableti (9,7 mg)

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. Vrednotenje fizikalno-tehnoloških parametrov ogrodnih tablet

Stisnili smo več serij tablet z različno sestavo (preglednica II). Izdelane tablete smo ovrednotili z določenimi farmakopejskimi zahtevami: **enakomernost mase, enakomernost vsebnosti tablet in preskus trdnosti tablet.**

4.1.1. Enakomernost mase

Za vse pripravljene serije tablet smo določili enakomernost mase po predpisu Ph. Eur. 7th Ed. (Uniformity of mass of single dose preparation (28)) (preglednica III).

Preglednica III: Enakomernost mas za posamezno serijo tablet

Vrsta tablet	Najmanjša masa (mg)	Največja masa (mg)	Povprečna masa (mg)	SD (mg)	RSD (%)
Iota	298	299	298	0,51	0,17
*Iota	298	300	299	0,74	0,25
Kappa	298	301	300	1,16	0,39
Lambda	298	300	299	0,79	0,26
Iota:HPMC K4M (1:1)	298	302	300	1,47	0,49
Kappa:HPMC K4M (1:1)	298	302	300	1,38	0,46
Lambda:HPMC K4M (1:1)	298	302	299	1,64	0,55
Iota:HPMC K100LV (1:1)	298	302	301	1,24	0,41
Kappa:HPMC K100LV (1:1)	298	301	300	1,07	0,36
Lambda:HPMC K100LV (1:1)	299	302	301	1,11	0,37
Iota:SDS (1,5mg)	299	301	300	0,90	0,30
Kappa:SDS (1,5mg)	298	301	299	1,44	0,48
Lambda:SDS(1,5mg)	298	300	299	0,94	0,31
Iota:SDS (7,5mg)	298	302	300	1,40	0,47
Kappa:SDS (7,5mg)	299	302	300	1,07	0,36
Lambda:SDS (7,5mg)	298	302	299	1,15	0,39

*Iota je serija tablet, ki smo jo stisnili pri relativni vlažnosti 75% in ima precejšnjo razliko v trdnosti od serije tablet Iota, ki smo jo stisnili pri 40% relativni vlažnosti, zato jo še posebej navajamo. Sestava obeh serij in sam postopek izdelave sta enaka.

Vse izdelane serije ustrezajo zahtevam testa enakomernosti mas. Iz rezultatov testa pa še ne moremo sklepati, da imajo fizikalne zmesi, iz katerih smo izdelali tablete, tako dobre pretočne lastnosti, da omogočajo enakomerno polnjenje matrične vdolbine. Zaradi majhnih serij smo se namreč odločili za ročno tabletiranje. To pomeni, da smo za vsako tableto posebej natehtali količino fizikalne zmesi in jo ročno vsuli v matrično vdolbino ter stisnili tableto. Za avtomatsko tabletiranje, kjer se zmes vsuva v matrično vdolbino preko polnilnega lijaka, bi potrebovali večje količine fizikalne zmesi, kar bi bila nepotrebna potrošnja materiala.

4.1.2. Enakomernost vsebnosti učinkovine

Ph. Eur. 7th Ed. (Uniformity of content of single dose preparation (28)) predpisuje interval vsebnosti učinkovine za enoodmerne FO med 85% in 115% teoretične mase učinkovine v tableti. Predpis zahteva preskušanje vsebnosti desetim tabletam posamezne serije. Zaradi majhnih serij smo določali vsebnost trem tabletam posamezne serije. Z rezultati prikazani v preglednici IV lahko okvirno potrdimo, da tablete ustrezajo oziroma vsebujejo predpisano količino učinkovine. Vse tablete vsebujejo približno enako količino DM, kar omogoči njihovo relativno primerjavo. Zato smo vse deleže sproščene učinkovine računali kar glede na teoretično vsebnost.

Preglednica IV: Enakomernost vsebnosti učinkovine v tabletah, n=3 tablete

Vrsta tablet	Deklarirana vsebnost (mg)	Povprečna vsebnost (mg), n=3	Povprečna vsebnost(%),n=3	SD (mg)
Iota	8	7,89	98,59	0,11
*Iota	8	7,99	99,89	0,13
Kappa	8	7,97	99,65	0,41
Lambda	8	7,90	98,77	0,25
Iota:HPMC K4M (1:1)	8	7,02	87,70	0,94
Kappa:HPMC K4M (1:1)	8	7,99	99,83	0,10

Lambda:HPMC K4M (1:1)	8	7,93	99,14	0,52
Iota:HPMC K100LV (1:1)	8	7,26	90,81	1,47
Kappa:HPMC K100LV (1:1)	8	7,90	98,78	1,04
Lambda:HPMC K100LV (1:1)	8	8,16	102,04	0,94
Iota:SDS (1,5mg)	8	7,44	92,96	0,79
Kappa:SDS (1,5mg)	8	8,11	101,35	0,93
Lambda:SDS (1,5mg)	8	7,08	88,53	0,85
Iota:SDS (7,5mg)	8	7,04	88,03	0,72
Kappa:SDS (7,5mg)	8	7,31	91,41	0,79
Lambda:SDS (7,5mg)	8	7,39	92,36	1,23

4.1.3. Trdnost tablet

Za vsako pripravljeno serijo tablet smo izvedli preskus trdnosti (Resistance to crushing of tablets (28)). Preskus smo izvedli na napravi za določanje trdnosti Vanderkamp VK 200. Tableto smo položili med mirujoči in gibljivi del v vodoravni položaj.

Rezultate so podani v preglednici V.

Preglednica V: Prikazuje najmanjšo, največjo in povprečno trdnost za posamezne serije tablet

Vrsta tablet	Najmanjša trdnost (N)	Največja trdnost (N)	Povprečna trdnost (N)	SD (N)	RSD (%)
Iota	55,7	57,7	56,8	1,01	1,79
*Iota	96	100	98,3	2,08	2,12
Kappa	42	43,5	42,8	0,76	1,78
Lambda	36,6	42,5	39,0	3,10	7,95
Iota:HPMC K4M (1:1)	104,5	120,6	113,9	8,40	7,37
Kappa:HPMC K4M (1:1)	95,5	103,8	98,7	4,44	4,50
Lambda:HPMC K4M (1:1)	102	102,3	102,2	0,15	0,15
Iota:HPMC K100LV (1:1)	103,2	109,7	105,5	3,62	3,43
Kappa:HPMC K100LV (1:1)	95,4	96,7	96,0	0,66	0,68

Lambda:HPMC K100LV (1:1)	96,1	103,2	99,6	3,55	3,57
Iota:SDS (1,5mg)	45,9	47,2	46,7	0,70	1,50
Kappa:SDS (1,5mg)	33,2	34,1	33,7	0,46	1,36
Lambda:SDS (1,5mg)	16,3	17,1	16,7	0,40	2,42
Iota:SDS (7,5mg)	41,7	49,5	45,9	3,21	6,70
Kappa:SDS (7,5mg)	21,0	24,4	22,6	1,72	7,60
Lambda:SDS (7,5mg)	12,7	14,8	13,5	1,14	8,41

Iz rezultatov je razvidno, da pri serijah tablet na osnovi čistega CARR nismo dosegli zelene trdnosti (90-120N). Pri tabletiranju ι -CARR smo ugotovili, da pri sobni temperaturi 23°C in 40% relativni vlažnosti dosežemo takšne trdnosti, ki so še sprejemljive, pri višji relativni vlažnosti (75%) pa se trdnost poveča, zato moramo biti pozorni pri tabletiranju CARR na relativno vlažnost.

Zanimivo je, da smo tabletirali vse serije, ki so vsebovale kombinacijo CARR z SDS-om, v obdobju, ko je bila v ozračju visoka relativna vlažnost (med 60 in 70%) in kljub temu nismo dosegli pri nobeni kombinaciji CARR z SDS zelene trdnosti. Majhna stisljivost materiala se lahko kaže v majhni trdnosti tablet, zato domnevamo, da so CARR kot tudi kombinacija CARR z SDS slabo stisljivi. Rezultati kažejo tudi na to, da vsi CARR niso enako stisljivi. Najboljšo stisljivost ima ι -, sledi κ -, najslabšo pa ima λ -CARR. Prav tako je iz rezultatov razvidno, da večja vsebnost SDS v kombinaciji s CARR vpliva na zmanjšanje trdnosti. Več kot je SDS, manjša je trdnost, razmerje v trdnosti med ι -, κ - in λ -CARR se ohrani.

Tablete znotraj posameznih serij so imele RSD za trdnost nad 5%. Razlog za to bi lahko bil ročno stiskanje s hidravlično stiskalnico z vrtenjem kolesa za ročno stiskanje. Neenakomerno vrtenje pa lahko povzroči neenakomerne sile stiskanja predvsem različen čas, ko je pečat v najnižji legi, ko se tvorijo povezave med praškastimi sestavinami in s tem lahko pride do neenakomerne trdnosti tablet. Prav tako lahko k neenakomerni trdnosti prispeva nehomogena zmes za tabletiranje, ki je lahko posledica nehomogenosti polimera ali nehomogenosti celotne zmesi. Ta vpliv smo zmanjšali s postopnim dodajanjem sestavin po principu rastočih mas v tabletirno zmes ob dobrem mešanju. Različna trdnost je lahko tudi posledica različnih mas posameznih tablet, saj smo jih dajali v matrično vdolbino ročno.

4.2. Rezidualna voda v karagenanih

Vsebnost vlage v posameznih CARR smo določili s pomočjo naprave za določanje vlažnosti BÜCHI Moisture Analyser B-302. V napravo smo natehtali približno 2 g CARR in ga enakomerno razporedili po površini. Sušili smo ga pri 80°C. Čas sušenja določi naprava sama glede na hitrost spreminjanja mase, v končni točki sušenja se masa ne spreminja več – doseženo je ravnotežje.

Preglednica VI: Prikazuje vsebnost vlage v posameznih karagenanih

Karagenan	Čas sušenja (min)	Delež vode (%)
Iota	22,6	12,18
Kappa	22,0	11,64
Lambda	23,3	12,75

Delež vode je pri vseh treh vrstah CARR približno enak. Vsebnost vlage v posameznih CARR vpliva na tabletiranje, če je CARR preveč suh se ga ne da tabletirati. Prav tako so CARR higroskopni, zato smo bili pozorni pri shranjevanju CARR, da ne bi vezali dodatne vlage iz ozračja.

4.3. Sproščanje kationske učinkovine DM iz ogrodnih tablet

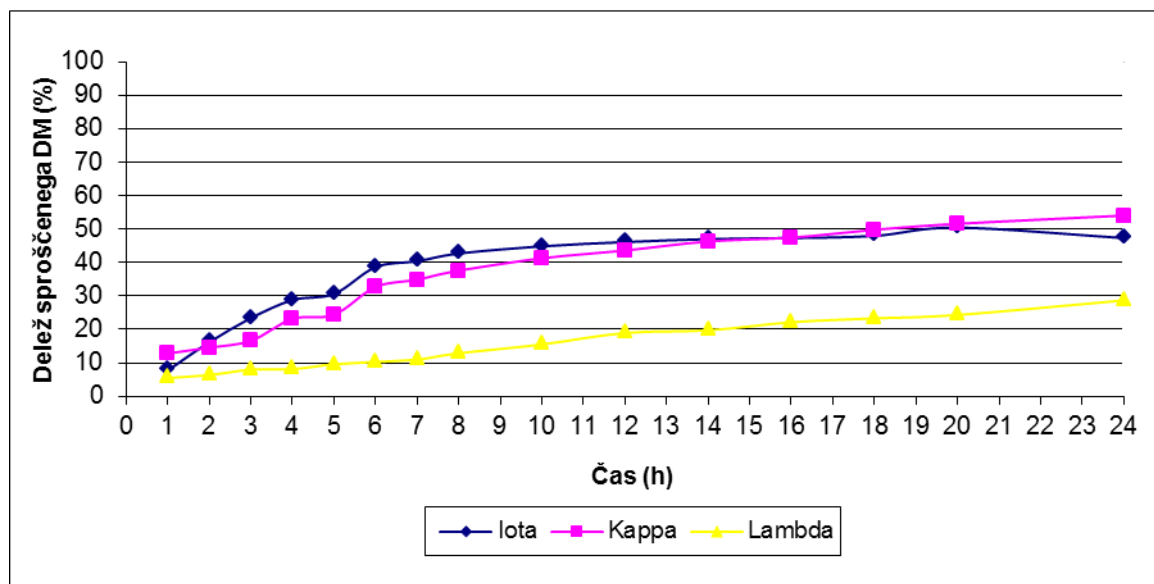
S preskusi sproščanja smo želeli preučiti vpliv različne sestave ogrodnih tablet na sproščanje, predvsem pa ugotoviti primernost anionskih CARR kot ogrodnih polimerov v tabletah za podaljšano sproščanje. V predhodni diplomski nalogi (29) so potrdili nastanek kompleksov med DM in CARR, zato nas je zanimalo kakšen vpliv bo imel nastanek kompleksov v ogrodnih tabletah na sproščanje DM. Zanimalo nas je, kaj se zgodi, če kombiniramo CARR z drugim neionskim polimerom HPMC ter kaj, če spremenimo mikrookolje v sami tableti z dodatkom SDS-a kot površinsko aktivne snovi. Pri izdelavi tablet smo uporabili vse tri vrste CARR (ι -, κ -, λ -CARR) ter dve različni vrsti HPMC (K4M, K100 LV).

Vrednosti ionske moči se vzdolž GIT gibljejo med 0,01 in 0,2 mol/l (30), zaradi tega smo njeni vpliv na sproščanje v *in vitro* pogojih poskušali simulirati tako, da smo izbranemu mediju priredili še primerjalni medij s povišano ionsko močjo (dodali smo 2 g/l NaCl). Ionska

moč v GIT je med posamezniki variabilna, zato je za tablete zaželeno, da razlike v ionski moči ne vplivajo preveč na hitrost in obseg sproščanja. Hitrost absorpcije ZU mora biti ustrezna pri FO s podaljšanim sproščanjem, namreč ne sme jo preseči hitrost sproščanja ZU iz FO. V testu sproščanja smo to ponazorili s *sink pogoji*, ki v *in vitro* pogojih ponazarjajo sprotno odplavljanje ZU po sprostitvi iz tablete v *in vivo* pogojih. To pomeni, da ZU, ki je že prešla v medij sproščanja, ne vpliva na oz. ne omejuje sproščanja preostanka ZU iz FO. Ph.Eur. 7th Ed. definira *sink pogoje* kot volumen (V_{SINK}) medija, ki je 3 do 10-krat večji od volumna, pri katerem je ob določenem odmerku dosežena nasičena topnost učinkovine (28). Sproščali smo v treh paralelkah, rezultate sproščanja pa prikazali grafično v odstotkih sproščenega DM.

4.3.1. Vpliv tipa karagenana na delež sproščenega DM

Izdelali smo tablete s tremi različnimi vrstami CARR (κ -, ι - in λ -CARR), v katere smo vgradili 8 mg doksazosina v obliki DM. Profile sproščanja DM iz različnih ogrodnih CARR tablet v fosfatnem pufru s pH=7 prikazuje slika 10.



Slika 10: Primerjava profilov sproščanja DM iz ogrodnih tablet na osnovi ι -, κ - in λ -CARR v fosfatnem pufru pH=7. Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

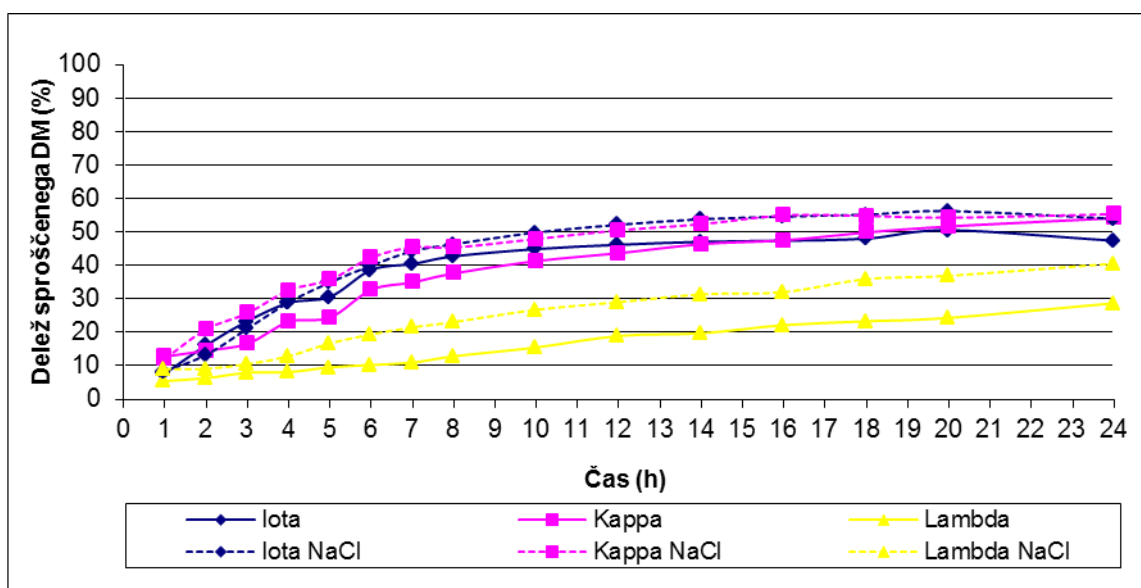
Iz slike 10 je razvidno, da je sproščanje iz κ -CARR najboljše, v 24 urah se sprosti 54% DM. Zelo podoben profil sproščanja ima tudi ι -CARR, kjer se sprosti v 24 urah nekoliko manj in sicer 47% DM. Razlike niso signifikantne. V profilu sproščanja pa bistveno odstopa λ -CARR, kjer se v 24 urah sprosti le 29% DM. Iz literature (29) je znano, da lahko tablete na osnovi CARR zagotavljajo podaljšano sproščanje le do 9 ur, ko tablete popolnoma razpadejo, erodirajo. Tudi v našem primeru so razpadle po približno tem času. Ker se je v našem primeru iz vseh treh tipov tablet v 24 urah sprostito le 29-54% DM to pomeni, da poleg običajnih mehanizmov sproščanja kot sta nabrekanje, difuzija ter erozija, sočasno potekajo še drugi mehanizmi sproščanja. Ker smo v predhodnem diplomskem delu (29) potrdili nastajanje kompleksov med CARR in DM lahko z veliko gotovostjo trdimo, da tudi pri sproščanju DM iz tablet prihaja do interakcij med DM in CARR- kompleksacije. Posledica kompleksacije je zelo upočasnjeno sproščanje, saj se tudi v 24 urah celotna količina DM ne sprosti.

Opozoriti pa je potrebno, da so tablete po 9 urah dejansko erodirale, v mediju pa so ostali še majhni skupki, delci kompleksov DM-CARR. Iz teh delcev se je DM še naprej zelo počasi sproščal, kar nakazuje naklon premic po 9 urah.

Vzrok za različne naklone profilov sproščanja je v lastnostih posameznih CARR. κ -CARR ima le eno sulfatno skupino, medtem ko imata ι - in λ -CARR dve oziroma tri sulfatne skupine. Večje kot je število sulfatnih skupin, večja je možnost nastanka kompleksov in posledično počasnejše je sproščanje DM. Rezultati sproščanja po 24 urah so torej logični $\lambda(3) < \iota(2) \leq \kappa(1)$, je pa nekoliko presenetila majhna razlika med ι - in κ -CARR. To bi lahko razložili z različno distribucijo sulfatnih skupin in različno sterično oviranostjo posameznih skupin. Očitno je konformacija verige in s tem razpoložljivost sulfatnih skupin za interakcije z DM relativno manj ugodna pri ι - kot pri κ -CARR. Zato kljub večjemu številu sulfatnih skupin pri ι -CARR, razlika v sproščanju DM med ι - in κ -CARR ni tako velika.

4.3.2. Vpliv povišane ionske moči na delež sproščene DM

Iz slike 11 vidimo, da v primeru povišane ionske moči (dodatka 2g/l NaCl) pride do pospešitve sproščanja DM iz ogrodnih tablet na osnovi CARR. Tako se sproščanje iz ogrodnih tablet na osnovi κ - in ι -CARR pospeši za približno 5%. Sproščanje iz ogrodnih tablet na osnovi λ -CARR pa se pospeši za 12%. Vrstni red sproščanja $\lambda < \iota \leq \kappa$ pri povišani ionski moči se torej ohrani.



Slika 11: Primerjava profilov sproščanja DM iz ogrodnih tablet na osnovi ι -, κ - in λ -CARR v fosfatnem pufru pH=7 z dodanim NaCl (2g/l), ki ponazarja povišano ionsko moč v mediju. Sproščali smo 24 ur. Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

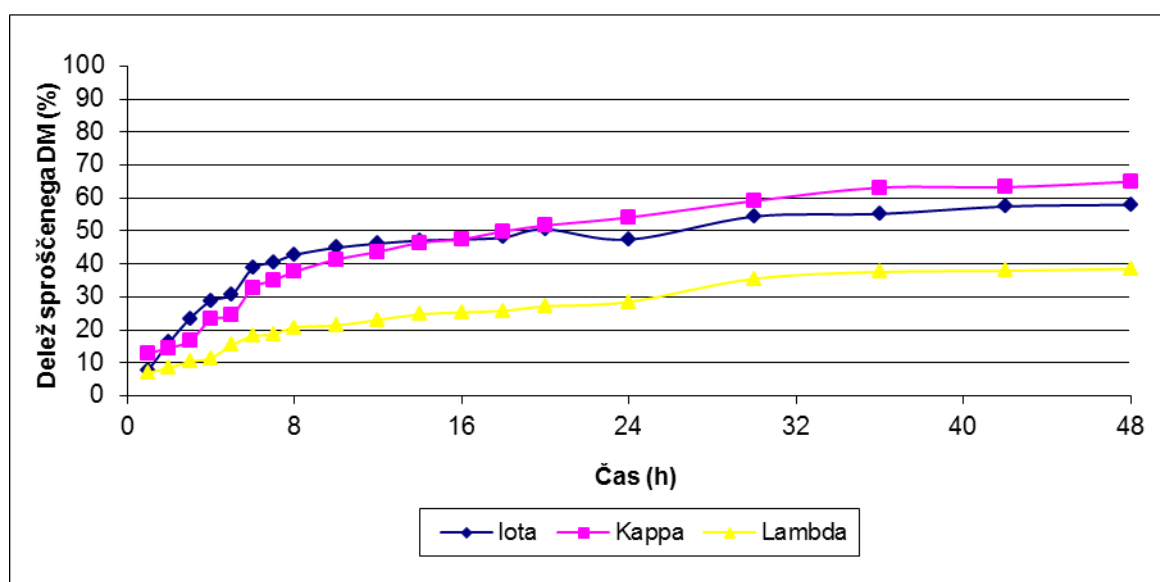
Vzrok za povišano hitrost sproščanja v primeru povišane ionske moči je v zmanjšanih interakcijah med DM in CARR. Ker so CARR anionski polielektroliti pride v primeru dodatka NaCl do tekmovanja med Na^+ ioni ter DM^+ kationom za interakcijska mesta (SO_3^{2-} skupine) na CARR. Prihaja lahko tudi do t.i. kondenzacije nasprotno nabitih manjših ionov (Na^+) na negativnih (SO_3^{2-} skupinah) mestih na CARR verigah (31). Končni rezultat je manjša interakcija oz. kompleksacija med CARR in DM ter s tem posledično hitrejšo sproščanje.

Vzrok za različno občutljivost CARR na povišano ionsko moč pa lahko ponovno iščemo v različnih steričnih efektih in s tem različno razpoložljivostjo sulfatnih skupin na CARR verigah za interakcijo. Dodatki različnih ionov v raztopino lahko dodatno izzovejo manjše

sterične konformacije polimerov in s tem vplivajo na bolj izrazito razliko v hitrosti sproščanja kot je denimo v primeru λ -CARR.

4.3.3. Vpliv podaljšanja časa sproščanja na delež sproščene DM

Želeli smo preveriti ali se bo ves DM sprostil po določenem času iz kompleksov, ki jih tvori s posameznimi CARR. V ta namen smo sproščali vse tri serije tablet 48 ur, kar prikazuje slika 12. Seveda za *in vivo* taki časi niso smiselni, vsekakor pa so zanimivi za proučevanje stabilnosti kompleksa.



Slika 12: Primerjava profilov sproščanja DM iz ogrodnih tablet na osnovi ι -, κ - in λ -CARR v fosfatnem pufru pH=7, sproščanje je potekalo 48 ur. Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

Vse ogrodne tablete na osnovi različnih vrst CARR razpadejo po 9 urah, profili sproščanja po pretečenih 48 urah (slika 12) pa so podobni kot pri 24 urnem sproščanju (slika 10). Sproščanje DM iz ι - in κ -CARR je še vedno podobno, iz obeh CARR ogrodnih tablet se sprosti približno enak delež DM 60%. Torej se sprosti dodatnih 10% DM v času nadaljnih 24 urah. Prav tako se je odstotek sproščene DM iz ogrodnih tablet na osnovi λ -CARR povečal za 10% s čimer se je celokupno sprostil 39% vgrajenega DM. Ti rezultati potrjujejo razlage mehanizmov

sproščanja opisane pod poglavjem 4.3.1.. DM se torej še naprej po razpadu tablet (9 ur) počasi sprošča iz majhnih delcev, ki predstavljajo kompleks DM-CARR.

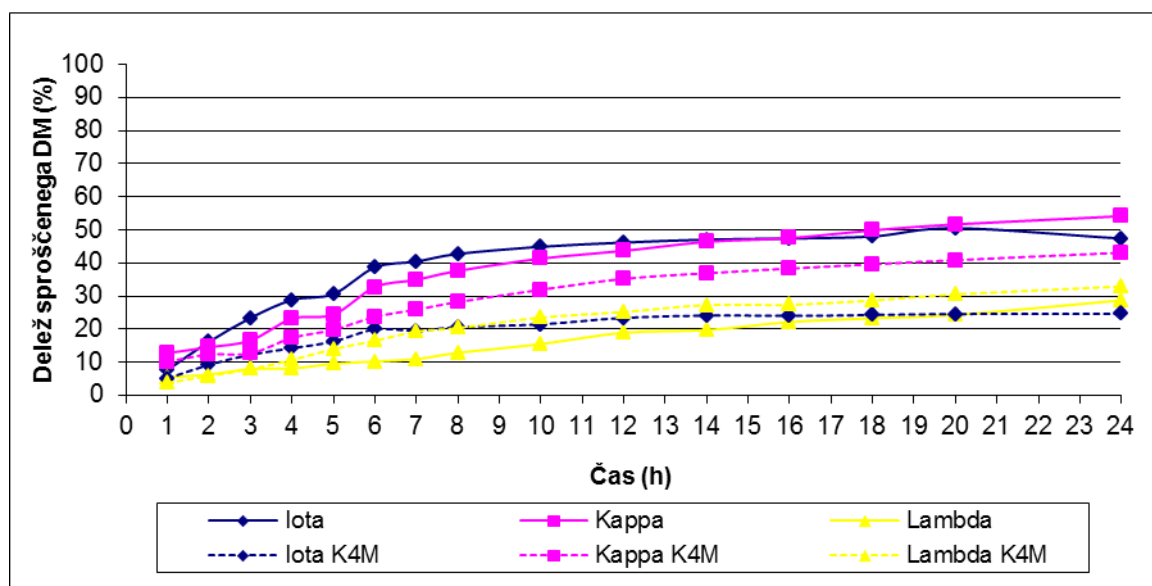
4.3.4. Vpliv dodatka HPMC na delež sproščene DM

Zanimal nas je tudi vpliv na sproščanje DM iz ogrodnih tablet v primeru kombinacije neinogenega polimera (HPMC) z ionskim polimerom (CARR). HPMC kot neinogeni polimer naj ne bi imel interakcijskih mest, s katerimi bi lahko prišlo do interakcije z DM, vendar pa omogoča nastanek bolj čvrste gelske plasti, ki lahko dalj časa nabreka in erodira v primerjavi s CARR. Iz slike 13 je razvidno, da je dodatek HPMC K4M imel različen vpliv na tablete iz različnih CARR. V primeru ι -CARR se sprosti za 22% manj DM v kombinaciji HPMC K4M/ ι -CARR kot se ga sprosti iz čistih ι -CARR tablet. V primeru κ -CARR se sprosti za 11% manj DM v kombinaciji HPMC K4M/ κ -CARR kot se ga sprosti iz čistih κ -CARR tablet. Nasprotno se v primeru kombinacije HPMC K4M/ λ -CARR sproščanje DM pospeši za 4% v primerjavi sproščanja DM iz čistih λ -CARR tablet. Tako se na koncu sproščanja (po 24 urah) sprosti iz HPMC K4M/ λ -CARR 33% DM, iz HPMC K4M/ ι -CARR 25% DM, iz HPMC K4M/ κ -CARR pa 43% DM.

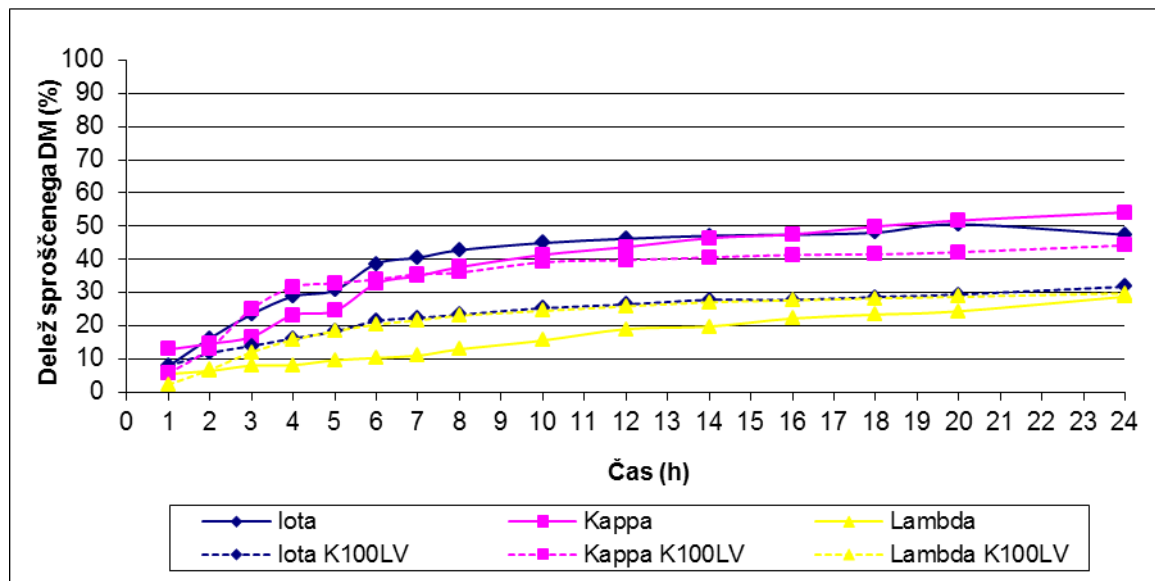
Tablete na osnovi kombinacije HPMC K4M/CARR erodirajo, razpadajo počasneje (20 ur) kot tablete na osnovi čistih CARR (9 ur), kar v teh rezultatih ne prikazujemo. To pomeni, da sta mehanizma nabrekanja/erozije, ki sodelujeta pri sproščanju DM, v tabletah s kombinacijo HPMC K4M/CARR prisotna bistveno dalj časa. Po drugi strani pa relativno počasno ter nepopolno sproščanje (do 43% DM) v 24 urah pomeni, da ima vpliv na sproščanje v velikem obsegu še vedno kompleksacija. Razlogi za dobljene profile hitrosti sproščanja v primeru kombinacije HPMC K4M/CARR so verjetno sledeči. Ker je CARR v teh tabletah manj je možnosti za interakcijo z DM manjša, po drugi strani pa nepopolno sproščanje (< 50% v 24 urah) nakazuje, da je CARR očitno še vedno dovolj, da lahko veže večino vgrajene učinkovine. Dodatno je zaradi dodatka HPMC erozija ter s tem razpad tablete počasnejši, kar pomeni, da je časa za interakcije DM-CARR od raztopitve učinkovine v ogrodju pa do kompleksacije več, kar lahko tudi kompenzira manjše število vezavnih mest za DM. Difuzija in s tem sproščanje učinkovine je zaradi nastalega gela HPMC/CARR počasnejše in zato ne variira bistveno od sproščanja DM iz čistih CARR tablet. Daljši čas, ki je na voljo za kompleksacijo, je v primeru HPMC K4M/ κ -CARR in HPMC K4M/ ι -CARR verjetno pomembnejši kot večja sterična oviranost sulfatnih skupin zaradi prisotnosti HPMC ter

manjše količine CARR v tabletah, zato se sproščanje v teh dveh primerih upočasni. V primeru HPMC K4M/ λ -CARR pa domnevamo, da prisotnost HPMC K4M kljub daljšemu času, ki je na voljo za kompleksacijo, očitno predstavlja večjo sterično oviranost sicer številčnejših sulfatnih skupin, zato je sproščanje hitrejše kot v primeru čistega λ -CARR.

Zamenjava tipa HPMC K4M z nižje viskoznim HPMC K100LV v kombinacijah HPMC/CARR (v razmerju 1:1) ima na sproščanje majhen vpliv (sliki 13 in 14). Tablete s HPMC K100LV razpadajo v podobnem času kot tablete s HPMC K4M. To je nekoliko presenetljivo, saj je od tipa HPMC odvisna kinetika in obseg nabrekanja/erozije ter s tem vpliv na sproščanje. Višje molekularni HPMC K4M naj bi zaradi večjega obsega nabrekanja in čvrstjše gelske plasti, bolj počasne erozije, omogočal počasnejše sproščanje kot nižje molekularni HPMC K100LV (21,22). Iz dobljenih rezultatov bi torej sklepali, da prisotnost CARR v razmerju 1:1 v tabletah te razlike med HPMC K100LV in HPMC K4M zakrije.

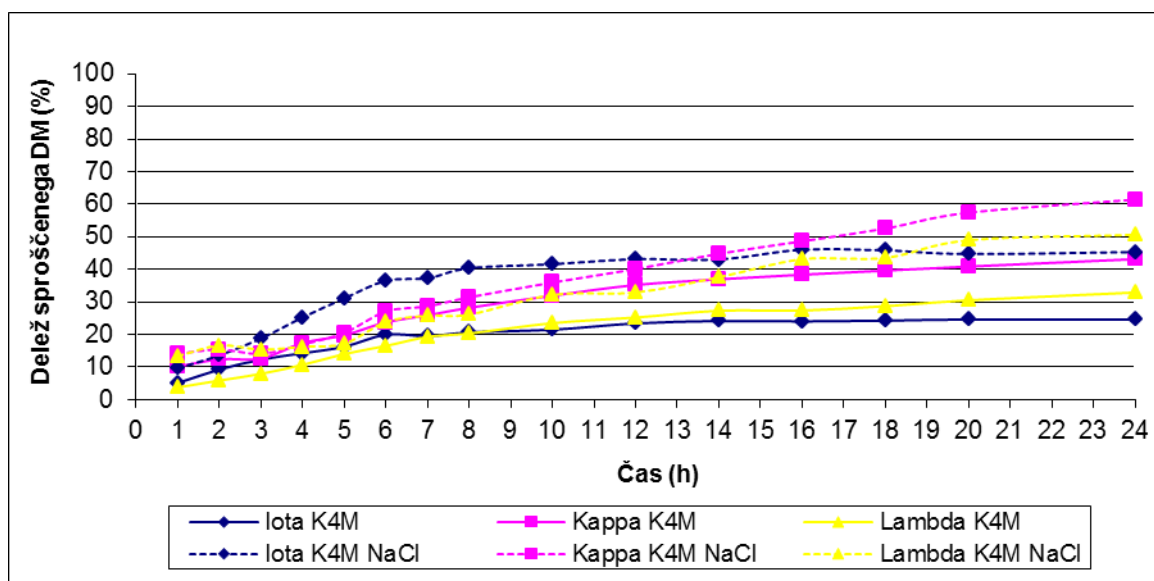


Slika 13: Primerjava profilov sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi čistih CARR (ι -, κ - in λ -) ter ogrodnih tablet na osnovi kombinacij CARR (ι -, κ - in λ -) in HPMC K4M v fosfatnem pufri s pH= 7. Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

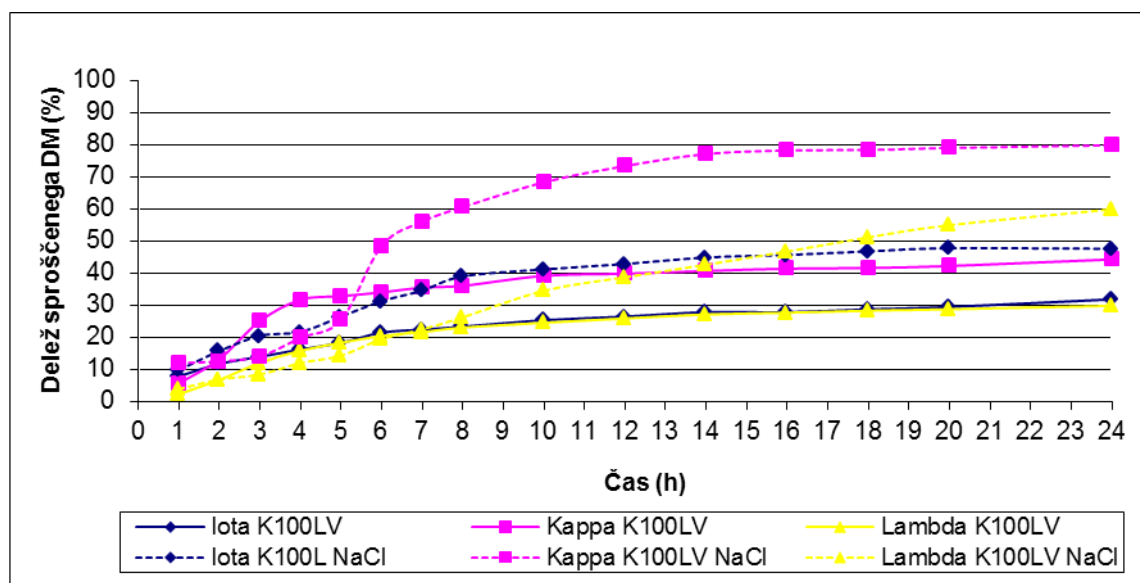


Slika 14: Primerjava profilov sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi čistih CARR (ι -, κ - in λ -) ter ogrodnih tablet na osnovi kombinacij CARR (ι -, κ - in λ -) in HPMC K100LV v fosfatnem pufru s $\text{pH} = 7$. Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

Vpliv ionske moči (sliki 15 in 16) je podoben kot v primeru tablet iz čistih CARR, kar pomeni da se je sproščanje v vseh primerih pospešilo (do 20%), razlike med različnimi CARR se ohranijo. Očitno je, da lastnost ionskih polimerov (CARR) v kombinaciji s HPMC, kar se občutljivosti na ionski moči tiče, prevladajo. Celo nasprotno, glede na primerjanju profilov sproščanja (slika 11 in slika 15), prisotnost HPMC celo poveča občutljivost na ionsko moč. Ena od možnih razlag je, da je zaradi manjše koncentracije CARR v tableti ob enaki koncentraciji NaCl vpliv slednjega na sproščanje večji, ker je tekmovanje večje za interakcijo med DM^+ in Na^+ ioni zaradi relativno večje koncentracije Na^+ v korist slednjega. Prav tako je lahko lažje spremeniti lastnosti tabletnega ogrodja, saj je možna večja kondenzacija nasprotno nabitih (Na^+) ionov na CARR verige, kar povzroči spremembo v lastnosti gela, ki se odraža v spremenjenem hitrejšem sproščanju. Razlog za večji vpliv povišane ionske moči na hitrost sproščanja v primeru kombinacije CARR/HPMC K100LV je verjetno v manjši viskoznosti HPMC K100LV, kar lahko omogoča lažjo difuzijo NaCl v gelsko strukturo tablete, to ima za posledico večjo možnost za tekmovanje z DM ioni oz. večjo kondenzacijo Na^+ ionov na vezavna mesta CARR.



Slika 15: Primerjava profilov sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi kombinacije CARR (t -, κ - in λ -) in HPMC K4M v fosfatnem pufru s pH= 7 in fosfatnem pufru s povišano ionsko močjo (2 g/l NaCl). Standardne deviacije so znotraj 7,1%, kar na tem grafu ne prikazujemo.



Slika 16: Primerjava profilov sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi kombinacije CARR (t -, κ - in λ -) in HPMC K100LV v fosfatnem pufru s pH= 7 in fosfatnem pufru s povišano ionsko močjo (2 g/l NaCl). Standardne deviacije so znotraj 7,7%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

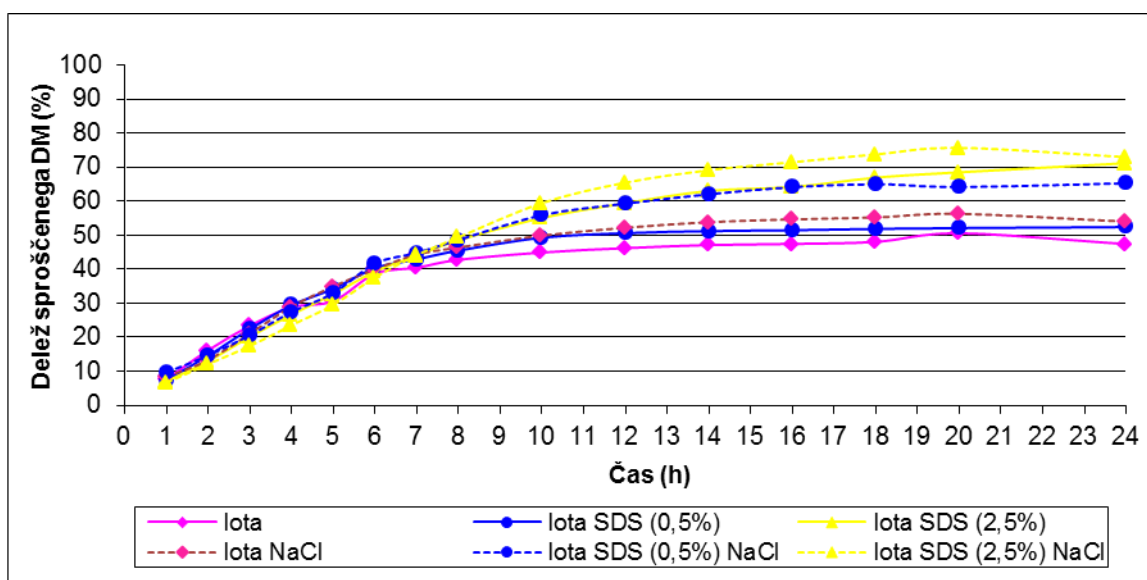
4.3.5. Vpliv vgrajenega SDS-a v tableto na delež sproščene DM

V predhodni diplomski nalogi (32) so dokazali, da prisotnost SDS zmanjša interakcije med CARR in DM. Zato nas je zanimalo, ali bo vgradnja SDS v preiskovane ogrodne tablete na osnovi CARR vplivala na sproščanje. Glede na to, da SDS interakcije zmanjša, smo pričakovali, da se bo sproščanje DM iz tablet v večini primerov pospešilo. Iz slik (17, 18, 19) je razvidno, da prisotnost SDS v koncentraciji 0,5% (1,5 mg SDS/ tableto) ter 2,5% (7,5 mg/ tableto) glede na celotno maso tablet sproščanje po pričakovanjih res pospeši. Razlog za pospešitev sproščanja v prisotnosti SDS je razbitje oz. preprečitev nastajanja kompleksov CARR-DM, kar so z DLS (dynamic light scattering) metodo dokazali v predhodni diplomski nalogi (32). Ugotovili so, da dodajanje SDS v raztopino, kjer so prisotni kompleksi DM-CARR, vodi do razbitja teh struktur, saj je prišlo do sprememb v sipanju svetlobe, ki je postala podobna sipanju v raztopinah samo s CARR. Iz slik (17,18,19) je razvidno, da večja koncentracija SDS (2,5%) v tableti rezultira v hitrejšem sproščanju, kar je posledica obsežnejšega zmanjševanja interakcij (kompleksov) v primerjavi z nižjo koncentracijo SDS (0,5%). Opazno pa je, da pospešitev sproščanja DM ni premosorazmerna s koncentracijo SDS. Največji vpliv SDS na sproščanje je viden pri 0,5% koncentraciji SDS v tabletah, kjer se hitrost sproščene DM pri λ -CARR iz 29% pospeši na 52% v 24 urah. Efekt je bistveno manjši pri ι - in κ -CARR, kjer se sproščanje pospeši za 5-11%.

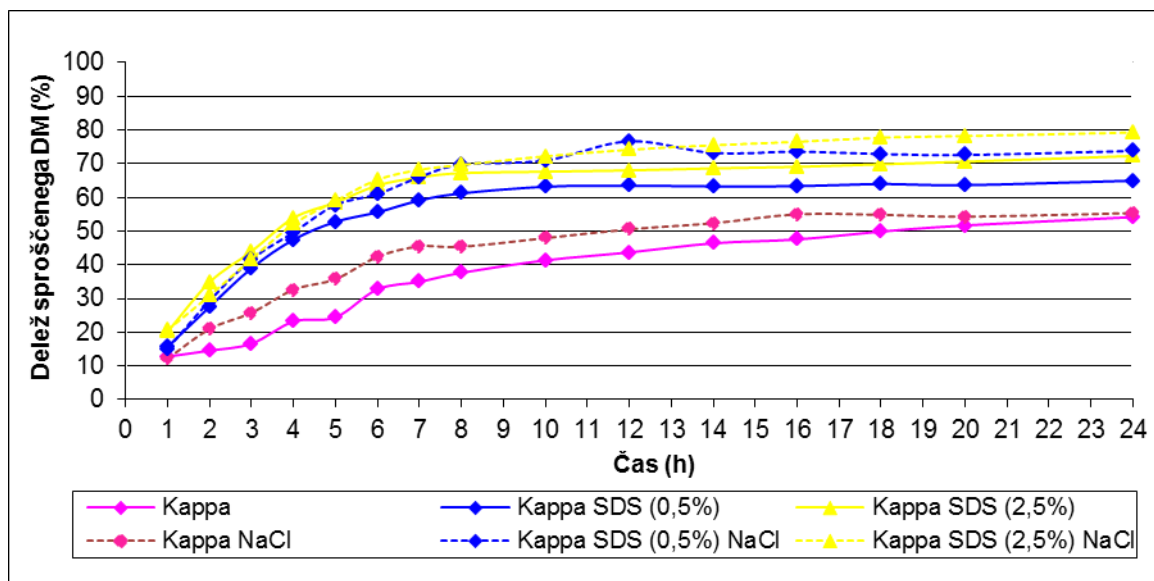
Pri povečanju koncentracije SDS na 2,5% v tableti pa je vpliv pri λ - in κ -CARR manjši, le za 9% oz. 7% v korist višje koncentracije. Po drugi strani pa se pri ι -CARR hitrost sproščanja pri višji koncentraciji SDS poveča za 18%.

Vplivi dodatka SDS v tabletah so zelo različni, zato o nekaterih razlogih za te rezultate zgolj domnevamo. Po vgraditvi SDS v λ -CARR se zdi nekako logično, da ima na sproščanje DM že manjši dodatek SDS velik vpliv, saj ima λ -CARR največ sulfatnih skupin za interakcije z DM. Manjši in primerljiv vpliv nižje koncentracije SDS napram višji na sproščanje v primeru κ - in ι -CARR pa je težje razložljiv. Enako si težko razložimo tudi različne skoke v hitrostih sproščanja DM iz različnih CARR tablet ob višji koncentraciji SDS v tabletah. Verjetno igrajo veliko vlogo pri tem sterični efekti CARR verig in različne strukture ogrodja, do katerih lahko pride od dodatku SDS. Za natančnejšo obrazložitev teh pojavov bi potrebovali nadaljne študije in uporabo drugih analiznih metod (DLS, MRI ipd.), kar pa je izven okvirov te diplomske naloge.

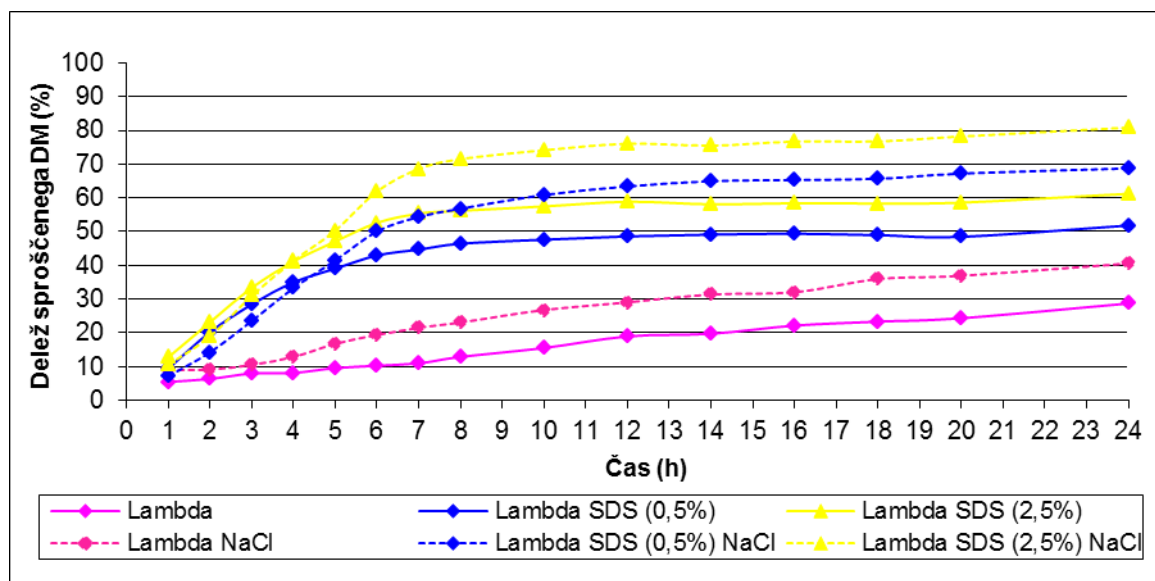
Ponovno smo dokazali tudi vpliv ionske moči na sproščanje. Sproščanje se v vseh primerih dokaj podobno pospeši za približno 10%, izjema je zopet λ -CARR, kjer se sproščanje pospeši za približno 20%. Razlogi za pospešitev sproščanja v primeru dodatka NaCl mediju sproščanja so podrobneje opisani že v prejšnjih poglavjih, za razlago tako velikega vpliva NaCl na λ -CARR v prisotnosti vgrajenega SDS v tableto pa bi kot smo že omenili, potrebovali nadaljnje študije in analize.



Slika 17: Primerjava sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi čistega ι -CARR in ogrodnih tablet na osnovi ι -CARR z dodatkom vgrajenega SDS v fosfatnem pufru pH=7 in fosfatnem pufru s povišano ionsko močjo (2g/l NaCl). Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.



Slika 18: Primerjava sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi čistega κ -CARR in ogrodnih tablet na osnovi κ -CARR z dodatkom vgrajenega SDS v fosfatnem pufru pH=7 in fosfatnem pufru s povišano ionsko močjo (2g/l NaCl). Standardne deviacije so znotraj 5,6%, kar na tem grafu ne prikazujemo.



Slika 19: Primerjava sproščanja DM ogrodnih tablet na osnovi čistega λ -CARR in ogrodnih tablet na osnovi λ -CARR z dodatkom vgrajenega SDS v fosfatnem pufru pH=7 in fosfatnem pufru s povišano ionsko močjo (2g/l NaCl). Standardne deviacije so znotraj 5,0%, kar na tem grafu ne prikazujemo.

5. SKLEPI

Ugotovili smo, da so CARR in kombinacije CARR-HPMC primerni za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. Prav tako so za prirejeno sproščanje primerne CARR tablete z vgrajeno površinsko aktivno snovjo (SDS). Izdelane tablete ustrezajo po Ph.Eur. 7th Ed. predpisanim fizikalno tehnološkim parametrom. Z metodo direktnega stiskanja lahko enostavno pripravimo vse CARR ogrodne tablete, pri tem moramo biti pozorni na vlago v zraku v času izpostavljenosti. Vlaga lahko vpliva na lastnosti samega CARR pomembnih za proces tabletiranja, pri preveč suhem CARR se lahko pojavijo težave s stiskanjem tablet. Stisljivost tablet zmanjša tudi prisotnost SDS.

Testi sproščanja z uporabo naprave s košaricami v fosfatnem pufru pH 7 so pokazali, da med DM in CARR nastane kompleks, kar omogoča podaljšano sproščanje več kot 24 ur pri vseh treh vrstah CARR. Sproščanje DM in CARR ogrodnih tablet je torej dvojno nadzorovano: s kompleksacijo med DM in CARR ter nabrekanjem/erozijo samih polimerov. Večje kot je število sulfatnih skupin na CARR verigah ($\kappa \leq \iota < \lambda$), večji je obseg interakcij z kationsko učinkovino (DM) in počasnejše je sproščanje učinkovine ($\kappa \leq \iota < \lambda$ najpočasneje).

Podaljšanje časa sproščanja DM iz CARR ogrodnih tablet za nadaljnih 24 ur (48 ur) ni privedlo do tega, da bi se sprostil ves DM, torej so še po 48 urah sproščanja prisotni kompleksi DM s CARR.

Pri ogrodnih tabletah s kombinacijo CARR s HPMC je še vedno opazen močen vpliv kompleksacije na obseg sproščanja. Sproščanje je podobno kot pri CARR tabletah, DM se po 24 urah ne sprosti v celoti. Tip HPMC (K4M, K100LV) v ogrodnih tabletah s kombinacijo CARR nima vpliva na sproščanje v fosfatnem pufru s pH 7, prisotnost CARR v tabletah razlike med HPMC K100LV in HPMC K4M zakrije, pri obeh tipih HPMC dobimo primerljive rezultate.

Z vgradnjo SDS v CARR tableto sproščanje DM pospešimo. Vzrok je zmanjšanje kompleksacije med DM in CARR. Ugotovili smo tudi, da pospešitev sproščanja ni premo sorazmerna s povečanjem koncentracije SDS v tableti. Razmerja hitrosti sproščanja med CARR ($\lambda < \iota \leq \kappa$) se ohrani le pri višji (2,5%) koncentraciji SDS. Pri nižji (0,5%) koncentraciji SDS pa doseže λ -CARR podoben profil sproščanja kot ι -CARR ($\lambda \leq \iota < \kappa$).

Pri vseh treh tipih (λ -, ι -, κ -) CARR, kombinacije CARR-HPMC kot tudi ob dodatku SDS v ogrodne tablete se kaže občutljivost na povečano ionsko moč. Povišana ionska moč medija

pospeši sproščanje DM. Razmerje hitrosti sproščanja $\lambda < \iota \leq \kappa$ iz tablet na osnovi čistih CARR in kombinaciji CARR-HPMC pri povišani ionski moči se ohrani. Prisotnost HPMC celo poveča občutljivost na ionsko moč. Povišana ionska moč pri tabletah z vgrajenim SDS ima različen vpliv na različne CARR.

Iz dobljenih rezultatov je razvidno, da je sproščanje DM iz ogrodnih tablet na osnovi CARR odvisno tako od tipa polimera, ionske moči in površinsko aktivnih snovi. Ugotovili smo tudi, da imajo različni dodatki največji vpliv na sproščanje iz λ -CARR, kar je logično, saj ima največ sulfatnih skupin.

Lahko trdimo, da so ogrodne tablete na osnovi CARR primerne za podaljšanje sproščanja, vsekakor pa bi potrebovali natančnejše študije kompleksacije DM s CARR. Le tako bi lahko dosegli razvoj takih dostavnih sistemov na podlagi CARR, ki bi omogočali dejansko popolno sproščanje ZU vsaj v 24 urah.

Literatura

1. Aulton M: Modified-release oral drug delivery. In: Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines 4thEd., Edinburgh, 2013: 550-566.
2. Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 3.2, drugo dopolnilo k tretji izdaji, Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2013: 699-702.
3. Baumgartner S. Vpliv gibanja prebavnega trakta na potovanje farmacevtskih oblik in absorpcijo učinkovin. Farm Vestn 2003; 54: 573-581.
4. Bogataj M, Mrhar A, Smrdel P: Alginat v dostavnih sistemih s prirejenim sproščanjem. Farm Vestn 2008; 6: 293-303.
5. Baumgartner S, Klančar U: Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0.reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. Farm Vestn 2009; 5: 257-265.
6. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA: Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. Pharmaceut Sci Tech Today 2000; 6:198-204.
7. Nerurkar J, Jun, HW, Price JC, Park MO: Controlled release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. Eur J Pharm Biopharm 2005; 61:56-68.
8. Baumgartner S, Vrečer F, Pavli M: Interpolimerni kompleksi. Farm Vestn 2008; 3: 121-129.
9. Atkins P, de Paula J: Atkins Physical Chemistry 8th Ed. Oxford University Press; 2006, 620-640.
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Hydrophobic_effect (dostop do elektronskega naslova 2014)
11. Aulton M: Gastrointestinal tract-physiology and drug absorption. In: Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines 4thEd., Edinburgh, 2013: 296-314.
12. <http://www.dissolutiontech.com/DTresour/299articles/299Crison.htm> (dostop do elektronskega naslova 2014)

13. Aulton M: Dissolution testing of solid dosage forms. In: Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines 4thEd., Edinburgh, 2013: 611-623.
14. Janaswamy S, Chandrasekaran R. Three-dimensional structure of the sodium salt of iota-carrageenan. Carbohydrate Research 2001; 335: 181-194.
15. Campo VL, Kawano DF, Dilson Braz de Silva Jr, Carvalho I: Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis; Carbohydrate Polymers 167-180, Elsevier 2009.
16. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC: Carrageenan. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th Ed. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press 2006; 124-127.
17. Yuguchi Y, Thuy TT, Urakawa H: Structural characteristic of carrageenans gels: temperature and concentration dependence. Food hydrocolloids 2002; 16: 515-522.
18. Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K. Structural characteristic of carrageenans gels: various types of counter ions. Food Hydrocolloids 2003; 17:481-485.
19. <http://www.fmcbiopolymer.com/PopularProducts/FMCCarrageenan/Introduction/tabid/804/Default.aspx> (dostop do elektronskega naslova 2014)
20. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC: Hypromellose. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th Ed. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press 2006; 346-349.
21. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Reviews 2001; 48: 139-157.
22. Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas NA. HPMC-Matrices for controlled drug delivery: A new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. Pharmaceutical Research 1999;16: 1748-1756.
23. Kavanagh N, Corrigan O. Swelling and erosion properties of hydroxypropyl methylcellulose (Hypermellose) matrices-influence of agitation rate and dissolution medium composition. Int.J.Pharm.2004; 297: 141-152.
24. <http://www.zdravila.net/>(dostop do elektronskega naslova 2014)
25. http://www.pfizer.com/general/search_results.jsp (dostop do elektronskega naslova 2014)

26. <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/images/v32270/cas-77883-43-3.gif> (dostop do elektronskega naslova 2014)
27. http://www.tabletdissolution.com/education/baskets_and_shafts/index.php(dostop do elektronskega naslova 2014)
28. European Pharmacopoeia 7th Ed., Council of Europe, Strasbourg, 2011.
29. Božič V: Vpliv karagenanov na sproščanje kationske učinkovine iz ogrodnih tablet. Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008.
30. Johnson JL, Holinej J, Williams MD: Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropylcellulose compacts. *Int.J.Pharm* 1993; 90:151-159.
31. Pavli M: Načrtovanje, izdelava in vrednotenje ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem na osnovi naravnih polimerov. Doktorsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010
32. Kos P: Študij kompleksov med kationsko učinkovino in polianionskimi karagenani za doseganje prirejenega sproščanja. Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010.