

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:  
ZNANJE IN IDEJE  
ZA NAČRTOVANJE  
NADZOROVANEGA  
SPROŠČANJA  
UČINKOVIN



## Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovnica za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjel!

01 470 98 00 | [www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)





ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:  
Nina Kočever Glavač

GOSTUJOČA ODGOVORNA UREDNICA:  
Julijana Kristl

GOSTUJOČI UREDNIŠKI ODBOR:  
Alenka Zvonar Pobirk  
Rok Dreu

UREDNIŠKI ODBOR:  
Tomaž Bratkovič  
Mitja Kos  
Janja Marc  
Andrijana Tivadar  
Matjaž Tuš  
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:  
Cvetka Bačar Bole  
Darja Frankič  
Janez Ilaš  
Smilja Milošev Tuševljak  
Aleš Obreza  
Nina Pisk  
Sonja Rupret

NASLOV UREDNIŠTVA /  
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:  
Slovensko farmacevtsko društvo,  
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana  
T.: +386 (01) 569 26 01  
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:  
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.  
Letna naročnina je 70 EUR.  
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Fotografija na naslovnici: Shutterstock  
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

*Tematske številke navadno nastanejo ob doseganju kritične mase znanja z določenega področja, ki se tako zbere na enem mestu. Tokratna številka Farmacevtskega vestnika z naslovom **Znanje in ideje za načrtovanje nadzorovanega sproščanja učinkovin**, pa je posvečena naši dragi profesorici Saši Baumgartner in predstavlja pregled širokega področje njenega raziskovalnega in strokovnega dela.*

*Seveda na tem mestu ni mogoče predstaviti vseh izzivov, s katerimi se je Saša srečevala na svoji karierni poti in s katerimi je nagovarjala študente in kolege doma in v mednarodnem prostoru. Izpostaviti želimo predvsem tisti del področja polimerov, ki nadzorujejo sproščanje in predstavljajo eno izmed neizpeditih tem, ki je Sašo vseskozi zanimala in vznemirjala. Ta številka dokazuje, da so polimeri veliko več kot le pomožne snovi; da je znanje o njih zelo obsežno in sega od s funkcionalnostjo povezanih lastnosti polimerov, prek modelov sproščanja učinkovin in vse do naprednih dostavnih sistemov učinkovin.*

*V prvem sklopu se bomo tako seznanili z novostmi s področja metod in modelov za nadzorovano sproščanje učinkovin, z razvojem alternativnih metod za testiranje sproščanja zdravilnih učinkovin, pa tudi z vplivom motilitete želodca na prehod farmacevtskih oblik.*

*Drugi sklop je osredotočen na vpliv polimerov na nadzorovano sproščanje učinkovin. Tu bomo lahko prebrali o pomenu magnetnoresonančnih metod pri raziskavah tablet in nadzorovanim sproščanjem, o hidrofiličnih ogrodnih tabletah na osnovi izbranih polimerov ter o s funkcionalnostjo povezanih lastnosti hipromeloze, polietilen glikolov, ksantana in nekaterih drugih polimerov. V zaključku tega poglavja bomo dobili vpogled tudi v načrtovanje lastnosti materialov za učinkovite industrijske procese, ki postajajo vse bolj inovativni, bolj modularno integrirani in hitri.*

*V tretjem sklopu so predstavljene novosti s področja naprednih dostavnih sistemov učinkovin, in sicer peroralni pulzirajoči sistemi in nanosuspenzije. Avtorji se dotaknejo tudi področja sodobnega celjenja ran, načrtovanja nanozdravil za zdravljenje parodontalne bolezni in polielektrolitnih kompleksov za razvoj novih nanodelcev in nanooblog. V vestniku najdemo tudi rešitve za doseganje optimalnih kliničnih izidov zdravilnih učinkovin z veliko biološko variabilnostjo, ki lahko služijo tudi za različne populacije bolnikov vse od mladostnikov do starostnikov.*

*Upam, da boste uživali v branju preglednih člankov, pridobili vedenje, v katero smer se bo razvijalo področje farmacevtske tehnologije v prihodnosti, in dobili navdih za nove razvojne ideje, kot jih narekuje čas in potreba po trajnostni motiviranosti posameznika in družbe.*

prof. dr. Julijana Kristl, doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk,  
doc. dr. Rok Dreu in prof. dr. Borut Štrukelj



## VSEBINA / CONTENT

### 215 SLEDI PROFESORICE DR. SAŠE BAUMGARTNER V FARMACIJI

#### STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

- 221** Mirjana Gašperlin in Jelka Šmid Korbar  
Uveljavljanje slovenske farmacevtsko-tehnološke terminologije  
*Enforcement of Slovenian pharmaceutical-technological terminology*

- 227** Romana Rošic Danko  
Majhne skrivnosti sodobnega celjenja ran  
*Tiny secrets of modern wound healing*

#### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 235** Melita Hribar, Marija Bogataj, Uroš Klančar  
Pomen razvoja alternativnih metod za testiranje sproščanja zdravilnih učinkovin iz farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem  
*The Importance of developing the alternative methods for testing the drug dissolution from extended release formulations*

- 242** Ana Krese, Aleš Mrhar, Marija Bogataj  
Vpliv motilitete želodca na prehod farmacevtskih oblik  
*Influence of gastric motility on the transit of dosage forms*

- 249** Urša Mikac, Ana Sepe, Julijana Kristl  
Pomen magnetnoresonančnih metod pri raziskavah ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem  
*Role of magnetic resonance methods in the research of the matrix tablets with controlled release*

- 257** Matej Pavli, Ksenija Kogej, Franc Vrečer  
Hidrofilne ogrodne tablete s prirejenim sproščanjem na osnovi izbranih naravnih polimerov  
*Hydrophilic matrix tablets with controlled release based on selected natural polymers*

- 265** Petra Draksler, Dejan Lamešič, Biljana Janković  
Fizikalne lastnosti polimerov v farmaciji – ali jih poznamo?  
*Physical properties of polymers used in pharmacy – do we really know them?*

- 273** Sabina Devjak Novak, Darjan Košir, Franc Vrečer  
S funkcionalnostjo povezane lastnosti hipromeloze kot tvorilca hidrofilnih ogrodnih tablet  
*Functionality-related characteristics of hypromellose used as a matrix forming agent*

- 281** Maja Šantl, Franc Vrečer  
Pomen stisljivosti zmesi za tabletiranje za učinkovite industrijske procese  
*Importance of tableting mixture compression behaviour for efficient manufacturing processes*

- 289** Odon Planinšek  
Peroralni pulzirajoči dostavni sistemi  
*Oral pulsatile therapeutic systems*

- 296** Petra Kocbek  
Nanosuspenzije – aktualni nanotehnološki pristop za izdelavo farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami?  
*Nanosuspensions – an up-to-date nanotechnological-based approach for formulation of dosage forms with poorly soluble drugs?*

- 303** Špela Zupančič, Petra Kocbek, Milan Petelin, Julijana Kristl  
Nanozdravila za lokalno zdravljenje parodontalne bolezni  
*Nanomedicines for local treatment of periodontal disease*

- 310** Janja Mirtič, Ksenija Kogej, Mirjana Gašperlin, Aleš Lapanje, Julijana Kristl  
Polielektrolitni kompleksi kot osnova za načrtovanje novih nanodelcev in nanooblog  
*Polyelectrolyte complexes as a platform for development of novel nanoparticles and nanocoatings*

# SLEDI PROFESORICE DR. SAŠE BAUMGARTNER V FARMACIJI



Težko je dojeti, kaj šele sprejeti, da je minilo že leto, odkar nas je nepričakovano in nenadoma zapustila naša draga in spoštovana profesorica dr. Saša Baumgartner. Ko pa je v naših mislih tako zelo prisotna njena živa podoba... Saša Baumgartner, ki je v zadnjih letih sicer opravljala vodstvene funkcije na Univerzi v Ljubljani Fakulteti za farmacijo (UL FFA) in izven, je v svojem srcu ostajala predvsem raziskovalka in pedagoginja. Žal so mnoge njene meritve ostale nedokončane in mnoge njene ideje neuresničene. Kljub njeni relativno kratki akademski karieri so za njo ostali številni članki in druga dela, pa tudi ideje in posredovano znanje, ki ga nosijo študenti, diplomanti in doktorandi Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani ter njeni kolegi iz akademskih krogov in industrije.

Saša Baumgartner (dekliški priimek Mlekuž), rojena 8. oktobra 1969 v Ljubljani, mati dveh otrok, Ane (roj. 1997) in Marka (roj. 2001), je po zaključenem šolanju z odliko v Kočevju leta 1988 nadaljevala izobraževanje na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za naravoslovje in tehnologijo, Oddelku za farmacijo, kjer je leta 1993 diplomirala in opravila strokovni izpit za poklic diplomirane inženirke farmacije na Ministrstvu za zdravje RS leta 1995 ter se zaposlila na UL FFA. Leta 1998 je magistrirala (mag sci), za magistrsko nalogo pa prejela Krkino nagrado. Raziskovalno delo za doktorsko disertacijo je opravljala na UL FFA (mentorica prof. dr. Julijana Kristl), na Institutu Jožef Stefan, Oddelku za fiziko trdnih snovi (somentor prof. dr. Gojmir Lahajnar) ter v letu 2000 na Purdue University v ZDA (prof.dr. Nicholas. A. Peppas). Doktorsko disertacijo "Proučevanje ogrodne strukture tablet celuloznih etrov med procesom nabrekanja" je uspešno ubranila z zagovorom januarja 2001. Januarja 1999 je dobila redno zaposlitev na sistematiziranem mestu asistentke za farmacevtsko tehnologijo, v letu 2006 pa na delovnem mestu univerzitetne učiteljice za farmacevtsko tehnologijo in biofarmacijo. Svoje znanje je izpopolnjevala tudi na Karl- Franzens Universät Graz, v Avstriji pri prof. Andreasu Zimmerju (2013).

## ZNANSTVENA USTVARJALNOST

Raziskovalno področje dr. Saše Baumgartner je bilo od začetkov usmerjeno v raziskave hidrofилnih polimerov, načrtovanje, izdelavo in vrednotenje ogrodnih tablet za doseganje optimalnih kliničnih izidov za zdravilne učinkovine z veliko biološko variabilnostjo zaradi slabe topnosti in/ali slabe permeabilnosti. V zadnjem času se je intenzivno ukvarjala tudi z nanospenzijami in nanovlakni za vlažno celjenje ran in zdravljenje parodontalne bolezni ter z drugimi nanotehnološkimi pristopi

oblikovanja sodobnih dostavnih sistemov. V proučevanju je uporabljala napredne instrumentalne metode, kot so reologija, jedrsko magnetno resonanco in MRI, ter mikroskopijo na atomsko silo, različne metode raztapljanja in druge.

Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem lahko izrazito izboljšajo učinkovitost številnih zdravilnih učinkovin, vendar razvoj le-teh vsekakor ni enostaven. Razumevanje mehanizma sproščanja učinkovin iz farmacevtskih oblik lahko ključno vpliva na bolj sistematični razvoj novih zdravil in ta izziv je sprejela tudi prof. Baumgartner, ki je skupaj s sodelavci razvila uspešno metodo za določevanje hitrosti erozije polimerov v hidrofilni matriksni tableti z NMR tehnologijo.

Med posebej velikimi dosežki prof. Baumgartner velja omeniti tudi razvoj številnih farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem, med katerimi so bile tudi plavajoče tablete, ki so izkazale svojo učinkovitost tako v *in vitro* kot tudi v *in vivo* študijah, saj so se v želodcu zadrževale za 4 ure dlje kot klasične tablete in tam omogočale podaljšano sproščanje za več kot 8 ur.

Z nanosuspenzijmi pa je s sodelavci želela rešiti problematiko slabe biološke uporabnosti težko topnih učinkovin. V zelo inovativni in poglobljeni študiji sta bili razviti novi tehnologiji za izdelavo nanosuspenzij in prvič so bile nanosuspenzije uspešno vgrajene v trdne farmacevtske oblike, iz katerih se je težko topen ibuprofen bistveno hitreje raztopil v primerjavi z mikronizirano obliko te učinkovine. Članek je bil zelo odmeven, saj je v letu 2006 prejel nagrado za najbolj citiran znanstveni članek v reviji International Journal of Pharmaceutics.

Na teh področjih se je uveljavila tako doma (Inštitut Jožefa Stefana, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo UL, Krka, Lek) kot tudi v številnih mednarodnih strokovnih krogih (Purdue University v ZDA, University of Lille, Free University Berlin, University Halle-Wittenberg, Hacettepe University, University of Trieste, University of Oslo), saj je bila cenjena svetovalka in predavateljica na mnogih mednarodnih konferencah, na tujih univerzah in institutih.

Rezultati njenega znanstvenoraziskovalnega dela so zajeti v 300 bibliografskih enotah, predvsem v znanstvenih in strokovnih člankih, ki jih je sama ali s sodelavci objavila v uglednih revijah doma, predvsem pa v tujini. Prof. Baumgartner ima skupaj objavljenih 49 člankov, 37 s faktorjem vpliva. Pri teh je bila 9-krat prva in 17-krat vodilna avtorica. Članke najdemo tudi v revijah, ki sodijo v zgornjih 5 % najvišje citiranih revij med 256-timi s področja farmakologije in farmacije. Njena dela so bila doslej citirana več kot 850-krat, kar nam priča o izredni odmevnosti njenih raziskovalnih del po svetu.

Uspešno je sodelovala tudi na različnih projektih, v programu P1-0789 in projektu J1-4236, raziskovalne izkušnje pa je koristila pri vodenju različnih aplikativnih projektov z farmacevtsko industrijo.

Znanstvena ustvarjalnost dr. Saša Baumgartner je bila prvič ocenjena ob izvolitvi v naziv docentke septembra 2003, drugič ob izvolitvi v naziv izredne profesorice za področje farmacevtska tehnologija in biofarmacija decembra 2008 ter tretjič ob izvolitvi v redno profesorico leta 2014, vsakič zelo uspešno. Njeno aktivno sodelovanje in prispevek stroki so opazili tudi v Slovenskem farmacevtskem društvu, ter ji leta 2009 podelili Minafiškovo priznanje.

## PEDAGOŠKO DELO

Profesor dr. Saša Baumgartner je bila izvrstna pedagoginja v vseh ozirih. Predavala je študentom na vseh treh stopnjah izobraževanja na UL FFA in na treh študijskih programih pri predmetih farmacevtska tehnologija 1, bolnišnična farmacija, farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem, kozmetični izdelki I in farmacevtsko tehnološka analitika. Sodelovala je pri izvajanju interdisciplinarnega podiplomskega študija Biomedicina UL ter na mednarodnem podiplomskem izobraževanju iz radiofarmacije (PERC). Zavzeto je delovala tudi ob bolonjski prenovi študijskih programov, kjer je posodobila vsebine in načine izvajanja njenih predmetov ter preverjanja znanja in način spremljanja za doseganje učnih izidov.

Ne glede na velik obseg njenih pedagoških obveznosti, kakovost ni nikoli trpela na ta račun. Nasprotno, njena predavanja so bila vedno zanimiva, konkretna in jasna. Vsakič je na njih predstavila realen primer iz prakse, poudarila, kje v procesu razvoja ali proizvodnje se najpogosteje pojavijo težave, predstavila možne rešitve in študente hkrati spodbujala, da so razmišljali o njih. Njena predavanja so bila realna, plastična in predvsem življenjska, ter kot taka vedno odlično obiskana, kar je morda še najboljši pokazatelj tega, seveda poleg izredno dobrih ocen v študentskih anketah, da je znala študentom približati področje farmacevtske tehnologije. Dr. Baumgartner je bila poznana tudi kot izvrstna mentorica in somentorica. Pri njej je raziskovalne naloge izdelalo 9 študentov, diplomiralo 60 študentov, doktoriralo 5 in 1 zaključil specializacijo. Za marsikoga je predstavljala vzor s svojo sposobnostjo združevanja strokovnosti, razumevanja in dobrega svetovanja.

Za predanost pedagoškemu delu so na predlog študentov UL FFA, profesorici Baumgartner podelili nagrado Študentskega sveta Univerze v Ljubljani za najboljšo pedagoginjo leta 2013.

## VODSTVENE IN ORGANIZACIJSKE FUNKCIJE

Ugled znanstvenice in pedagoške sposobnosti so bile osnova, da jo je senat FFA oktobra 2011 izvolil za prodekanjo za mednarodno sodelovanje na UL FFA. Na tem mestu je delovala 4 šolska leta. Rezultat njenega dobrega dela se odraža v povečanju števila mednarodnih izmenjav študentov in pedagogov (Erasmus, Basileus, CMEPIUS, NFM), pa tudi različnih vrst projektov. V času njenega delovanja je število bilateralnih pogodb zraslo iz 39 na 53, prof. Baumgartner je osebno sprejela na UL FFA 245 študentov in za vsakega od 318 slovenskih študentov uredila in uskladila vso dokumentacijo, da so imeli možnost nabirati izkušnje v tujini. Pri tem moramo poudariti, da imajo študentje na izmenjavah več priložnosti za pridobivanje dodatnih znanj in spretnosti, ki jih bodo potrebovali za uspeh na hitro razvijajočih interdisciplinarnih delovnih mestih. Njeno delovanje ni bilo nikoli enostransko. Prizadevala si je za čim večjo odprtost fakultete za tuje študente, za katere je pouk v slovenskem jeziku velika ovira. Tako je profesorica Baumgartner na UL FFA pripravila formalne podlage za začetek izvajanja petih izbirnih predmetov v angleškem jeziku z oktobrom 2015.

Na tem mestu naj zgolj naštejemo še nekatere druge funkcije, ki jih je dr. Baumgartnerjeva opravljala tekom svoje kariere: predsednica Sekcije farmacevtskih tehnologov in članica Izvršilnega odbora Slovenskega farmacevtskega društva (2005 in 2009), članica Odbora za Prešernove nagrade za študente na UL-Fakulteti za farmacijo (2006 in 2009), generalna sekretarka pri izvedbi 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems (2006 - 2008), predsednica organizacijskega odbora za organizacijo mednarodne konference 4th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences (2010–2011), članica znanstvenega odbora kongresa 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (Malta 2010), članica znanstvenega odbora kongresa: 5th Congress on Pharmacy of Macedonia with International Participation (Makedonija 2011), članica znanstvenega odbora kongresa: 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (Istanbul 2012)...

## UREDNIŠTVO IN RECENZENTSKO DELO

Prof. Baumgartner je bila so-avtorica *Formularium slovenicum: slovenski dodatek k evropski farmakopeji* in recenzentka slovarja *Farmacevtski terminološki slovar*, ki služita po eni strani študentom kot učni pripomoček, po drugi strani pa sta zelo velika pridobitev za celotno farmacevtsko stroko, ker sta prvi tovrstni knjigi pri nas. Prav tako je bila soavtorica dveh učbenikov: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravlju (Ljubljana, 2015) ter Kozmetični izdelki I: vaje in teoretične osnove (Ljubljana, 2013). Med letoma 2007 in 2011 je bila redna članica Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji na Ministrstvu za zdravje RS, v zadnjih letih pa je sodelovala kot dopisna članica. Od leta 2011 je bila tudi članica Komisije za homeopatska zdravila pri Ministrstvu za zdravje RS.

Bila je članica Slovenskega farmacevtskega društva in American Association of Pharmaceutical Sciences (AAPS). Uredila je 3 zbornike s strokovnih posvetovanj Tehnološke sekcije pri SFD (leto 2006, 2007, 2009) ter zbornik znanstvenih prispevkov s 7<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems. Bila je gostujoča sourednica posebne številke revije *International Journal of Pharmaceutics*, 2009. Priljubljena je bila tudi kot recenzentka knjig in člankov za različne mednarodne znanstvene revije, tudi tiste z visokim faktorjem vpliva: *Journal of Controlled Release*, *International Journal of Pharmaceutics*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *Pharmaceutical Research*, *AAPS Pharm Sci Tech*, *Acta Pharmaceutica*, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *Acta Chimica Slovenica* in še bi lahko naštevali.

Saše Baumgartner se sodelavci spominjamo predvsem po njeni natančnosti, doslednosti ter predanosti, to je po lastnostih, za katere danes velikokrat ni več ne prostora in ne časa, pa čeprav so zelo pomembne pri našem delu. Saša so odlikovali pokončna drža, zvedavost in vztrajnost. Vedno je imela pogum, da je naredila korak dlje kot drugi, v neznanu, kar se ji je kot raziskovalki pogosto obrestovalo. Bila je rahločutna, iskrena, topla in pravična osebnost, ki je znala prisluhniti človekovim težavam in stiskam ter bila vedno pripravljena pomagati, če je le bilo v njeni moči. Saša, v nas si pustila zelo globok vtis in te neizmerno pogrešamo.

Prof. dr. Julijana Kristl



## BIBLIOGRAFIJA PROF. DR. SAŠE BAUMGARTNER

### Izvirni znanstveni članki

1. MIKAC U, SEPE A, BAUMGARTNER S, KRISTL J. The influence of high drug loading in xanthan tablets and media with different physiological pH and ionic strength on swelling and release. *Molecular pharmaceutics*, 2016, 13, 3, 1147-1157.
2. KLANČAR U, BAUMGARTNER S, LEGEN I, NOVAK P, JERAJ N, KRAJCAR D, MARKUN B, KOČEVAR Klemen. Determining the polymer threshold amount for achieving robust drug release from HPMC and HPC matrix tablets containing a high-dose BCS class I model drug: in vitro and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*, 16, 2, 398-406.
3. POTRČ T, BAUMGARTNER S, ROŠKAR R, PLANINŠEK O, LAVRIČ Z, KRISTL J, K P. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 75, 101-113.
4. ZUPANČIČ Š, BAUMGARTNER S, LAVRIČ Z, PETELIN M, KRISTL J. Local delivery of resveratrol using polycaprolactone nanofibers for treatment of periodontal disease. *Journal of drug delivery science and technology*, 2015, 30, part B, 408-416.
5. KLANČAR U, MARKUN B, BAUMGARTNER S, LEGEN I. A novel beads-based dissolution method for the in vitro evaluation of extended release HPMC matrix tablets and the correlation with the in vivo data. *The AAPS Journal*, 2013, 15, 1, 267-277.
6. ROŠIČ R, KOCBEK P, PELIPENKO J, KRISTL J, BAUMGARTNER S. Nanofibers and their biomedical use. *Acta pharmaceutica*, 2013, 63, 3, 295-304.
7. PELIPENKO J, KOCBEK P, JANKOVIČ B, ROŠIČ R, BAUMGARTNER S, KRISTL J. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2013, 84, 2, 401-411.
8. ROŠIČ R, PELIPENKO J, KRISTL J, KOCBEK P, BEŠTER-ROGAČ M, BAUMGARTNER S. Physical characteristics of poly (vinyl alcohol) solutions in relation to electrospun nanofiber formation. *European Polymer Journal*, 2013, 49, 2, 290-298.
9. PELIPENKO J, KRISTL J, JANKOVIČ B, BAUMGARTNER S, KOCBEK P. The impact of relative humidity during electrospinning on the morphology and mechanical properties of nanofibers. *International journal of pharmaceutics*, 2013, 456, 1, 125-134.
10. DEVJAK NOVAK S, KUHELJ V, VREČER F, BAUMGARTNER S. The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophilic matrix tablets. *Pharmaceutical development and technology*, 2013, 18, 2, 343-347
11. KLANČAR U, HORVAT M, BAUMGARTNER S. Correlating cellulose derivative intrinsic viscosity with mechanical susceptibility of swollen hydrophilic matrix tablets. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13, 3, 903-910
12. ŠANTL M, ILIČ I, VREČER F, BAUMGARTNER S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the effect of granule particle size. *Acta pharmaceutica*, 2012, 62, 3, 325-340.
13. JANKOVIČ B, SOVÁNY T, PINTYÉ-HODI K, ŠKARABOT M, BAUMGARTNER S, MUŠEVIČ I, SRČIČ S. Addressing potent single molecule AFM study in prediction of swelling and dissolution rate in polymer matrix tablets. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2012, 80, 1, 217-225
14. ROŠIČ R, PELIPENKO J, KOCBEK P, BAUMGARTNER S, BEŠTER-ROGAČ M, KRISTL J. The role of rheology of polymer solutions in predicting nanofiber formation by electrospinning. *European Polymer Journal*, 2012, 48, 8, 1374-1384.
15. 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. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2012, 66, july, 136-143.]
16. MIKAC U, SEPE A, KRISTL J, BAUMGARTNER S. The use of a combination of different MR methods to study swelling of hydrophilic xanthan matrix tablets at different pHs. *Prilozi, Oddelenie za matematičko-tehnički nauki, Section of Mathematical and Technical Sciences*, 2012, 33, 1, 391-395.
17. ROŠIČ R, KOCBEK P, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Electrospun chitosan/PEO nanofibers and their relevance in biomedical application. V: 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, 14-18 September 2011, Budapest, Hungary. JOBBÁGY Á (ur.). *IFMBE proceedings, (IFMBE proceedings, 37)*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, cop. 2011, 1296-1299.
18. ŠANTL M, ILIČ I, VREČER F, BAUMGARTNER S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *International journal of pharmaceutics*, 2011, 414, 1-2, 131-139.
19. PAVLI M, BAUMGARTNER S, KOS P, KOGEJ K. Doxazosin-carrageenan interactions: a novel approach for studying drug-polymer interactions and relation to controlled drug release. *International journal of pharmaceutics*, 2011, 421, 1, 110-119.
20. ROŠIČ R, KOCBEK P, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Electrospun hydroxyethyl cellulose nanofibers: the relationship between structure and process. *Journal of drug delivery science and technology*, 2011, 21, 3, 229-236. .
21. PAVLI M, VREČER F, BAUMGARTNER S. Matrix tablets based on carrageenans with dual controlled release of doxazosin mesylate. *International journal of pharmaceutics*, ISSN 0378-5173. 2010, 400, 1-2, 15-23.
22. MIKAC U, SEPE A, KRISTL J, BAUMGARTNER S. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on 2 swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and 3 ionic strength. *Journal of controlled release*, 2010, 145, 3, 247-256.
23. JANKOVIČ B, BAUMGARTNER S, TESKAČ K, DOLENC A, KRISTL J, SRČIČ S. Atomic force microscopy - a new way of analysis and characterization of pharmaceutical materials = Mikroskopija atomskih sila - novi način analize i karakterizacije farmacevtskih materijala. *Tehnika*, 2010, god. 65, br. 1, 3-8.
24. PAVLI M, KRISTL J, DOLENC A, ZVONAR A, VREČER F, KOSEL F, BAUMGARTNER S. The reflection of the texture of swollen polymer matrix on the release of incorporated substance. *E-polymers*, 2009, 17, 15
25. DOLENC A, KRISTL J, BAUMGARTNER S, PLANINŠEK O. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. *International journal of pharmaceutics*, 2009, 376, 1-2, 204-212
26. BAUMGARTNER S, PAVLI M, KRISTL J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2008, 69, 2, 698-707.
27. BAUMGARTNER S, PLANINŠEK O, SRČIČ S, KRISTL J. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug



- release from their matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 27, 4, 375-383.
28. KOCBEK P, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 2006, 312, 1-2, 179-186.
  29. BAUMGARTNER S, LAHAJNAR G, SEPE A, KRISTL J. Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using <sup>1</sup>H NMR and MRI methods. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2005, 59, 2, 299-306.
  30. BAUMGARTNER S, LAHAJNAR G, SEPE A, KRISTL J. Investigation of the state and dynamics of water in hydrogels of cellulose ethers by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3, 4, article 36, [8].
  31. SEPE A, BAUMGARTNER S, KRISTL J, LAHAJNAR G, JARH O. Quantification of the MR images of hydrogels by NMR relaxation measurements. V: *The International Conference on Life Sciences - 2001 : 22-26 September 2001, Gozd Martuljek, Slovenia : [proceedings]*, (Cellular & molecular biology letters, ISSN 1425-8153, 7, 1). Wrocław [Poland]: Polish Society for Cell Biology and University of Wrocław, 2002, 7, 1, 154-156.
  32. BAUMGARTNER S, KRISTL J, PEPPAS NA. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and equilibrium. *Pharmaceutical research*, 2002, 19, 8, 1083-1089.
  33. BAUMGARTNER S, TIVADAR A, VREČER F, KRISTL J. Development of floating tablets as a new approach to the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Acta pharmaceutica*, 2001, 51, 1, 21-33.
  34. BAUMGARTNER S, KRISTL J, VREČER F, VODOPIVEC P, ZORKO B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International journal of pharmaceutics*, 2000, 195, 1-2, 125-135.
  35. BAUMGARTNER S, ŠMID-KORBAR J, VREČER F, KRISTL J. Physical and technological parameters influencing floating properties of matrix tablets based on cellulose ethers. *STP pharma sciences*, 1998, 8, 5, 285-290.
  36. KRISTL J, KOČEVAR NARED J, ŠMID-KORBAR J, BAUMGARTNER S, GAŠPERLIN M. Ocenitev viskoelastičnih lastnosti hidrogelov želatine z oscilacijsko metodo = Estimation of viscoelastic properties of gelatine hydrogels using oscillatory method. *Farmaceutski vestnik*, 1993, let. 44, št. 4, 171-183.
  37. ZUPANČIČ Š, KOCBEK P, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Contribution of nanotechnology to improved treatment of periodontal disease. *Current pharmaceutical design*, 2015, 22, 21, 3257-3271.
  38. PELIPENKO J, KRISTL J, ROŠIČ R, BAUMGARTNER S, KOCBEK P. Interfacial rheology: an overview of measuring techniques and its role in dispersions and electrospinning. *Acta pharmaceutica*, 2012, 62, 2, 123-140.
  39. ROŠIČ R, PELIPENKO J, KRISTL J, KOCBEK P, BAUMGARTNER S. Properties, engineering and applications of polymeric nanofibers: current research and future advances. *Chemical and biochemical engineering quarterly*, 2012, 26, 4, 417-425.
  40. MIKAC U, KRISTL J, BAUMGARTNER S. Using quantitative magnetic resonance methods to understand better the gel-layer formation on polymer-matrix tablets. *Expert opinion on drug delivery*, 2011, 8, 5, 677-692.
  41. ROŠIČ R, KRISTL J, BAUMGARTNER S. Hidrogelne obloge za vlažno celjenje ran s proteinsko učinkovino = Protein loaded hydrogels as dressing for moist wound healing. *Farmaceutski vestnik*, 2010, letn. 61, št. 4, 187-193.
  42. KLANČAR U, BAUMGARTNER S. Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike O. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet = Challenges and technological opportunities to achieve zero order drug release from matrix tablets. *Farmaceutski vestnik*, 2009, letn. 60, št. 5, 257-264.
  43. ŠANTL M, VREČER F, ILIČ I, BAUMGARTNER S. Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje = The meaning of Heckel analysis for studying the compressibility of powder mixtures for tableting. *Farmaceutski vestnik*, 2009, letn. 60, št. 6, 327-335.
  44. PAVLI M, VREČER F, BAUMGARTNER S. Interpolimerni kompleksi = Intepolymer complexes. *Farmaceutski vestnik*, 2008, let. 59, št. 3, 121-127.
  45. JOKSIMOVIČ, Tatjana, BAUMGARTNER, Saša. Tabletiranje snovi, občutljivih na povišan tlak = Tableting of pressure-sensitive materials. *Farmaceutski vestnik*, 2008, let. 59, št. 4, 193-199.
  46. CEGNAR M, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Vlažna oskrba rane s sodobnimi oblogami = Moist wound care using advanced dressings. *Medicinski razgledi*, 2007, let. 46, št. 3, 235-247.
  47. ROZMAN B, BAUMGARTNER S, GAŠPERLIN M. Interakcije ksantana in semenske sluzi rožičevca v vodnih sistemih = Interactions between xanthan and locust bean gum in water systems. *Farmaceutski vestnik*, 2005, let. 56, št. 2, 109-114.
  48. BAUMGARTNER S. Vpliv gibanja prebavnega trakta na potovanje farmacevtskih oblik in absorpcijo učinkovin = The analysis of gastrointestinal motility on dosage forms transit and drug absorption. *Farmaceutski vestnik*, 2003, let. 54, št. 3, 573-581.
  49. BAUMGARTNER S. Teoretične osnove in uporabnost fluorescenčne spektroskopije v farmaciji = Theoretical backgrounds and applicability of fluorescent spectroscopy in pharmacy. *Farmaceutski vestnik*, 1995, let. 46, št. 3-4, 305-328.

## Pregledni znanstveni članki

37. ZUPANČIČ Š, KOCBEK P, BAUMGARTNER S, KRISTL J. Contribution of nanotechnology to improved treatment of periodontal disease. *Current pharmaceutical design*, 2015, 22, 21, 3257-3271.



# UVELJAVLJANJE SLOVENSKE FARMACEVTSKO- TEHNOLOŠKE TERMINOLOGIJE

## ENFORCEMENT OF SLOVENIAN PHARMACEUTICAL- TECHNOLOGICAL TERMINOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.  
Zasl. prof. dr. Jelka Šmid-Korbar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si

## 1 POGLED V ZGODOVINO IN RAZVOJ SLOVENSkih TEHNOLOŠKIH IZRAZOV

Začetki oblikovanja slovenskega farmacevtskega izrazja segajo v sedemdeseta leta prejšnjega stoletja, ko smo slovenski farmacevti pripravili prvi slovenski prevod takrat veljavne jugoslovanske farmakopeje Ph. Jug. III. Slovenska terminologija na področju farmacevtske tehnologije pa se

## POVZETEK

Oblikovanje slovenske farmacevtske terminologije je bilo v letih uveljavljanja in zakonske veljavnosti Slovenskega dodatka k Evropski Farmakopeji - Formularium Slovenicum (FS) v slovenskem prostoru njen nujen in pomemben sestavni del. Ob prevajanju strokovno in jezikovno zelo zahtevnih angleških besedil v Evropski farmakopeji (Ph. Eur.) se je istočasno razvijalo in dopolnjevalo tudi izrazje na področju farmacevtske tehnologije s poudarkom na farmacevtskih oblikah. Posebno pozornost so farmacevtskim oblikam posvetili tudi pri dolgoletnem sprotne prevajanju Standardnih izrazov – *Standard Terms* (ST). Standardne izraze za farmacevtske oblike, načine aplikacije in vsebnike posebna izvedenska skupina pri EDQM posreduje članicam Ph. Eur. v prevajanje. S tem so standardni izrazi tudi hitreje dostopni kot monografije v Evropski farmakopeji, ki počasneje sledi hitremu razvoju novih farmacevtskih oblik. Ker je uporaba standardnih izrazov obvezna za uporabnike v vlogah za pridobitev in vzdrževanje dovoljenj za promet z zdravilom, v navodilih za uporabo in na ovojnicah, je njihova hitra dostopnost zelo pomembna. Zaradi aktualnosti so bili standardni izrazi ustaljeno umeščeni v Posebni del v FS v njegovi vsakoletni izdaji. Nabor strokovnih farmacevtskih izrazov, med njimi tudi farmacevtsko-tehnoloških, je postal pobuda in osnova za skupni projekt slovenskih farmacevtskih in slovaropisnih strokovnjakov za izdelavo slovenskega Farmaceutskega terminološkega slovarja. Že od konca devetdesetih let prejšnjega stoletja smo farmacevti s prispevki sodelovali na vseh domačih in mednarodnih posvetovanjih o strokovnem jeziku, ki jih je organiziral Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU, Sekcija za terminološke slovarje. Katedra za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo je skozi dve desetletji in več intenzivno sodelovala na področju oblikovanja farmacevtskega izrazja, zlasti farmacevtsko-tehnološkega. Pri tem delu je bila vrsto let soustvarjalna naša draga, cenjena kolegica Saša Baumgartner.

## KLJUČNE BESEDE:

Evropska farmakopeja, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji Formularium Slovenicum, Standardni izrazi, farmacevtske oblike, Farmaceutski terminološki slovar, prirejeno sproščanje, s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi



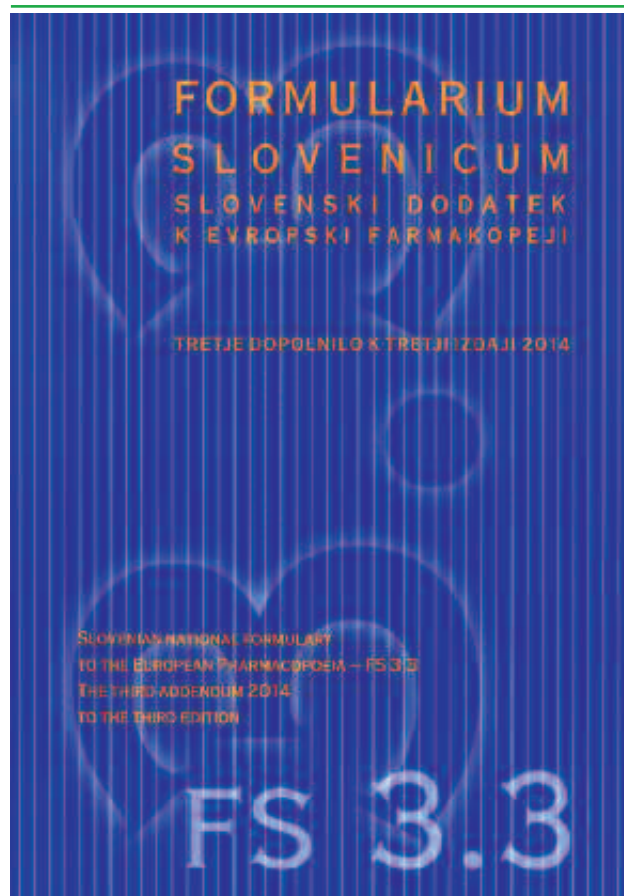
## ABSTRACT

The formation and evolution of Slovenian pharmaceutical terminology was tightly connected with the implementation of the Slovenian Formulary to the European Pharmacopoeia – *Formularium Slovenicum* (FS) in Slovenia. At the same time, the set of pharmaceutical-technological terms was created translating the demanding English texts of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Special intention was paid to dosage forms continuously translated from Standard terms for Pharmaceutical dosage forms, Routes of administration and Containers according to the requirements of the Expert Committee of the EDQM, since standard terms are obligatory for users in their application for marketing authorization for medicines, in package inserts and on labels. Thus, Standard Terms are faster available for users in comparison with monographs of the Ph. Eur., and were included in special part of FS in its annual publication. The list of pharmaceutical terms that became longer and longer represented the basis and the initiative of a joint project of Slovenian pharmaceutical and lexicographical experts for the first Pharmaceutical terminological dictionary in Slovenia. For almost two decades, the Chair of pharmaceutical technology is actively cooperating in the field of Slovenian pharmaceutical terms, especially pharmaceutical-technological together with our dear colleague Saša Baumgartner.

## KEY WORDS:

European Pharmacopoeia, Slovenian National Formulary to the European Pharmacopoeia - *Formularium Slovenicum*, Standard Terms, pharmaceutical dosage forms, Pharmaceutical Terminological Dictionary, modified release, functionality related characteristics of excipients

je pričela razvijati v začetku devetdesetih let pod okriljem Komisije za slovensko farmacevtsko tehnološko terminologijo, ki je bila ustanovljena v okviru Tehnološke sekcije pri Slovenskem farmacevtskem društvu že leta 1994. V njej so sodelovali strokovnjaki z vseh področij farmacevtske tehnologije. Pri svojem delu smo namreč farmacevtski tehnologji že leta ugotavljali neenotnost in nedoslednost pri poimenovanju farmacevtskih oblik (FO) in neupoštevanje fizikalnih in tehnoloških novosti, ki jih je prinašal hiter razvoj. Ker je ovojnjina sestavni del vsakega zdravila, je bilo treba



*Slika 1: Slovenski dodatek k evropski farmakopeji - Formularium Slovenicum.*

*Figure 1: National Formulary to the European Pharmacopoeia - Formularium Slovenicum.*

istočasno reševati tudi problematiko farmacevtske ovojnine. S prvo publikacijo s farmacevtsko tehnološko problematiko (1), ki zadeva poenotenje izrazov za poimenovanje farmacevtskih oblik in ovojnine, je bila utrta pot kontinuiranemu prevajanju Standardnih izrazov (2), kar je kasneje prevzela Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji, v kateri smo bili farmacevtski tehnologi vrsto let zelo ustvarjalni. Ko je leta 1997 na Slovenskem stopila v veljavo Ph. Eur., je Slovenska farmakopejska komisija morala poskrbeti za celosten prevod Standardnih izrazov, ki je bil v posebni publikaciji objavljen skupaj s prevodi vseh takratnih držav članic Ph.Eur.

Zaradi usklajevanja določil lastne zakonodaje na področju zdravil ter predpisov na ravni Ph. Eur. se je pokazala potreba po Slovenskem dodatku k Evropski farmakopeji (*Formularium Slovenicum* – FS) (slika 1), ki ga je petnajst let pripravljala in urejala Komisija za pripravo nacionalnega

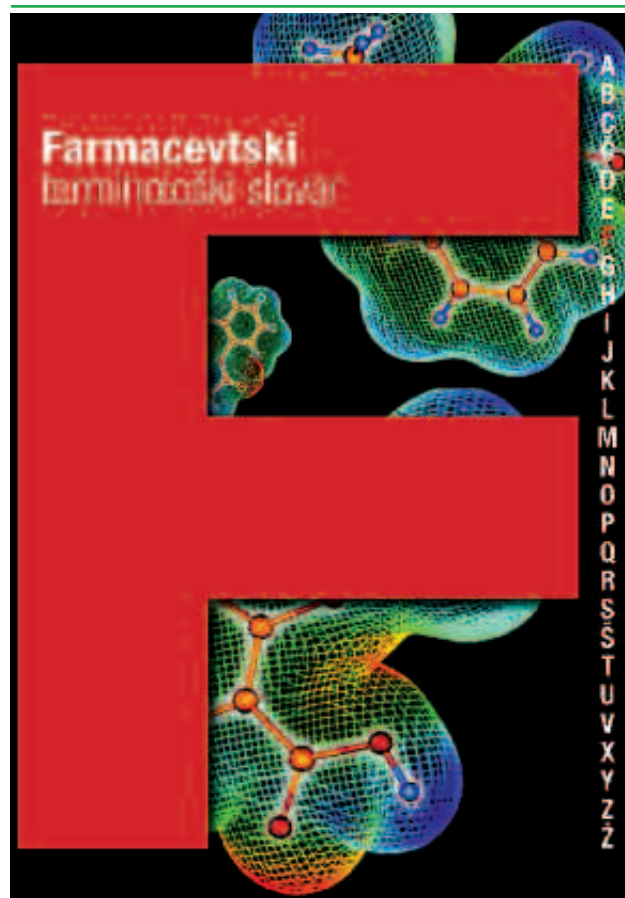
dodatka k Evropski farmakopeji, imenovana pri Ministrstvu za zdravje RS. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke RS je v petnajstih letih izdajanja FS uveljavljala farmacevtsko zakonodajo in predpise. Istočasno se je razvijala in oblikovala tudi slovenska farmacevtska terminologija in postajala obvezna za uporabo ne le v farmacevtski stroki, ampak tudi v vseh sorodnih strokah, ki se soočajo s problematiko zdravil.

Vsakoletno izdajo FS je spremljal predstavitveni simpozij, obogaten s posebno publikacijo prispevkov, ki je poleg aktualnih novih monografij v Ph.Eur. obravnaval tudi spremljevalno aktualno problematiko v stroki. To je bila obenem priložnost za izmenjavo mnenj o številnih vsebinskih, interpretacijskih in jezikovnih problemih in rešitvah farmakopejskih besedil, s katerimi so se člani Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji soočali pri svojem delu.

Posebna pozornost farmacevtskih tehnologov pri tem delu je veljala oblikovanju ustreznih, v stroki enotnih izrazov za farmacevtske oblike. K njihovem uspešnemu razvoju so v veliki meri prispevali Standardni izrazi za farmacevtske oblike, načine aplikacije in vsebnike, ki jih zbira posebna izvedenska skupina na sedežu Ph. Eur. pri Evropski direktoriji za kakovost zdravil (EDQM, *European Directorate for the Quality of Medicines*). Standardni izrazi skušajo slediti hitremu znanstvenotehnološkemu razvoju in so velikokrat sprejeti že pred vključitvijo nove monografije za sodobno farmacevtsko obliko v Ph. Eur. Ker je uporaba standardnih izrazov obvezna v vlogah za pridobitev in vzdrževanje dovoljenj za promet z zdravilom, v navodilih za uporabo in na ovojnicah, se je Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Ph. Eur. odločila, da jih za enostavno in hitro dostopnost za uporabnike kot posebno poglavje vključi v vsakoletno izdajo FS.

Nabor strokovnih izrazov v FS se je ob prevajanju vedno novih zahtevnih besedil in izrazov Ph. Eur. zbiral, dopolnjeval in začel graditi osnovo in pobudo za skupen projekt slovenskih farmacevtskih in slovaropisnih strokovnjakov za pripravo prvega farmacevtskega terminološkega slovarja na Slovenskem (slika 2).

Ob izidu *Farmacevtskega terminološkega slovarja* (3) je urednica slovaropiska v uvodnih besedah zapisala: »Terminološki slovar je ob strokovnem šolstvu atribut razvite stroke in seveda odraz njene skrbi za nacionalni jezik. Če namreč v času globalizacije in prevlade angleščine, ki izpodriva nacionalne jezike, ne bomo poskrbeli za ustrezno slovensko strokovno izrazje, našega jezika ne bomo mogli uporabljati v vseh sporazumevalnih položajih. Evropska unija, v katero smo vključeni, je naklonjena različnosti kultur



Slika 2: Slovenski farmacevtski terminološki slovar.  
Figure 2: Pharmaceutical Terminological Dictionary

in jezikov. Od nas samih je odvisno, kaj in koliko bomo storili za oblikovanje in ohranjanje slovenskega jezika tudi na zahtevnih strokovnih področjih, kot je farmacija. Urejeno slovensko farmacevtsko izrazje bo prispevalo k razvoju farmacije kot znanosti in slovenščine kot jezika, v katerem je mogoče ubesediti tudi zahtevne znanstvene vsebine.« Nadalje je ugotovila, »da je *Farmacevtski terminološki slovar* plod zelo zavzetega in uspešnega dela slovenskih farmacevtov na področju slovenskega farmacevtskega izrazja in sodelovanja z Inštitutom za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU, zlasti z njegovo Sekcijo za terminološke slovarje« in da so »farmacevti v zadnjih letih s prispevki o farmacevtskem izrazju sodelovali na vseh posvetovanjih o strokovnem jeziku, ki jih je organiziral Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU.« Vsakič so bili ti prispevki tudi objavljeni v posebnih publikacijah Znanstvenoraziskovalnega centra SAZU (4,5,6,7). Kronološki pregled razvoja in uveljavljanja slovenske farmacevtske terminologije predstavlja preglednica 1.



**Preglednica 1:** Kronološki pregled razvoja in uveljavljanja slovenske farmacevtske terminologije.

**Table 1:** Chronological review of development and enforcement of Slovenian pharmaceutical terminology.

Leto	Dosežek
1994	Ustanovitev Komisije za slovensko farmacevtsko tehnološko terminologijo v okviru Tehnološke sekcije pri SFD
1996	Izid publikacije Standardni farmacevtsko tehnološki izrazi pri SFD
1997	Ustanovitev Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji pri MZ RS
1998–2014	Vsakoletna izdaja FS s predstavitvenim simpozijem in zbornikom pri JAZMP
2011	Izid Farmacevtskega terminološkega slovarja pri ZRC SAZU

Pri nastajanju in razvoju slovenske farmacevtske terminologije, še zlasti farmacevtsko-tehnološke terminologije, je bila med ustvarjalci tega za farmacevtsko stroko tako pomembnega področja zelo aktivna tudi Saša Baumgartner. Že kot asistentka je sodelovala pri izdaji Priročnika za študente o farmacevtskih oblikah (8). Kot docentka in kasneje profesorica je bila vrsto let članica Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Ph. Eur., ki se je intenzivno in ustvarjalno ukvarjala z zahtevno strokovno problematiko na vseh ravneh farmacije ter ozaveščala poslovno in širšo javnost o pomenu zagotavljanja kakovosti in varnosti zdravil. Svoje znanje in bogate izkušnje je Saša Baumgartner v avtorski skupini uspešno uporabila pri snovanju in realizaciji za slovensko farmacevtsko stroko pomembnega projekta Farmacevtski terminološki slovar.

## 2 POMEMBNOST SLOVENSKE FARMACEVTSKE TERMINOLOGIJE

Kot smo že omenili, je pomemben delež k uveljavljanju slovenske farmacevtsko tehnološke terminologije prispevala tudi Saša Baumgartner. In to ne samo s svojim aktivnim delom v Komisiji za pripravo nacionalnega dodatka k Ph. Eur. in pri Farmacevtskem terminološkem slovarju, ampak je znanje in predvsem kulturo jezika dosledno prenašala tudi študentom na svojih predavanjih. Farmacija je namreč ena od strok, kjer se strokovnjaki kljub globalizaciji dosledno trudimo razvijati, poenotiti ter uporabljati slovenske strokovne izraze ter na ta način ohranjati in razvijati slovenščino tudi kot strokovni jezik.

Pomen slovenske strokovne terminologije bomo v nadaljevanju poskušali ponazoriti z dvema primeroma, in sicer s farmacevtskimi oblikami s prirejenim sproščanjem in monografijo S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi.

### 2.1. FARMACEVTSKE OBLIKE S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

Prirejeno sproščanje je eno od raziskovalnih področij, s katerim se je aktivno ukvarjala prof. Baumgartnerjeva. Razlago, kaj je prirejeno sproščanje, verjetno pozna večina farmacevtov. Pa vendar se lahko vprašamo, ali v svoji vsakodnevni komunikaciji uporabljamo dogovorjene izraze? Osnovne definicije prirejenega sproščanja so podane v FS 3.0, v splošnem poglavju V, pod naslovom Terminološki slovarček (9): »Farmacevtske oblike (FO) s prirejenim sproščanjem so tiste FO, pri katerih se hitrost ali mesto sproščanja zdravilne učinkovine razlikujeta od hitrosti ali mesta sproščanja pri FO z neprirejenim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti. Prirejeno sproščanje omogoča posebna sestava ali posebna FO ali poseben postopek izdelave.« Bistvo definicije je torej bodisi sprememba kinetike bodisi mesta sproščanja učinkovine. Primerjamo pa vedno FO za enak način aplikacije. Sinonim za prirejeno sproščanje je nadzorovano sproščanje, v praksi pa pogosto zasledimo tudi izraz kontrolirano sproščanje. V angleščini najpogosteje uporabljajo izraza *modified release* in *controlled release*. Nasprotje prirejenemu sproščanju je neprirejeno sproščanje. Sinonima za neprirejeno sproščanje sta konvencionalno sproščanje (*conventional release*) in takojšnje sproščanje (*immediate release*). Sem sodijo vse tiste FO, kjer sproščanje zdravilne učinkovine ni prirejeno niti s posebno sestavo niti s posebno farmacevtsko obliko niti s posebnim postopkom izdelave. V primeru trdnih farmacevtskih oblik je profil sproščanja odvisen predvsem od intrinzičnih lastnosti zdravilne učinkovine. Definicija je torej nikalna, pove, da so to vse tiste FO, kjer sproščanja ne prirejamo. Prirejeno sproščanje je krovni izraz, ki vključuje:

- FO s podaljšanim sproščanjem (*prolonged release dosage forms, extended release dosage forms, sustained release dosage forms*) – zanje je značilno, da počasneje sproščajo zdravilno učinkovino v primerjavi s farmacevtskimi oblikami, ki jih apliciramo po isti poti.

- FO z zakasnelim sproščanjem (*delayed release dosage forms*) – le-te imajo časovno zamaknjeno sproščanje zdravilne učinkovine. Nekdaj se je zanje uporabljal tudi izraz zadržano sproščanje. Najpomembnejša oblika tovrstnega prirejenega sproščanja so gastrorezistentne FO.
- FO s pulzirajočim sproščanjem (*pulsatile release dosage forms*) – za katere je značilno prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine v časovnih presledkih.

Prirejeno sproščanje predstavlja dodano vrednost pri razvoju zdravil zaradi vse večjega števila kroničnih bolezni, ki navadno zahtevajo dolgotrajno zdravljenje. FO s prirejenim sproščanjem zagotavljajo sproščanje učinkovine na točno določenem mestu in/ali časovno in količinsko nadzorovano dostavo zdravilne učinkovine. Prednosti FO s prirejenim sproščanjem so številne in vključujejo:

- hiter začetek delovanja z vzdrževanjem terapevtske koncentracije v plazmi,
- zmanjšano pogostost odmerjanja in posledično povečano complianco,
- povečano učinkovitost zaradi zadrževanja FO na mestu delovanja,
- manjše nihanje plazemskih koncentracij učinkovine in posledično manj neželenih učinkov,
- napovedljivo in ponovljivo kinetiko sproščanja učinkovine skozi določen čas itd.

Pri načrtovanju FO s prirejenim sproščanjem uporabljamo različne fizikalne in kemijske pristope, ki zahtevajo integralno znanje in vključujejo poznavanje lastnosti učinkovine, mehanizmov prirejenega sproščanja in lastnosti materialov, ki omogočajo nadzorovanje sproščanja. Večina sistemov temelji na polimerih in so na tržišču prisotni v obliki ogrodnih, rezervoarnih ali osmotsko nadzorovanih sistemov. Sproščanje lahko prirejamo tudi z večplastnimi sistemi, sistemi različnih geometrijskih oblik, ki se v želodcu razprejo, s superporoznimi biorazgradljivimi hidrogeli, mukoadhezivnimi in plavajočimi sistemi. Razvoj se začne s prepoznavanjem kliničnih vzrokov, definiranjem ciljanega profila sproščanja in izvedbo predformulacijskih raziskav ter nadaljuje z izbiro, formuliranjem in testiranjem izbranega sistema (10).

## 2.2. S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANE LASTNOSTI POMOŽNIH SNOVI

V 1. dopolnilo Ph. Eur. 6 so uvedli tudi splošno monografijo z naslovom: S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (*Functionality related characteristics of excipients – FRC*). Ko smo takrat v še delujoči Komisiji za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji pregledovali

novosti v Supplementih Ph.Eur., smo se dokaj hitro odločili, da bomo zaradi pomembnosti vsebine prevedli celotno splošno besedilo FRC v slovenski jezik. Pri tem smo naleteli na številna vprašanja in dileme, ki smo jih reševali kar se da pragmatično. Na prvo težavo smo trčili že ob samem prevodu – kako ustrezno slovensko prevesti angleški izraz *Functionality- related characteristics of excipients*? Odločili smo se za izraz s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi, ki je sprva zvenel malce tuje in nenavadno, vendar smo ga v slabih 10 letih že osvojili. Pri prevodu in kasnejši uporabnosti te monografije je aktivno sodelovala tudi Saša Baumgartner (11).

S funkcionalnostjo povezane lastnosti so tiste fizikalne ali kemijske lastnosti pomožnih snovi, ki lahko bistveno vplivajo na proces izdelave zdravila ali na njegove končne lastnosti. Pomožne snovi namreč uporabljamo pri oblikovanju zdravil, da bi jim zagotovili funkcionalnost. Funkcionalnost pomožne snovi lahko zato ovrednotimo le v povezavi z določeno FO in s postopkom izdelave, pogosto z uporabo številnih že uveljavljenih analiznih metod.

V FS 2.3. smo uvedli nova izraza fizikalni in kemijski kakovostni razred. Pomožne snovi so namreč na voljo v različnih kakovostih glede na fizikalne ali kemične lastnosti. Najpomembnejše fizikalne lastnosti, ki vplivajo na lastnosti trdnin iz delcev, so: porazdelitev velikosti delcev, specifična površina, pretočnost prahov, polimorfizem in psevdopolimorfizem, kristaliničnost, močljivost, sorpcija vode, nasipna gostota itd. Med kemične lastnosti pa sodijo kemična sestava, stopnja substitucije, molekulska masa, porazdelitev molekulskih mas, vrsta substituentov v polimernih verigah itd. Variabilnost v fizikalnih in/ali kemičnih lastnostih pomožnih snovi ima lahko vpliv na njihovo funkcionalnost, zato je pomembna naloga proizvajalcev zdravil, da med razvojem novega zdravila določijo sprejemljive meje za posamezno fizikalno ali kemično lastnost (11, 12). Poleg splošne monografije so se razdelki FRC uvedli tudi v monografije posameznih pomožnih snovi, kjer je navedena uporaba pomožne snovi, za katero je ta lastnost bistvena.

Nekatere s funkcionalnostjo povezane lastnosti hipromeloze so proučevali v doktorskem delu, kar tej monografiji dodaja znanstveni pomen (13). Rezultati raziskovalnega dela namreč dokazujejo, da so viskoznost, velikost delcev in stopnja substitucije pomembne FRC lastnosti hipromeloze kot tvorilca hidrofilnih ogrodnih tablet. Ustrezno vrednotenje je zato potrebno tako pri proizvajalcu hipromeloze kot tudi pri proizvajalcih zdravil. Dodatno pozornost je treba posvečati tudi široko postavljenim specifikacijskim mejam za viskoznost in stopnjo substitucije, ki sta lahko eden od vzrokov za variabilnost sproščanja iz različnih serij izdelkov (13).

## 3 ZAKLJUČEK

Slovenska farmacevtska terminologija je ob visokem šolstvu atribut razvite stroke in odraz njene skrbi za nacionalni jezik. Slovensko farmacevtsko izrazje prispeva k razvoju farmacije kot znanosti in slovenščine kot jezika, v katerem je mogoče ubesediti tudi zahtevne znanstvene vsebine. Farmacevti, ki se zavedamo pomena slovenskega jezika kot temeljne nacionalne, družbene in tudi osebne vrednote, že več kot dve desetletji intenzivno sooblikujemo slovensko farmacevtsko strokovno izrazje.

## 4 LITERATURA

1. *Standardni farmacevtsko-tehnološki izrazi. Slovensko farmacevtsko društvo*; 1996.
2. *Standard Terms, Special Issue. Pharmedeuropa. The European Pharmacopoeia Forum, October 1996.*
3. *Farmacevtski terminološki slovar. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, Založba ZRC*; 2011.
4. *Slovensko naravoslovno-tehnično izrazje, Zbornik referatov, ZRC SAZU*; 1998.
5. *Terminologija v času globalizacije/ Terminology at the Time of Globalization, Zbornik prispevkov. ZRC SAZU*; 2004.
6. *Terminologija in sodobna terminografija, Znanstvena monografija. ZRC SAZU*; 2009.
7. *Nacionalni jeziki v visokem šolstvu/ National Languages in Higher Education, Zbornik prispevkov z mednarodne konference Jezikovna različnost in nacionalni jeziki v visokem šolstvu/Language Diversity and National Languages in Higher Education. ZRC SAZU*; 2010.
8. *Farmacevtske oblike, Priročnik za študente Fakultete za farmacijo. Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil*; 1999.
9. *Formularium Slovenicum FS 3.0 – tretja izdaja 2011. JAZMP*
10. *Qiu Y,Zhou D. Understanding Design and development of modified release solid Oral Dosage forms. J Val Technol 2011; 23-32*
11. *Formularium Slovenicum FS 2.3 – tretje dopolnilo k 2. izdaji 2008. JAZMP.*
12. *Baumgartner S. Pomožne snovi in njihove s funkcionalnostjo povezane lastnosti. In: Strokovno posvetovanje ob predstavitvi tretjega dopolnila k drugi izdaji FS (FS 2.3). JAZMP; 2008: 13-19.*
13. *Devjak S. Proučevanje nekaterih s funkcionalnostjo povezanih lastnosti hipromeloze kot tvorilca ogradnih tablet. Doktorska naloga. Univerza v Ljubljani Fakulteta za farmacijo*; 2012.



# MAJHNE SKRIVNOSTI SODOBNEGA CELJENJA RAN

## TINY SECRETS OF MODERN WOUND HEALING

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Romana Rošic Danko, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

email: romana.rosicdanko@ukc-mb.si

## 1 UVOD

Rane so neizogibni del našega življenja. Navadno nastanejo kot posledica nenamernih, včasih tudi nezavednih, poškodb, nesreč ali obolenj. Najširša definicija, ki obsega tako površinske odrgnine, razpoke in vreznine kakor tudi globoke kožne razjede, opredeljuje rane kot prekinitve kontinuitete ene ali več plasti kože in/ali globljih tkiv (1). Ker je poškodba kože lahko vzrok za oslabitev ali izpad njenih fizioloških funkcij, kar je za organizem lahko ogrožajoče, tem spremembam nasprotujejo endogeni procesi celjenja (2). V normalnih okoliščinah ima vsaka rana sposobnost, da se brez dodatnih posegov sama zaceli.

## POVZETEK

Celjenje ran je dinamičen in fiziološko izrazito zapleten proces. Poglobljeno razumevanje le tega utira pot razvoju možnih načinov poseganja vanj in spodbujanja lastne tkivne obnove. Gonilo sodobne oskrbe ran predstavljata dve temeljni, a hkrati preprosti spoznanji: (i) zagotavljanje optimalne vlažnosti spodbuja obnovitvene procese v rani in (ii) posnemanje zgradbe naravnega zunajceličnega ogrodja omogoča epitelijem celicam, da se začnejo premikati od roba rane proti njeni sredini, saj jim nudi mehansko oporo in podporo. Medtem ko se prvo spoznanje že zrcali v uporabi več kot 3000 različnih sodobnih oblog, pri čemer sta glavni merili izbire tip in stanje rane, je udejanjanje drugega spoznanja šele v povojih. Njegovo usodo kroji nanotehnologija, in sicer z razvojem polimernih nanovlaknen. Raziskovalni rezultati namreč dokazujejo njihov sinergistični učinek na spodbujanje naravnega procesa celjenja, zato je pričakovati, da bodo v prihodnje nanovlakna prav tista drobna skrivnost, ki bo omogočila učinkovito celjenje kroničnih ran.

## KLJUČNE BESEDE:

rane, celjenje, sodobne obloge, nanovlakna

## ABSTRACT

Wound healing is a dynamic and complicated physiological process. Its in-depth understanding reveals possible ways to interfere with and promote tissue self-regeneration. Modern wound care constitutes two fundamental yet simple insights: (i) ensuring moist wound environment that encourages renewal activities and (ii) imitating the structure of natural extracellular matrix, the latter ensuring the mechanical support that enables moving of the epithelial cells across the wound. Meanwhile the first recognition reflects in the use of more than 3000 different modern wound dressings, wherein the basic selection criteria are type and condition of the wound, the implementation of the other bit is yet at infancy. Its providence is being shaped by nanotechnology with the development of polymer nanofibers. Research results prove their synergistic effect on stimulating the natural healing process, therefore it is expected that nanofibres soon will be the tiny secret that enables the effective healing of chronic wounds.

## KEYWORDS:

wounds, healing, modern wound dressings, nanofibers



## 2 CELJENJE RAN

Fiziološko celjenje ran je izrazito zapleten proces. Sestavljen je iz sosledja prepletajočih in dopolnjujočih se faz, kjer je prva med njimi zaustavitev krvavitve, sledi zapolnitev prostora na mestu poškodbe z brazgotinskim tkivom in nazadnje epitelizacija, s katero se celjenje uspešno zaključí (3, 4). Da proces celjenja čim hitreje steče in se prizadeto tkivo čim prej obnovi, je običajno treba rane pripraviti. V praksi to pomeni slediti tako imenovanemu konceptu TIME (začetnice so okrajšave za angleške besede *tissue* – oskrba tkiva, *infection* – nadzor nad vnetjem in okužbami, *moisture* – ravnovesje vlage v rani in *epithelization* – epitelizacija), ki vključuje vse bistvene in kritične točke celjenja, s končnim ciljem zagotoviti prekrvavljeno vlažno dno rane brez odmrlega tkiva in infekcij (5, 6). Le takšno izhodišče namreč omogoča učinkovit naraven proces celjenja. Časovni okvir, v katerem se normalna rana zaceli, je odvisen od obsega in globine poškodbe vrhnjice in usnjice, prisotnosti spodbujajočih in zavirajočih dejavnikov v rani ter nenazadnje zdravstvenega stanja poškodovanca. Normalen proces celjenja ran traja od štiri do šest tednov (5, 7).

Vse pogostejši, predvsem pri starejši populaciji razvitega sveta, pa so primeri, ko se rane ne zacelijo niti v osmih tednih. Takrat govorimo o kroničnih ranah. Vzroki za njihov nastanek so številni, mnogokrat se tudi prepletajo. Prav vsi zmotijo naraven proces celjenja v eni ali več fazah (8, 9). Največkrat se celjenje ustavi v vnetni fazi, v kateri ne-normalno povečane koncentracije proteaz in citokinov razgrajujejo rastne dejavnike in njihove receptorje, zavirajo angiogenezo ter uničujejo novonastalo granulacijsko tkivo, ob robovih ran se lahko pojavi celo okvara keratinocitov (2, 7, 10). Ključna težava, ki ovira napredovanje celjenja, je tako neravnovesje procesov izgradnje in razgradnje tkiva, pri čemer zlasti izstopa nezadostno ali celo onemogočeno nastajanje funkcionalnega naravnega zunajceličnega ogrodja (ECM, *extracellular matrix*) (11, 12). Prav ECM pa je v procesu celjenja bistven. Preko interakcij med fibrinskimi, kolagenskimi in elastinskimi vlakni ter epiteljskimi celicami namreč spodbuja in usmerja celično migracijo z roba rane proti sredini, s tem pa nudi potrebno mehansko podporo in oporo celicam, ki omogoči zapiranje rane (2, 13). Na podlagi tako podrobnega razumevanja procesa celjenja lahko pričakujemo, da – v kolikor bi bili s terapevtskimi pristopi sposobni preprečiti ali popraviti destruktivne procese v kronični rani ter posledično omogočiti nastanek

funkcionalnega ECM – bi s tem stimulirali lastno tkivno obnovo.

Pomembno spoznanje, do katerega so pripeljale obsežne raziskave na področju zdravljenja ran, je, da se rane bistveno bolje celijo v vlažnem okolju. Ne samo teorija, tudi klinična praksa je pokazala, da je zagotavljanje vlažnega mikrookolja daleč najučinkovitejši pristop k celjenju, saj spodbudi vse procese obnove v rani, poveča celično in encimsko aktivnost, izboljša kakovost nastalega tkiva ter zmanjša bolečino in brazgotinjenje (14). To pomeni, da so spodbujeni procesi migracije epiteljskih celic in levkocitov, angiogeneze in tvorbe novega povezovalnega tkiva ter kopičenja encimov (15, 16). Zaradi tega je danes tradicionalno oskrbo ran, ki je vključevala uporabo klasične bombažne gaze, fiziološke raztopine ter povoja, že v celoti zamenjala uporaba sodobnih oblog za rane, ki preprečujejo izsušitev rane, vzdržujejo optimalno mikrookolje v rani, hkrati pa tudi nadomeščajo manjkajoče tkivo, omogočijo izmenjavo plinov in primerno temperaturo, ščitijo rano pred okužbami, jih lahko enostavno odstranimo ter se ne vraščajo v na novo nastalo tkivo (2, 14, 17, 18). Čeprav se bo v takšnem mikrookolju vsaka rana, ne glede na njen tip in vzrok nastanka, začela celiti in se bo bolje celila, zagotavljanje tovrstnih pogojev še zdaleč ni tako enostavno, kot se zdi. Vsaka rana tako potrebuje individualno obravnavo, pri čemer pa predstavlja izbira obloge, ki lahko znatno vpliva na hitrost celjenja kakor tudi na funkcijo obnovljene kože in videz nastale brazgotine, velik strokovni izziv.

Na podlagi zgoraj opisanih dejavnikov, ki bistveno prispevajo k celjenju ran, lahko zaključimo, da bi uporaba obloge, ki bi bila sposobna sočasno zagotavljati vlažno okolje v rani kot nuditi mehansko oporo celicam s posnemanjem ECM, lahko spodbudila proces tkivne obnove, s tem pa naravno zacelitev rane, ki se poprej sama ni bila sposobna zaceliti. Razvoj takšnih oblog danes temelji na nanotehno- loških pristopih, pri čemer so zlasti aktualne raziskave nanovlaken (19, 20).

## 3 OSKRBA RAN V KLINIČNI PRAKSI DANES

Na tržišču je trenutno na voljo več kot 3000 oblog. Izdelane so iz različnih materialov z različnimi dodatki, vse pa zagotavljajo vlažno celjenje ran. V literaturi običajno zasledimo njihovo razdelitev na poliuretanske obloge, hidrokapilarne obloge, hidrogele, alginate, nelepljive kontaktne mrežice

Preglednica 1: Klasifikacija sodobnih oblog za rane skupaj z njihovimi bistvenimi lastnostmi ter merili, za katero vrsto ran jih običajno uporabljamo.

Table 1: Classification of modern wound dressings, their major characteristics and types of wounds for which they are usually used.

VRSTA OBLOG	BISTVENE LASTNOSTI OBLOG	VRSTA RANE
<b>POLIURETANSKE OBLOGE</b> (filmi, pene in membrane iz poliuretana)	<input type="checkbox"/> tanke, mehke in prozorne <input type="checkbox"/> visoko vpojne <input type="checkbox"/> prepustne za pline, neprepustne za bakterije in vodo <input type="checkbox"/> lepljive ali nelepljive <input type="checkbox"/> kot primarne ali sekundarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>vlažna oskrba površinskih in pooperativnih ran</li> <li>rane brez ali z šibkim izločanjem</li> <li>zaščita ogrožene kože</li> </ul>
<b>HIDROKOLOIDI</b> (obloge, paste in posipi iz makromolekul, ki tvorijo nitast matriks)	<input type="checkbox"/> vpojni <input type="checkbox"/> kot primarne ali sekundarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>rane s šibkim in zmernim izločanjem v vseh fazah celjenja</li> <li>zaščita ogrožene kože</li> <li>kronične rane z večjo količino izločka</li> <li>kontaminirane rane</li> </ul>
<b>HIDROKAPILARNE OBLOGE</b> (vsebujejo zmca sposobna visokega vpivanja, a ohranjanja oblike)	<input type="checkbox"/> polprepustne <input type="checkbox"/> zelo visoko vpojne, pri čemer pa ne pride do razširjanja preko robov rane <input type="checkbox"/> preprečevanje maceracije	<ul style="list-style-type: none"> <li>akutne in kronične rane s šibkim do močnim izločanjem v vseh fazah celjenja</li> </ul>
<b>HIDROGELI</b> (iz polimernih tvorilcev in z izredno visoko vsebnostjo vode)	<input type="checkbox"/> vzdrževanje optimalne vlažnosti <input type="checkbox"/> prekritje živčnih končičev in znižanje temperature mikrookolja → umirjanje površine rane → zmanjšanje občutka bolečine in povzročitev efekta olajšanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>suhe rane</li> <li>hidriranje, mehčanje in odstranjevanje odmrla tkiva, oblog iz fibrina</li> <li>pospeševanje granulacije pri vseh tipih kroničnih ran</li> </ul>
<b>ALGINATI</b> (na rani pride do izmenjave Na ionov izločka rane in Ca ionov alginata, zaradi česar netopen alginat tvori gel)	<input type="checkbox"/> mehki in prilagodljivi <input type="checkbox"/> visoko vpojni <input type="checkbox"/> omogočanje čiščenja rane <input type="checkbox"/> primarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>večje površinske rane</li> <li>kronične rane z zmernim do močnim izločanjem</li> <li>okužene rane</li> <li>rane s kapilarno krvavitvijo</li> </ul>
<b>NELEPLJIVE KONTAKTNE MREŽICE</b> (poliamidne mrežice, mrežice z nevtralnimi mazili)	<input type="checkbox"/> porozna struktura iz tkanih materialov <input type="checkbox"/> dobro prilegajoče <input type="checkbox"/> popolnoma prepustne <input type="checkbox"/> z rano se ne sprimejo <input type="checkbox"/> primarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaščita dna rane in granulacijskega tkiva</li> </ul>
<b>OBLOGE Z DODATKI</b> (dodatek protimikrobnih učinkovin, analgetikov, rastnih dejavnikov idr.)	<input type="checkbox"/> odvisne od dodatkov	<ul style="list-style-type: none"> <li>različni tipi kontaminiranih ran, ki zahtevajo posebno obravnavo</li> </ul>

in obloge z dodatki (7, 17). Preglednica 1 prikazuje te razrede sodobnih oblog, sočasno z njihovimi lastnostmi ter merili, kdaj izbrati in uporabiti določeno izmed njih.

Za celjenje je ugodno, da je rana ravno prav vlažna, torej niti suha niti preveč mokra. Vlažnost ne pomeni zastajanja tekočine v rani, saj bi to lahko privedlo do maceracije tkiva. Tako mora v primerih, ko rana izloča preveč, obloga zagotavljati zadostno vpivanje tekočine, ki jo rana izloča. Nasprotno pa je ob majhni količini izločka potrebna oskrba v smislu zadrževanja vlažnosti na rani brez dodatnega vpivanja, ki bi rano izsušilo (14).

### 3.1 SODOBNE OBLOGE ZA CELJENJE RAN

Sodobne obloge so sestavljene iz pestrega nabora polimerov z izraženimi hidrofiličnimi lastnostmi, od katerih je odvisno tako delovanje obloge na rani kakor tudi tehnologija priprave. Večja je afiniteta materiala do vezave vode oziroma izločka rane, večja je vpojnost takšne suhe obloge po aplikaciji. Po drugi strani pa lahko že med izdelavo obloge izzovemo hidratacijo polimera ter s tem pripravimo

oblogo za zasušene rane. Med obstoječimi oblogami največ vode v svoji strukturi, celo več kot 80 %, vsebujejo hidrogeli, kjer je voda na kemijski ali fizikalni način vezana s pomočjo makromolekul kot tvorilcev gela. Dodatna prednost hidrogelov je ta, da po nanosu prekrijejo živčne končiče v rani in znižajo temperaturo mikrookolja, s tem pa umirjajo površino rane, zmanjšajo občutek bolečine in povzročijo učinek olajšanja (2, 14, 18). Za rane z obilnim izločanjem so najprimernejše hidrokapilarne obloge. Te vsebujejo posebna zrnca, ki so zaradi svoje strukture sposobna vpijati velike količine izločka, ob tem pa ohranjati svojo obliko, zato se obloga ne širi preko robov rane (21). Drugačne z vidika materiala so alginatne obloge. Te so običajno v obliki ploščic ali trakov, pridobljenih iz rjavih morskih alg. Alginat, ki je po strukturi polimer kalcijeve soli algininske kisline, je sicer v vodi netopen, a vendarle obloga po aplikaciji tvori viskozen gel, ki se oblikuje po dnu rane in jo zapre, vanj pa se ujamejo tudi bakterije in odmrla celice. Proces geliranja namreč omogoči izmenjava kalcijevih ionov polimera z natrijevimi, s katerimi je bogat izloček rane. Del obloge se zato pretvori v topno obliko (natrijev



alginat), preostale kalcijeve soli pa so odgovorne za strukturno integriteto materiala (14).

Izbira obloge je odvisna predvsem od lastnosti in stanja rane (preglednica 1). Slednje v praksi, namesto zdravnika, pogosto oceni kar patronažna ali medicinska sestra in sama odloči o ustrezni terapiji (22). V splošnem je sprejeta doktrina, da so v fazi odstranjevanja odmrlega tkiva iz dna rane najbolj primerne obloge na osnovi hidrogelov, v fazi granulacije poliuretanske obloge, v fazi epitelizacije pa hidrokoloide in nelepljive obloge. Velja tudi, da so za poškodovano kožo najboljše nelepljive obloge, za krvaveče rane alginati in za rane z močnim vonjem obloge z aktivnim ogljem (21). Obloge s srebrovimi ioni in medom imajo dokazan protimikrobni učinek in jih lahko uporabimo na ranah z blago okužbo; ni pa utemeljena njihova uporaba v profilaktične namene (6, 9). Zavedati se moramo, da vsako rano kolonizirajo bakterije, a to še ne pomeni, da je vsaka rana tudi okužena. Uporaba oblog z antiseptičnimi učinkovinami je zato upravičena le pri klinično vidnih znakih okužbe. Najnoveše obloge kot dodatek vključujejo rastne dejavnike, ki po aplikaciji spodbujajo tkivno obnovo. Na tržišču, pa še to le ameriškem, je trenutno odobreno zgolj zdravilo s trombocitnim rastnim dejavnikom v karboksimetilceluloznem gelu za podporno zdravljenje diabetičnih razjed (Regranex®) (23). V študijah so sicer raziskovali tudi uporabo epidermalnega ravnega dejavnika, a so rezultati pokazali statistično neznačilen vpliv na epitelizacijo v primerjavi s placebom (24). Kljub začetnim velikim pričakovanjem se je uporaba posameznih rekombinantnih rastnih dejavnikov izkazala za manj učinkovito, dodatno pa so v raziskavah dokazali tudi potencialno nevarnost za nastanek raka na mestu uporabe ali drugje v telesu (25). Osnovne ideje tega pristopa pa kljub temu niso opustili, ampak so jo nadgradili tako, da so namesto uporabe posameznih rastnih dejavnikov začeli proučevati uporabo zmesi različnih rastnih dejavnikov. Primer naravne zmesi rastnih dejavnikov je s trombociti bogata plazma, ki jo pridobijo s koncentriranjem in aktivacijo trombocitov iz bolnikove lastne plazme (26). V najnovejših raziskavah so slednjo že uspešno vgradili v nanovlakna in dokazali sinergistično delovanje nanofibrilarne topografije nanovlaken in vgrajenih rastnih dejavnikov na spodbujanje celične rasti *in vitro* (27).

Kljub obstoječim kliničnim smernicam ter številnim oblogam, ki so danes na tržišču, ne gre zanemariti dejstva, da resnično sistematičnih pregledov trenutno ni na voljo. Pester nabor različnih oblog, ki posegajo v različne faze celjenja, pa nujno zahteva tako temeljito razumevanje kot tudi poznavanje indikacij ter načina uporabe le teh (5, 7). Prav tako pregled strokovne literature kaže izrazito na-

sprotujoče si klinične rezultate in pomanjkanje raziskav, ki bi podale ustrezno primerjavo učinkovitosti uporabe različnih sodobnih oblog. Opredelitev idealne obloge tako ostaja nedorečena, na voljo pa zaenkrat tudi ni enega vsestransko uporabnega medicinskega pripomočka za celjenje ran. Nasprotujoče najnovejšim raziskavam je tudi dejstvo, da na strokovnih srečanjih specialisti s področja celjenja ran še vedno pogosto kot učinkovit zlati standard v praksi priporočajo čiščenje ran in to enostavno z vodo in milom z rahlo kislim pH, ki mu sledi ustrezna nega in zaščita rane s primernimi mazili.

### 3.2 DRUGI TERAPEVTSKI PRISTOPI ZA CELJENJE RAN

V praksi se vzporedno z uporabo oblog, kot podporno zdravljenje, vse bolj uveljavljajo terapije s podtlakom, hiperbaričnim kisikom, UV/VIS svetlobo in ogljikovim dioksidom ter uporaba kožnih presadkov in nadomestkov. Pri hudih kliničnih primerih kroničnih ran ponekod prihaja terapija s podtlakom pravzaprav že v rutinsko uporabo, saj z uporabo negativnega tlaka omogočimo medsebojno približanje robov rane, poleg tega pa s stimulacijo izločanja rastnih dejavnikov pospešimo nastajanje granulacijskega tkiva; oboje zmanjša vrzel za epitelizacijo. Dodatno se izboljša tudi prekrvavitev in vzdržuje optimalna vlažnost v rani. Glavna omejitev tega pristopa je, da mora biti bolnik ves čas zdravljenja priključen na črpalko, ki ustvarja podtlak. V zadnjem času to pomanjkljivost odpravljajo majhne prenosne črpalke, ki jih bolnik lahko nosi v žepu in so primerne za domačo uporabo (28). V primeru zdravljenja s hiperbaričnim kisikom bolnik več dni zapored od 1 do 2 uri na dan obiskuje komoro, kjer skozi masko vdihuje nadtlak kisika, kar zaradi povečane koncentracije kisika v krvi privede do aktivacije matičnih celic v rani (29). Pri uporabi ogljikovega dioksida v terapiji, slednjega nanese na rano trans- ali subkutano. To povzroči lokalno povečanje koncentracije ogljikovega dioksida v intersticiju rane, kar vodi v vazodilatacijo žilja ter posledično fiziološko povečanje pretoka krvi in izboljšanje preskrbe tkiv s kisikom in hranili s sočasno povečanim odplavljanjem metabolnih produktov iz rane (30).

Zaključimo lahko, da na proces celjenja bistveno vpliva ustrezna strokovna oskrba rane in, nenazadnje, tudi aktivno sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja. Skrb za uspešno epitelizacijo tako predstavlja klinični izziv za zdravnika in celoten zdravstveni tim, ki sodeluje pri oskrbi bolnika; ključ do uspešne obravnave in končne zacelitve pa je razumevanje procesov celjenja in prepoznavanje ter preprečevanje vzrokov, ki zacelitev rane zavirajo.

# 4 NANOVLAKNA – TEMELJ INOVATIVNIH OBLOG

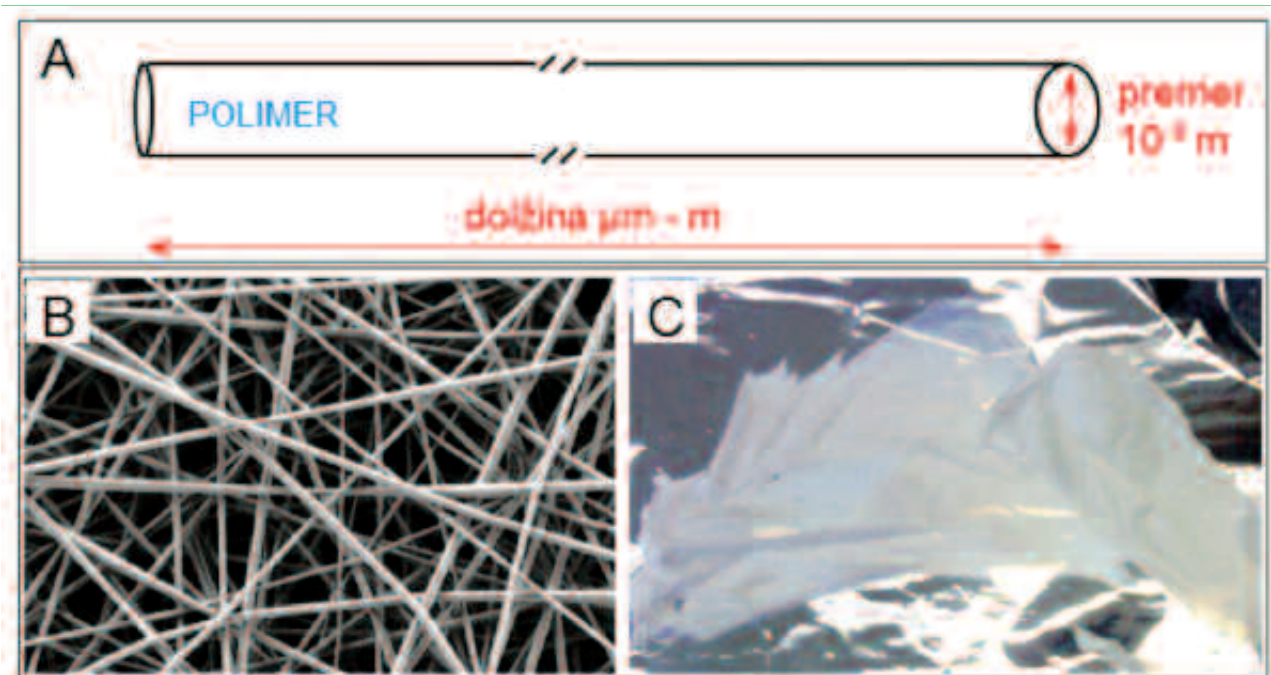
Nanovlakna so drobna trdna vlakna, izdelana iz različnih polimerov, ki združujejo nanometrski svet in svet večjih razsežnosti (31). Medtem ko je njihov premer nanometrski velikosti, je dolžina nanovlaken teoretično neomejena. Zato mrežo nanovlaken vidimo s prostim očesom, in sicer kot rahlo obarvano opno, ne ločimo pa njenih posameznih strukturnih elementov (slika 1). Za nanovlakna je značilna izredno velika površina na enoto mase, velika poroznost z majhno velikostjo interfibrilarnih por, odlikujeta pa jih tudi večja prožnost in mehanska trdnost v primerjavi s katero koli obliko enakega materiala večjih dimenzij. Še več, bistvena lastnost nanovlaken in njihova izrazita prednost v primerjavi s klasičnimi oblogami je njihova edinstvena sposobnost posnemanja osnovnih gradnikov naravnega ECM, tako po obliki in velikosti kakor tudi mehanskih lastnostih, in to na do sedaj poznan najbolj naraven način (19, 31, 32).

Nanovlakna izkazujejo na področju sodobnega celjenja ran izreden potencial, kar nedvomno potrjujejo naslednja dejstva. Kot prvo in že omenjeno, nanovlakna na nanometrski

skali posnemajo osnovne strukturne elemente naravnega ECM, zaradi česar zagotavljajo biomimetično okolje. Celice nanovlakna prepoznajo kot lasten ECM, se nanje pritrldijo, začnejo rasti čez rano in jo tako zapirajo, s tem pa se hkrati spodbudi tudi naravni proces celjenja ter posledično premik iz vnetne v kasnejše faze celjenja (20).

Če nanovlakna primerjamo z zgradbo tkiv na mikro- in makroskali, ugotovimo, da je večina človeških tkiv in organov hierarhično organiziranih vlaknastih struktur, ki jih nanovlakna na mikrometrski ravni posnemajo, saj tvorijo tridimenzionalno strukturo z želenimi površinskimi lastnostmi, na makrometrski ravni pa zagotavljajo ustrezno mehansko trdnost ter fiziološko sprejemljivost (33, 34). Kot tretje velja poudariti, da so nanovlakna, izdelana iz hidrofilnih materialov, sposobna zagotavljati optimalno vlažno okolje v rani. Nanovlakna spodbujajo naravni proces celjenja po dveh ločenih, a sinergističnih mehanizmi. Hkrati pa takšne obloge omogočajo še drenažo izcedka iz rane, prepuščajo pline in ščitijo pred okužbami (20, 31, 35, 36).

Nanovlakna izdelamo iz različnih polimerov, tako naravnega kot sinteznega izvora. Med prvimi najpogosteje uporabljamo hitosan, alginat, kolagen, želatino, hialuronsko kislino in svilo, med sintezniimi pa polivinilalkohol, polietilenoksid in biološko razgradljive alifatske poliestre, kot so polimlečna kislina, kopolimer mlečne in glikolne kisline ter polikapro-



Slika 1: Shema nanovlaken (A), slika nanovlaken pod elektronskim mikroskopom (B) in slika nanovlaken, kot jih vidimo s prostim očesom (C).  
Figure 1: Scheme of nanofibers (A), their pictures obtained with electronic microscope (B) and as seen by eye (C).

lakton (33, 37). Če želimo uporabiti nanovlakna kot oblogo za rane, moramo seveda biti pozorni, da izberemo polimer z izraženimi hidrofiliimi lastnostmi, saj nam bo le ta po aplikaciji omogočal vlažno mikrookolje.

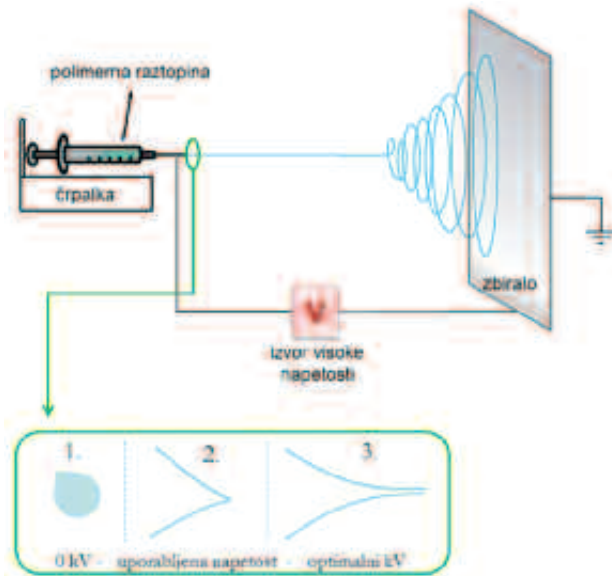
Najbolj učinkovita, vsestransko uporabna in ekonomična metoda za izdelavo nanovlaken je elektrostatsko sukanje (*electrospinning*), ki temelji na pripravi farmacevtske oblike iz polimerne raztopine (ali taline) ob uporabi visoke električne napetosti kot gonilne sile, ki omogoči pretvorbo raztopine v trdna suha vlakna (38, 39, 40) (slika 2). Če sta prepletenost polimernih verig in čvrstost teh prepletov v raztopini ustrezna, da zdržita delovanje sil v procesu elektrostatskega sukanja, hkrati pa sta primerni tudi prevodnost in površinska napetost polimerne raztopine, omejitev pri pripravi nanovlaken s to metodo ni (41, 42). Slednje, žal, velja le v teoriji. Rezultati raziskav kažejo, da se kljub variranju ključnih procesnih parametrov, vključno s koncentracijo polimerne raztopine, topilom, prevodnostjo, električno napetostjo in relativno vlažnostjo, iz določenih polimerov nanovlaken ne da izdelati (43).

Poleg izbire polimera so pri oblikovanju nanovlaken za uporabo v biomedicini pomembni parametri tudi njihov premer, usmerjenost in velikost por med njimi; te lahko nadzorujemo s spreminjanjem procesnih parametrov elektrostatskega sukanja. *In vitro* testiranja so pokazala odvisnost celičnega odgovora od premera nanovlaken, ki je

celo celično specifičen. Tako nanovlakna, v primerjavi s stekleno podlago, upočasnijo adhezijo keratinocitov, vendar povečajo njeno jakost, povečajo proliferacijo celic ter vplivajo na njihovo morfologijo, omejijo njihovo mobilnost in spremenijo mehanske lastnosti plazmaleme. Podobno so dokazali tudi na celični liniji fibroblastov, le da je bila v tem primeru proliferacija celic zmanjšana (44). Večina študij za optimalno celično aktivnost priporoča kombinacijo vlaken s premerom med 50 in 500 nm. Takšni rezultati so morda celo pričakovani, glede na to, da so tudi strukturni elementi ECM v območju teh velikosti (20, 44, 45). Nadalje so raziskovalci dokazali, da je učinkovito tridimenzionalno razraščanje celic omogočeno le, če so pore dovolj velike za vraščanje celic. Lahko pa z urejenimi nanovlaknimi, torej takimi, ki so orientirana le v eni smeri, usmerjamo celično migracijo in spodbudimo proliferacijo obeh celičnih linij (44).

Poleg tega, da nanovlakna že zaradi svoje strukture aktivno posegajo v proces celjenja, lahko vanje vgradimo različne zdravilne učinkovine in tako izdelamo dostavni sistem za lokalni vnos učinkovin. Raziskovalci so v nanovlakna vgradili antibiotike, antiseptike, antimikotike, nesteroidne protivnetne učinkovine in rastne dejavnike. Učinkovina je običajno vgrajena v notranjost nanovlaken, kjer je zaščitena pred vplivi okolja, njeno sproščanje pa je difuzno nadzorovano s sestavo dostavnega sistema (19, 33, 34, 37).

Glede na to, da so rezultati prav vseh raziskav, ki so proučevale in primerjale nanovlakna z že uveljavljenimi materiali za oskrbo ran, pripeljali do enakega sklepa, to je, da so nanovlakna učinkovita in napredna obloga za rane, lahko zaključimo, da predstavljajo nanovlakna inovativno oblogo z velikim potencialom za celjenje vseh vrst ran. V prihodnje lahko pričakujemo, da bomo z uporabo oblog iz nanovlaken lahko pozdravili danes najbolj trdovratne klinične primere kroničnih ran na enostaven in neinvaziven način. Medtem ko čakamo, da bodo prve obloge iz nanovlaken presegle okvire raziskav in dosegle tržišče, pa v klinični praksi uporabljamo obloge, ki so danes na voljo. Slednje so res manj sofisticirane, a zato ne neučinkovite.



Slika 2: Prikaz priprave nanovlaken iz polimerne raztopine z metodo elektrostatskega sukanja.

Figure 2: Presentation of nanofiber preparation from polymer solution by electrospinning.

## 5 SKLEP

Celjenje ran je dinamičen proces, ki zahteva individualno obravnavo, torej uporabo ustreznih oblog in terapevtskih pristopov ob pravem času glede na vrsto in klinično sliko

rane. Razvoj znanosti omogoča vse bolj poglobljeno razumevanje celjenja in razkriva možnosti za učinkovito poseganje v proces celjenja in spodbujanje lastne tkivne obnove. Gonilo razvoja sodobnih oblog sta dve temeljni in hkrati preprosti spoznanji: (i) zagotavljanje optimalne vlažnosti v rani in (ii) posnemanje zgradbe tkiva, tj. mehanske opore, ki omogoča epitelijem celicam, da se začnejo premikati od roba rane proti njeni sredini. Oboje lahko dosežemo s polimernimi nanovlakni, zato lahko pričakujemo, da bodo v prihodnje prav obloge na osnovi nanovlaken tista drobna skrivnost, ki bo naredila razliko in omogočila učinkovito celjenje tudi trdovratnih kroničnih ran.

## 6 LITERATURA

1. Slovenski medicinski slovar. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2012.
2. Rošič R, Kristl J, Baumgartner S. Hidrogelne obloge za vlažno celjenje ran s proteinsko učinkovino. *Farm Vestn* 2010; 61: 187-193.
3. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (3): 311-319.
4. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC et al. Epithelization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in Wound Care* 2014; 3 (7): 445-464.
5. Armstrong DG, Meyr AJ. Basic principles of wound management. <http://www.uptodate.com/>. Dostop: 23-2-2016.
6. Wound bed preparation in practice. Position Document. European Wound Management Association (EWMA). MEP Ltd, 2004.
7. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings – a review. *BioMed* 2015; 5 (4): 24-28.
8. Poss KD. Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals. *Nature Review Genetics* 2010; 11: 710-722.
9. Boateng JS, Matthews KH, Stevens H et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2008; 97 (8): 2892-2923.
10. Harding KG, Morris HI, Patel GK. Healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324: 160-163.
11. Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat SO et al. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym Adv Technol* 2010; 21: 77-95.
12. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89 (3): 219-229.
13. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biological features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001; 38: 77-89.
14. Cegnar M, Baumgartner S, Kristl J. Vlažna oskrba rane s sodobnimi oblogami. *Med Razgl* 2007; 46 (3): 235-247.
15. Junker J, Kamel RA, Caterson EJ et al. Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet and dry environments. *Adv Wound Care* 2013; 2 (7): 348-356.
16. Field FK, Kerstein MD. Overview of wound healing in moist environment. *Am J Surg* 1994; 167 (1A): 2S-6S.
17. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration* 200; 8 (5): 347-352.
18. Heyer K, Augustin M, Protz K et al. Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2012; 6: 1-13.
19. Rošič R. Načrtovanje, izdelava in vrednotenje biokompatibilnih nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2013.
20. Rošič R, Kocbek P, Pelipenko J et al. Nanofibers and their biomedical use. *Acta Pharm* 2013; 63: 295-304.
21. Vaneau M, Chaby G, Guillot B et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol* 2007; 143 (10): 1291-1294.
22. Dabiri G, Damstetter E, Philips T. Choosing a wound dressing based on common wound characteristics. *Adv in wound care* 2016; 5 (1): 32-41.
23. Fang RC, Galiano RD. A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics* 2008; 2 (1): 1-12.
24. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 604.
25. Epstein FH, Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *New England J Med* 1999; 341 (10): 738-746.
26. Giannini S, Cielo A, Bonanome L et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Review for Medical Pharmacological sciences* 2015; 19 (6): 927-930.
27. Bertonecelj V, Pelipenko J, Kristl J et al. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88 (1): 64-74.
28. Alikadič N, Smrke D. New treatment of chronic wounds with simplifies negative wound therapy system for single use application - case report. *Wound management* 2014; 19.
29. Wang C, Schwaizberg S, Berliner E et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Archives of surgery* 2003; 138 (3): 272-280.
30. Brandi C, Grimaldi L, Nisi G et al. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wound. *In vivo* 2010; 24: 223-226.
31. Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Sci Techn* 2003; 63: 2223-2253.
32. Rošič R, Pelipenko J, Kristl J et al. Properties, engineering and applications of polymeric nanofibers: current research and future advances. *Chem Biochem Eng Q* 2012; 26: 417-425.
33. Leung V, Ko F. Biomedical applications of nanofibers. *Polym Adv Techn* 2011; 22 (3): 350-365.
34. Gunn J, Zhang M. Polyblend nanofibers for biomedical applications: perspectives and challenges. *Trends in Biotechnology* 2010; 28: 189-197.
35. Choi JS, Leong KW, Yoo HS. In vivo wound healing of diabetic ulcers using electrospun nanofibers immobilized with human epidermal growth factor (EGF). *Biomaterials* 2008; 29: 587-596.
36. Jannesari M, Varshosaz J, Morshed M et al. Composite poly (vinyl alcohol)/ poly (vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 993-1003.
37. Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* 2008; 29: 1989-2006.



38. Kumber SG, Nukavarapu SP, James R et al. Recent patents on electrospun biomedical nanostructures: an overview. *Recent patents on Biomed. Eng.* 2008; 1: 68-78.
39. Teo WE, Ramakrishna S. A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology* 2006; 17: R89-R106.
40. Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances* 2010; 28: 325-347.
41. Rošic R, Pelipenko J, Baumgartner S et al. The role of rheology of polymer solutions in predicting nanofiber formation by electrospinning. *Eur Polym J* 2012; 48: 1374-1384.
42. Rošic R, Pelipenko J, Kocbek P et al. Physical properties of poly(vinyl alcohol) solutions in relation to electrospun nanofiber formation. *Eur Polym J* 2013; 49 (2): 290-298.
43. Rošic R, Kocbek P, Baumgartner S et al. Electrospun hydroxyethylcellulose nanofibers: the relationship between structure and process. *J Drug Del Sci Tech* 2011; 21: 229-236.
44. Pelipenko J, Kocbek P, Govedarica B et al. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84 (2): 401-4011.
45. Bertonecclj V, Pelipenko J, Kristl J et al. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88 (1): 64-74.



# POMEN RAZVOJA ALTERNATIVNIH METOD ZA TESTIRANJE SPROŠČANJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ FARMACEVTSKIH OBLIK S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

## THE IMPORTANCE OF DEVELOPING THE ALTERNATIVE METHODS FOR TESTING THE DRUG DISSOLUTION FROM EXTENDED RELEASE FORMULATIONS

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Melita Hribar<sup>1</sup>, mag. farm.  
Prof. dr. Marija Bogataj<sup>2</sup>, mag. farm.  
Dr. Uroš Klančar<sup>3</sup>, mag. farm.

<sup>1,2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko,  
Aškerčeva cesta 7, Ljubljana

<sup>3</sup> Lek d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
melita.hribar@sandoz.com

### POVZETEK

Pri načrtovanju novih farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem in razvoju metod za njihovo testiranje je treba upoštevati številne faktorje, med katerimi je eden izmed pomembnejših mehanska občutljivost. Različna mehanska občutljivost farmacevtskih oblik lahko vodi do razlik pri sproščanju učinkovine pri *in vitro* preskusih in pri sproščanju učinkovine *in vivo*. V članku so predstavljene inovativne metode testiranja sproščanja učinkovin iz farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem, katerih prednost je predvsem v boljšem posnemljanju nekaterih *in vivo* pogojev. S tem lahko izboljšamo napovedovanje sproščanja *in vivo* na podlagi *in vitro* testiranj in omogočimo razvoj modelov *in vitro* – *in vivo* korelacije. V članku je poseben poudarek na sistemih, ki so bili razviti v slovenskem prostoru. Sem uvrščamo napravo, ki povezuje kroglice in metodo z recipročnimi cilindri (USP III), pretočni sistem s kroglicami, ter aparaturi, ki posnemata gastrointestinalno gibanje.

### KLJUČNE BESEDE:

farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem, preskusi sproščanja, gastrointestinalna motiliteta, alternativne metode za testiranje sproščanja

### ABSTRACT

Development of extended release dosage forms and their methods for evaluation are determined by numerous factors. The aspect of mechanical susceptibility of extended release dosage forms may be an important factor affecting drug release and can often lead to differences between *in vitro* profiles and *in vivo* drug release. The article introduces the innovative methods for dissolution testing of extended release formulations, where the main advantage is especially a better simulation of certain *in vivo* conditions, relevant for the drug dissolution. *In vivo* behaviour can be more efficiently predicted and the development of successful *in vitro* – *in vivo* correlation models can be achieved. The article in particular presents the methods, developed by Slovenian scientists. The beads-based dissolution method, the glass bead device and the apparatus for simulating the function of human stomach and intestine are presented.

### KEYWORDS:

extended release dosage forms, dissolution tests, gastrointestinal motility, alternative dissolution tests



# 1 UVOD

*In vitro* preskuse sproščanja v farmacevtski industriji uporabljamo za kontrolo kakovosti farmacevtskega izdelka, izvedbo primerjalnih profilov sproščanja ob registracijah zdravila in kot pomoč pri napovedovanju *in vivo* sproščanja učinkovin iz trdnih farmacevtskih oblik (FO) (1). Za vrednotenje trdnih farmacevtskih oblik so izmed klasičnih farmakopejskih testov v uporabi naprave s košarico, vesli, recipročnimi valji ter pretočno celico (2). Aparaturi USP I (aparatura s košarico) in USP II (aparatura z vesli) sta najpogosteje uporabljani metodi, ker sta robustni in enostavni za uporabo, vendar se nista bistveno spremenili že od leta 1970. Pomanjkljivost farmakopejskih aparatov je v težavnosti posnemanja nekaterih fizioloških pogojev v prebavilih.

V fiziološkem okolju na sproščanje učinkovin iz FO vplivajo dejavniki, kot so pH, sestava gastrointestinalnih tekočin, vsebnost žolčnih soli, hitrost praznjenja želodca, gastrointestinalna motiliteta in hidrodinamski tok tekočin (3).

Prve izboljšave, ki so prinesle več *in vivo* primerljivosti, so vključevale uporabo različnih medijev z dodanimi prebavnimi encimi, kot sta pepsin in pankreatin, različnimi solmi in površinsko aktivnimi snovmi. Danes imamo na voljo številne medije, ki so komercialno dostopni in imajo poleg soli dodane tudi žolčne kisline in površinsko aktivne snovi ter lahko posnemajo pogoje po hranjenju ali na tešče (4).

## 1.1 TESTIRANJE FARMACEVTSKIH OBLIK S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Zaradi kompleksnosti vseh dejavnikov v gastrointestinalnem traktu (GIT), ki vplivajo na hitrost sproščanja učinkovin in s tem na varnost, kakovost in učinkovitost FO, včasih relativno težko na podlagi enostavnih farmakopejskih testov zanesljivo napovemo, kako se bo neka FO obnašala po peroralni aplikaciji. Posebej to velja za napredne in kompleksnejše FO s slabo topnimi učinkovinami ter oblike s podaljšanim sproščanjem. Slednje skozi prebavni trakt prehajajo v nerazpadli obliki in so zato izpostavljene različnim mehanskim obremenitvam, na primer pri prehodu skozi pilorus pri praznjenju želodca, prehodu skozi ileocekalno zaklopko iz tankega v debelo črevo in gibanju goste mase v debelem črevesu (5). Oblike s podaljšanim sproščanjem preprečijo nihanja v plazemskih koncentracijah učinkovine. Zaradi fleksibilnosti pri doseganju zelenega profila sproščanja so hidrofilne ogrodne tablete ene najbolj pogosto uporabljenih FO za podaljšano sproščanje, saj je njihova izdelava možna z uporabo klasičnih

in dobro poznanih tehnologij, kar zagotavlja relativno enostavno izdelavo in nizke stroške proizvodnje (6). Za doseganje konstantne koncentracije učinkovine v plazmi želimo, da se učinkovina iz tablete sprošča s kinetiko 0. reda, kar pomeni, da je hitrost sproščanja učinkovine časovno neodvisna. Če je učinkovina dobro permeabilna in ni podvržena predsistemskemu metabolizmu, to pomeni, da se bo z enako hitrostjo tudi absorbirala (7).

Na kinetiko sproščanja lahko vplivamo s spreminjanjem lastnosti učinkovine, pomožnih snovi in polimera, ki tvori ogrodje tablete (6). Pri izbiri polimera imamo na voljo širok nabor najrazličnejših polimerov. Med najbolj raziskanimi polimeri, ki jih obenem tudi največkrat uporabljamo za tvorbo ogrodja tablet, so celulozni derivati: metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza (8, 9).

## 1.2 VPLIV GASTROINTESTINALNE MOTILITETE

V času razvijanja prvih preskusov sproščanja oziroma testov raztapljanja je bilo malo znanega o pogojih v GIT. Z razvojem novih diagnostičnih tehnik za proučevanje človeškega telesa se je povečalo poznavanje *in vivo* pogojev (10), zato je v zadnjem času več poudarka na razumevanju dejanskega obnašanja FO v telesu. Vse bolj se zavedamo, da parametri, ki so povezani z mehaniko gibanja, lahko bistveno vplivajo na hitrost sproščanja učinkovine in njeno absorpcijo. občutljivost nekaterih FO na stresne pogoje v prebavnem traktu je eden izmed zelo pomembnih razlogov, zaradi katerih lahko prihaja do razlik med *in vitro* in *in vivo* profili sproščanja učinkovine (11).

Pri razvijanju novih preskusov sproščanja moramo dobro poznati *in vivo* parametre, ki vplivajo na obnašanje FO, kot so volumni tekočine, časi prehoda skozi različne dele prebavnega trakta, praznjenje želodca in razne vzorce gibanja (na primer mioelektrični motorični kompleks) (12). Obenem se je treba zavedati, da so *in vivo* parametri zelo različni vzdolž prebavnega trakta, prav tako obstajajo velike interindividualne razlike (13). Vplivi mehanike in hidrodinamike so še bolj vidni po obroku hrane (14).

# 2 METODE ZA TESTIRANJE OBLIK S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Za ponazarjanje različnih hidrodinamskih in mehanskih vplivov v GIT obstaja že nekaj alternativnih metod, ki predsta-

vljajo bodisi modifikacije obstoječih naprav za preskuse sproščanja bodisi nove aparature.

Za ponazoritev mehanskega stresa lahko uporabimo različne pristope. Raziskovalci so uporabili polistirenske (15) ali steklene (16) kroglice kot dodatek aparaturi USP II. Abrahamson s sodelavci je oblikoval vrtečo se posodo, ki ponazarja fiziološko relevantne strižne sile na površino hidrofilnih ogrodnih tablet (17). Garbacz je s sodelavci razvil napravo z mrežnato košarico in balonom, ki posnema različne pritiske, ki jim je FO izpostavljena pri prehodnih skozi prebavni trakt, saj se izmenjujeta faza mešanja in statična faza (11).

Razvili so tudi nekaj bolj kompleksnih sistemov, kot so umetni model želodca in dvanajstnika (18), dinamični model želodca (19, 20), gastrointestinalni model TIM-1 (21) in TIM-2 (22), človeški želodčni simulator (23) in konstruiran model želodca in tankega črevesa (24).

Enostavnejši modeli ponazarjajo le določen parameter, na primer sile pri prehodnih skozi različne dele prebavnega trakta ali pa so primerni le za ovrednotenje enega tipa FO (oblike s podaljšanim sproščanjem). Bolj kompleksni sistemi ponujajo proučevanje več parametrov hkrati (na primer sistem absorpcije pri modelu TIM), vendar pa ravno zaradi tega zahtevajo pazljivo načrtovanje eksperimenta in jih je težje standardizirati. Kompleksnost sistemov lahko poveča tveganje za napačno ovrednotenje rezultatov in variabilnost v obnašanju FO, prav tako pa lahko vodi do napačnih zaključkov pri primerjavi predvidenih rezultatov in dejanske biološke uporabnosti učinkovine.

V nadaljevanju predstavljamo metode in aparature, ki so plod slovenskega znanja in raziskav. V primerjavi s tujimi je vsaka izmed njih edinstvena, saj na inovativne načine posnemajo dele prebavnega trakta, česar druge znane metodologije ne obravnavajo. Za vsako izmed njih so podeli patentno prijavo.

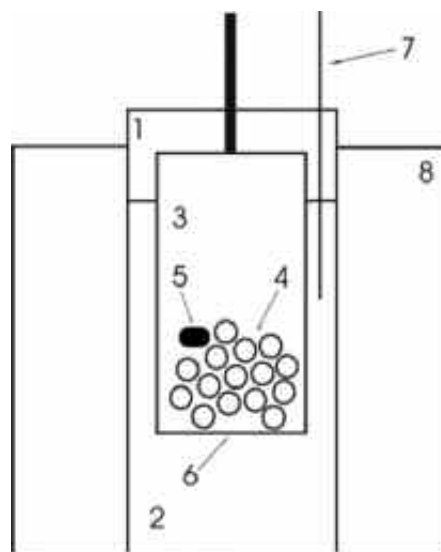
## 3 PREDSTAVITEV METOD IN APARATUR, KI SO PLOD SLOVENSKEGA ZNANJA IN RAZISKAV

### 3.1 KOMBINACIJA APARATURE USP III IN PLASTIČNIH KROGLIC

Eden od načinov za boljše *in vivo* oponašanje mehanske obremenitve, ki ji je FO izpostavljena v GIT, je kombinacija aparature z recipročnimi cilindri (Aparatura USP III) in plastičnih kroglic. Pri tem testu uporabljamo okrogle plastične kroglice različnih premerov in gostote, ki je primerljiva go-

stoti medija za raztapljanje. Gostota kroglic je ključnega pomena, saj omogoča sinhrono recipročno gibanje kroglic skupaj s tabletami. Kroglice ob tem tableto dodatno mehansko obremenijo, kar izboljša posnemanje fizioloških razmer v prebavnem traktu, kjer so mehanske obremenitve predvsem ob prisotnosti hrane in med praznjenjem želodca bolj intenzivne. Opisana naprava v primerjavi s konvencionalnimi napravami poleg doseganja višjih mehanskih obremenitev omogoča tudi uporabo različnih medijev za vrednotenje sproščanja (simulacija prebavnih sokov), različne nastavitve hitrosti pomakanja FO ter različne količine in velikosti kroglic. Vsi ti parametri odpirajo veliko možnosti za razvoj fiziološko relevantnih metod za različne kompleksne produkte s prirejenim sproščanjem. Shema recipročne naprave s kroglicami je prikazana na sliki 1.

Kombinacija Aparature USP III s plastičnimi kroglicami je novejša metoda, ki se je izkazala kot prednostna pri oponašanju mehanskih sil v prebavnem traktu, ki delujejo na ogrodne tablete, saj so na osnovi pridobljenih rezultatov razvili in pokazali dobro *in vitro* – *in vivo* korelacijo (25, 26). Za omenjeno napravo so na evropskem patentnem uradu podelili tudi patent (27).

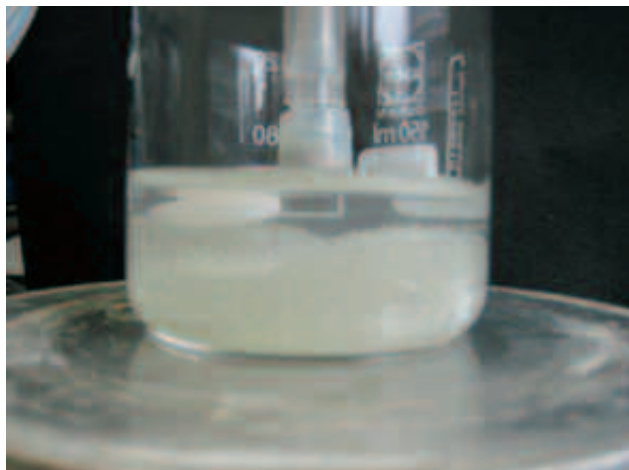


**Slika 1:** Naprava z recipročnimi cilindri in kroglicami: posoda za medij-raztopine (1), medij za raztapljanje (2), cilindrična posoda (3), plastične kroglice (4), tableta (5), perforirano dno in vrh cilindrične posode z mrežico (6), sonda za vzorčenje (7), vodna kopel 37 °C (8). En sistem Aparature USP III vsebuje po sedem posod z recipročnimi cilindri.

**Figure 1:** Beads dissolution testing system: vessel for dissolution medium (1), dissolution medium (2), cylindrical vessel (3), plastic beads (4), tablet (5), perforated bottom and top of cylindrical vessel with a mesh (6), sampling probe (7), water bath with temperature of 37°C (8).

### 3.2 PRETOČNI SISTEM S STEKLENIMI KROGLICAMI

Pretočni sistem s steklenimi kroglicami (*glass bead device, peristaltic movement simulating stirring device*) so razvili na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Delovno enoto predstavlja steklena posoda, v kateri je določena količina steklenih kroglic, ki se v mediju mešajo z magnetno palčko. Mešanje steklenih kroglic povzroči značilno valovito gibanje površine plasti steklenih kroglic. V posodo damo medij ustrezne sestave in vzpostavimo dotok svežega medija in odstranjevanje medija s sproščeno učinkovino. Pretok, temperatura in volumen v delovni čaši so blizu fiziološkim vrednostim teh parametrov. Trdna FO, ki jo damo v delovno posodo v začetku poskusa sproščanja, je običajno v kontaktu s površino plasti steklenih kroglic in se giblje zaradi valovitega gibanja te plasti. Na tak način se poskušamo približati načinu gibanja FO v prebavnem traktu in njenemu fizičnemu kontaktu s sluznico. Delovna čaša je osnovni sestavni del pretočnega sistema, ki omogoča natančno kontrolo pretoka, temperature in hitrosti mešanja. Fotografijo delovne čaše, ki predstavlja sistem s steklenimi kroglicami in tableto med delovanjem, prikazuje slika 2. Za sistem, ki vključuje opisani način gibanja, je bil podeljen slovenski patent (28) in vložena mednarodna patentna pri-



**Slika 2:** Delovna enota pretočnega sistema s steklenimi kroglicami (vodna kopel je odstranjena) med delovanjem. Prikazane so steklene kroglice, ki se mešajo z magnetom in tableta na površini plasti kroglic. Razvidna je valovita površina plasti steklenih kroglic, povzročena z mešanjem.

**Figure 2:** Working unit of glass bead flow through system during stirring (water bath is removed). Glass beads stirred by magnetic bar and tablet on the surface of glass bead layer can be seen, as well as undulating surface of glass bead layer produced by stirring.

java (29), podrobno pa je bil predstavljen tudi v znanstveni literaturi s tega področja (30).

### 3.3 APARATURI ZA SIMULACIJO GASTROINTESTINALNEGA GIBANJA

Aparaturi so razvili v podjetju Lek, d. d., v sodelovanju s Fakulteto za strojništvo v Ljubljani (31). Edinstvenost modelov zaznamuje predvsem oblikovanje programiranega gibanja, ki skuša ponazarjati peristaltično gibanje. Obe medsebojno nepovezani aparaturi temeljita na podobnem principu delovanja. Sestavljeni sta iz fleksibilne silikonske vreče, ki predstavlja lumen organa, ter zaslonk, ki omogočajo izvajanje programiranih kontrakcij (sliki 3 in 4). Vreče so izdelane iz številnih plasti mehke inertne silikonske gume.

Vsaka zaslonka se krožno zapira in odpira v ravnini po vnaprej določenem programu. Na tak način izvaja zunanji pritisk na vrečo ter s tem vpliva na obliko ter premikanje vsebine v vreči. Vse zaslonke se zapirajo v sinhronem sosledju z zamikom glede na prejšnjo in tako ponazarjajo peristaltične valove. Mehanizem delovanja sestavnih delov aparatov je natančen in ponovljiv, saj gibanje uravnavajo električni motorji.

Aparatura je povezana z računalniško programsko opremo, ki nadzoruje delovanje sestavnih delov. V posameznem programu lahko nastavimo hitrost premikanja zaslonk, amplitudo zaprtja zaslonk na milimeter natančno in zakasnitev gibanja med sosednjimi zaslonkami. Aparaturi sta vstavljeni v komoro za termostatisiranje, da ohranjata konstantno temperaturo 37 °C, kot je v človeškem telesu.

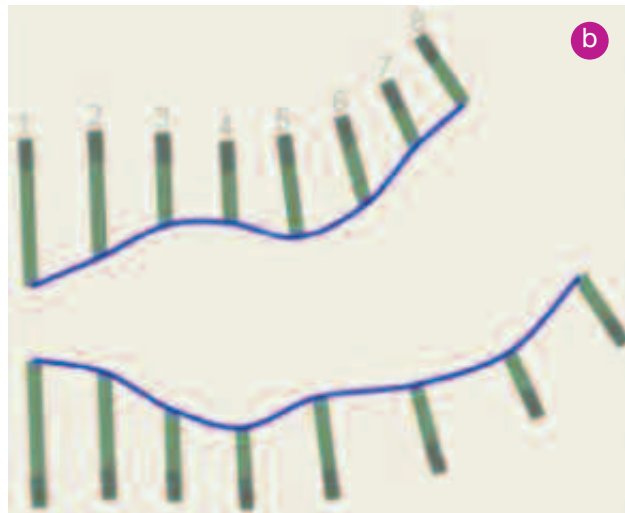
### 3.4 APARATURA ZA SIMULACIJO GIBANJA ŽELODCA

Vreča za ponazarjanje želodca je po obliki in velikosti podobna dejanskemu človeškemu želodcu, vzdolžno po notranji steni pa so iz istega materiala narejene gube, ki posnemajo želodčne gube. Okoli vreče je osem zaslonk.

Aparatura za simulacijo želodčnega gibanja ima na mestu pilorusa ventil za uravnavanje pretoka tekočine iz vreče. Na drugi strani je vreča odprta in omogoča dodajanje svežega medija za ponazarjanje izločanja želodčnega soka.

### 3.5 APARATURA ZA SIMULACIJO GIBANJA TANKEGA ČREVEESA

Aparatura za simulacijo gibanja tankega črevesa je sestavljena iz dveh med seboj neodvisnih silikonskih vreč in štirih zaslonk, nameščenih okoli posamezne vreče. Vreča je v obliki cevi ter dovoljuje volumen medija do približno 200 mL. Z omenjenim volumnom se bolj približamo *in vivo*



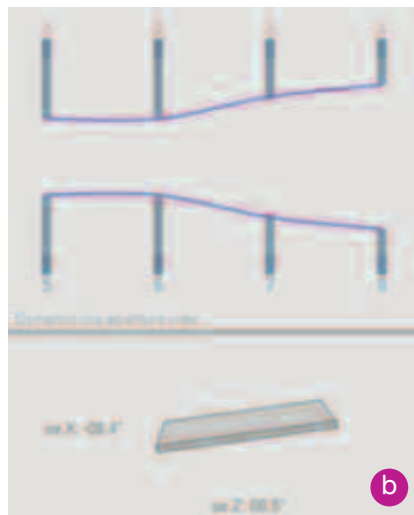
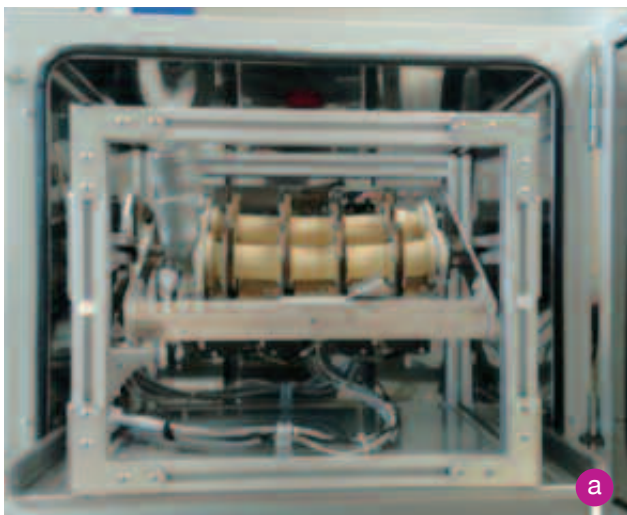
Slika 3: Aparatura za simulacijo gibanja želodca, a) prikaz aparature, vstavljene izven termostatske komore, b) računalniški prikaz gibanja zaslonk.

Figure 3: The apparatus for simulating the function of human stomach, a) the apparatus outside of the temperature-controlled chamber, b) a schematic display of the constriction mechanisms motion from the program.

pogojem kot z aparaturom USP II, kjer večinoma uporabljamo volumne 900-1000 mL. Povprečna vrednost volumna v celotnem tankem črevesu znaša med 50-100 mL (10, 12). Na eni strani je vreča popolnoma zaprta, na drugi pa delno odprta. Posebno oblikovani čepi omogočajo ročno vzorčenje. Aparatura dodatno sestoji še iz platforme, ki se nagiba v vse smeri in s tem omogoča gibanje tekočine. Pri

platformi je možno nastaviti amplitudo nagiba ter hitrost nagibanja platforme.

S programiranimi kontrakcijami pri opisanih aparaturoh želimo ustvariti različne vzorce gibanja, ki bi se v določenih vidikih čimbolj približali določenim vzorcem peristaltičnega gibanja. Glede na veliko fizično podobnost aparaturov anatomiji človeškega želodca in črevesa lahko raziskujemo



Slika 4: Aparatura za simulacijo gibanja tankega črevesa, a) prikaz aparature, vstavljene v termostatsko komoro, b) računalniški prikaz gibanja zaslonk (zgoraj) in platforme (spodaj).

Figure 4: The apparatus for simulating the function of the human small intestine, a) a temperature-controlled chamber with the installed apparatus, b) a momentary iris aperture (above) and a platform orientation view (below) from the program.

vplive teh kontrakcij na kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine iz FO. S specifičnimi nastavitvami delovanja aparatur lahko dosežemo profile sproščanja učinkovine, s katerimi se je možno približati in vivo podatkom.

## 4 SKLEP

Pri načrtovanju novih FO in razvoju metod za njihovo testiranje je treba upoštevati številne dejavnike, med katerimi je eden izmed pomembnejših tudi dinamika gibanja v prebavnem traktu. Zato farmacevtska znanost teži k zasnovi *in vitro* preskusov sproščanja, ki bi omogočali čim večjo podobnost z *in vivo* pogoji.

Nove metode in aparature, predstavljene v članku, izkazujejo prednosti pri testiranju FO s podaljšanim sproščanjem, ki se v prebavnem traktu zadržujejo dalj časa in so ob tem izpostavljene različnim mehanskim obremenitvam. Pri kombinaciji aparature USP III in plastičnih kroglic je prednost metode v enostavni implementaciji, saj jo lahko uporabimo v vsakem laboratoriju, ki ima aparaturo z recipročnimi cilindri. Z dodatki različnih količin kroglic pa lahko ponazorimo mehanske obremenitve, ki so bolj ali manj intenzivne glede na stanje v želodcu in prisotnost hrane. Prednost in posebnost pretočnega sistema s kroglicami je predvsem v ponazarjanju drgnjenja tablete ob sluznico prebavil v prebavnem traktu. Pri aparaturah za ponazarjanje gibanja želodca in tankega črevesa pa lahko na preprost način raziskujemo vplive kontrakcij na mešanje vsebine v prebavilih in s tem vpliv na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine.

Treba pa se je zavedati, da se vsi *in vitro* modeli razlikujejo od realnega *in vivo* stanja in da je še tako kompleksen model lahko le približek oziroma poenostavitev fiziološkega stanja. Zato lahko v prihodnosti pričakujemo še več inovacij na področju razvoja *in vitro* modelov sproščanja, kjer bo vsak izmed njih prikazoval samo določen vidik oziroma kritični parameter, ključen za specifični produkt.

## 5 LITERATURA

1. Kostewicz ES, Abrahamsson B, Brewster M et al. *In vitro* models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci* 2014; 57: 342-366.
2. Pharmacopoeia. *Pharmacopoeia online*: [http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0\\_c711.html](http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c711.html). Dostop: 21-04-2016
3. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. *Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing*. *Mol Pharm* 2010; 7(5): 1388-1405.
4. Klein S. *The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug*. *AAPS J* 2010; 12(3): 397-406.
5. Kushal M, Monali M, Mishra D et al. *Oral controlled release drug delivery system - an overview*. *Int Res J Pharm* 2013; 4(3): 70-76.
6. Patel H, Panchal DR, Patel U et al. *Matrix Type Drug Delivery System : A Review*. *J Pharm Sci Biosci Res* 2011; 1(3): 143-151.
7. Klančar U, Baumgartner S. *Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet*. *Farm Vestn* 2009; 60(5): 257-264.
8. Baumgartner S, Kristl J, Peppas NA. *Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium*. *Pharm Res* 2002; 19(8): 1084-1090.
9. Klančar U, Horvat M, Baumgartner S. *Correlating cellulose derivative intrinsic viscosity with mechanical susceptibility of swollen hydrophilic matrix tablets*. *AAPS PharmSciTech* 2012; 13(3): 903-910.
10. Mudie DM, Murray K, Hoad CL et al. *Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state*. *Mol Pharm* 2014; 11(9): 3039-3047.
11. Garbacz G, Klein S, Weitschies W. *A biorelevant dissolution stress test device - background and experiences*. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7(11): 1251-1261.
12. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T et al. *Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 971-979.
13. McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. *Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery*. *Int J Pharm* 2008; 364(2): 213-226.
14. McAllister M. *Dynamic dissolution: a step closer to predictive dissolution testing?* *Mol Pharm* 2010; 7(5): 1374-1387.
15. Aoki S, Ando H, Tatsuishi K et al. *Determination of the mechanical impact force in the in vitro dissolution test and evaluation of the correlation between in vivo and in vitro release*. *Int J Pharm* 1993; 95(1-3): 67-75.
16. Sako K, Sawada T, Nakashima H et al. *Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release*. *J Control Release* 2002; 81(1-2): 165-172.
17. Abrahamsson B, Pal A, Sjöberg M et al. *A novel in vitro and numerical analysis of shear-induced drug release from extended-release tablets in the fed stomach*. *Pharm Res* 2005; 22(8): 1215-1226.
18. Carino SR, Sperry DC, Hawley M. *Relative bioavailability estimation of carbamazepine crystal forms using an artificial stomach-duodenum model*. *J Pharm Sci* 2006; 95(1): 116-125.
19. Vardakou M, Mercuri A, Naylor TA et al. *Predicting the human in vivo performance of different oral capsule shell types using a novel in vitro dynamic gastric model*. *Int J Pharm* 2011; 419(1-2): 192-199.
20. Wickham MJS, Faulks RM, Mann J et al. *The design, operation, and application of a dynamic gastric model*. *Dissolution Technol* 2012; 19(3): 15-22.
21. Minekus M, Marteau P, Havenaar R et al. *A multicompartmental dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine*. *Altern to Lab Anim* 1995; 23: 197-209.

22. Minekus M, Smeets-Peeters M, Bernalier A et al. A computer-controlled system to simulate conditions of the large intestine with peristaltic mixing, water absorption and absorption of fermentation products. *Appl Microbiol Biotechnol* 1999; 53(1): 108–114.
23. Kong F, Singh RP. A human gastric simulator (HGS) to study food digestion in human stomach. *J Food Sci* 2010; 75(9): E627–E635.
24. Guerra A, Denis S, le Goff O et al. Development and validation of a new dynamic computer-controlled model of the human stomach and small intestine. *Biotechnol Bioeng* 2015; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bit.25890/full>. Dostop: 21-04-2016
25. Klančar U, Markun B, Baumgartner S et al. A novel beads-based dissolution method for the *in vitro* evaluation of extended release HPMC matrix tablets and the correlation with the *in vivo* data. *AAPS J* 2013; 15(1): 267–277.
26. Klančar U, Markun B, Legen I. Development of physiologically relevant dissolution methods for evaluation of hydrophilic matrix tablets using new dissolution apparatus. *Farm Vestn* 2014; 65(Special issue): 37–39.
27. Klančar U, Legen I. Dissolution apparatus comprising beads and process. Patent EP 2320227 B1. 2013.
28. Bogataj M, Cof G, Mrhar A. Mešalna naprava za testiranje raztapljanja, ki posnema peristaltično gibanje. Patent SI 22853 A. 2010.
29. Bogataj M, Cof G, Mrhar A. Peristaltic movement simulating stirring device for dissolution testing. Patent WO 2010/014046 A1. 2010.
30. Bogataj M, Cof G, Mrhar A. Development of a Glass-Bead Device for Dissolution Testing. *Dissolution Technol* 2015; 22(3): 18–24.
31. Legen I, Bevc A, Berglez S et al. Apparatus for simulating the function of human stomach and/or human intestine. Patent WO 2015086769 A1. 2015.



# VPLIV MOTILITETE ŽELODCA NA PREHOD FARMACEVTSKIH OBLIK

## INFLUENCE OF GASTRIC MOTILITY ON THE TRANSIT OF DOSAGE FORMS

AVTORJI / AUTHORS:

Ana Krese, mag. farm.

Prof. Aleš Mrhar, mag. farm.

Prof. Marija Bogataj, mag. farm.

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
marija.bogataj@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Farmacevtska oblika je po zaužitju izpostavljena različnim fiziološkim vplivom. Pomembni del predstavljajo mehanski in hidrodinamski dogodki v želodcu, ki se pojavljajo v sklopu motilitete in praznjenja želodca. Poznavanje vzorcev gibanja v določenih časovnih okvirih pripomore k lažjemu razumevanju obnašanja zaužite farmacevtske oblike v želodcu. Članek podaja pregled motilitete želodca v stanju na tešče in s hrano, mehanizmov in poteka praznjenja tekočin in trdnih snovi ter vplivov na prehod farmacevtskih oblik skozi želodec.

### KLJUČNE BESEDE:

želodec, motiliteta, praznjenje

### ABSTRACT

After oral administration, the dosage form is exposed to different physiological parameters. The mechanical and hydro-dynamical events in stomach could represent an important part of gastric motility and emptying. The knowledge of a gastric content movement and emptying provides important information for better understanding of the dosage form behaviour in the stomach. Gastric motility in fasted and fed state, emptying mechanism of liquids or solids and influence on the dosage form gastric transit are reviewed in the article.

### KEYWORDS:

stomach, motility, emptying

## 1 UVOD

Želodec je del prebavne cevi in organ z več nalogami. Vloga želodca je poleg delne prebave tudi shranjevanje, drobljenje in mešanje zaužite hrane in tekočine. Krčenje in relaksacija mišic želodca v ustreznem časovnem zaporedju, v sodelovanju z odprtjem ali zaprtjem pilorusa, ustvarja vzorce gibanja in praznjenja želodčne vsebine (1-3). Po zaužitju je tudi farmacevtska oblika (FO) izpostavljena širokemu spektru pogojev v želodcu.

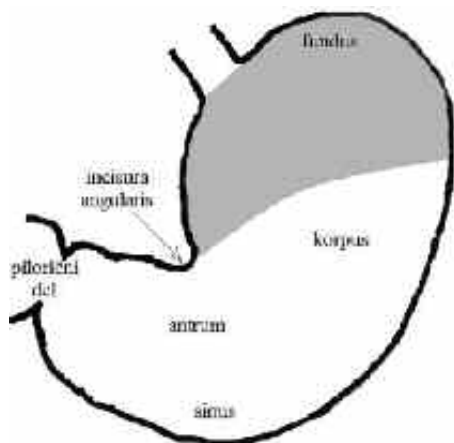
Poznavanje hidrodinamskih dogodkov in motilitete želodca je ključnega pomena za razumevanje obnašanja FO v tem delu prebavnega traka. Omenjeni parametri lahko bistveno



vplivajo na proces sproščanja učinkovine. Učinkovina v raztopljenem stanju pa je ključna, da lahko v nadaljevanju prebavnega trakta poteče njena absorpcija.

## 2 STRUKTURA ŽELODCA

Na obliko želodca odločilno vplivajo njegova vsebina in organi, ki ga obdajajo. Največkrat ga primerjamo z obliko črke J. Strukturo želodca prikazuje slika 1. Na zunanji strani poteka velika krivina, na notranji pa mala krivina, ki se na določeni točki dodatno ukrivi (*incisura angularis*) (4, 5). Anatomsko se želodec razdeli na *fundus* (svod), *korpus* (telo), *antrum* in *pilorus*. Zaradi značilnega krčenja mišičja želodčne stene lahko želodec razdelimo na dve motorični območji (6). Proksimalni del, ki ga predstavljata *fundus* in začetni del *korpusa*, služi kot rezervoar za zaužito vsebino, saj je njegova zmožnost razširitve tukaj največja. Distalni del želodca predstavljajo večji del *korpusa*, *antrum* in *pilorus* (pilorični del). Mišice, ki obdajajo ta del, omogočajo mešanje, drobljenje, potiskanje in presejanje želodčne vsebine (6, 7). Na spodnji strani distalnega želodca, kjer se ta lahko delno izboči zaradi zaužite vsebine, govorimo o *sinusu* (5, 6). Prazen želodec ima majhen lumen in bolj spominja na cev, izjema je *fundus*, ki zaradi prisotnih plinov ostane izbočen (5, 8).



Slika 1. Struktura želodca: fundus (svod), korpus (telo), antrum, pilorus (pilorični del), sinus in incisura angularis. Proksimalno (sivo) in distalno (belo) motorično območje želodca.

Figure 1. Stomach: fundus, corpus, antrum, pylorus (pyloric segment), sinus and incisura angularis. Proximal (grey area) and distal (white area) gastric motor regions.

## 3 MOTILITETA

Želodčna motiliteta zajema značilno gibanje želodčne muskulature, ki omogoča premike želodčne vsebine in praznjenje želodca. Gladke mišice, ki so razporejene v več plasteh, so odgovorne za krčenje oziroma gibanje želodčne stene (9). Na krčenje mišic lahko vpliva že samo videnje hrane, njeno okušanje ter požiranje, v večji meri pa količina in sestava želodčne vsebine, kar preko mehano- in kemo-receptorjev spodbudi ustrezne signalne poti (10). Na premike želodčne vsebine pomembno vpliva tudi z želodcem usklajena mišična aktivnost *pilorusa* in dvanajstnika. Motiliteto želodca razdelimo na dva različna načina aktivnosti, in sicer na motiliteto na tešče in po obroku.

### 3.1 MOTILITETA NA TEŠČE

Za motorično aktivnost na tešče je značilno nihanje gibanja v ciklikih, ki ga imenujemo migracijski motorični kompleks (MMC). Običajno se začne v distalnem želodcu, lahko tudi nižje in potuje vzdolž tankega črevesja proti kolonu. Sestavljen je iz 3 dobro opredeljenih faz, pri čemer obdobje mirovanja predstavlja prvo fazo (30-60 min), obdobje srednje močnih nerednih kontrakcij predstavlja drugo fazo (20-40 min), nato sledi tretja kratka faza močnih kontrakcij (5-15 min). Nekateri omenjajo tudi četrto fazo (0-5 min), kjer se kontrakcije počasi umirjajo in predstavlja prehod med tretjo in prvo fazo. Namen močnih kontrakcij tretje faze, ki jim sledi široko odprtje *pilorusa*, je prenos večjih neprebavljenih delcev, ki so ostali v želodcu naprej proti tankemu črevesju (6, 11). Celoten cikel traja okvirno 90-120 min, vendar je lahko razpon tudi širši, 15-180 min (12). Ta vzorec gibanja prekine zaužitje kalorične tekočine ali hrane (13). Za proksimalni želodec ne omenjajo značilnega gibanja, ki bi se pojavljalo na tešče, možno pa je zaznati tonično kontrakcijo, ki poveča tonus mišic in zoži lumen *fundusa* (6).

### 3.2 MOTILITETA PO OBROKU

Med obrokom hrana v bolusih prihaja v želodec in se nabira v *fundusu*. Bolusi hrane gredo preko *korpusa* po mali krivini v distalni del želodca. Hrana, ki še prihaja v želodec, se nato nabira v *korpusu* in ga posledično dodatno razširi, pri tem se pritisk v želodcu ne poveča, zato govorimo o receptivni relaksaciji (5). Po obroku se značilne kontrakcije v proksimalnem delu želodca pokažejo kot počasne in šibke aktivnosti ter majhni premiki želodčne stene ali pa se pojavi



tonična kontrakcija. Pri tem se mala krivina skrajša in meja med proksimalnim in distalnim delom želodca se premakne, kar povzroči prenos vsebine naprej. V distalnem delu se pojavljajo kontrakcije v rednih peristaltičnih valovih, ki se začnejo v sredini želodca in potujejo naprej proti *pilorusu* (14). Pri tem kontrakcije postopoma zapirajo čedalje večji del lumna in ga lahko tudi popolnoma zaprejo (15). Ko kontrakcija pripotuje do *pilorusa*, se le-ta postopoma zapre. Preden se to zgodi, gre lahko del želodčne vsebine, ki jo zajame in potiska antralna kontrakcija, skozi *pilorus*. Lahko pa je tudi že na področju dvanajstnika prisotna kontrakcija, ki potisne vsebino nazaj v želodec. *Pilorus* se nato zapre in večina vsebine ostane v želodcu in je izpostavljena nadaljnjim kontrakcijam (3). Antralne kontrakcije se pojavljajo s frekvenco okoli  $3 \text{ min}^{-1}$  in naenkrat so lahko prisotne 2 do 3 peristaltične kontrakcije v želodcu (2, 5, 16). Namen takega gibanja je mešanje in drobljenje hrane oziroma njena mehanska in kemična razgradnja. Trajanje takšnih kontrakcij naj bi bilo okoli 1 h za vsakih 200 kcal zaužitega obroka (17).

Ustrezno predelana želodčna vsebina zaradi svoje volumske in fizikalno-kemijske sestave izzove dodaten refleks, ki predstavlja antro-pilorično kontrakcijo. Gre za krčenje sten *antruma* in kratkotrajno odprtje *pilorusa* ter relaksacijo mišic dvanajstnika (18). To gibanje omogoči praznjenje želodčne vsebine oziroma njeno presejanje, saj *pilorus* prepusti samo delce, manjše od 1-2 mm (3, 19). Ko se želodec delno izprazni, se velika krivina približa mali, lumen *antruma* je ožji in delci vsebine želodca so bolj izpostavljeni kontrakcijam, tako da se njihova velikost lahko še zmanjša (8). Vzorec motilitete ob pogojih s hrano traja različno dolgo in je odvisen predvsem od količine in sestave vsebine želodca (20-22). Običajno je potrebno okoli 4 ure po zaužitju obroka s 600 kcal, da se želodec izprazni ter da nastopi nov vzorec gibanja, značilen za pogoje na tešče (4). Večji (> 2 mm) neprebavljivi delci se izpraznijo med tretjo fazo MMC-ja, redkeje lahko tudi že med drugo fazo (17).

## 4 HIDRODINAMIKA V ŽELODCU

Premikanje (tok) tekočin v želodcu je posledica gibanja želodčne stene ter odpiranja *pilorusa*. Pri tem ima tudi količina in sestava tekoče ali trdne hrane velik vpliv. Volumen tekočine v želodcu je odvisen od njene zaužite količine, hitrosti in obsega želodčne sekrecije in hitrosti praznjenja želodca.

Želodčna kapaciteta znaša do 1,7 L (23). Hitrost sekrecije želodčnega soka je okoli 1 mL/min na tešče, s hrano pa se poveča na 10-15 mL/min. V enem dnevu se tako izloči 2-3 L (3). Raziskave navajajo izmerjen volumen tekočine v želodcu na tešče v območju 13-72 mL (12, 24-26), pogosto med 25 in 30 mL (12, 27, 28).

Pri proučevanju hidrodinamike v želodcu po obroku so na podlagi fizioloških podatkov in s pomočjo računalniškega modeliranja opisali dva značilna vzorca gibanja tekočin (16, 23). Vzrok za to so predvsem peristaltični valovi kontrakcij v distalnem delu želodca (5, 16, 23).

## 5 PRAZNJENJE ŽELODCA

### 5.1 VZOREC IN MEHANIZEM PRAZNJENJA

Za proces praznjenja želodca morajo biti prisotni valovi antralnih kontrakcij ali povečan gradient pritiska med distalnim želodcem in dvanajstnikom ( $P_a - P_d$ ). Ta se pojavi zaradi povečanega tonusa mišičja v želodcu ali pritiska okoliških organov na želodec (na primer pljuča pri vdihu) (14, 29).

Mehanizem praznjenja se razlikuje glede na to, ali gre za praznjenje tekočin ali trdnega obroka. Praznjenje tekočine poteka tako, da se ta hitro razporedi po želodcu, brez znaka zadrževanja v proksimalnem želodcu (4). Praznjenje omogoča povečan pritisk v *fundusu*, ustrezen gradient  $P_a - P_d$  in odprtje *pilorusa* (3). Nekalorične tekočine se praznijo iz želodca eksponentno s kinetiko prvega reda, ki je neposredno odvisna od volumna zaužite tekočine. Praznjenje kaloričnih tekočin poteka počasneje, saj poteka kontrola preko receptorjev dvanajstnika in povratne signalne zanke tako, da je zagotovljen enakomeren dotok hranil v dvanajstnik (4).

Praznjenje trdnega obroka poteka v dveh fazah. Prva je faza zadrževanja z začetno relaksacijo proksimalnega želodca, kamor prihajajo bolusi hrane. Nato sledi postopna tonična kontrakcija *fundusa*, kar spodbudi premik vsebine v distalni del (4). Nekateri navajajo, da se lahko del vsebine nekaj ur zadrži v proksimalnem delu, saj so premiki vsebine v distalni del postopni. Obenem pa zelo kaloričen obrok poveča in podaljša relaksacijo proksimalnega želodca ter poveča mišični tonus v distalnem želodcu (5). Trdnim prebavljivim delcem se v distalnem želodcu zaradi rednih kontrakcij zmanjša velikost, tako da lahko preidejo

*pilorus*. Vzroki za to so izrazit tok in močne strižne sile na področju *antruma* in piloričnega dela, ki povzročijo drobljenje večjih delcev v manjše (20, 30). Želodec tako opravlja tudi svojo nalogo ločevanja delcev (hrane), saj manjši delci ( $\leq 2$  mm) lahko preidejo skozi *pilorus*, večji delci pa so potisnjeni nazaj v želodec (30). Poleg razlage, da velike delce v želodcu zadrži omejeno odprtje *pilorusa*, pa naj bi bila za ločevanje vsebine želodca odgovorna tudi sedimentacija težjih delcev. Pri nizki hidrodinamiki vsebine, se težji delci posedajo v spodnji distalni del želodca (*sinus*), preostala vsebina pa se izprazni nad njimi (8).

Raziskava (1) je pokazala, da po zaužitju trdnega obroka in tekočine lahko pride do praznjenja tekočine in zelo majhnih delcev tudi po tako imenovani želodčni poti (*stomach road*). Slednja omogoča, da lahko tekočina in majhni delci zapustijo proksimalni del po ozki poti, ki poteka skozi *antrum* pri mali krivini in skozi *pilorus* v dvanajstnik. Pri tem obide vsebino distalnega želodca. Vendar omenjeno praznjenje velja za tekočine in dovolj majhne delce, ki lahko neomejeno prehajajo *pilorus*. To je prineslo nov pogled na praznjenje želodca, saj je do tedaj veljalo, da se vsebina proksimalnega dela izprazni nazadnje. Za pojav želodčne poti je potrebna prisotnost peristaltičnih valov kontrakcij v *antrumu*, ki imajo poleg praznjenja distalnega želodca, še to dodatno funkcijo. Lahko se zgodi, da del vsebine, ki je na želodčni poti, zaide v *antrum* in se izprazni pozneje, preostala vsebina na želodčni poti pa gre v dvanajstnik.

## 5.2 FAKTORJI PRAZNJENJA ŽELODCA

Za proces praznjenja želodca so najpomembnejši kemijska sestava in fizikalne lastnosti zaužitega obroka. To vpliva na volumen, viskoznost, kaloričnost, kislost, temperaturo, gostoto in teksturo vsebine želodca. Prav tako so pomembni tudi receptorji dvanajstnika, ki se odzovejo na razteg, prisotnost kislin, ogljikovih hidratov, maščob, proteinov, razliko v osmolarnosti glede na plazmo. Praznjenje želodca nadzorujejo tudi receptorji v želodcu. Dodatno lahko biološki faktorji posameznika sam proces praznjenja pospešijo ali upočasnijo. Nekateri od teh so: indeks telesne mase, hormonski vplivi, spol, raven glukoze v krvi, lega telesa, stres, depresija (3, 4).

## 5.3 PRAZNJENJE VEČJIH NEPREBAVLJIVIH DELCEV

Praznjenje večjih delcev, ki se jim velikost kljub mehanski aktivnosti želodca in prisotnosti prebavnih sokov ne more zmanjšati (na primer tudi nekatere trdne FO), pa poteka samo iz praznega želodca (ko v njem ni hrane), in sicer v

tretji fazi MMC, ne glede na to, ali je bil ta delec zaužit s hrano ali ne (12, 19, 21). Če je večji delec zaužit s hrano, potem mora želodec najprej zapustiti vsa hrano, se ponovno vzpostaviti gibanje v ciklih MMC in v tretji fazi cikla MMC lahko nato večji delec zapusti želodec. Včasih je potrebno tudi več ciklov MMC-ja, da večji delec zapusti želodec. Primer za to je raziskava, ko je tableta (5 × 7 mm), zaužita z obrokom, pri enem posamezniku zapustila želodec šele v tretji fazi tretjega ciklusa MMC-ja in se je tako zadrževala v želodcu 12 h (20).

Po drugi strani pa so nekateri avtorji pokazali, da lahko praznjenje večjih trdnih delcev poteka že med praznjenjem obroka iz želodca, neodvisno od faze MMC-ja. Raziskava navaja (19), da se delci velikosti 3 mm praznijo linearno iz želodca, vendar z zamikom glede na prebavljive delce. Podobno so opazili celo pri delcih velikosti 7 mm (19, 20). Na podlagi rezultatov so zaključili, da je vloga tretje faze MMC-ja najverjetneje relativna in narašča z velikostjo delcev.

# 6 PRAZNJENJE FARMACEVTSKIH OBLIK IZ ŽELODCA

Motiliteta želodca ima lahko pomemben vpliv na čas zadrževanja, razpad trdne FO in sproščanje učinkovine iz nje. Za oceno tega vpliva sta ključna dva parametra, in sicer prisotnost hrane (FO, zaužita s hrano, oziroma na tešče) in velikost delcev (eno- ali večentotne trdne FO in eventualen razpad FO na manjše delce v želodcu).

Na praznjenje FO, ki hitro razpade na zelo majhne delce, imata motiliteta in hidrodinamika želodca manjši vpliv. V tem primeru razpadla oblika zapusti želodec skupaj s tekočo vsebino. V primeru zaužitja na tešče faza MMC-ja nekoliko vpliva na hitrost praznjenja tekočine, saj je največja v času tretje faze (31). Pri pogojih po obroku se lahko zgodi, da FO razpade v proksimalnem želodcu in se zaradi praznjenja po želodčni poti pojavi v dvanajstniku hitro in v velikem obsegu (1). Običajno pa se raztopljen učinkovina pomeša z želodčno vsebino in je opazen zamik v absorpciji učinkovine zaradi zakasnjene praznjenja želodca.

FO, ki v želodcu ne razpadejo ali pa samo deloma, so lahko izpostavljene spektru mehanskih in hidrodinamskih pogojev v želodcu v različno dolgih obdobjih.

Pri zaužitju na tešče je praznjenje FO iz želodca zelo odvisno od faze MMC-ja, v kateri je bil ob času aplikacije zdravila. Tako tableta lahko zapusti želodec kmalu zatem, ko je prišla vanj (če je ob aplikaciji prisotna tretja faza MMC-ja)



oziroma ostane v želodcu, dokler ne nastopi tretja faza MMC-ja. Povprečni čas prehoda skozi želodec tablet, apliciranih na tešče, ki v želodcu ne razpadejo, je tako 48 minut s širokim razponom 0-192 minut (32).

Vplivu MMC gibanja so pri prehodu skozi želodec izpostavljene tudi pelete. Raziskovalci, ki so proučevali prehod pelet iz želodca na tešče, so ugotovili, da se lahko pojavijo različni vzorci praznjenja. Če z ustrezno metodo spremljamo prehod pelet iz želodca pri posameznikih, je pri nekaterih mogoče opaziti tako imenovano praznjenje v bolusih. Najprej se izprazni določen delež pelet, sledi obdobje brez praznjenja in nato praznjenje preostalih pelet. Razmik med dvema bolusoma je pogosto blizu dveh ur, kar navaja na predvidevanje, da se posamezni deleži pelet praznijo v tretjih fazah zaporednih ciklusov MMC. Časovni okvir za izpraznitev celotnega odmerka pelet iz želodca je tako med 15 minutami ter 3 urami in več (33). Pelete so običajno polnjene v trdne kapsule, lahko pa so tudi stisnjene v tablete. Opisan mehanizem prehoda pelet iz želodca velja, če se vse pelete iz aplicirane FO sprostijo v želodcu takoj po njenem prihodu tja. Če pa FO, ki vsebuje pelete, v želodcu ne razpade in se pelete iz nje ne sprostijo, preide želodec kot enoentna FO.

Tekoče FO prehajajo želodec enako kot druge zaužite tekočine (glejte poglavje 5).

Pri zaužitju FO po obroku je le-ta izpostavljena motorični aktivnosti distalnega dela želodca. Kombinacija kontrakcij in mešanje vsebine lahko povečata hitrost sproščanja učinkovine ali pa samo razpad FO, ki se kasneje izrazi kot povečano sproščanje učinkovine (34). Če se velikost FO ne zmanjša dovolj, da bi prešla pilorus, mora FO počakati povečano motorično aktivnost želodca na tešče in široko odprtje pilorusa (tretja faza MMC-ja). Omenjeni procesi lahko razložijo dolg čas zadrževanja takih FO v želodcu ob aplikaciji po obroku, saj je bila FO prisotna v želodcu celoten čas praznjenja hrane iz želodca in nato še čas do nastopa tretje faze MMC-ja. Izrazito podaljšanje časa zadrževanja FO v želodcu ob aplikaciji po obroku v primerjavi z aplikacijo na tešče je opazno tako pri tabletah (35) kot pri peletah (33, 36, 37).

## 7 SKLEP

Motiliteta želodca lahko predstavlja pomemben faktor pri prehodu farmacevtske oblike skozi prebavni trakt. Pozna-

vanje značilnih premikov in kontrakcij v želodcu na tešče ali po obroku pomaga pri razumevanju ter napovedovanju obnašanja farmacevtske oblike. Bistvene razlike v praznjenju iz želodca lahko pričakujemo tudi glede na velikost (delcev) oblike, saj pilorus večino časa omejuje prehod prevelikim delcem.

## 8 LITERATURA

1. Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying. *J Biomech* 2007; 40(6): 1202-1210.
2. Marciani L, Young P, Wright J et al. Antral motility measurements by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13(5): 511-518.
3. Kong F, Singh RP. Disintegration of solid foods in human stomach. *J Food Sci* 2008; 73(5): R67-80.
4. Hellstrom PM, Gryback P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20(3): 397-407.
5. Schulze K. Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18(3): 172-183.
6. Kelly KA. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press; 1981: 393-410.
7. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239(2): G71-76.
8. Brown BP, Schulze-Delrieu K, Schrier JE et al. The configuration of the human gastroduodenal junction in the separate emptying of liquids and solids. *Gastroenterology* 1993; 105(2): 433-440.
9. Dajčman D. Osnove fiziologije želodca. *Med Mes* 2005; 21-28.
10. Daniels ID, Allum WH. The anatomy and physiology of the stomach. In: Fielding JWL, Hallissey MT. *Upper Gastrointestinal Surgery - (Springer Specialist Surgery Series)*. Springer-Verlag; 2005: 17-37.
11. Ramkumar D, Schulze KS. The pylorus. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17(Suppl 1): 22-30.
12. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm* 2010; 7(5): 1388-1405.
13. Rees WD, Malagelada JR, Miller LJ et al. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns. *Dig Dis Sci* 1982; 27(4): 321-329.
14. Pallotta N, Cicala M, Frandina C et al. Antro-pyloric contractile patterns and transpyloric flow after meal ingestion in humans. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2513-2522.
15. Kwiatek MA, Steingoetter A, Pal A et al. Quantification of distal antral contractile motility in healthy human stomach with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(5): 1101-1109.
16. Pal A, Indireshkumar K, Schwizer W et al. Gastric flow and mixing studied using computer simulation. *Proc Biol Sci* 2004; 271(1557): 2587-2594.
17. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006; 131(2): 640-658.

18. Shafik A, El Sibai O, Shafik AA et al. Mechanism of gastric emptying through the pyloric sphincter: a human study. *Med Sci Monit* 2007; 13(1): CR24-29.
19. Stotzer PO, Abrahamsson H. Human postprandial gastric emptying of indigestible solids can occur unrelated to antral phase III. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12(5): 415-419.
20. Coupe AJ, Davis SS, Evans DF et al. Correlation of the gastric emptying of nondisintegrating tablets with gastrointestinal motility. *Pharm Res* 1991; 8(10): 1281-1285.
21. Cassilly D, Kantor S, Knight LC et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(4): 311-319.
22. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF et al. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91(2): 386-395.
23. Ferrua MJ, Singh RP. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *J Food Sci* 2010; 75(7): R151-162.
24. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 971-979.
25. McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2008; 364(2): 213-226.
26. Steingoetter A, Fox M, Treier R et al. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: a magnetic resonance imaging study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(10): 1155-1164.
27. Vertzoni M, Dressman J, Butler J et al. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the *in vivo* dissolution of lipophilic compounds. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60(3): 413-417.
28. Lydon A, Murray C, McGinley J et al. Cisapride does not alter gastric volume or pH in patients undergoing ambulatory surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46(12): 1181-1184.
29. Hausken T, Mundt M, Samsom M. Low antroduodenal pressure gradients are responsible for gastric emptying of a low-caloric liquid meal in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14(1): 97-105.
30. Marciani L, Gowland PA, Fillery-Travis A et al. Assessment of antral grinding of a model solid meal with echo-planar imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280(5): G844-849.
31. Oberle RL, Chen TS, Lloyd C et al. The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids. *Gastroenterology* 1990; 99(5): 1275-1282.
32. Pišlar M, Brelih H, Mrhar A et al. Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75(131-141).
33. Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model *Pharm Res* 2009; 26(7): 1607-1617.
34. Garbacz G, Wedemeyer RS, Nagel S et al. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics *in vivo* physical stresses. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70(2): 421-428.
35. Davis SS, Hardy JG, Fara JW. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 1986; 27(8): 886-892.
36. Bürmen B, Locatelli I, Bürmen A et al. Mathematical modeling of individual gastric emptying of pellets in the fed state. *J Drug Del Sci Tech* 2014; 24(4): 418-424.
37. Bürmen B, Locatelli I, Mrhar A et al. Analysis of factors influencing gastric emptying of pellets in a fed state. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12(8): 1225-1238.





# POMEN MAGNETNORESONANČNIH METOD PRI RAZISKAVAH OGRODNIH TABLET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

## THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE METHODS IN THE RESEARCH OF THE MATRIX TABLETS WITH PROLONGED RELEASE

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Urša Mikac<sup>1</sup>, Ana Sepe<sup>1</sup>  
Prof. dr. Julijana Kristl<sup>2</sup>, mag. farm.

<sup>1</sup> Institut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Fakulteta za Farmacijo, Univerza v Ljubljani,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
urska.mikac@ijs.si

## 1 PERORALNI OGRODNI SISTEMI ZA PODALJŠANO SPROŠČANJE

Čeprav so pred skorajda šestimi desetletji prvič opisali peroralni hidrofilni ogrodni sistem in ga patentirali, še danes poteka na tem področju intenziven razvoj (1). Zlasti je ak-

### POVZETEK

Mehanizem sproščanje zdravilne učinkovine iz polimernih ogrodnih tablet je kompleksen proces, na katerega močno vpliva gelska plast, ki nastane na površini tablete. Za proučevanje lastnosti te plasti so zelo primerne magnetnoresonančne (MR) metode, saj lahko z MR dobimo informacije o lastnostih gelov; z MR-slikanjem *in situ* opazujemo dinamiko nastajanja gelske plasti in erodirajoče fronte ter določimo koncentracijski profil polimera med nabrekanjem. Kombinacija MR-slikanja in USP-4 naprave omogoča sočasno *in situ* določitev kinetike nabrekanja in sproščanja zdravilne učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet, z uporabo posebne MR-tehnike pa lahko hkrati določimo prostorsko porazdelitev polimera in učinkovine v tableti. Kombinacija rezultatov, ki jih dobimo z MR-metodami, matematičnim modelom in drugimi analiznimi metodami, je pomembna za uspešno načrtovanje polimernih ogrodnih tablet.

### KLJUČNE BESEDE:

ogrodne tablete, gel, nabrekanje, magnetna resonanca

### ABSTRACT

The drug release form polymer matrix tablets is a complex process, greatly influenced by the gel's formation at the tablet surface. Magnetic resonance (MR) is a non-invasive method suitable to determine the gel layer properties by using MR that can provide the information about the gel's properties. MR imaging (MRI) that enables *in situ* determination of tablet swelling and can provide the polymer concentration profile during swelling; Combination of MRI and USP-4 apparatus enables *in situ* determination of tablet swelling and drug release kinetics or by using special MRI techniques enabling the determination of distribution of the polymer and the drug in the tablet at the same time. The combination of the data obtained by MR techniques, mathematical model, and other analytical methods makes the polymer matrix tablets design more successful.

### KEYWORDS:

matrix tablets, gel, swelling, magnetic resonance

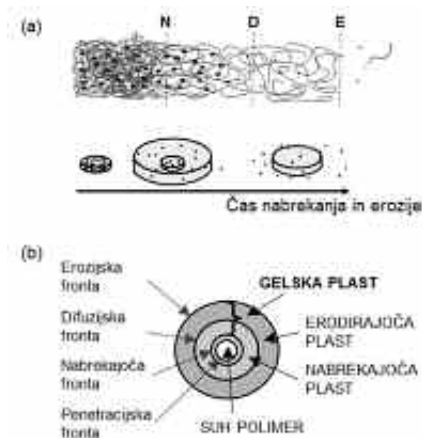


tualno proučevanje raznovrstnih molekularnih sprememb v tabletnih jedrih v času po zaužitju tablet z vgrajeno dobro topno učinkovino. S tem pridobimo pomembne informacije, ki nam omogočajo napovedati ponovljivo kinetiko podaljšanega sproščanja, kar omogoča razvoj varnih, učinkovitih in do bolnika prijaznih zdravil. Tablete s podaljšanim sproščanjem namreč omogočajo zmanjšanje pogostosti jemanja, povečanje učinkovitosti zdravilne učinkovine (ZU), zmanjšanje odmerkov. Pri tem vzdržujejo optimalno koncentracijo učinkovine v plazmi, s čimer se zmanjša pogostost in jakost neželenih učinkov, ki so povezani z nihanjem plazemskih koncentracij »klasičnih« farmaceutskih oblik.

Za večino peroralno apliciranih zdravil prebavni trakt ni primarno mesto delovanja, temveč je le mesto prehoda ZU v sistemski krvni obtok in druga tkiva. Za njihovo oblikovanje so zelo pomembni fizikalno-tehnološki in biološki parametri. Peroralni ogrodni sistemi s podaljšanim sproščanjem se med seboj razlikujejo predvsem po mehanizmi sproščanja zdravilnih učinkovin. Največkrat ne gre le za en sam mehanizem, ki nadzira sproščanje, temveč za kombinacijo različnih, ki potekajo sočasno.

## 1.1 VPLIVI HIDROFILNIH TABLETNIH OGRODIJ NA PODALJŠANO SPROŠČANJE UČINKOVIN

V najenostavnejši obliki so hidrofilne ogrodne tablete stisnjena zmes praškaste ZU in polimera, ki v vodi nabreka, ter drugih pomožnih snovi (1). V stiku z vodo ali telesnimi tekočinami (medijem) ne razpadejo, ampak na površini nastane hidratirana plast, ki upočasni nadaljnje prodiranje medija in nadzoruje sproščanje ZU. Ko medij prodira v tableto, se polimerne verige najprej hidratirajo in nato relaksirajo, pri čemer nastanejo tri različna območja. Osrednji del sprva še suhega polimera je rezervoar ZU. Polimer je v »steklasti obliki« (*glassy state*), saj je pod temperaturo steklastega prehoda ( $T_g$ ).  $T_g$  se z večanjem deleža medija niža, tako da ob zadostni prisotnosti medija v tableti polimer preide iz steklastega v elastično stanje. Nastaja elastični gel, znotraj katerega razlikujemo dve plasti: nabrekajočo in erodirajočo. Nabrekajoča plast upočasnjuje prodor medija v notranjost tablete in s tem raztapljanje in difuzijo učinkovine iz nje. Erodirajoča plast je na površini tablete, od koder se polimerne verige odpletejo in prehajajo v okolni medij. Med posameznimi plastmi ločimo štiri različne fronte (2): penetracijsko na meji med suhim in hidratiranim polimerom, nabrekajočo na meji med polimerom v steklasti obliki in gelom, difuzijsko na meji med neraztopljenim in raztopljenim ZU v gelski plasti ter erodirajočo na meji med



**Slika 1:** Shematski prikaz (a) nabrekanja in sproščanja ZU (N – nabrekajoča, D – difuzijska, E – erodirajoča fronta; pike: učinkovina, bela barva: suha tableta, siva barva: gelska plast) ter (b) plasti in fronte, ki nastajajo med nabrekanjem.

**Figure 1:** Schematic representation of (a) swelling and drug release (N – swelling, D – diffusion, E – erosion front; circles: drug, white: dry tablet, grey: gel layer and (b) different layers and fronts.

površino tablete in okolnim medijem (slika 1). S časom se meje med posameznimi plastmi spreminjajo. Na začetku, ko prevladuje proces nabrekanja, se nabrekajoča fronta pomika proti sredini tablete, difuzijska in erodirajoča pa navzven. Ko koncentracija medija preseže kritično vrednost, se začnejo polimerne verige na površini odpletati, difuzijska in erodirajoča plast pa se postopno pomikata proti sredini tablete, dokler vsa tableta ne razpade.

## 1.2 SPREMLJANJE NABREKANJA HIDROFILNIH POLIMERNIH TABLET

Pri ocenjevanju ustreznosti gela za oblikovanje tablet s podaljšanim sproščanjem sta pomembna zlasti (i) način nabrekanja in (ii) permeabilnost mreže. Obe značilnosti sta seveda odvisni tako od kemijske narave polimera, ki tvori gel, kot od zgradbe in lastnosti nastale mreže, ki nadzira sproščanje učinkovin. Rezultat so različni mehanizmi sproščanja (3), ki vodijo v razdelitev ogrodnih tablet, pri katerih je sproščanje nadzorovano:

- z difuzijo ZU skozi gelsko plast (*diffusion-controlled*);
- z nabrekanjem (*swelling-controlled*);
- kemijsko (*chemically-controlled*) pri tabletah iz biorazgradljivih polimerov;
- z odzivi na okolne spremembe (*environmentally responsive*), kot so temperatura, pH, koncentracija polimera.

Velikost prostorov z vodo med polimernimi molekulami v gelu vpliva na difuzijo ZU, ki je izredno pomemben dejavnik



za napovedovanje ustreznosti dostavnega sistema. Velikost por v gelu lahko določimo z različnimi eksperimentalnimi tehnikami (3). Poleg razmerja med hidrodinamičnim volumnom ZU in velikostjo pore je za učinkovito difuzijo ZU odločilnega pomena tudi količina proste vode v gelski strukturi, ki omogoča njeno raztapljanje in difuzijo (4). Zato so natančne raziskave o količini vode znotraj hidrofilnih ogrodnih sistemov, ki je na voljo za raztapljanje ZU, osnova za optimizacijo in napoved kinetike sproščanja iz njih. Vodo, ki je ujeta v tridimenzionalni gelski mreži, lahko v grobem razdelimo v dva razreda, in sicer v (i) prosto ali nevezano vodo, ki je porazdeljena v vmesnih prostorih med polimernimi verigami (v porah), in (ii) vezano vodo, ki je vezana s hidrofilnimi skupinami polimera. Metod za proučevanje vrste vode je več. Med njimi je najbolj uporabna diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) in pa nekoliko zahtevnejša jedrska magnetna resonanca (NMR). Poleg strukture je pomembna tudi debelina gelske oziroma difuzijske plasti. Za spremljanje nabrekanja hidrofilnih tablet je na voljo veliko metod, vendar so bodisi destruktivne in ne omogočajo meritev *in situ* (reometrija), zahtevajo dodajanje različnih označevalcev, ki lahko vplivajo na nabrekanje in lastnosti gelske plasti (optično slikanje), bodisi ne omogočajo natančnega razločevanja različnih front (ultrazvok, mikro CT – mikro računalniška tomografija). Nasprotno pa slikanje z magnetno resonanco (MRI) omogoča neinvazivno spremljanje procesov nabrekanja hidrofilnih tablet in tvorbo gelske plasti (5). V nadaljevanju bomo predstavili pomen MR-metod za načrtovanje učinkovitih ogrodnih tablet, ki jih že veliko let uspešno razvijamo v kombinaciji z drugimi analiznimi metodami. Rezultati se kažejo v vrsti člankov, ki smo jih pripravili skupaj s profesorico Sašo Baumgartner in so dobro sprejeti tudi v mednarodnih tehnoloških krogih.

## 2 METODI NMR IN MRI ZA PROUČEVANJE STRUKTURE GELOV OGRODNIH TABLET PO HIDRATACIJI

NMR spada med spektroskopske metode, ki uporabljajo elektromagnetno sevanje za proučevanje lastnosti snovi. Metoda izkorišča radiofrekvenčni (RF) del elektromagnetnega spektra, iskano informacijo pa posreduje interakcija tega sevanja z magnetnim momentom jeder, ki so sestavni del preiskovane snovi. V nadaljevanju podajamo osnove metod NMR in MRI, ki smo ju uporabljali pri proučevanju

strukture in debeline gelske plasti hidrofilnih ogrodnih tablet.

### 2.1 OSNOVE MR

Jedra, ki imajo magnetni moment, se v magnetnem polju obnašajo podobno kot magnetna igla. Za uporabo MR v biologiji, medicini in farmaciji so najzanimivejša jedra  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ , med katerimi je vodikovo zaradi najmočnejšega MR-signala in običajno največje zastopanosti najpogosteje uporabljano jedro, še posebej pri MR-slikanju. Vodikova jedra imajo v magnetnem polju dve različni energijski stanji, med katerima lahko prehajajo z absorpcijo oziroma z oddajanjem RF-polja točno določene frekvence, ki jo imenujemo resonančna oziroma Larmorjeva frekvenca in je enaka  $\omega = \gamma B_0$ , pri čemer je  $B_0$  gostota statičnega magnetnega polja, v katerem so jedra, in giromagnetno razmerje jedra  $\gamma$ , ki je značilna konstanta za dano vrsto jeder. V močnem magnetnem polju se več magnetnih dipolnih momentov jeder usmeri v smeri magnetnega polja (stanje z nižjo energijo), kar povzroči nastanek jedrske magnetizacije v vzorcu. NMR-signal dobimo tako, da z RF-magnetnim poljem z Larmorjevo frekvenco jedrom dodamo energijo. Po končanem RF-sunkku se sistem vrača v ravnotežno stanje s karakterističnim časom, ki ga imenujemo spin-mrežni ( $T_1$ ) relaksacijski čas in označuje povprečno življenjsko dobo jeder v vzbujenem energijskem stanju. Pri tem se vzbujena jedra vračajo v termično ravnotežno stanje z oddajanjem energije lokalni mreži sklopjenih atomov. Zato je  $T_1$  odvisen od mrežnih gibanj pri Larmorjevi frekvenci. Poleg tega pride do zmanjševanja NMR-signala tudi zaradi lokalnih nehomogenosti magnetnega polja. Te učinke opišemo s spin-spinskim ( $T_2$ ) relaksacijskim časom, ki je merilo izgube fazne koherence jeder po RF-sunkku in meri počasna gibanja v vzorcu. Tako sta  $T_1$  in  $T_2$  v mediju (tekočinah) približno enaka, v suhi tableti (trdnih snoveh), kjer so molekulska gibanja počasna in se vpliv dipolarnih sklopitev med spini ne izpovpreči, pa je  $T_1$  veliko daljši kot  $T_2$ .

Na NMR-signal (oblika in širina črt v NMR-spektru) poleg relaksacijskih časov ter seveda gostote opazovanih jeder vpliva tudi difuzija jeder v vzorcu in njihovo kemično okolje. Z uporabo posebnih zaporedij RF-sunkov lahko izmerimo relaksacijska časa  $T_1$  in  $T_2$  ter difuzijski koeficient ( $D$ ) opazovanih jeder (6). Ti parametri nam dajo koristne informacije o okolici opazovanih jeder in tako omogočajo določitev lastnosti preiskovanega vzorca na molekulski ravni.

Z uporabo gradientov magnetnega polja dosežemo, da čutijo jedra v različnih delih vzorca različno magnetno polje. To nam omogoča, da dobimo NMR-signal iz posameznega dela vzorca in s tem prostorsko informacijo o sistemu ozi-



roma magnetnoresonančno (MR) sliko vzorca (6). Z uporabo različnih zaporedij RF- in gradientnih sunkov dobimo različen kontrast v MR-sliki. Najpogosteje uporabljamo metodo spinskega odmeva, pri kateri je intenziteta MR-signala  $S$  enaka

$$S = k \cdot \rho \cdot \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) \cdot e^{-TE/T_2} \quad (1)$$

Tukaj je  $k$  konstanta, odvisna od detekcijskega sistema spektrometra,  $\rho$  gostota opazovanih jeder v vzorcu,  $TE$  čas spinskega odmeva (čas med vzbuditvijo jeder in detekcijo signala) in  $TR$  čas med ponovitvami pulzne sekvence. S spreminjanjem parametrov slikanja  $TE$  in  $TR$  lahko spremenimo kontrast v MR-sliki med deli vzorca, ki imajo različne relaksacijske čase. Tako dobimo z uporabo:

- Dolgih  $TE$ -časov  $T_2$  obteženo sliko: iz delov vzorca, ki imajo kratek  $T_2$ , dobimo malo signala (temna področja na MR-sliki), iz delov vzorca, ki imajo dolg  $T_2$ , pa veliko signala (svetla območja na MR- sliki);
- Kratkim  $TR$ -časov  $T_1$  obteženo sliko: iz delov vzorca s kratkimi časi  $T_1$  dobimo veliko signala (svetla območja na MR-sliki) in malo signala iz delov vzorca z dolgim  $T_1$  (temna področja na MR- sliki);
- Kratkim časov  $TE$  in dolgim časov  $TR$  gostotno sliko, ki nam pokaže gostotno porazdelitev opazovanih jeder v vzorcu.

Žal pa je dolžina časa  $TE$  določena z dolžino gradientnih sunkov. Zato so časi  $TE$  reda velikosti ms, kar onemogoča MR-slikanje vzorcev s časi  $T_2$ , ki so krajši od nekaj 100  $\mu$ s. Za MR-slikanje vzorcev s kratkimi časi  $T_2$  moramo zato uporabiti posebna MR-pulzna zaporedja, ki pa so običajno zelo počasna. Z uporabo posebnih MR-zaporedij lahko dobimo difuzijsko obteženo MR-sliko (PGSE-zaporedje), sliko kemijskega premika jeder v vzorcu, lahko pa izmerimo tudi prostorsko porazdelitev relaksacijskih časov in difuzijskega koeficienta v vzorcu.

## 2.2 UPORABA NMR PRI DOLOČANJU LASTNOSTI GELA

Strukturo gelske plasti lahko proučujemo z NMR-meritvami relaksacijskih časov  $T_1$  in  $T_2$  ter difuzijskega koeficienta medija kot tudi vgrajene učinkovine, iz katerih dobimo informacije o interakcijah med polimernimi molekulami in medijem ter o mobilnosti medija in polimernih verig. Vrednosti  $T_1$  in  $T_2$  sta določeni z modulacijo intra- in intermolekularnih dipolarnih interakcij med medijem in molekulami polimera (7). V mediju so gibanja molekul hitra, kar povzroči hitre spremembe lokalnih magnetnih polj in izpovprečenja lokalnih polj na mestih opazovanih jeder. Zato vsa vodikova

jedra čutijo približno enaka lokalna polja, kar povzroči dolg  $T_2$ . Ker je frekvenca gibanj molekul veliko višja od Larmorjeve frekvence vodikovih jeder, je dolg tudi  $T_1$ . Ko mediju dodamo polimer, ta preko vodikovih vezi interagira z medijem, kar upočasnjuje fluktuacije molekul medija, lokalna polja se ne izpovprečijo in  $T_2$  se krajša. Frekvenca gibanj je bližje Larmorjevi frekvenci, kar vodi tudi h krajšanju časov  $T_1$ . Z nadaljnjim večanjem koncentracije polimera se gibanja vodikovih jeder tako upočasnijo, da postanejo počasnejša od Larmorjeve frekvence, kar vodi k daljšanju časov  $T_1$ . Tako dobimo v koncentracijski odvisnosti minimum  $T_1$  pri  $\omega\tau \approx 1$ , kjer je  $\tau$  korelacijski čas gibanj mreže.

V hidrofilnem gelu običajno poteka hitra izmenjava med prostimi in vezanimi molekulami medija na časovni skali  $T_1$ , zato merimo povprečen relaksacijski čas  $T_1$  vseh vodikovih jeder v vzorcu. Ker je  $T_2$  krajši kot  $T_1$ , je lahko izmenjava med prostimi in vezanimi molekulami medija na časovni skali  $T_2$  počasna, kar pomeni, da lahko ločeno izmerimo vrednosti  $T_2$  prostih molekul medija, molekul medija, vezanih na polimerno verigo, in polimera. Iz meritev  $T_1$  in  $T_2$  lahko določimo:

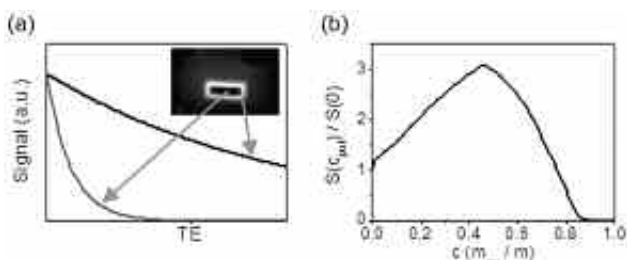
- Mobilnost molekul medija v gelu in s tem tudi homogenost gelske strukture:
  - Odvisnost  $T_1$  in  $T_2$  od koncentracije polimera: krajšanje  $T_1$  in  $T_2$  z večanjem koncentracije polimera zaradi upočasnitve gibanj. Krajšanje  $T_2$  je bolj izrazito; pri velikih koncentracijah polimera opazimo  $T_1$  minimum (8-10);
  - Odvisnost  $T_1$  in  $T_2$  od premreženja (*cross-linking*) polimernih verig: pri večjem premreženju sta relaksacijska časa krajša, kar je posledica bolj trdega in nehomogenega gela (11);
  - Odvisnost  $T_1$  in  $T_2$  od pH in ionske moči medija: pri ionskih polimerih je pričakovati odvisnost strukture gela od prisotnosti ionov v mediju. To se kaže predvsem v bistveno krajših vrednostih  $T_2$  v mediju z nižjim pH in višjo ionsko močjo, kar kaže na bolj omejeno mobilnost polimernih verig in torej trši gel kot v vodnem mediju (10);
  - Odvisnost  $T_1$  in  $T_2$  od substitucije polimera: razlike relaksacijskih časov pri različnih substitucijah polimera so posledica različnih interakcij med polimerom in medijem (8);
  - Vpliv ZU na vrednosti  $T_1$  in  $T_2$ : učinkovina lahko spremeni mobilnost medija oziroma delež vezanih molekul medija na polimerno verigo (10, 12);
- Povprečno število molekul medija, vezanih na monomerno enoto polimera (8);
- Velikosti por v gelu: z uporabo modela, ki opisuje  $T_2$  in povprečno velikost por v gelu (13);

- Dinamiko gibanja polimernih verig v gelu: iz frekvenčne odvisnosti  $T_1$  (14);
- Temperaturo faznega prehoda iz steklastega v gelsko stanje  $T_g$ : v temperaturni odvisnosti  $T_1$  opazimo minimum pri  $T_g$ , kjer se spremeni tudi naklon  $T_2$  (15).

Z NMR lahko merimo tudi difuzijski koeficient medija, ki je odvisen od interakcij medija s polimernimi verigami (16), in difuzijski koeficient vgrajene ZU, ki je odvisen od mikrovizkoznosti gela (17). Z meritvami difuzijskega koeficienta vgrajene ZU dobimo informacije o sproščanju ZU iz gela, medtem ko je difuzija medija merilo za penetracijo medija, ki določa kinetiko tvorbe gelske plasti. V gelu lahko ločeno merimo difuzijo ZU in medija, saj imajo vodikova jedra ZU in medija zaradi kemijskega premika različno NMR-frekvenco (razlike so tipično nekaj Hz), kar omogoča razlikovanje njihovih spektralnih črt.

## 2.3 UPORABA MR-SLIKANJA PRI DOLOČANJU DEBELINE GELA

Pri spremljanju nabrekanja hidrofilnih tablet lahko s spreminjanjem parametrov slikanja spreminjamo kontrast v MR-sliki. S poznavanjem relaksacijskih časov pri različnih koncentracijah polimera v mediju lahko določimo parametra MR-slikanja, tako da dobimo najboljši kontrast med suho tableto in gelsko plastjo ter med gelom in medijem, iz česar lahko natančno določimo debelino gelske plasti. Poleg tega lahko določimo tudi koncentracijske profile polimera v tableti ob različnih časih. Suha tableta ima zelo kratek relaksacijski čas  $T_2$ , zato pri MR-slikanju s spinskim odmevom ne dobimo njenega signala. Ko medij prodira v tableto, se relaksacijska časa spreminjata s koncentracijo



**Slika 2:** (a) Odvisnost velikosti NMR-signala od časa med vzbuditvijo jeder in detekcijo signala (TE) (enačba 1) in primer MR-slike polimerne tablete med nabrekanjem, (b) primer normiranega MRI-signala kot funkcije koncentracije polimera  $c$  (velikost signala  $S(c)$  je normirana na velikost signala vode  $S(0)$ ).

**Figure 2:** (a) NMR signal decay together with a MR image of a polymer tablet during swelling, (b) an example of normalized MRI signal as a function of polymer concentration  $c$  (MRI signal intensity  $S(c)$  is normalized to the water signal  $S(0)$ ).

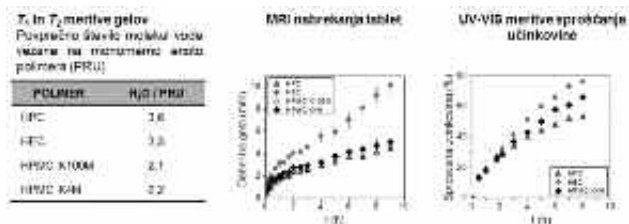
medija, kar vpliva na MR-signal (slika 2). Pri velikih koncentracijah polimera ne zaznamo signala spinskega odmeva zaradi kratkih časov  $T_2$ . Zato moramo za določitev penetracijske fronte uporabiti posebno metodo MR-slikanja, ki omogoča slikanje vzorcev s kratkim relaksacijskim časom  $T_2$ , na primer metodo SPI (*Single Point Imaging*) (10).

V primeru polimernih ogrodnih tablet nas seveda zanima kinetika sproščanja ZU. Za razumevanje tega je treba poznati debelino in strukturo gelske plasti. Vendar pa se je treba zavedati, da moramo debelino gelske plasti in količino sproščene ZU meriti v enakih razmerah, saj lahko na primer mešanje medija vpliva na erozijo gela, s tem pa na debelino gelske plasti in mehanizem sproščanja ZU iz tablete. To lahko z MR-slikanjem dosežemo na različne načine. Porazdelitev polimera in ZU, ki vsebuje fluor, lahko sočasno merimo z MR-slikanjem  $^1\text{H}$  in  $^{19}\text{F}$  jeder, kar nam omogoča sočasno spremljanje nastajanja gelske plasti ter porazdelitve ZU v gelski plasti in mediju (18). Enako lahko dosežemo z MR-slikanjem kemijskega premika, kjer lahko iz različnih spektroskopskih črt medija in ZU določimo koncentracijo polimera in ZU v gelski plasti in mediju (19). Poleg tega so za sočasno določanje gelske plasti in sproščene ZU s spektrometrom UV-VIS razvili pretočno celico za MR-slikanje, povezano z USP-4 aparatom (20).

Za boljše razumevanje mehanizma sproščanja ZU iz polimernih tablet so razvili številne matematične modele, ki opisujejo nabrekanje polimernih tablet in sproščanje ZU iz njih (4, 21). S primerjavo izmerjenih vrednosti debeline gelske plasti in kinetike sproščanja lahko s pomočjo matematičnega modela določimo ključne parametre za dinamiko sproščanja ZU in s tem mehanizem sproščanja iz hidrofilnih tablet.

## 2.4 UPORABA MR-METOD ZA PROUČEVANJE OGRODNIH TABLET Celulozni etri HPC, HEC in HPMC

Celulozne etre pogosto uporabljamo za različne ogrodne sisteme za prirejeno sproščanje. Pri različnih vrstah in stopnjah substitucije je sposobnost hidratacije različna (22), kar vpliva na obnašanje polimera med nabrekanjem. S primerjavo različnih celuloznih etrov (HPC, HEC in HPMC) z različno molekularno maso (HPMC K4M in K100M) smo določili vpliv vrste polimera in molekulske mase na debelino gela in kinetiko sproščanja ZU (slika 3) (8, 9, 22). Preiskovani celulozni etri so neionski polimeri, katerih nabrekanje ni odvisno od ionov v mediju. Najprej smo z meritvami relaksacijskih časov ugotovili, da na  $T_1$  vpliva predvsem vrsta polimera in ne njegova molekularna masa, na  $T_2$ -relaksacijo



Slika 3: Primer uporabe MR-metod pri raziskavah ogrodnih tablet iz celuloznih etrov (6, 7, 20).

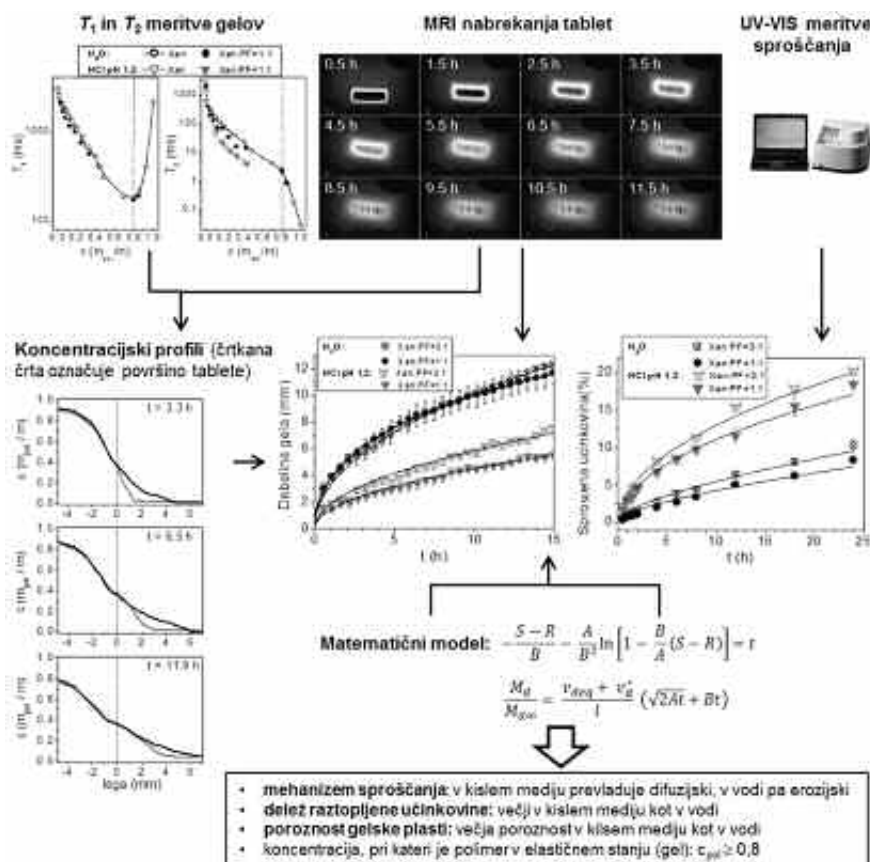
Figure 3: The use of MR methods in study of matrix tablets of cellulose ethers (6, 7, 20).

pa tudi različna vrsta polimera nima vpliva. Mobilnost vodnih molekul v gelu je različna zaradi različnih interakcij s polimerno mrežo: pri HPC polimeru je stik molekul vode s polimernimi verigami najboljši, zato je količina vezane vode največja, kar vodi k najkrajšim časom  $T_1$  med preiskovanimi polimeri. Iz izmerjenih razmerij  $T_1 / T_2$  smo ugotovili, da bolj kot je polimer substituiran s hidrofilnimi stranskimi sku-

pinami, več vode se veže nanj. Z MR-slikanjem smo določili koncentracijske profile polimera v gelski plasti ter njeno debelino za različne čase nabrekanja. Najdebelejši gel nastane pri HEC polimeru, ki je najbolj higroskopen; pri ostalih polimerih je gel tanjši in približno enako debel. S časom se spreminja tudi koncentracijski profil polimera v gelski plasti, katerega oblika je odvisna od vrste polimera in časa nabrekanja. Sproščanje ZU je najhitrejše pri HEC in najpočasnejše pri HPC (22).

### Ksantan

Ksantan (Xan) je v farmaciji široko uporabljan naravni polimer. Zaradi anionske narave je nabrekanje ogrodnih tablet iz njega odvisno od pH in ionske moči medija. Z MR-meritvami tablet Xan brez dodatka in z dodatkom dobro topne modelne učinkovine pentoksifilina (PF) v vodi in mediju HCl pH 1,2 z ionsko močjo 0,28 M smo karakterizirali nastali gel ter dinamično nastajanja gelske plasti in sproščanja (slika 4) (10, 23).



Slika 4: Primer uporabe MR-metod pri raziskavah ogrodnih tablet iz ksantana (8, 10).

Figure 4: The use of MR methods in study of matrix tablets of xanthan polymer (8,10).

- Z meritvijo relaksacijskih časov gelov z znano koncentracijo polimera smo ugotovili:
  - Da se  $T_2$  gelov v kislem mediju veliko hitreje krajša z večanjem koncentracije Xan kot v vodnem mediju, kar kaže na bolj omejeno mobilnost Xan-verig in trši gel v kislem mediju kot v vodi;
  - Da PF ne vpliva bistveno na relaksacijska časa in s tem na strukturo gela;
  - Parametre MR-slikanja, ki nam dajo najboljši kontrast med suho tableto, gelom in medijem.
- Spremljanje nabrekanja Xan z MR-slikanjem pripelje do zaključkov:
  - Da je v kislem mediju gel tanjši kot v vodi: ioni v mediju HCl pH 1,2 zasenčijo negativni naboj COO-skupin in s tem zmanjšajo elektrostatski odboj med verigami Xan. Zato so te v kislem mediju bolj stisnjene, gel pa tanjši (24);
  - Da prisotnost dovolj velike koncentracije PF-ja v tableti povzroči tvorbo tanjše gelske plasti v kislem mediju, v vodi pa ne vpliva na debelino gela. Razlike debeline gelske plasti so posledica različnega širjenja erodirajoče fronte, medtem ko se lega nabrekajoče fronte ne spremenijo, kar lahko vidimo tudi iz koncentracijskih profilov, kjer koncentracija Xan v kislem mediju pri majhnih koncentracijah polimera veliko hitreje pada kot v vodi.
- Meritve sproščanja PF-ja z UV-VIS v enakih razmerah kot MRI-meritve:
  - Sproščanje je počasnejše v vodi kot v kislem mediju in je odvisno od koncentracije PF-ja v tableti.
- Uporaba matematičnega modela:
  - V kislem mediju prevladuje difuzijski, v vodi pa erozijski mehanizem sproščanja;
  - V kislem mediju je več raztopljene učinkovine kot v vodi, kar je posledica različne topnosti Xan;
  - Vztrajnostni polimer, ki je merilo za velikost polimernih verig, je v kislem mediju manjši kot v vodi, kar so potrdili tudi z meritvami z mikroskopijo na atomsko silo (AFM) (25). Zato v kislem mediju nastajajo področja nizke mikroviskoznosti, ki povečajo poroznost gela;
  - Pri manjšem deležu učinkovine v tableti je sproščanje hitreje pri obeh medijih. V vodi je to posledica manjšega deleža raztopljenega PF-ja v tableti, v kislem mediju pa posledica večje poroznosti gela, kar omogoči hitrejšo difuzijo učinkovine iz gelske plasti in s tem hitrejšo sproščanje kljub debelejši gelski plasti.

Z MR-meritvami, ki smo jih opisali z matematičnim modelom, smo pokazali, da za sproščanje učinkovine ni pomembna samo debelina gelske plasti, ampak je pomembna tudi njena struktura.

## 3 SKLEP

Z NMR lahko določimo strukturo gelske plasti, MR-slikanje pa je nedestruktivna in dovolj hitra metoda, da nam omogoča *in situ* spremljanje nabrekanja ogrodnih tablet. Kombinacija dobljenih rezultatov skupaj z rezultati drugih analitičnih metod omogoča razumevanje polimernih sistemov na molekularni, mikroskopski in makroskopski ravni ter s tem pripomore k razvoju učinkovitih sistemov z želeno kinetiko sproščanja ZU.

## 4 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Ministrstvu za izobraževanje, znanost in šport Republike Slovenije in Javni agenciji za raziskovalno dejavnost RS za finančno podporo programov P1-0189 in P1-0060 ter projekta J1- 6746.

## 5 LITERATURA

1. Melia CD. *Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers*. *Crit Rev Ther Drug Carrier Systems* 1991; 8: 395-421.
2. Colombo P, Bettini R, Santi P et al. *Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport*. *J Control Release* 1996; 39: 231-237.
3. Lowman AM, Peppas NA. *Hydrogels*. In Mathiowitz E. ed. *Encyclopedia of controlled Drug Delivery*. Wiley, 2000: 397-417.
4. Lin CC, Metters AT. *Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling*. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1379-1408.
5. Mikac U, Kristl J, Baumgartner S. *Using quantitative magnetic resonance methods to understand better the gel-layer formation on polymer-matrix tablets*. *Exp Opin Drug Deliv* 2011; 8: 677-692.
6. Demšar F, Jevtič V, Bačić G. *Slikanje z magnetno resonanco*. Založba Littera picta, 1996.
7. Hills PB. *The proton exchange cross-relaxation model of water relaxation in biopolymer systems*. *Molec Phys* 1992; 76: 489-508.
8. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A et al. *Investigation of the state and dynamics of water in hydrogels of cellulose ethers by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy*. *AAPS PharmSciTech* 2003; 3: 36.



9. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A et al. Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using  $^1\text{H}$  NMR and MRI methods. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 59: 299-306.
10. Mikac U, Sepe A, Kristl J et al. 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: 247-256.
11. Calucci L, Forte C, Ranucci E. Water/polymer interactions in poly(amidoamine) hydrogels by  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance relaxation and magnetization transfer. *J Chem Phys* 2008; 129: 064511.
12. Vittadini E, Dickinson LC, Chinachoti P. NMR water mobility in xanthan and locust bean gum mixtures: possible explanation of microbial response. *Carbohydr Poly* 2002; 49:261-269.
13. Turco G, Donati I, Grassi M et al. Mechanical spectroscopy and relaxometry on alginate hydrogels: A comparative analysis for structural characterization and network mesh size determination. *Biomacromolecules* 2011; 12: 1272-1282.
14. Kimmich R, Anardo E. Field-cycling NMR relaxometry. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2004; 44: 257-320.
15. Ruan RR, Long Z, Song A et al. Determination of the glass transition temperature of food polymers using low field NMR. *Lebensm Wiss Technol* 1998; 31: 516-521.
16. Masaro L, Ousalem M, Baille WE et al. Self-diffusion studies of water and poly(ethylene glycol) in solutions and gels of selected hydrophilic polymers. *Macromolecules* 1999; 32: 4375-4382.
17. Gao P, Fagerness PE. Diffusion in HPMC gels. I. Determination of drug and water diffusivity by pulsed-field-gradient spin-echo NMR. *Pharm Res* 1995; 12: 955-964.
18. Fyfe CA, Blazek AI. Investigation of hydrogel formation from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) by NMR spectroscopy and NMR imaging techniques. *Macromolecules* 1997, 30: 6230-6237.
19. Knoos P, Topgaard D, Wahlgren M et al. Using NMR chemical shift imaging to monitor swelling and molecular transport in drug-loaded tablets of hydrophobically modified poly(acrylic acid): methodology and effects of polymer (in)solubility. *Langmuir* 2013, 29: 13898-13908.
20. Nott KP. Magnetic resonance imaging of tablet dissolution. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74: 78-83.
21. Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. *Int J Pharm* 2008; 364: 328-343.
22. Baumgartner S, Planinšek O, Kristl J. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27: 375-383.
23. Mikac U, Sepe A, Baumgartner S et al. The influence of high drug loading in xanthan tablets and media with different physiological pH and ionic strength on swelling and release. *Mol Pharmaceutics* 2016; 13:1147-1157.
24. Baumgartner S, Pavli M, Kristl J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69: 698-707.
25. Govedarica B, Sovany T, Pintye-Hodi K et al. Addressing potent single molecule AFM study in prediction of swelling and dissolution rate in polymer matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80: 217-225.

# HIDROFILNE OGRODNE TABLETE S PRIREJENIM SPROŠČANJEM NA OSNOVI IZBRANIH NARAVNIH POLIMEROV HYDROPHILIC MATRIX TABLETS WITH CONTROLLED RELEASE BASED ON SELECTED NATURAL POLYMERS

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Matej Pavli, mag. farm<sup>1</sup>

Prof. dr. Ksenija Kogej<sup>2</sup>

Prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Krka, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto;

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani,

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo,

Večna pot 113, 1000 Ljubljana;

<sup>3</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

matej.pavli@krka.biz

## POVZETEK

Za prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) v farmacevtski tehnologiji največkrat uporabljamo ogrodne tablete, katerih ogrodje sestavljajo eden ali kombinacija več biološko sprejemljivih polimerov. Sproščanje ZU poteka po različnih mehanizmih, ki so odvisni tako od fizikalno-kemijskih lastnosti ZU kot uporabljenih polimerov. V zadnjem času potekajo intenzivne raziskave na področju naravnih polimerov, ki predstavljajo obetavne možnosti v oblikovanju farmacevtskih oblik (FO), saj omogočajo nove tehnološke pristope ter alternativo obstoječim, dobro raziskanim, sinteznim in polysinteznim polimerom. Izziv na področju ogrodnih tablet na osnovi naravnih polimerov je, da zaradi premajhnega razumevanja njihovega obnašanja na molekularni ravni težko napovedujemo lastnosti in podvrženost tovrstnih sistemov različnim dejavnikom, ki lahko vplivajo na sproščanje ZU. Problematična pa je lahko tudi ponovljivost lastnosti takšne surovine, kar lahko vpliva na biofarmacevtske lastnosti končne FO. V preglednem članku bomo predstavili naše raziskave treh obetajočih naravnih polimerov ter povzeli nekatere študije, ki so proučile njihove lastnosti za uporabo v hidrofilnih ogrodnih tabletah s prirejenim sproščanjem.

## KLJUČNE BESEDE:

naravni polimeri, nadzorovano sproščanje, ksantan, semenska sluz rožičevca, karagenani

## ABSTRACT

Matrix tablets are one of the most commonly used controlled release dosage forms, in which the matrix is formed from one or a combination of different biocompatible polymers. Many release mechanisms of the drug from such system can be obtained, depending on a polymer type and physico-chemical characteristics of a drug. Natural polymers offer new technological possibilities and represent promising alternatives to commonly used, well researched synthetic and semisynthetic polymers. Hence, intensive research of natural polymers has been conducted recently. However, matrix tablets based on natural polymers present a challenge due to lack of knowledge of their behaviour on molecular scale, hence their susceptibility to different factors, which can affect the drug release are hard to pre-



dict. The repeatability of natural polymers characteristics between different batches can also be under question, which again might influence the properties of the final dosage form. In this review article we will summarize our investigations of three promising natural polymers and overview the studies focused on their use in hydrophilic matrix tablets for controlled release.

**KEYWORDS:**

natural polymers, controlled release, xanthan, locust bean gum, carrageenans

# 1 UVOD

## 1.1 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE

Hidrofilne ogrodne tablete so ena od najpogosteje uporabljenih FO za prirejeno sproščanje. Hidrofilna ogrodna tableta je sistem za dostavo ZU, v katerem je ZU molekularno ali po delcih dispergirana v topnem ogrodju polimera. Slednji tvori mrežo, ogrodje, ki ob prisotnosti vodnega medija gelira – nastaja hidrogel – in s tem nadzoruje sproščanje ZU iz FO (1-3).

Mehanizma sproščanja ZU iz tovrstnih FO sta raztapljanje in difuzija ZU ter kombinacija obojega. Nanju lahko vplivamo z nabrekanjem in erozijo hidrofilnih polimerov oziroma kombinacijo obojega. Natančnejši pregled dejavnikov in spremenljivk, ki so pomembni pri načrtovanju formulacij na osnovi hidrogelov, podajamo v preglednici 1.

## 1.2 NARAVNI POLIMERI

Naravne polimere in njihove derivate pogosto uporabljamo v farmacevtski industriji kot zgoščevala, stabilizatorje ter veziva. V zadnjih 15 letih jih vse pogosteje uporabljamo tudi kot funkcionalne pomožne snovi za prirejeno sproščanje ZU iz FO. Kljub temu na tem področju zaenkrat še prevladujejo sintezni in polysintezni polimeri (na primer hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, polietileno-sidi, derivati akrilne kisline), predvsem zaradi slabšega poznavanja lastnosti naravnih polimerov, večje variabilnosti med serijami surovine (viskoznost, vsebnost vode, različne soli), potencialna prisotnost nečistot ter včasih omejena možnost proizvodnje (5,6). Po drugi strani je prednost naravnih polimerov v njihovi netoksičnosti, saj večina nima omejene količine dnevnega vnosa (imajo oznako GRAS); načeloma so tudi cenejši od sinteznih polimerov. Dodatna možnost, ki jo ponujajo naravni polimeri, je nadaljnja kemijska modifikacija, s katero lahko dobimo zdravila, ki imajo veliko lastnosti podobnih ali boljših od sinteznih, ki so že na tržišču (5, 6).

*Preglednica 1: Pomembni dejavniki in spremenljivke za načrtovanje formulacij na osnovi hidrofilnih polimerov (4).*

*Table 1: Important factors and variables at designing dosage forms based on hydrophilic polymers (4).*

Dejavniki	Spremenljivke
<b>Transportne lastnosti</b> <i>Difuzija molekul</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molska masa in velikost molekul topljenca</li> <li>- Molska masa polimera</li> <li>- Gostota premreženja polimera</li> <li>- Interakcije polimer-ZU</li> <li>- Hitrost razpada hidrogela</li> </ul>
<b>Fizikalne lastnosti</b> <i>Mehanizem geliranja/pogoji</i> <i>Strukturne lastnosti</i>  <i>Biorazgradljivost</i> <i>Odzivnost na vplive okolja</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koncentracija polimera</li> <li>- Temperatura, pH, ionska moč</li> <li>- Molska masa polimera</li> <li>- Mehanska moč</li> <li>- Delež funkcionalnih skupin, občutljivih na razpad</li> <li>- Število odzivnih funkcionalnih skupin</li> </ul>
<b>Biološke lastnosti</b> <i>Biokompatibilnost</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Potencialna citotoksičnost hidrogela</li> <li>- Vnetni odziv telesa</li> </ul>



Med naravne polimere uvrščamo tudi polisaharide, ki se v naravi pogosto nahajajo v delih plodov, izločkov ali drugih delih kopenskih ter morskih rastlin, gliv, alg, mikroorganizmov. Večinoma so to produkti metabolnih procesov in imajo pogosto vlogo rezervnih ogljikovih hidratov, lahko pa so tudi gradniki notranjih delov celičnih sten in tako predstavljajo zaščito celice pred okolico (5, 6).

Vsi naravni polimeri niso primerni za izdelavo FO s prirejenim sproščanjem. Kot za ostale hidrofilne polimere tudi za te velja, da morajo izkazovati zmožnost geliranja oziroma tvorbe zelo viskozne plasti, ki omogoča prirejeno sproščanje ZU. Najbolj uporabljani naravni polimeri za izdelavo tablet s prirejenim sproščanjem ZU v raziskovalne namene, nekateri od njih pa tudi že v proizvodne namene, so alginat, dekstran, gelan, gvarjev gumi, gumi akacije, hitosan, karagenani, karaja gumi, konjakov gumi, ksantan, ksiloglukan, pektin, pululan, semenska sluz rožičevca, skleroglukan (5, 6). Ksantan, semenska sluz rožičevca in karagenani so poleg hitosana in alginata med najbolj potencialno uporabnimi naravnimi polimeri za prirejeno sproščanje.

## 2 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE NA OSNOVI KSANTANA IN SEMENSKE SLUZI ROŽIČEVCA

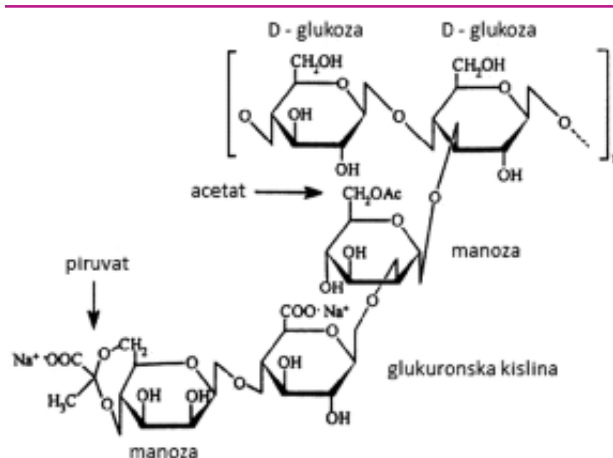
### 2.1 KSANTAN

Ksantan je bakterijski zunajcelični heteropolisaharid, izoliran iz rastlinske patogene bakterije *Xanthomonas campestris* (7). To je gram negativna aerobna bakterija, ki človeku ni nevarna, pri rastlinah (na primer brokoliju) pa povzroča številne bolezni.

Ksantan (slika 1) je visokomolekularni polisaharid, sestavljen iz linearno 1,4-povezanih  $\beta$ -D-glukoznih enot, na vsako drugo enoto so pritrjene trisaharidne stranske verige. Osnovna veriga polimera je podobna celulozi. Stransko verigo sestavljajo  $\beta$ -D-manoza (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukuronska kislina (1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -D-manoza, ki je pripeta na vsaki drugi glukozni. Notranja manozna je običajno O-acetilirana, končna manozna pa je substituirana na mestu 4 in/ali 6 s (povezanimi) ketali piruvične kisline (8, 9). Piruvatne skupine in glukuronska kislina dajejo ksantanu anionski značaj.

### 2.2 SEMENSKA SLUZ ROŽIČEVCA

Semensko sluz rožičevca (LBG) pridobivajo iz endosperma zrelih semen sredozemskega drevesa rožičevca (*Ceratonia siliqua*). Kemijsko gledano je galaktoman oziroma polisa-

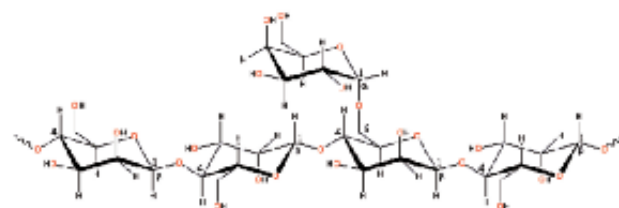


Slika 1: Primarna struktura ponavljajoče se enote ksantana (10).  
Figure 1: Primary structure of repeating unit of xanthan (10).

harid, zgrajen iz manoze in galaktoze (slika 2). Osnovno ogrodje je zgrajeno iz poli- $\beta$ -1,4-manopiranoz, na katero so substituirane  $\alpha$ -1,6-D-galaktopiranoze (slika 10) (12). Pri ogrodnih tabletah na osnovi naravnih polimerov zaradi premajhnega razumevanja njihovega obnašanja na molekularnem nivoju težko napovedujemo lastnosti in podvrženost tovrstnih sistemov različnim dejavnikom, ki lahko vplivajo na sproščanje ZU. Zato je proučevanje naravnih polimerov kot tudi dostavnih sistemov na njihovi osnovi pod različnimi pogoji izjemnega pomena za določevanje vpliva na biofarmacevtske lastnosti končne FO.

### 2.3 VPLIV KALCIJEVIH IONOV NA GELIRANJE KSANTANA IN SPROŠČANJE ZDRAVILNE UČINKOVINE

Ker je ksantan anionski naravni polimer, lahko njegove polimerne verige, odvisno od pogojev v mikrookolju, zavzemajo različne konformacije (13, 14). Ksantanske verige naj bi obstajale kot urejene, rigidne dvojne vijačnice – to je nativna oblika (13). Obstajajo pa tudi predpostavke, da naj bi



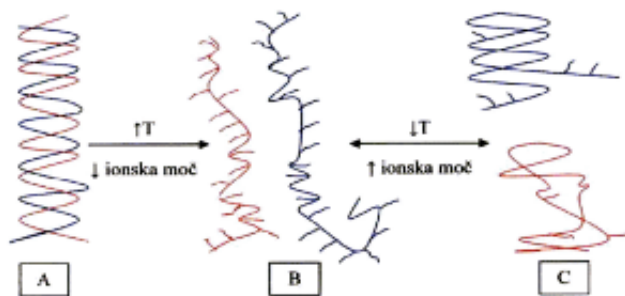
Slika 2: Primarna struktura semenske sluzi rožičevca.  
Figure 2: Primary structure of locust bean gum.

se ksantanske verige nahajale v obliki enojnih vijačnic (14). Raziskovalcem je z NMR, mikrokalorimetrijo in cirkularnim dihroizmom s spreminjanjem okoljskih pogojev uspelo dokazati prehod urejene oblike vijačnic ksantanskih polimernih verig v neurejeno, denaturirano obliko (slika 3) (15). Kot kaže slika 3 lahko ksantanske verige nadalje prehajajo iz fleksibilne, neurejene oziroma denaturirane oblike v na novo urejene, renaturirane oblike polimernih verig. Strukturo renaturiranega in denaturiranega ksantana so potrdili tudi z rentgensko difrakcijo (8, 16).

Temperatura, pri kateri ti prehodi potekajo, je odvisna od koncentracije ksantana ter sestave in koncentracije ionov v okolju. Prehod iz vijačne oblike v druge oblike povzroči bistvene spremembe v fizikalnih lastnostih ksantana.

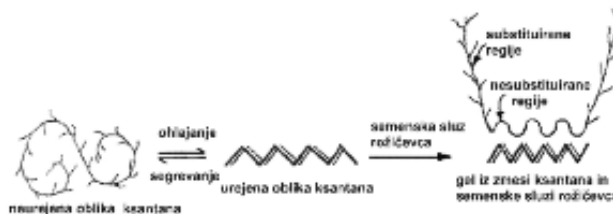
Strukturne lastnosti ksantana so tudi izjemno pomembne pri kombinacijah ksantana z drugimi pomožnimi snovmi, še posebej, če želimo na njihovi osnovi izdelati dostavne sisteme s prirejenim sproščanjem. Ena od tovrstnih kombinacij je kombinacija ksantana in drugega naravnega polimera – semenske sluzi rožičevca, na osnovi katere so izdelali poseben dostavni sistem s prirejenim sproščanjem, imenovan TimerX® (17). Kombinacija ksantana in semenske sluzi rožičevca v določenih razmerjih naj bi delovala sinergistično, ker naj bi prišlo do privlačnih medmolekulskih interakcij med deli verig obeh polimerov (18, 19). Novejše teorije razlagajo, da je za nastanek sinergističnega mešanega gela potrebno ustrezno razmerje dveh področij, ki sta sestavljeni iz (slika 4):

- strukturno in konformacijsko pravilnih odsekov polimernih verig, ki zagotavljajo medmolekulske povezave (ksantana),



**Slika 3:** Sekundarna struktura ksantana. Vpliv temperature ( $T$ ) in ionske moči na konformacijske spremembe ksantana v raztopini. A – nativna (urejena) oblika ksantana, B – denaturirana (neurejena) oblika ksantana, C – renaturirana (urejena) oblika ksantana.

**Figure 3:** Secondary structure of xanthan. The influence of temperature ( $T$ ) and ionic strength on conformational transitions of xanthan in solution. A – native (ordered) structure of xanthan, B – denaturated (disordered) structure of xanthan, C – renaturated (ordered) structure of xanthan.



**Slika 4:** Shematski prikaz interakcij ksantana s semensko sluzjo rožičevca. Sinergizem obeh polimerov naj bi se kazal v tvorbi čvrstješe gelske plasti, ki naj bi bila manj občutljiva na dejavnike okolja in tudi primerna za nadzorovano sproščanje ZU.

**Figure 4:** Schematic drawing of xanthan interactions with locust bean gum. Synergism of both polymers should result in the formation of more solid gel structure, which should be less prone to environmental influences and also appropriate for controlled release of the drug.

- neasociiranih, konformacijsko nepravilnih delov molekule, ki so vrinjeni med pravilne odseke in služijo za solvatacijo polimera (semenska sluz rožičevca) (11).

Zaradi omenjenih kompleksnosti je raziskav na področju prirejenega sproščanja iz dostavnih sistemov na osnovi ksantana in kombinacij ksantana in semenske sluzi rožičevca manj kot denimo iz polysinteznih celuloznih etrov, ki so bili predmet naših in številnih drugih raziskav (20, 21). Zato smo v naših nadaljnjih raziskavah proučevali ogrodne tablete na osnovi ksantana ter kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca ter vplive izbranih formulacijskih dejavnikov na lastnosti gelske plasti. Zlasti nas je zanimal vpliv dvovalentnih kalcijevih ionov, ki bi lahko preko elektrostatskih interakcij z negativno nabitimi deli ksantanskih verig spremenili strukturo ksantana.

Naše raziskave so pokazale, da ogrodne hidrofilne tablete na osnovi naravnih polimerov ksantana ter kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca (v razmerju 1 : 3) zagotavljajo podaljšano, tudi 24-urno, sproščanje modelne neionizirane ZU pentoksifilina (22). Ugotovili smo, da lahko s spreminjanjem deleža ogrodnega naravnega polimera ksantana glede na učinkovino v tableti vplivamo na profil sproščanja, pri čemer s povečanjem deleža naravnega polimera sproščanje ZU upočasnjujemo.

Z raziskavami smo ugotovili, da dodatek kalcijevih ionov znotraj intervala ionskih moči v fizioloških tekočinah GIT v medij za sproščanje ali v tablete vpliva na lastnosti tablet in profile sproščanja učinkovine. Kalcijevi ioni preko senčenja negativnih nabojev na stranskih polimernih verigah ksantana vplivajo na molekularno urejanje ksantanskih polimernih verig. V vodi so namreč stranske verige ksantana, ki nosijo piruvatne in acetatne skupine, ionizirane. Med

njimi prihaja do odboja in večje hidratacije, zaradi česar je nabrekanje zelo obsežno. Dodatek kalcijevih ionov v medij ne povzroči pričakovanega ionskega premreženja ksantana, pač pa pride do senčenja negativnih nabojev na stranskih verigah ksantana s  $\text{Ca}^{2+}$  ioni, zato le-te niso tako hidratirane, privlak med ksantanskimi verigami ali ksantanskimi verigami in verigami semenske sluzi rožičevca je zato večji. Rezultat tega so povsem spremenjene lastnosti gelskega sloja (manjše nabrekanje in erozija, čvrstejša struktura, tanjša gelska plast), kar povzroči spremenjeno kinetiko sproščanja ZU kot tudi same fizikalne lastnosti tablete med procesom nabrekanja.

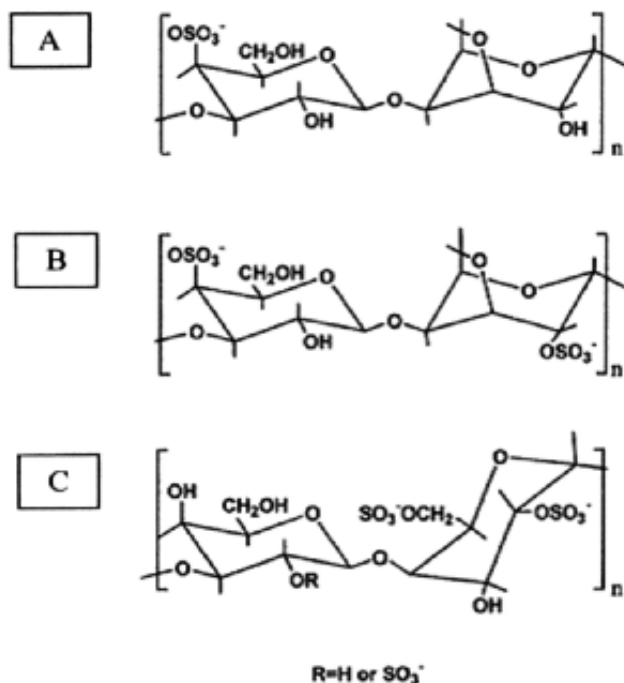
V raziskovalno delo smo uspešno implementirali analizno metodo merjenja gelske teksture, ki je sicer invazivna tehnika, vendar omogoča določanje kohezivnosti v mediju nabreklih tablet.

Glede na rezultate analize gelske teksture ogrodnih tablet na osnovi ksantana in kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca, je gelska tekstura v primeru dodatka kalcijevih ionov v medij za sproščanje čvrstejša, nabrekanje in erozija polimera potekata v manjšem obsegu ter sta počasnejša, medtem ko se sproščanje pospeši. Pričakovali bi, da čvrstejša struktura bolj upočasni sproščanje, vendar kaže, da nastala gelska plast ne predstavlja dodatne ovire za difuzijo ZU. Je pa zaradi manjšega nabrekanja gelska plast tanjša, s čimer se skrajša difuzijska razdalja in posledično je sproščanje hitrejšo.

Ogrodne tablete na osnovi ksantana in kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca z dodatkom kalcijevih ionov zaradi čvrstejše strukture nastalega gela in posledično manjšega obsega erozije omogočajo v pogojih, kjer je hidrodinamska obremenitev tablet večja, od lastnosti medija bolj neodvisno sproščanje. Izkazalo se je tudi, da ksantansko gelsko plast učvrsti že sam dodatek semenske sluzi rožičevca, ki nekoliko zmanjša vplive medija na samo *in vitro* sproščanje ZU. Očitne sinergije med ksantanom in semensko sluzjo rožičevca, ki jo pogosto obravnavajo v literaturi, pa v naših raziskavah nismo potrdili. To lahko pripišemo neponovljivim lastnostim naravnih polimerov, ki pridejo še bolj do izraza med različnimi proizvajalci le-teh.

## 3 KARAGENANI

Karagenani spadajo med naravne polisaharide, morske hidrokoloide, ki jih pridobivamo z ekstrakcijo iz celičnih sten



Slika 5: Primarna struktura ponavljajoče se disaharidne enote A -  $\kappa$ -karagenana, B -  $\iota$ -karagenana in C -  $\lambda$ -karagenana (25).

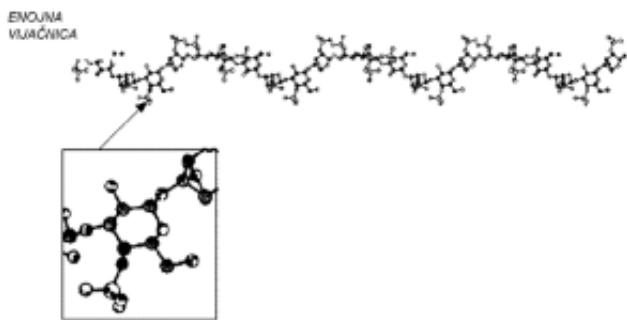
Figure 5: Primary structure of repeating disaccharide unit of A -  $\kappa$ -carrageenan, B -  $\iota$ -karagenana, and C -  $\lambda$ -carrageenan (25).

nekaterih vrst rdečih alg razreda *Rhodophyceae*. Obstaja več različnih vrst karagenanov, med katerimi so komercialno najbolj uporabljani  $\kappa$  (kapa; slika 5A),  $\iota$  (iota; slika 5B) in  $\lambda$  (lambda; slika 5C). Karagenani so linearni, visokomolekularni, anionski, delno sulfatirani galaktani. Sestavljeni so pretežno iz natrijevih, kalijevih, kalcijevih in magnezijevih soli sulfatnih estrov galaktoze in 3,6-anhidrogalaktoze. Sladkorne enote so povezane z menjajočimi se 1,3- $\alpha$  in 1,4- $\beta$  glikozidnimi vezmi (23, 24).

Bistvene razlike med naštetimi vrstami karagenanov so v prisotnosti 3,6-anhidrogalaktoznih enot ter v številu in položaju sulfatnih skupin (24, 27). V idealnem primeru ima  $\kappa$ -karagenan eno,  $\iota$ -karagenan dve in  $\lambda$ -karagenan 3 sulfatne skupine na ponavljajočo se disaharidno enoto.  $\kappa$ - in  $\iota$ -karagenan sta gelirajoča polimera, saj vsebujeta 3,6-anhidrogalaktozne enote, ki so za geliranje bistvene.  $\lambda$ -Karagenan pa slednjih ne vsebuje ter je močno sulfatiran, zato ne more tvoriti gelov, lahko pa zaradi večje topnosti tvori zelo viskozne raztopine (25, 27, 28).

V procesu nastanka gela preide struktura  $\kappa$ -karagenana iz linearne verige (shema 1) preko dvojne vijačnice (shema 2) do med seboj povezanih dvojnih vijačnic.





Shema 1: Enojna vijačnica karagenana (25).

Sheme 1: Single helix of carrageenan (25).



Shema 2: Struktura dvojne vijačnice karagenana (25).

Sheme 2: The structure of double helix of carrageenan (25).

Pri  $\iota$ -karagenanu se proces nastanka gela ustavi pri tvorbi dvojne vijačnice (25). Na nastanek dvojnih vijačnic pri  $\kappa$ - in  $\iota$ -karagenanu kot tudi na povezave dvojnih vijačnic pri  $\kappa$ -karagenanu bistveno vpliva prisotnost ionov.  $\iota$ -Karagenan daje najmočnejše gele v prisotnosti  $\text{Ca}^{2+}$  ionov,  $\kappa$ -karagenan pa v prisotnosti  $\text{K}^+$  ionov. Ioni in njihova hidriranost so ključni pri povezovanju verig, saj zmanjšujejo odbojne sile med verigami polimerov in na ta način omogočajo nastanek mrežne, gelske strukture. Večina raziskovalcev (29) meni, da  $\kappa$ -karagenan ne tvori gela z  $\text{Na}^+$  ioni, medtem ko  $\iota$ -karagenan ga (30).

V farmaciji karagenane uporabljamo v različnih FO (tabletah, kapsulah, suspenzijah, gelih, kapljicah za oči in svečkah). Pri izdelavi suspenzij uporabljamo predvsem  $\lambda$ - in  $\iota$ -karagenan (23). Vse tri vrste karagenanov lahko uporabljamo tudi za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem (31, 32). Ker jih zaradi njihovih lastnosti (polianionske narave, možnosti vezave različnih kationov) uvrščamo med polielektrolite, lahko to lastnost dodatno izkoristimo pri načrtovanju oziroma doseganju želene kinetike sproščanja ZU iz tablet. V primeru kationskih ZU lahko tako poleg klasičnega mehanizma sproščanja, temelječega na nabrekanju in eroziji ogrodnih polimerov, izkoristimo tudi interakcije med ZU in polielektrolitom – ogrodnim polimerom za prirejeno sproščanje ZU. Tovrstnih FO s karagenani je zaenkrat še zelo malo in so relativno slabo raziskane (33).

V naših raziskavah smo zato proučevali, ali lahko komplekse med anionskimi (polielektrolitskimi) karagenani in

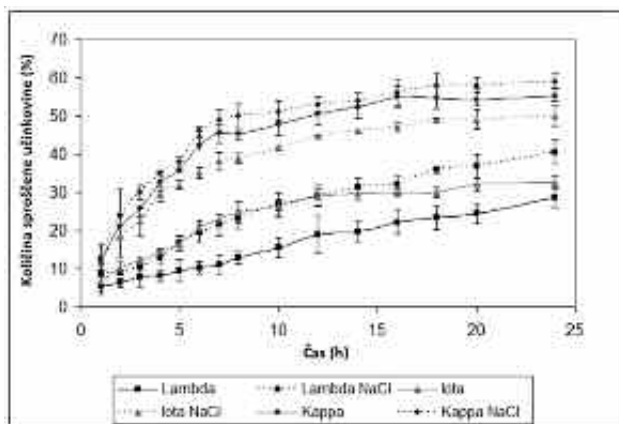
modelno ZU doksazosinijevim mezilatom (v interakcije vstopa doksazosinijev kation –  $\text{DH}^+$ ) izkoristimo za doseganje podaljšanega sproščanja iz ogrodnih tablet. Ker je za načrtovano sproščanje  $\text{DH}^+$  iz kompleksa s karagenanom zelo pomembno natančno poznavanje njihovih medsebojnih interakcij, smo v ta namen izdelali posebno membransko ionoselektivno elektrodo (MIE). Z meritvami z MIE smo konstruirali adsorpcijske izoterme vezanja  $\text{DH}^+$  na karagenane in tako natančneje proučili vezavo ZU na polimer ter vpliv različnih parametrov na moč teh interakcij (34, 35).

### 3.1 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE NA OSNOVI KARAGENANOV Z DVOJNO NADZOROVANIM SPROŠČANJEM

V primeru naravnih polimerov karagenanov in ZU doksazosinijevga mezilata gre za kompleksnejši dostavni sistem, saj prirejeno sproščanje ZU iz tablete nadzorujeta dva mehanizma: nabrekanje/erozija polimera ter kompleksacija ZU s polimerom (34).

S študijami nabrekanja/erozije smo potrdili, da lahko ogrodne tablete na osnovi karagenanov brez vgrajene ZU z mehanizmom nabrekanja/erozije nadzorujejo sproščanje v razdobju od 7 do 9 ur. Po tem času pride do popolne erozije in s tem do razpada ogrodja tablete. V primeru vgradnje DM v ogrodne tablete na osnovi karagenanov pa sproščanje lahko nadzorujemo bistveno dalj časa, saj poleg samega nabrekanja/erozije polimerov prihaja še do interakcij oziroma *in situ* kompleksacija med  $\text{DH}^+$  in karagenani. Ugotovili smo, da dvojno nadzorovano sproščanje doksazosin mezilata iz omenjenih ogrodnih tablet poteka več kot 24 h (slika 6), odvisno od vrste karagenana, kar je vsaj trikrat dlje, kot pri običajnih karagenanskih ogrodnih tabletah.

Uporaba dostavnih sistemov z dvojnimi mehanizmi sproščanja, kot je opisan zgoraj, predstavlja poseben izziv z vidika pomanjkljivega vrednotenja in razumevanja kompleksacije oziroma vezave ZU na polielektrolit. V ta namen smo v našem raziskovalnem delu kot prvi na tem področju v farmaciji izdelali in uporabili MIE, specifično za našo ZU (35). Ugotovili smo, da je vezava  $\text{DH}^+$  na karagenane zaradi amfifilnosti ZU podobna kot v primeru vezave anionskih površinsko aktivnih snovi na polielektrolite. Iz dobljenih izoterm vezave  $\text{DH}^+$  na karagenane smo z uporabo Zimm-Braggove teorije ter kooperativnega modela vezave razložili način vzajemnega delovanja karagenanov in  $\text{DH}^+$ . Ugotovili smo kooperativnost vezave  $\text{DH}^+$  na karagenane, pri čemer najprej pride do močnih elektrostatskih interakcij - vezave



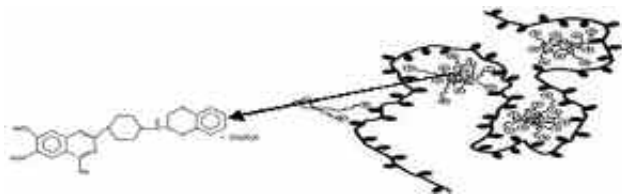
**Slika 6:** Sproščanje doksazosin mezilata iz ogrodnih tablet na osnovi različnih tipov karagenanov. Nprekinjene krivulje predstavljajo sproščanje v fosfatnem pufru s pH 7, črtkane pa v fosfatnem pufru s pH 7 z dodatkom natrijevega klorida (NaCl). Rezultati naših raziskav so povzeti po (34).

**Figure 6:** Dissolution profiles of doxazosine mesylate from matrix tablets based on different carrageenan types. Solid lines represent dissolution in phosphate buffer with pH 7, dotted lines in phosphate buffer with pH 7 with addition of sodium chloride (NaCl). The results of our studies are adopted from (34).

učinkovine na polion, nato pa se ioni  $DH^+$  na karagenane ne vežejo posamično, ampak v obliki agregatov (shema 3).

Prisotne so torej tudi t. i. hidrofobne interakcije med vezalnimi molekulami učinkovine, katerih osnova je hidrofobni efekt. Nadalje je naša študija pokazala, da se z večanjem naboja na karagenanih ( $\lambda > \iota > \kappa$ ) povečuje tudi moč interakcij z  $DH^+$ . Vezava ZU na karagenane je v primeru prečiščenih vzorcev karagenanov, nižji temperaturi in nižji ionski moči medija večja.

Omenjena metoda vrednotenja (MIE) in postopek analize rezultatov omogočata enostavnejši in bolj natančen študij mehanizma sproščanja ZU na osnovi kompleksacije kot tudi dejavnike, ki vplivajo na tovrstno sproščanje.



**Shema 3:** Vezava doksazosinijevih ionov na polimerno verigo karagenana.

**Scheme 3:** Binding of doxazosinium ions on polymeric carrageenan chain.

## 4 SKLEP

Za večji razmah naravnih polimerov kot funkcionalnih pomožnih snovi v ogrodnih tabletah bo potrebna njihova boljše standardizacija, še bolj kontrolirani in definirani pogoji pridobivanja, predvsem pa večje razumevanje obnašanja na molekularni ravni, ki se potem izrazi na lastnostih sistema na makroskopskem nivoju. To bo olajšalo tudi prenos tehnologij in formulacij iz laboratorijskega na industrijski nivo. Vsekakor pa naravni polimeri in njihova uporaba v hidrofilnih ogrodnih tabletah predstavljajo dobro alternativo obstoječim uporabljanim polimerom, hkrati pa pomenijo novo smer tehnološkega razvoja in raziskav na področju prirejenega sproščanja.

Z našim raziskovalnim delom smo pokazali uporabnost naravnih polimerov in njihov velik potencial, ki ga imajo na področju prirejenega sproščanja. Pri načrtovanju in uporabi naravnih polimerov v ogrodnih tabletah je treba upoštevati, da imajo naravni polimeri navadno kompleksnejšo in manj homogeno strukturo. Pokazali smo, da lahko na hitrost in obseg njihovega nabrekanja, ki je glavni mehanizem za nadzor sproščanja, vpliva veliko dejavnikov. Ker so mnogi polimeri polielektrolitske narave, je možnost interakcij z nasprotno nabitimi ZU večja. Po eni strani lahko to predstavlja tehnološki izziv, po drugi strani pa večja kompleksnost v zgradbi prinaša nove, s funkcionalnostjo povezane lastnosti, ki predstavljajo obetavne možnosti v oblikovanju FO.

## 5 LITERATURA

1. Banker G, Rhodes C. Sustained and controlled release drug delivery systems. In: *Modern pharmaceutics*. Marcel Dekker, 2002; 501-528.
2. Li X, Jasti RB. Design of controlled release drug delivery systems. McGraw-Hill, 2006; 107-229.
3. Liu Z, Wang S, Hu M. Rational design of oral-modified release drug delivery systems. In: *Developing solid oral dosage forms; pharmaceutical theory & practice*. Elsevier Press, 2009; 469-499.
4. Lin C, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58 (12-13): 1379-1408.
5. Bhardwaj TR, Kanwar M, Lal R et al. Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (10): 1025-1038.



6. Coviello T, Matricardi P, Marianecchi C et al. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J Control Release* 2007; 119 (1): 5-24.
7. Magnin D, Lefebvre J, Chornet E et al. Physicochemical and structural characterization of a polyionic matrix of interest in biotechnology, in the pharmaceutical and biomedical fields. *Carbohydrate Polymers* 2004; 55 (4): 437-453.
8. Talukdar MM, Kinget R. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *Int J Pharm* 1995; 120 (1): 63-72.
9. Katzbauer B. Properties and applications of xanthan gum. *Polym Degrad Stab* 1998; 59 (1-3): 81-84.
10. Hamcerencu M, Desbrieres J, Popa M et al. New unsaturated derivatives of Xanthan gum: Synthesis and characterization. *Polymer* 2007; 48 (7): 1921-1929.
11. Rozman B, Baumgartner S, Gašperlin M. Interakcije ksantana in semenske sluzi rožičevca v vodnih sistemih. *Farm Vest* 2005; (56): 109-114.
12. Wielinga W. Seed gums. In: *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Wiley-Blackwell 2010; 275-292.
13. Capron I, Brigand G, Muller G. About the native and renatured conformation of xanthan exopolysaccharide. *Polymer* 1997; 38: 5289-5295.
14. Chazeau L, Milas M, Rinaudo M. Conformations of xanthan in solution analysis by steric exclusion chromatography. *Int J Polym Ana. Character* 1995; 21-29.
15. Rinaudo M. Relation between the molecular structure of some polysaccharides and original properties in sol and gel states. *Food Hydrocoll* 2001; 15: 433-440.
16. Yevlampieva NP, Pavlov GM, Rjuntsev EI. Flow birefringence of xanthan and other polysaccharide solutions. *Int J Biol Macromol* 1999; 26 (4): 295-301.
17. McCall TW, Baichwal AR, Staniforth JN. TIMERx Oral Controlled-Release Drug Delivery System. In: Rathbone M-J, Hadgraft J, Roberts M-C. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. Marcel Dekker, 2003; 11-19.
18. Higiro J, Herald T, Alavi S et al. Rheological study of xanthan and locust bean gum interaction in dilute solution: Effect of salt. *Food Res Int* 2007; 40 (4): 435-447.
19. Ramírez JA, Barrera M, Morales OG et al. Effect of xanthan and locust bean gums on the gelling properties of myofibrillar protein. *Food Hydrocoll* 2002; 16 (1): 11-16.
20. Baumgartner S, Planišek 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: 375-383.
21. Baumgartner S, Kristl J, Peppas NA. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. *Pharm Res* 2002; 19: 1084-1090.
22. Baumgartner S, Pavli M, Kristl J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69: 698-707.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Carrageenan. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press, 2005: 101-103.
24. De Ruiter GA, Rudolph B. Carrageenan biotechnology. *Trends Food Sci Tech* 1997; 8 (12): 389-395.
25. Yuguchi Y, Thu Thuy TT, Urakawa H et al. Structural characteristics of carrageenan gels: temperature and concentration dependence. *Food Hydrocoll* 2002; 16 (6): 515-522.
26. Blakemore WR, Harpell AR. Carrageenan. *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Wiley-Blackwell 2010; 73-94.
27. Rees DA. *Polysaccharide shapes*. Chapman and Hall, 1977.
28. Rochas C, Lahaye M, Yaphe W. Sulfate content of carrageenan and agar determined by infrared spectroscopy. *Bot Mar* 1986; 29 (4): 335-340.
29. Janaswamy S, Chandrasekaran R. Three-dimensional structure of the sodium salt of iota-carrageenan. *Carbohydr Res* 2001; 335 (3): 181-194.
30. Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K. Structural characteristics of carrageenan gels: various types of counter ions. *Food Hydrocolloids* 2003; 17 (4): 481-485.
31. Gupta VK, Hariharan M, Wheatley TA et al. Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51 (3): 241-248.
32. Nerurkar J, Jun H, Price J et al. Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 61 (1-2): 56-68.
33. Aguzzi C, Bonferoni M, Fortich M et al. Influence of complex solubility on formulations based on lambda carrageenan and basic drugs. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3 (3): 83-89.
34. 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.
35. Pavli M, Baumgartner S, Kos P et al. Doxazosin-carrageenan interactions: A novel approach for studying drug-polymer interactions and relation to controlled drug release. *Int J Pharm* 2011; 421 (1): 110-9.

# FIZIKALNE LASTNOSTI POLIMEROV V FARMACIJI – ALI JIH POZNAMO?

## PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS USED IN PHARMACY – DO WE REALLY KNOW THEM?

AVTORJI / AUTHORS:

Petra Draksler, mag. farm.<sup>1,2</sup>

Dejan Lamešič, mag. farm.<sup>1,2</sup>

Doc dr. Biljana Janković, mag. farm.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za Farmacevtsko Tehnologijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Lek d.d., Razvojni center Sandoz Slovenija, Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
biljana.jankovic@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Osnovni gradniki hidrofilnih ogrodnih tablet so polimeri, ki ob stiku z vodo (medijem) nabrekajo in tvorijo gel ter s tem nadzirajo sproščanje zdravilne učinkovine oziroma njeno biološko uporabnost. V ta namen v večini primerov uporabljamo naravne (ksantan), sintezne (polietilenoksid) in polysintezne polimere (hidroksipropilmetilcelulozo). Poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti polimerov in njihove variabilnosti, kot so porazdelitev molske mase (stopnja polimerizacije), viskoznost, vrsta substituenta in stopnja substitucije, kritična koncentracija polimera ter oblika in velikost polimerne verige, so ključni za načrtovanje robustnih sistemov z zeleno kinetiko sproščanja. Na primerih hidroksipropilmetilceluloze, polietilenoksida in ksantana v članku predstavljamo najpomembnejše fizikalno-kemijske lastnosti polimerov za tvorbo ogrodnih tablet.

### KLJUČNE BESEDE:

Polimeri, ogrodne tablete, fizikalno-kemijske lastnosti, HPMC, PEO, ksantan

### ABSTRACT

The main components of matrix tablets are hydrophilic polymers, which swell and form gels in contact with water and therefore control drug release. Generally utilized polymers for this purpose are categorized as natural (xanthan), synthetic (polyethylene oxide) and semi-synthetic (hydroxypropylmethylcellulose). Understanding of their physico-chemical characteristics and variability such as molecular weight, viscosity, type of substitute and degree of substitution, critical polymer concentration as well as size and shape of polymer chain are essential for formulation of robust tablets with desired release kinetics. In this review, the most important physico-chemical properties for formulation of matrix tablets are elaborated at examples of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide and xanthan.

### KEYWORDS:

Polymers, matrix tablets, physico-chemical characteristics, HPMC, PEO, Xanthan



# 1 UVOD

Osnovo večine farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem (FOPS) predstavljajo hidrofilni polimeri, ki izkazujejo afiniteto do vezave vode in v stiku z njo nabrekajo. Sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) iz gela lahko nadziramo s spreminjanjem strukture le-tega ali z vplivanjem na dejavnike v mikrookolju (pH, temperatura, ionska moč ali električno polje) (1).

Za tvorbo hidrofilnega ogrodja tablet s prirejenim sproščanjem najpogosteje uporabljamo hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC) (2). Kot alternativni materiali se pojavljajo tudi visokomolekularni polietilenoksidi (PEO) (3), ki imajo v vodi podobne lastnosti kot srednje in visokomolekularna HPMC (so dobro topni, netoksični, biorazgradljivi in kompatibilni z večino pomožnih snovi ter učinkovin) (4). Fizikalno-kemijske lastnosti polimerov, ki so ključne za načrtovanje ogrodnih tablet z želeno kinetiko sproščanja, so porazdelitev molske mase (stopnja polimerizacije) (5), viskoznost (5), velikost delcev (6), vrsta substituenta in stopnja substitucije (7, 8), kritična koncentracija polimera (9) ter oblika in velikost polimerne verige (10).

## 2 FIZIKALNE LASTNOSTI POLIMEROV

### 2.1 PORAZDELITEV MOLSKE MASE IN VISKOZNOST

Molska masa je ena najpomembnejših lastnosti polimerov, ki vpliva na njihove mehanske lastnosti, topnost, stopnjo in način kristalizacije, stabilnost polimera, viskoznost polimernih raztopin ter posledično na sproščanje ZU iz ogrodnih tablet. Molsko maso določa dolžina polimerne verige, ki jo opišemo s številom ter relativno molsko maso osnovnih enot polimera. Večino polimerov, ki jih uporabljamo v farmacevtski tehnologiji, sestavljajo polimerne verige različnih dolžin, kar definiramo s porazdelitvijo dolžin polimernih verig oziroma njihovih molskih mas. Porazdelitev dolžin verig opišemo z *indeksom polidisperznosti (PDI)*, ki je definiran kot razmerje med  $M_w$  (utežno povprečje molske mase) in  $M_n$  (številčno povprečje molske mase) (11). Večja kot je vrednost *PDI*, širše porazdelitev molskih mas ima polimer. Vrste molskih mas ter analizne metode za njihovo določanje predstavlja preglednica 1.

Preglednica 1: Definicije povprečnih molskih mas (11, 12).

Table 1: Definitions of average molecular weights (11, 12).

Definicije povprečnih molskih mas		
Vrsta	Enačba	Analitska metoda
Številčno povprečje molske mase ( $M_n$ )	$M_n = \sum N_i M_i = \sum N_i$	Osmometrija
Viskozno povprečje molske mase ( $M_v$ )	$M_v = \left[ \sum N_i M_i^{(1+\alpha)} + \sum N_i M_i \right]^{1/\alpha}$	Viskozimetrija
Utežno povprečje molske mase ( $M_w$ )	$M_w = \sum N_i M_i^2 + \sum N_i M_i$	Metoda sipanja svetlobe
z-povprečje molske mase ( $M_z$ )	$M_z = \sum N_i M_i^3 + \sum N_i M_i^2$	Sedimentacija
$N_i$ = število verig z molsko maso $M_i$ $\alpha$ = konstanta, ki je odvisna od polimera in topila (Mark-Houwink)		

Viskoznost, ki je definirana kot upor tekočine proti deformaciji, je odvisna od molske mase polimera in je ena najpomembnejših lastnosti materialov, ki v primeru ogrodnih tablet vpliva na sproščanje ZU iz FO (5). Osnovni tipi viskoznosti, ki jih lahko uporabimo pri vrednotenju polimernih raztopin, so specifična, relativna in intrinzična viskoznost.

Intrinzična viskoznost  $[\eta]$ , iz katere lahko določimo značilnosti danega polimera v specifičnem topilu pri določeni temperaturi, je odvisna le od velikosti in oblike molekule ter je opišemo z enačbo 1 (12).

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c} \quad \text{Enačba 1}$$

Kjer  $\eta_{sp}$  predstavlja specifično viskoznost,  $c$  pa koncentracijo polimerne raztopine.

Iz intrinzične  $\eta$  lahko s pomočjo Mark-Houwinkove enačbe določimo povprečno  $M_w$  polimera;



$$[\eta] = KM_w^\alpha$$

Enačba 2

pri čemer sta  $K$  in  $\alpha$  konstanti, značilni za določen tip polimera v topilu in pri definirani temperaturi. Konstanta  $\alpha$  opisuje obliko in rigidnost polimerne verige v raztopini in lahko zavzame vrednosti med 0 (polimer je v obliki toge sfere) in 2 (polimer je v obliki toge palice). Eksperimentalno določene vrednosti konstante za PEO se gibljejo med 0,5 in 0,8 (naključna oblika verige). Konstanta  $K$  pa se spreminja glede na molsko maso PEO med  $6,4 \times 10^{-5}$  in  $6,103 \times 10^3$  (13).

### • HPMC

Molska masa polimera in porazdelitev le-te je pomembna za sproščanje ZU iz ogrodnih tablet, saj je povezana z viskoznostjo koloidnih disperzij, kritično polimerno koncentracijo in močjo nastalega gela ter je odločilna za prehod vode v ogrodno tableto med nabrekanjem polimernega ogrodja (14). Preglednica 2 prikazuje vrednosti molskih mas,  $PDI$  in radija sukanja ( $R_g$ ) ter odgovarjajočo viskoznost raztopin nekaterih vrst (razred substitucije) HPMC (15).  $R_g$  je povprečna razdalja med težiščem in koncem polimerne verige in ponazarja njeno velikost (12). Na nivoju ogrodne tablete  $R_g$  izraža velikost por v gelski plasti in je v povezavi

s stopnjo nabrekanja.  $PDI$  narašča z molsko maso, kar nakazuje na bolj heterogeno porazdelitev velikosti daljših polimernih verig. Prav tako je prisotna pozitivna korelacija med molsko maso in  $R_g$ . HPMC z večjo molsko maso povzroči hitrejšo stopnjo nabrekanja polimernega ogrodja, tvori močnejši, bolj gost gel in s tem upočasni erozijo ogrodja. Pri tem se difuzija ZU iz hidrofilnega ogrodja upočasni, kar vodi do upočasnjene sproščanja. HPMC z večjo molsko maso oziroma večjo viskoznostjo (nominalna  $\eta \geq 4000$  mPas) je običajno primeren izbor za doseganje podaljšanega sproščanja v vodi dobro topne ZU. Nasprotno je za vgradnjo slabo vodotopnih ZU primerna HPMC z majhno molsko maso (nominalna  $\eta$  100 mPas), kjer hidrofilne ogrodne tablete izkazujejo hitrejšo erozijo in tvorijo tanjšo gelsko plast (7).

Za doseg želene kinetike sproščanja lahko uporabimo tudi zmesi polimerov različnih molskih mas, kar poveča heterogenost porazdelitve molskih mas v koloidni disperziji določene viskoznosti. Analiza hitrosti sproščanja ZU iz ogrodne tablete, sestavljene iz zmesi polimerov, nakazuje, da bolj heterogena porazdelitev molskih mas nima bistvenega vpliva na hitrost sproščanja v primerjavi s posamezno vrsto polimera s primerljivo viskoznostjo (16).

*Preglednica 2: Vrednosti povprečnih molskih mas; številčno povprečje molske mase ( $M_n$ ), utežno povprečje molske mase ( $M_w$ ) in z-povprečje molske mase ( $M_z$ ), porazdelitvenega indeksa ( $PDI$ ) in radija sukanja ( $R_g$ ) za nekatere substitucijske vrste HPMC. Prvi dve številki substitucijske vrste označujeta povprečen odstotek metoksi, drugi dve pa povprečen odstotek hidroksipropoksi skupin (15).*

*Table 2: Average molecular weights; number average molecular weight ( $M_n$ ), weight average molecular weight ( $M_w$ ) in z-average molecular weight ( $M_z$ ), polydispersity index ( $PDI$ ) and radius of gyration ( $R_g$ ) of listed HPMC types. The first two codes in HPMC substitution type are related to average % of methoxy, the second to average % of hydroxypropyl groups (15).*

Vrsta substitucije	Nominalna $\eta$ (mPas)	$M_n$ (kg/mol)	$M_w$ (kg/mol)	$M_z$ (kg/mol)	$PDI$	$R_g$ (nm)
2208	3	9.90 ± 0.19	18.4 ± 0.2	31.8 ± 0.1	1.85 ± 0.01	/
	4000	66.1 ± 3.0	300 ± 6	679 ± 31	4.54 ± 0.11	55 ± 1
	100.000	165 ± 12	835 ± 3	1629 ± 9	5.06 ± 0.36	98 ± 1
	250.000	136 ± 5	1064 ± 26	2182 ± 79	7.83 ± 0.09	115 ± 3
2910	6	15.7 ± 0.1	29.2 ± 0.3	47.3 ± 0.8	1.86 ± 0.01	/
	4000	94.6 ± 4.4	352 ± 3	683 ± 1	3.72 ± 0.14	59 ± 1
	10.000	87.1 ± 4.0	428 ± 2	948 ± 9	4.93 ± 0.21	66 ± 1
2906	4	12.8 ± 0.1	24.0 ± 0.2	40.0 ± 0.4	1.88 ± 0.10	/
	4000	95.8 ± 1.5	337 ± 5	656 ± 16	3.52 ± 0.10	58 ± 1
	220.000	145 ± 1	996 ± 2	2053 ± 9	6.87 ± 1.12	112 ± 1

### • PEO

Molska masa PEO vpliva na njegovo funkcionalnost in fizikalne lastnosti. Nižje molekularni PEO ( $M_w = 190\text{--}630$  g/mol) so tekoči, srednje ( $M_w = 1050\text{--}20.000$  g/mol) so voskasti, visokomolekularni PEO ( $M_w > 20.000$  g/mol) pa so v obliki trdnih delcev. Manjša kot je povprečna molska masa, manjša je tudi viskoznost in stopnja nabrekanja izdelane FO, sproščanje vgrajene ZU pa je posledično hitrejše (17). Na samo viskoznost lahko vplivamo tudi s koncentracijami polimera v ogrodnih tabletah. Priporočeno je, da je delež PEO v ogrodnih tabletah med 20 in 60 %.

## 2.2 VRSTA IN STOPNJA SUBSTITUCIJE

Vrsta in stopnja substitucije nadzorujeta hidrofilnost HPMC in s tem tudi hidratacijo polimernega ogrodja. Z večanjem odstotnega deleža substituentov (višja stopnja substitucije) na celulozni verigi se hidrofilnost HPMC zmanjšuje, saj se namesto proste hidroksilne skupine na celulozno verigo uvajata bolj hidrofobni funkcionalni skupini (metoksi in hidroksipropoksi skupina). Hidroksipropoksi skupina je zaradi proste hidroksilne skupine bolj hidrofilna kot metoksi skupina, zato razmerje med njima pomembno vpliva tako na hitrost in stopnjo hidratacije kot tudi na geliranje HPMC in posledično na hitrost sproščanja. Hitrejša hidratacija polimernih verig in tvorba gela poteka glede na vrsto substitucije HPMC v naslednjem vrstnemu redu: HPMC 2208 > HPMC 2910 > HPMC 2906, na katerega pa lahko vplivajo tudi lastnosti ZU (18).

## 2.3 HETEROGENOST PORAZDELITVE SUBSTITUENTOV NA HPMC

Na samo hidratacijo polimernega ogrodja in posledično sproščanje vgrajene ZU vpliva tudi homogenost porazdelitve metoksi in hidroksipropoksi skupin na osnovi verigi HPMC. Bolj neenakomerna razporeditev substituentov upočasni erozijo hidrofilnega ogrodja, kar hkrati upočasni tudi sproščanje ZU. Takšne polimerne verige imajo lahko izražen amfifilen značaj, kar olajša hidrofobne interakcije. Te naraščajo s koncentracijo, prav tako pa tudi povešajo viskoznost koloidnih disperzij oziroma gelov. To vodi do zmanjšane erozije ogrodja in posledično počasnejšega odpletanja polimerne verige s površine tabletnega ogrodja. Neenakomerna razporeditev substituentov bo upočasnila hitrost sproščanja v vodi dobro topnih ZU, v primeru v vodi slabo topnih ZU pa je lahko zaradi hidrofobnih interakcij ZU s polimerom gel manj hidratiran in tog in s tem bolj občutljiv na erozijo, kar pospeši sproščanje (19).

Na hidratacijo HPMC še posebej vpliva temperatura. Z naraščanjem temperature viskoznost koloidne raztopine po-

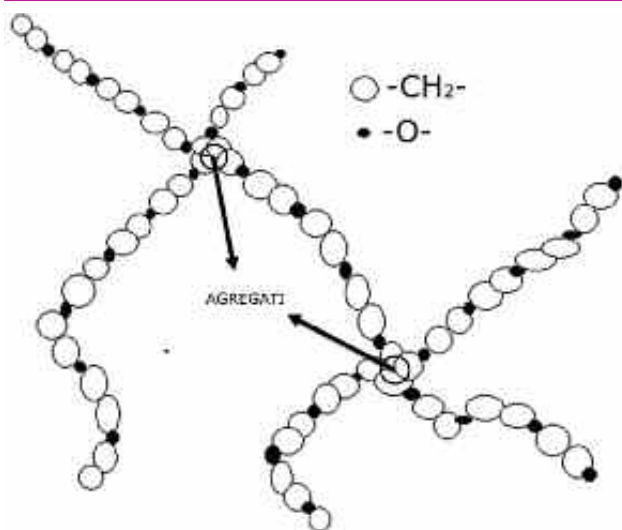
limera najprej pada, nato pa značilno naraste zaradi nastanka tridimenzionalne mreže gela, kar je posledica interakcij metoksi in hidroksipropoksi skupin. Temperaturo, pri kateri se to zgodi, imenujemo točka geliranja in je odvisna od stopnje substitucije in razmerja med substituentoma (med 58 in 85 °C). Pod vplivom povišane temperature poteka tudi oboritev polimernih verig. Temperatura, pri kateri izmerimo 50 % transmittance (odstotek prepuščene svetlobe) polimerne raztopine, predstavlja točko zamotnitve (*cloud point*). Slednja je odvisna od koncentracije polimerne raztopine, stopnje substitucije in razmerja med substituentoma. Večja koncentracija povzroči hitrejši nastanek gela, z višjo stopnjo substitucije pa se znižuje temperatura zamotnitve (HPMC 2208 > HPMC 2906 > HPMC 2910 > HPMC 1828) (18).

## 2.4 KRITIČNA KONCENTRACIJA POLIMERA

Kritična koncentracija polimera določa robustnost FO glede na variabilnost lastnosti polimera. Definirana je kot koncentracija, pri kateri pride do fizikalnih povezav sistema. Za nastanek povezav med molekulami polimera je ključna tudi koncentracija, pri kateri iz posameznih verig polimera nastanejo agregati, ti se nato med seboj povezujejo. Z nadaljnjim povezovanjem agregatov narašča koncentracija verig polimera, dokler ne nastane gel, ki nadzoruje sproščanje ZU iz FO.

### • PEO

Večina molekul PEO ( $M_w = 100.000$  g/mol) je v vodni raztopini pri 20 °C in koncentraciji, manjši od 0,001 g/mL, prostih. Med molekulo vode in kisika v PEO nastanejo vodikove vezi, medtem ko se med hidrofobnimi deli polimerne verige ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ustvarijo močne hidrofobne interakcije. Stik omenjenih skupin v delno razredčenih in koncentriranih raztopinah pospeši tvorbo agregatov. Hkrati so v molekuli prisotne tudi van Der Waalove povezave, ki pripomorejo k kristalizaciji PEO, nimajo pa vpliva na tvorbo agregatov (9, 20). Način povezav v molekuli PEO pogojuje konec polimerne verige, ki je lahko hidrofoben ( $-\text{OCH}_3$ ) ali pa hidrofilen ( $-\text{OH}$ ). Pri PEO z molskimi masami med 50.000 in 100.000 g/mol so ugotovili, da hidrofobne interakcije, ki so posledica  $-\text{OCH}_3$  na koncu verige, v največji meri vplivajo na velikost in tvorbo agregatov (9). Pri višje molekularnem PEO ( $M_w = 8.000.000$  g/mol) pride do nastanka agregatov, ko je presežena kritična koncentracija polimera (375 ppm) in nastopi prepletanje polimerih verig; ta proces je odvisen tudi od temperature ter dodatka površinsko aktivnih snovi (21).



Slika 1: Shematična predstavitev tvorbe agregatov s povezovanjem hidrofobnih delov molekule PEO (bele pike); črne pike predstavljajo molekulo kisika.

Figure 1: Schematic representation of PEO clusters with interactions between hydrophobic parts of PEO molecule (white spots); black spots represent oxygen molecule.

Pri PEO z molsko maso  $4 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  in  $4 \times 10^6$  g/mol, lahko določimo kritična območja vsebnosti polimera, pri katerih prihaja do prehoda iz idealne koloidne raztopine v območje nastanka agregatov, koncentrirane raztopine in na koncu gela, kot prikazuje preglednica 3 (22).

Preglednica 3: Pregled kritičnih koncentracij za nastanek skupkov in gela PEO (22).

Table 3: Critical concentrations for forming clusters and gel of PEO (22).

$M_w$ (g/mol)	Začetno območje nastanka agregatov (ut %)	Začetek območja nastanka koncentrirane raztopine (ut %)	Začetek območja nastanka gela (ut %)
$4 \times 10^5$	~0.5	~3	~7
$1 \times 10^6$	<0.25	~1.6	~4.9
$4 \times 10^6$	<0.25	~0.65	~1.8

## 2.5 MOLEKULARNE LASTNOSTI POLIMEROV – KSANTAN

Polimerne raztopine so mešanice dolgih polimernih verig in majhnih molekul topila. Slika 2a predstavlja polimerne molekule v razredčeni raztopini, pri kateri so izključene medsebojne interakcije posameznih verig. V tem primeru so značilnosti polimernih raztopin v funkciji lastnosti polimernih molekul.

V preprosti sliki lahko elastičnost fleksibilnih polimerov opišemo z dolžino polimerne verige (dolžina konturja  $L$ , slika 2a), če ni napetosti, persistenčno dolžino ( $L_p$ ) (slika 2c) in elastičnim modulom ( $E$ ). Obstajata dve glavni skupini teoretičnih modelov elastičnosti polimerov: prva skupina upošteva polimer kot »črvom podobno-verigo« (*worm-like chain*), druga pa kot »idealno verigo z naključnim gibanjem« (*random walk*). Modeli elastičnosti vključujejo entropične in/ali entalpične prispevke, vsak pa velja na omejenem območju v skladu s teoretičnimi predpostavkami (23). Model naključnega gibanja opisuje polimer kot idealno verigo, katere obliko aproksimiramo s potekom naključnega gibanja po prostoru. Model ne upošteva lastne prostornine monomerov in korelacij med členi verige. V tem primeru dolžino polimerne verige opišemo z  $L$  in vektorjem, ki kaže od začetka do konca verige ( $\vec{R}$ , *end-to end distance*):

$$\vec{R} = \vec{r}_1 + \vec{r}_2 + \dots + \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \quad \|\vec{r}_i\| = a_0 \quad \text{Enačba 3}$$

$N$  - število segmentov, s katerim opišemo polimerno verigo  
 $a_0$  - dolžina monomera

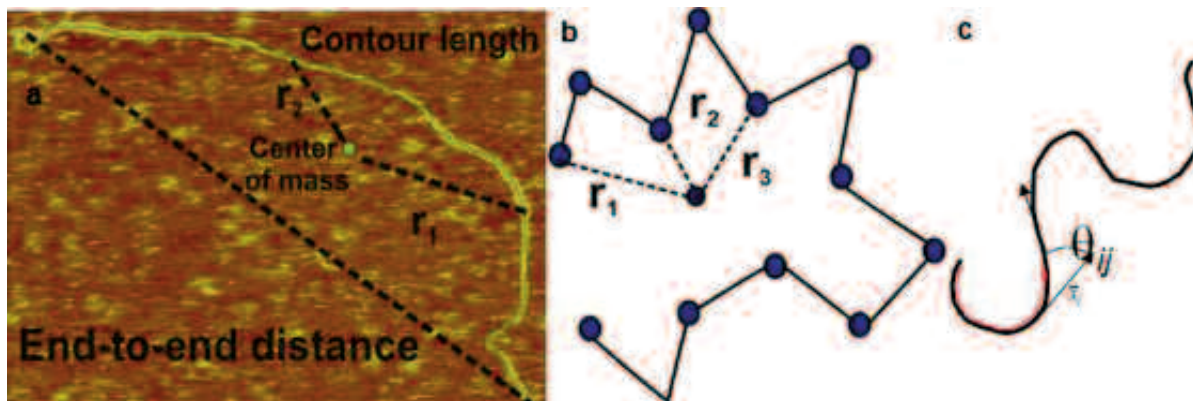
$L$  je torej proporcionalna številu osnovnih enot (monomerov) v polimerni verigi.

Model »črvu podobne verige« obravnava polimerno verigo kot togo palico, ki se ukrivlja zaradi naključnih termičnih fluktuacij. V tem primeru deformacijo vsakega segmenta polimerne verige opišemo s Hookovim zakonom. Fleksibilnost polimerne verige opišemo z  $L_p$  (enačba 4 in 5, slika 2c). Polimer je na skali  $L_p$  približno raven, na večjih razdaljah pa se zvija (23).

$$P(\langle \theta \rangle(l)) = \left( \frac{L_p}{2\pi l} \right)^{1/2} \exp \left( - \frac{L_p \theta^2}{2l} \right) \quad \text{Enačba 4}$$

$$\langle \theta^2(l) \rangle = \left( \frac{l}{L_p} \right) \quad \text{Enačba 5}$$





Slika 2: Predstavitev osnovnih parametrov dolžine posamezne polimerne verige (a – dolžina konturja; b – radij sukanja; c – persistenčna dolžina).

Figure 2: Scheme of basic parameters of polymer chain length (a – contour length; b – radius of gyration; c – persistence length).

kjer sta  $\theta$  kot upogiba segmenta in  $l$  razdalja med segmenti. Priročni parameter za izražanje velikosti polimernih verig (linearnih in razvejanih) predstavlja tudi radij sukanja ( $R_g$ ). V primeru idealne polimerne verige  $R_g$  izrazimo s pomočjo enačbe 6.

$$R_g^2 = \frac{1}{n} \sum_i^n \langle S_i^2 \rangle \quad \text{Enačba 6}$$

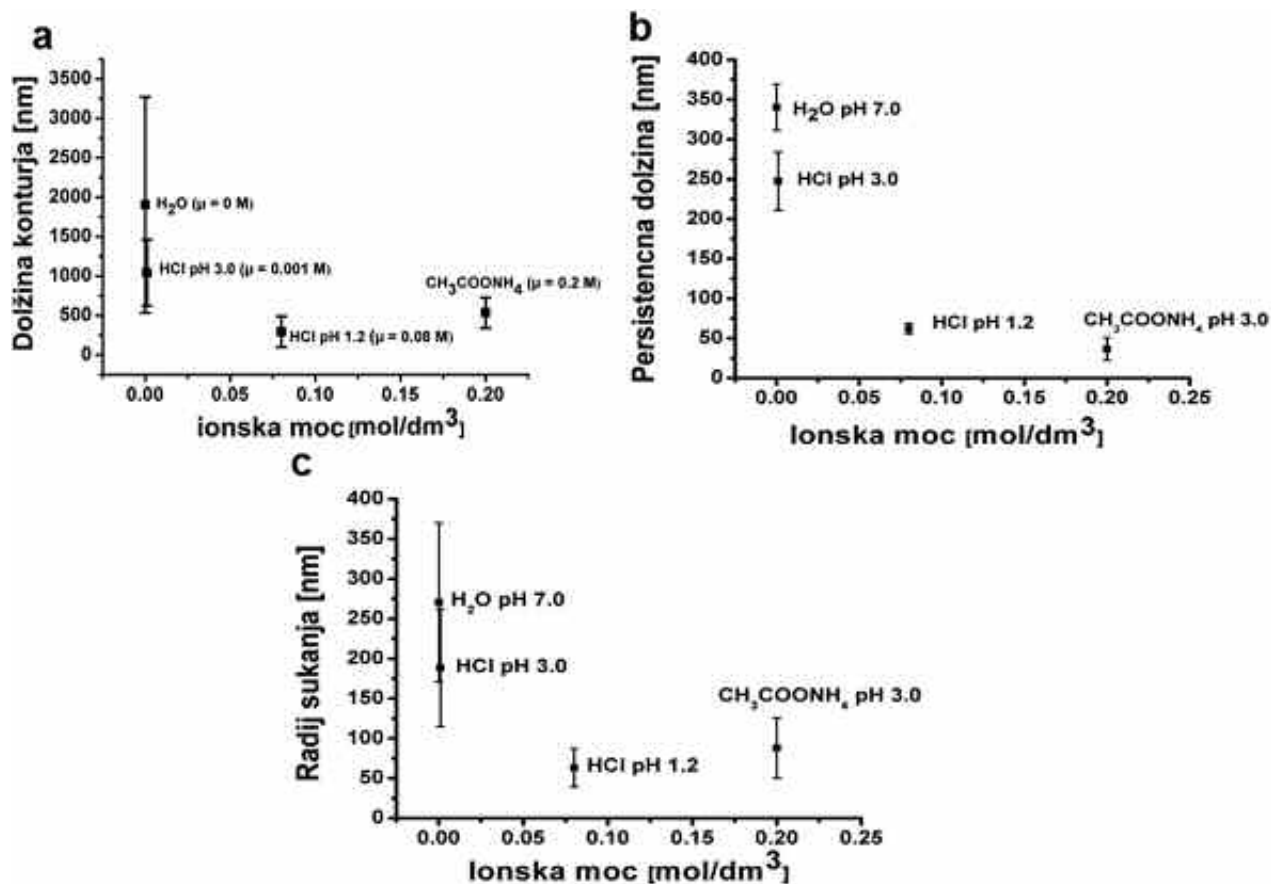
$S_i$  predstavlja lego monomera glede na težišče polimerne verige,  $n$  pa število monomerov v polimerni verigi.

V praksi  $R_g$  uporabimo za določitev velikosti por v gelski plasti.

Pomen proučevanja molekularnih lastnosti polimerov je naša raziskovalna skupina pokazala na ksantanu (10). Ksantan je anionski polisaharid velike  $M_w$  (2000-4000 kDa), ki v raztopinah obstaja kot toga dvojna vijačnica, pri kateri so vodikove vezi osrednji način interakcij med osnovno in stransko verigo (24). Dimenzije polimernih verig ksantana smo proučili s kontaktnim načinom v tekočinski celici s pomočjo mikroskopije na atomsko silo (AFM). Priprava vzorca je vključevala absorpcijo posameznih ksantanskih verig na sljudo iz razredčenih raztopin manjše ( $H_2O$ , pH 7,0,  $M = 0$  M; HCl, pH 3,0,  $M = 0,001$  M) in večje (HCl, pH 1,2,  $M = 0,08$  M;  $CH_3COONH_4$ , pH 3,0  $M = 0,2$  M) ionske moči ter opazovanje verig v 1-butanolu, topilu, ki obori polisaharide. S snemanjem topografije vzorca smo določili višino verig, ki je bila povprečno 0,6 nm v raztopinah manjše oziroma 1,3 nm v raztopinah večje ionske moči. S pomočjo modela »črva podobne verige« smo izmerili dimenzije ksantanskih verig, kot sta  $L$  in  $L_p$ ,  $\bar{R}$  ter  $R_g$  (25). Naši rezultati so v skladu z že ugotovljenimi podatki višine vijačnice ksan-

tana, (enojna vijačnica – 0,4-0,6 nm; 1,4-2,0 nm dvojna vijačnica) kot tudi  $L_p$  ( $\approx 120$  nm) in  $L$  (200-1500 nm). Konformacijska sprememba dvojne vijačnice v enojno se pri nabitih polisaharidih dogaja z ionskih senčenjem. To se odraža v obliki spremembe polimernih dimenzij, kot sta  $L$  in  $L_p$ , ki izražata togost polimerne verige (26).

V okviru naših eksperimentov smo potrdili zmanjšanje  $L_p$  in  $L$  polimernih verig ksantana v raztopinah večje ionske jakosti, kot sta HCl s pH 1,2 (0,08 M) in  $CH_3COONH_4$  s pH 3,0 (0,2 M) (slika 3). To lahko razložimo z nevtralizacijo naboja vzdolž ksantana, kar povzroči zvijte verige in posledično zmanjšanje  $L_p$ . Dvakrat večja višina ksantanskih verig v medijih večje ionske jakosti in zmanjšanje  $L_p$  kažeta na konformacijski prehod iz enojne v dvojno vijačnico. Poleg tega smo dokazali zmanjšanje  $R_g$  s povečanjem ionske jakosti raztopin (slika 3). Iz dobljenega je možno sklepati, da večji  $R_g$  ustreza večji hidrataciji polimernih verig, kar makroskopsko opazamo kot izrazito nabrekanje ogrodja tablet v medijih manjše ionske jakosti. Dodatno pa je  $R_g$  merilo medsebojne premreženosti ksantanskih verig. Na ta način smo potrdili, da prisotnost ionov zmanjša premreženost verig in poveča velikost por v gelski plasti ter s tem vpliva na hitrejše sproščanje ZU. Sposobnost ukrivljanja ksantanskih verig kot posledice ionskega senčenja je zelo pomembna za elastične lastnosti struktur, ki jih ksantanske verige tvorijo z medsebojnim povezovanjem. V ta namen smo naredili ksantanske filme v že omenjenih medijih, da bi ponazorili lastnosti gelske plasti ksantanskih ogrodnih tablet. Vpliv ionske jakosti na togost polimernih filmov smo potrdili pri uporabi drugega načina merjenja z AFM oziroma z merjenjem deformacije vzorca v izbrani koordinati ( $x, y$ ) s pomočjo AFM konice (AFM nanoindentacija).



Slika 3: Odvisnost  $L_c$ ,  $L_p$  in  $R_g$  ksantana od ionske jakosti medija za sproščanje.  
 Figure 3:  $L_c$ ,  $L_p$  in  $R_g$  of xanthan in respect to ionic strength of dissolution media.

Dokazali smo manjšo elastičnost (večji  $E$ ) ksantanskih filmov ( $E = 1,4$  GPa), izdelanih v raztopinah večje ionske jakosti (HCl s pH 1,2 ter NaCl). Glede na recipročno povezavo med  $E$  in stopnjo nabrekanja smo torej pojasnili hitrejšo sproščanje ZU v medijih večje ionske jakosti in obratno (27). Dokazali smo visoko linearno korelacijo med  $R_g$  (lastnost osnovnih delov) in debelino polimernega filma (lastnost na razsežnostnem nivoju).  $R_g$  je merilo velikosti polimerne verige, torej so ksantanske verige krajše v medijih večje ionske jakosti. To rezultira k bolj tesnemu pakiranju polimernih verig in zmanjšanju debeline filmov. Kot posledica ionskega senčenja v medijih večje ionske jakosti so zmanjšane tudi elektrostatske repulzije med posameznimi verigami, kar prispeva k bolj kompaktni strukturi filmov (28). Tanjši polimerni film ksantana v prisotnosti ionov ustreza tanjši gelski plasti ogrodnih tablet in obratno, določeno z magnetno resonanco (29). Dokazali smo zmerno korelacijo med  $L_p$  polimernih verig in  $E$  ksantanskih filmov v odvisnosti od ionske jakosti raztopine. Bolj ukrivljena polimerna veriga

(manjša  $L_p$ ) prispeva k bolj kompaktni ureditvi verig in večji togosti ksantanskih filmov v medijih večje ionske jakosti in obratno. Naši rezultati so v skladu z literaturnimi navedbami o recipročni povezavi med  $L_p$  in  $E$  (29).

## 3 SKLEP

V preglednem članku smo opisali vpliv fizikalno-kemijskih lastnosti polimerov na hitrost sproščanja ZU iz ogrodnih tablet HPMC, PEO in ksantana. Značilne lastnosti HPMC za tvorbo robustnih ogrodnih tablet so: viskoznost, porazdelitev molske mase, stopnja substitucije in velikost delcev. Pri izdelavi tablet s podaljšanim sproščanjem na osnovi PEO pa stopnjo geliranja in posledično kinetiko sproščanja nadzorujeta viskoznost in kritična koncentracija polimera.

Pri ionskem polimeru ksantanu smo eksperimentalno pokazali, da so lastnosti gelske plasti ksantanskih ogrodnih tablet, ki kontrolirajo hitrost sproščanja ZU, odvisne od fleksibilnosti ksantanskih verig (persistenčne dolžine) in načina urejanja verig v prostoru oziroma radija sukanja.

## 4 LITERATURA

- Kim CJ. Effects of drug solubility, drug loading, and polymer molecular weight on drug release from Polyox tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24 (7): 645-651.
- Rao YM, Veni JK, Jayasagar G. Formulation and evaluation of diclofenac sodium using hydrophilic matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (8): 759-766.
- Reynolds TD, Gehrke SH, Hussain AS, Shenouda LS. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci* 1998; 87 (9): 1115-1123.
- Shah KR, Chaudhary SA and Mehta TA. Polyox (polyethylene oxide) multifunctional polymer in novel drug delivery system. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2014; 6 (2): 95-101.
- Cheong LWS, Heng PWS and Wong LF. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1510-1514.
- Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ et al. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets. *Int J Pharm* 1993; 100 (1-3): 175-179.
- Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57 (5): 533-546.
- Baumgartner S, Planinsek O, Srcic S et al. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27 (4): 375-383.
- Hammouda B, Ho DL, Kline S. Insight into Clustering in Poly(ethylene oxide) Solutions. *Macromolecules* 2004; 37 (18): 6932-6937.
- Janković B, Sovany T, Pintyie-Hodi K et al. Addressing potent single molecule AFM study in prediction of swelling and dissolution rate in polymer matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80: 217-225.
- Cowie, JMG and Arrighi, V. Introduction. In: *Polymers: chemistry and physics of modern materials*. CRC Press, 2007; 1-28.
- Cowie JMG and Arrighi V. Polymer characterization – molar masses. In: *Polymers: chemistry and physics of modern materials*. CRC Press, 2007: 229-252.
- Khan MS. Aggregate formation in poly(ethylene oxide) solutions. *J Appl Polym Sci* 2016; 102 (3): 2578-2583.
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* 2011; 154 (1): 2-19.
- Li Y, Shen H, Lyons JW, Sammler RL et al. Size-exclusion chromatography of ultrahigh molecular weight methylcellulose ethers and hydroxypropyl methylcellulose ethers for reliable molecular weight distribution characterization. *Carbohydr Polym* 2016; 138: 290-300.
- Khanvilkar KH, Huang Y, Moore AD. Influence of hydroxypropyl methylcellulose mixture, apparent viscosity, and tablet hardness on drug release using a 2<sup>(3)</sup> full factorial design. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (5): 601-608.
- Kim C-J. Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J Pharm Sci* 1995; 84 (3): 303-306.
- Ford JL. Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective. In: Timmins P, Pygall SR, Melia CD. *Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release*. Springer-Verlag, 2014: 17-52.
- Viriden A, Larsson A, Wittgren B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Int J Pharm* 2010; 389 (1-2): 147-156.
- Ho DL, Hammouda B, Kline SR. Clustering of poly(ethylene oxide) in water revisited. *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2002; 41 (1): 135-138.
- Rivero D, Gouveia LM, Müller AJ et al. Shear-thickening behavior of high molecular weight poly(ethylene oxide) solutions. *Rheol Acta* 2011; 51 (1): 13-20.
- Ebagninin KW, Benchabane A, Bekkour K. Rheological characterization of poly(ethylene oxide) solutions of different molecular weights. *J Colloid Interface Sci* 2009; 336 (1): 360-367.
- Kratky O, Porod G. Röntgenuntersuchung gelosre fadenmoleküle. *Recl Trav Chim Pays-Bas* 1949; 68: 1106.
- Katzbauer B. Properties and applications of xanthan gum. *Polym Degrad Stab* 1998; 59: 81-84.
- Frontali C, Dore E, Ferrauto A et al. An absolute method for the determination of the persistence length of native DNA from electron micrographs. *Biopolymers* 1979; 18: 1353-1373.
- Li H, Witten TA. Fluctuations and persistence length of charged flexible polymers. *Macromolecules* 1995; 28: 5921-5927.
- Yao KD., Liu WG., Lin Z et al. In situ atomic force microscopy measurement of the dynamic variation in the elastic modulus of swollen chitosan/gelatine hybrid polymer network gels in media of different pH. *Polym Int* 1999; 48: 794-798.
- Sorbie KS, Huang Y. The effect of pH on the flow behavior of xanthan solution through porous media. *J Colloid Interf Sci* 1991; 149: 303-313.
- 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: 247-256.

# S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANE LASTNOSTI HIPROMELOZE KOT TVORILCA HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET FUNCTIONALITY- RELATED CHARACTERISTICS OF HYPROMELLOSE USED AS A MATRIX FORMING AGENT

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Sabina Devjak Novak  
Darjan Košir, mag. farm.  
Prof. dr. Franc Vrečer

*Krka, d.d. Novo mesto*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
sabina.d.novak@gmail.com

## POVZETEK

Pomožne snovi so bistvene sestavine farmacevtskih oblik. Zaradi tega je treba v fazi razvoja vsakega novega izdelka natančno proučiti njihove fizikalno-kemijske lastnosti in njihov vpliv na kakovost končnega izdelka. S tem namenom so v 6. dopolnilo (6.1) Evropske farmakopeje njeni snovalci vključili novo splošno poglavje z naslovom *S funkcionalnostjo povezane lastnosti* (FRC lastnosti) pomožnih snovi. Predstavljeni literaturni podatki in rezultati lastnega proučevanja s funkcionalnostjo povezanih lastnosti na primeru hipromeloze dokazujejo, da uvedeni FRC razdelki ne prinašajo zgolj dodatnega testiranja, ampak bistveno pripomorejo k pravilnemu razumevanju, katere FRC lastnosti posamezne pomožne snovi so kritične za nameravano uporabo v formulacijah. Pravilno razumevanje in ovrednotenje fizikalno-kemijskih lastnosti pomožnih snovi že v predformulacijskih študijah novega izdelka tako bistveno pripomorejo h kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila.

## KLJUČNE BESEDE:

pomožne snovi, fizikalno-kemijske lastnosti pomožnih snovi, s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi, hipromeloza

## ABSTRACT

Pharmaceutical excipients are essential components of dosage forms. The key physico-chemical properties of functional excipients should be identified, and the influence of their variability on the properties of the final dosage form should be evaluated during the development phase. The European Pharmacopeia (6.1) has introduced a nonmandatory functionality related characteristics (FRCs) sections in certain excipient monographs. Data obtained from literature and our results prove that FRCs sections are not only additional testing, but they also contribute to the quality of a medicinal product and to the understanding which FRC parameter is critical for the intended use or intended formulation. Correct understanding and evaluation of physico-chemical characteristics of excipients in pre-formulation study are critical for safe, non-toxic and effective medicine product.

## KEYWORDS:

excipients, physicochemical properties, functionality-related characteristics of excipients, hypromellose



# 1 UVOD

Pomožna snov pomembno prispeva k fizikalno-kemijskim lastnostim zdravila, bistveno pripomore k ustvarjanju pogojev za ustrezno kinetiko in obseg absorpcije zdravilne učinkovine (ZU) ter omogoča lažjo aplikacijo zdravila. Pomožna snov je torej vsaka sestavina, ki ni ZU oziroma ne izkazuje farmakološkega delovanja, je pa prisotna v zdravilu ali jo uporabljamo v proizvodnji zdravila. V splošnem so pomožne snovi inertne, stabilne in fiziološko sprejemljive. Pravilna izbira in uporaba pomožnih snovi prispevata k varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravila, vplivata na stabilnost ZU in farmacevtske oblike ter na biološko uporabnost ZU (1). Pomožne snovi uporabljamo za izboljšanje postopkov izdelave, za izboljšanje videza in doseganja želenih lastnosti zdravil ter za doseganje večje sprejemljivosti s strani bolnika. Pomožne snovi so nujno potrebne v praktično vsaki farmacevtski obliki in predstavljajo od 1 do 99 % celotne količine zdravila (2). Zato so nekatere kemijske ali fizikalne lastnosti pomožnih snovi ključne z vidika njihove vloge v zdravilu ali že med postopkom izdelave zdravila. S tem namenom so v 6. dopolnili (6.1) Evropske farmakopeje njeni snovalci vključili novo splošno poglavje z naslovom *S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRC – Functionality-related characteristics of excipients)* (3). Z uvedenimi FRC razdelki znotraj monografij posameznih pomožnih snovi preizkušamo fizikalne in kemijske kakovostne razrede, saj ima variabilnost v fizikalnih in/ali kemijskih lastnostih pomožnih snovi vpliv na njihovo funkcionalnost. Zato je naloga vsakega proizvajalca zdravil, da že med razvojem novega zdravila določi zanj sprejemljive meje za posamezno fizikalno in kemijsko lastnost pomožnih snovi, s čimer se izogne realno prisotni medserijski variabilnosti v kakovosti naravnih izhodnih surovin istega proizvajalca za polysintezne ali reprocesirane pomožne snovi, izogne pa se tudi različni kakovosti nominalno enakih pomožnih snovi različnih virov (različni proizvajalci).

V pričujočem prispevku bomo predstavili farmakopejsko poglavje *S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi*, pregled raziskav na tem področju, podrobneje pa bomo predstavili vpliv uvedenih FRC razdelkov na primeru hipromeloze, ki je polysintezni, linearni, neionski, vodotopni hidrofilni celulozni eter in ima svojo monografijo v vseh pomembnejših svetovnih farmakopejah (evropski, ameriški, britanski in japonski) (3, 4, 5).

# 2 S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANE LASTNOSTI POMOŽNIH SNOVI

Splošna monografija *5.15 S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRC)* ni obvezujoča, objavljena je v informacijo in kot vodilo. Razdeljena je v sledeče razdelke: Preambula (*Preamble*), Regulativna navodila (*Regulatory guidance*), Fizikalni kakovostni razredi (*Physical grades*), Kemijski kakovostni razredi (*Chemical grades*), FRC razdelek v monografijah (*Functionality-related characteristics section in monographs*), Mednarodna harmonizacija (*International harmonisation*) in Terminološki slovar (*Glossary*).

Farmakopejske monografije pomožnih snovi so tradicionalno zasnovane tako, da z identifikacijo, čistoto in preizkušanjem snovi zadostijo predvsem kriterijem za njihovo varno uporabo in zaščito zdravja uporabnikov. V FRC razdelkih specifičnih monografij pa so navedene nekatere fizikalne in kemijske lastnosti pomožnih snovi, ki lahko bistveno vplivajo na proces izdelave končnega farmacevtskega izdelka ali na končne lastnosti izdelka. Funkcionalnost pomožnih snovi je v nekaterih primerih odvisna od kompleksnih interakcij med sestavinami formulacije in fizikalnimi obremenitvami, povezanimi s postopkom izdelave zdravila. Te lastnosti FRC pa lahko preskusimo z že uveljavljenimi analiznimi metodami, prav tako navedenimi v farmakopeji. Funkcionalnost vsake pomožne snovi lahko ovrednotimo le v povezavi z določeno formulacijo in postopkom izdelave, pogosto s številnimi analiznimi metodami. Kritično vlogo te lastnosti za posamezni postopek izdelave ali za zagotavljanje kakovosti izdelka je potrebno dokazati že med razvojem farmacevtske oblike. Izraz »s funkcionalnostjo povezane lastnosti« pomeni tiste fizikalne ali kemijske lastnosti pomožnih snovi, ki so povezane s funkcionalnostjo in jih lahko kontroliramo, kar pomeni, da so lahko predmet specifikacije izdelka (3, 6).

Z uvedbo FRC razdelkov v Evropsko farmakopejo so se monografije pomožnih snovi spremenile. V FRC razdelkih je navedena uporaba pomožne snovi, za katero je ta lastnost bistvena. Tako je na primer za uporabo nekega polimera v vlogi veziva pomembna molekulska masa, ki jo pogosto izražamo kot viskoznost vodne raztopine polimera določene koncentracije, za drugo pomožno snov, ki jo uporabimo v formulacijah kot drsilo, pa je pomembna velikost delcev. Prav zato FRC razdelka ne smemo razumeti zgolj kot dodatek k monografiji, ampak je dolžnost vsakega proizvajalca zdravila, da se odloči, kako in katere FRC po-



datke bo uporabil v procesu razvoja novega izdelka glede na lastnosti uporabljene pomožne snovi in tehnološki postopek izdelave zdravila (7).

### 3 RAZISKAVE NA PODROČJU PROUČEVANJA S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANIH LASTNOSTI POMOŽNIH SNOVI

Glavni vpliv smernice ICH Q8 Farmacevtski razvoj je, da so se regulatorne oblasti in industrija premaknili od zgolj slepega preizkušanja ustreznosti kakovosti (*quality by testing*) v bolj znanstveno in na analizi tveganja temelječe zagotavljanje ustreznosti kakovosti (*quality by design*). Slednji pristop temelji na povečanem razumevanju kemijske in fizikalne narave ZU in pomožnih snovi ter kako njihove lastnosti interagirajo z drugimi sestavinami v formulaciji in med postopkom izdelave zdravila (3, 8).

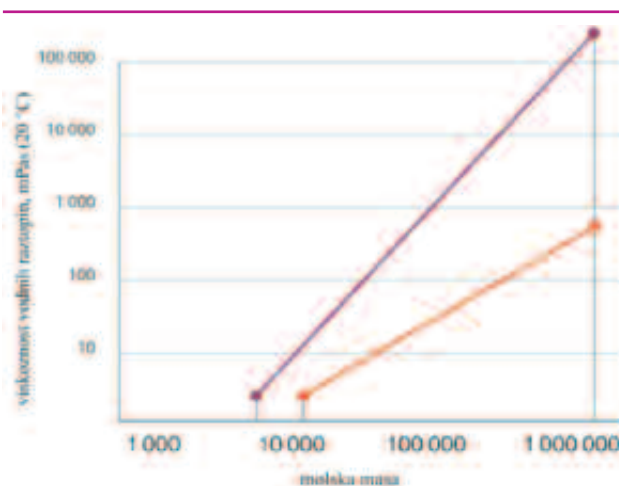
Prav zaradi tega so s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi in zagotavljanje njihove ustrezne kakovosti predmet številnih raziskav. Alvarez-Lorenzo in sodelavci so primerjali fizikalno-kemijske lastnosti več vzorcev viskoviskozne hidroksipropilceluloze (HPC). Ugotovili so, da se vzorci med seboj razlikujejo v molekulski masi, v porazdelitvi velikosti in obliki delcev ter v sproščanju modelnih ZU, in sicer tako med vzorci istega kakor tudi različnih proizvajalcev (9). Nadalje so Perez Marcos in sodelavci proučevali sedem vzorcev Carbopola 934, ki je pogost v farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem ZU. Med vzorci niso zaznali razlik v IR spektrih, gostoti ali vsebnosti karboksilnih skupin, so pa zaznali bistvene razlike v reoloških lastnostih vodnih raztopin, ki so posledica različnih molekulskih mas uporabljenih vzorcev (10). V drugi obsežni raziskavi so s pomočjo metode glavnih komponent (PCA, *Principal Component Analysis*) ugotavljali medserijske razlike v fizikalno-kemijskih lastnostih (izguba pri sušenju, vsebnost vode, velikost delcev, specifična površina) pogosto uporabljenih pomožnih snovi, kot so mikrokristalna celuloza (MCC), laktoza, pridobljena s sušenjem z razprševanjem (SD laktoza), in magnezijev stearat. Za PCA vrednotenje naštetih lastnosti so uporabili proizvajalčeve podatke, in sicer na zelo velikem številu vzorcev (968 vzorcev MCC, 439 vzorcev SD laktoze in 168 vzorcev magnezijevega stearata). Rezultati PCA analize so pokazali manjše razlike v fizikalno-kemijskih lastnostih med posameznimi vzorci in razlike v kakovosti materialov tekom let, kljub

temu, da so bili vsi vzorci proizvedeni pri istem proizvajalcu in da so vse proučevane karakteristike ustrezale specifičnim zahtevam (11).

### 3.1. PROUČEVANJE S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANIH LASTNOSTI NA PRIMERU HIPROMELOZE

Monografija za hipromelozo se je z uvedbo FRC razdelkov spremenila. Na koncu je dodan FRC razdelek, ki je neobvezen del monografije, vendar pa upoštevanje navedenih FRC lastnosti lahko pripomore k boljši kakovosti končnega izdelka. V primeru uporabe hipromeloze v vlogi veziva, snovi za povečanje viskoznosti ali tvorilca filma sta FRC lastnosti navidezna viskoznost in stopnja substitucije. V nadaljevanju najdemo FRC lastnosti hipromeloze, ki so pomembne za njeno uporabo v vlogi tvorilca hidrofilnega ogrodja pri tabletah s podaljšanim sproščanjem ZU, kot so navidezna viskoznost, stopnja substitucije, porazdelitev molekulskih mas in velikosti delcev ter pretočnost prahov (3, 6).

Ena najbolj proučevanih FRC lastnosti hipromeloze je viskoznost vodne raztopine standardne koncentracije. V splošnem velja, da je viskoznost 2-odstotne (m/m) disperzije v direktni korelaciji z molekulsko maso hipromeloze (slika 1). Višja kot je molekulska masa in s tem viskoznost



Slika 1: Vpliv molske mase na viskoznost 2-odstotnih (m/m) vodnih raztopin hipromeloze iste vrste. Zgornja premica predstavlja vodno raztopino višje, spodnja pa nižje molske mase (14).

Figure 1: The influence of molecular weight on viscosity of 2 % (w/w) water solutions of hypromellose the same type. The upper line represents water solution of higher molecular weight, the lower represents water solution of lower molecular weight (14).



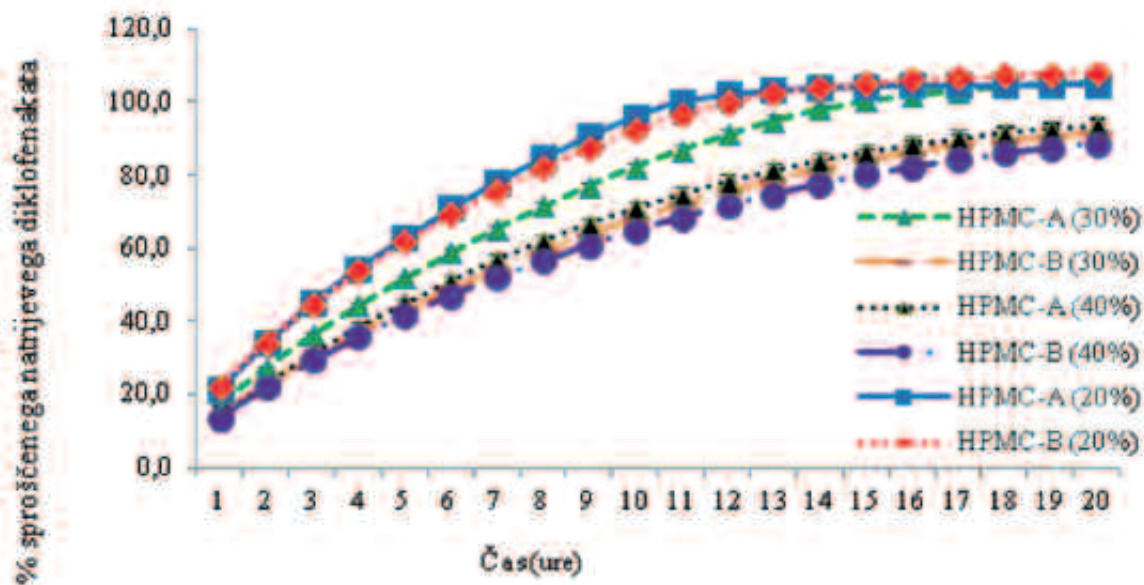
vodne raztopine hipromeloze, močnejša gelska plast se tvori ob hidraciji na površini hidrofilne ogrodne tablete. Evropska farmakopeja natančno predpisuje postopek priprave vodnih raztopin hipromeloze kakor tudi metode določevanja različnih tipov viskoznosti (dinamične, kinematične in rotacijske viskoznosti), ki jih merimo s pomočjo kapilarnih in rotacijskih viskozimetrov. Pri tem je ključnega pomena ustrezna in ponovljiva priprava homogenih polimernih raztopin hipromeloze, saj je treba zagotoviti enakomerno in dovolj hitro hidracijo polimernih verig, da lahko izvedemo ponovljive meritve (3, 12, 13, 14).

Zanimivo dejstvo je, da Evropska farmakopeja kot FRC lastnost v monografiji hipromeloze ne navaja oblike delcev, kljub temu, da so že dokazali, da ima tudi oblika delcev posreden vpliv na sproščanje ZU. Caramella s sodelavci je proučevala vpliv velikosti in oblike treh vrst hipromeloze z različno substitucijsko stopnjo (2208, 2910, 2906) na sproščanje dobro topne modelne ZU. Ugotovili so, da ima hipromeloza 2910 največji delež delcev sferične oblike, poleg tega pa so dokazali, da se količina hidrofobnih metoksilnih skupin razlikuje pri krogličastih in igličastih delcih hipromeloze istega tipa. Z rentgensko praškovno difrakcijo so nadalje dokazali, da so delci hipromeloze amorfní, ne glede na to, ali so igličaste ali sferične oblike (15). Nekateri avtorji pa razlagajo, da vplivajo morfološke lastnosti delcev hipromeloze na mehanske lastnosti ogrodnih tablet in posledično tudi na njihovo nabrekanje. Igličasti delci naj bi tako tvorili čvrstše ogrodje s počasnejšim sproščanjem ZU (16).

Številni avtorji so proučevali tudi vpliv stopnje substitucije hipromeloze na sproščanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet (17, 18, 19). Bonferoni in sodelavci so ugotovili, da se hidrofobna modelna ZU acetazolamid v odvisnosti od stopnje substitucije sprošča iz ogrodnih tablet na osnovi hipromeloze (viskoznosti 4000 mPas) različnih substitucijskih tipov v naslednjem vrstnem redu hitrosti sproščanja: 2910 > 2208 > 2906 (15). Nasprotno je Mitchell s sodelavci ugotovila, da je sproščanje modelne ZU propranololjevega klorida iz tablet na osnovi treh različno substituiranih hipromeloz (2910, 2208, 2906, vse viskoznosti 4000 mPas) praktično identično (20). Dahl s sodelavci je ugotovil različne profile sproščanja modelne ZU natrijevega naproksenata iz ogrodnih tablet, v katere so vgradili različne šarže hipromeloze istega polimerizacijskega in substitucijskega tipa (2208) istega proizvajalca (18). Eden izmed možnih vzrokov za opaženo veliko variabilnost v sproščanju modelnih ZU so zelo široke specifikacijske meje za delež metoksilnih in hidroksipropilnih skupin. Široke specifikacijske meje pa so lahko tudi vzrok, da je razlika v količini substituentov med

dvema vzorcema enake substitucijske stopnje lahko večja kakor pa med vzorcema hipromeloze dveh različnih substitucijskih stopenj. Raziskovalka Viridén je v eni izmed svojih raziskav pokazala, da je imel vzorec hipromeloze s 6,6-odstotno vsebnostjo hidroksipropilnih skupin  $t_{50}$  (čas, v katerem erodira 50 % količine vgrajenega polimera) okoli 12 ur, medtem ko je imel drugi vzorec hipromeloze s 7,4-odstotno vsebnostjo hidroksipropilnih skupin  $t_{50}$  skoraj dvakrat daljši (okoli 24 ur), pri čemer sta imela oba vzorca primerljivo vsebnost metoksilnih skupin. Ta pojav so razložili s statistično različno porazdelitvijo substituent vzdolž polimernih verig obeh vzorcev hipromeloze, pri čemer bolj heterogeno substituirani vzorci hipromeloze erodirajo počasneje. Eden izmed vzrokov za počasnejšo erozijo vzorcev z bolj heterogeno porazdelitvijo substituent je, da so bolj pogosta nesubstituirana področja polimerne verige vzrok za različno topne predele vzdolž polimernih verig. Zaradi tega se med različnimi predeli vzdolž polimernih verig tvorijo dodatne povezave, ki vplivajo na nabrekanje verig in tvorbo bolj čvrste gelske plasti, s čimer zmanjšajo kritično koncentracijo polimera na meji erozije. Večjo prisotnost dodatnih povezav (vodikovih vezi) med polimernimi verigami so dokazali pri bolj heterogeno substituiranih vzorcih in to pripisali nesubstituiranim kristaliničnim delom heterogeno substituiranih vzorcev hipromeloze. Z omenjeno raziskavo so dokazali, da je tudi način porazdelitve substituent vzdolž verige glukoznih enot ena izmed FRC lastnosti hipromeloze, kadar jo uporabimo v vlogi tvorilca hidrofilnih ogrodnih tablet (21, 22).

V okviru našega proučevanja viskoznosti kot FRC parametra hipromeloze smo iz seta hipromeloz enake substitucijske (2208) in nazivne polimerizacijske stopnje (4000 mPas) istega proizvajalca izbrali dva vzorca hipromeloz z navidezno viskoznostjo  $2412 \pm 60$  mPas (HPMC-A) in  $4464 \pm 62$  mPas (HPMC-B). Iz dobljenih rezultatov sproščanja vidimo (slika 2), da je profil sproščanja oziroma količina sproščene ZU v posamezni časovni enoti obratno sorazmerna z deležem hipromeloze v formulaciji, ne glede na to, ali uporabimo hipromelozo višje ali nižje viskoznosti. V primeru hidrofilnih ogrodnih tablet s 30 % vgrajene hipromeloze je razlika v hitrosti sproščanja med uporabljenimi hipromelozami nižje in višje viskoznosti največja. Obe seriji tablet s 30 % hipromeloze sicer zagotavljata podaljšano sproščanje natrijevega diklofenakata, vendar tablete z uporabljenimi hipromelozami nižje viskoznosti v 20 urah popolnoma erodirajo, medtem ko je tabletno ogrodje v primeru tablet z uporabljenimi hipromelozami višje viskoznosti po 20 urah raztapljanja še vedno vidno v mediju za raztapljanje. Dobljena profila raztapljanja natrijevega diklofenakata se med



Slika 2: Primerjava profilov sproščanja natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet z različnimi deleži vgrajene hipromeloze.  
 Figure 2: Comparison of diclofenac sodium release profiles from matrix tablets with different amount of hypromellose.

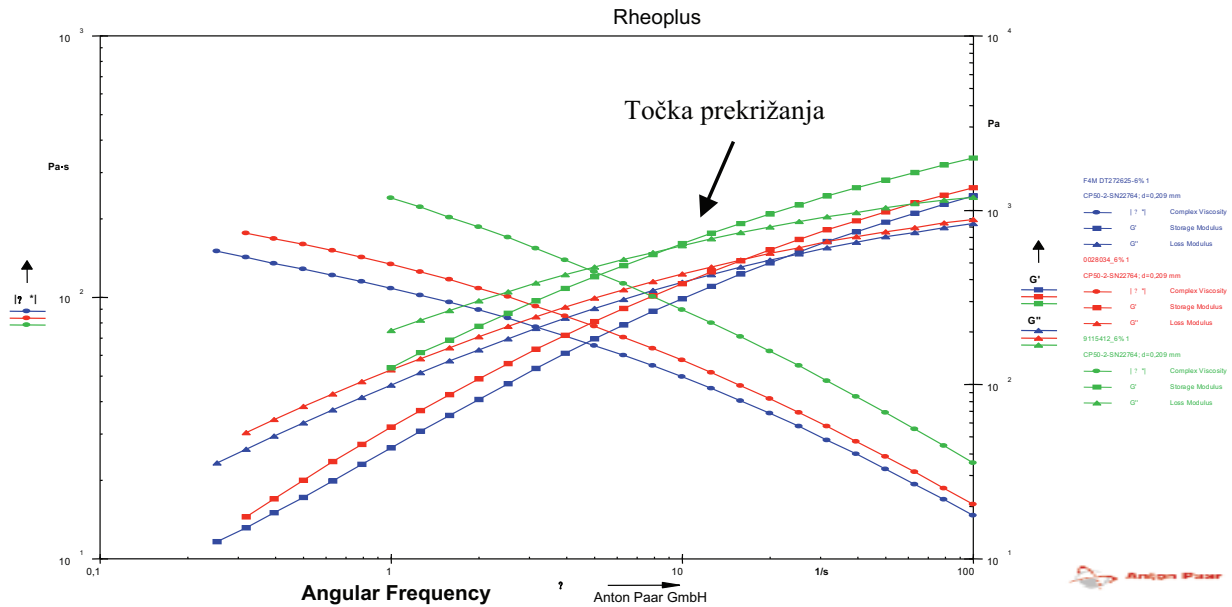
seboj tudi statistično značilno razlikujeta ( $f_2 = 44$ ), pri izračunu smo upoštevali 10 časovnih točk. Proces erozije tablet iz hipromeloze višje viskoznosti je počasnejši, nastala gelska plast je bolj viskozna in posledično je sproščanje natrijevega diklofenakata počasnejše.

Na podlagi dobljenih rezultatov smo zaključili, da je navidezna viskoznost pomemben FRC parameter, saj vpliva na sproščanje natrijevega diklofenakata. Poudariti je treba, da ima viskoznost različen vpliv, odvisno od količine vgrajene hipromeloze v hidrofilne ogrodne tablete. Zaključimo lahko tudi, da so v Evropski farmakopeji specifikacijske zahteve za navidezno viskoznost hipromeloze z nazivno viskoznostjo 4000 mPas postavljene preširoko, saj dopuščajo veliko medserijsko variabilnost vzorcev enake substitucijske in polimerizacijske stopnje hipromeloz, kar posledično vodi v različno sproščanje ZU. Prav zato predlagamo, da se specifikacijske meje zožajo iz 3000-5600 mPas na 3400-4600 mPas. Te specifikacijske meje za viskoznost pa ne moremo enostavno posplošiti, ampak je naloga proizvajalcev zdravil, da v fazi razvoja vsakega izdelka določijo mejo za viskoznost v območjih, ki bo zagotavljala ponovljive profile sproščanja ZU (23).

Pri nadaljnjem proučevanju reoloških lastnosti hipromeloz enake polimerizacijske (4000 mPas) in treh različnih substitucijskih stopenj (2208, 2910, 2906) smo s pomočjo oscilacijske reometrije določevali viskoelastične lastnosti polimernih raztopin in njihov vpliv na sproščanje dveh mo-

delnih ZU. Iskali smo morebitne nove FRC lastnosti, ki bi bile ključne za ponovljive profile sproščanja. Ugotovili smo, da se viskoelastični parametri hipromeloz substitucijskih stopenj 2208 in 2910 statistično značilno razlikujejo, da frekvenčna odvisnost dinamičnih modulov (elastičnega in plastičnega modula) predstavlja prstni odtis koloidnih raztopin hipromeloze in da se je kot novi FRC parameter pokazala točka prekrivanja (to je točka, kjer se sekata krivulji plastičnega in elastičnega modula). Ugotovili smo, da se točka prekrivanja z večjo koncentracijo polimera in višjo molekularno maso premika k nižjim frekvencam oscilacije (pomeni tvorbo čvrstejših gelskih plasti) in da večja stopnja substitucije pomakne točko prekrivanja k višjim frekvencam oscilacije. Višina točke prekrivanja predstavlja jakost oziroma obseg interakcij: višje kot je točka prekrivanja, več je povezav med polimernimi verigami (vodikove vezi, fizikalna prepletanja in druga premeženja). Pri tem je pomembno poudariti, da je treba točko prekrivanja eksperimentalno določiti za vsak posamezen polimerizacijski in substitucijski tip hipromeloze že v fazi razvoja novega izdelka (slika 3) (7).

Kot naslednjo FRC lastnost hipromeloze smo proučevali velikost delcev, in sicer za več vzorcev hipromeloz enake polimerizacijske (4000 mPas) in substitucijske stopnje (2208), a dveh različnih proizvajalcev. Ugotovili smo, da se razlikujejo v porazdelitvi velikosti delcev, obliki delcev (slika 4) in v razmerju med metoksilnimi in hidroksipropilnimi sku-

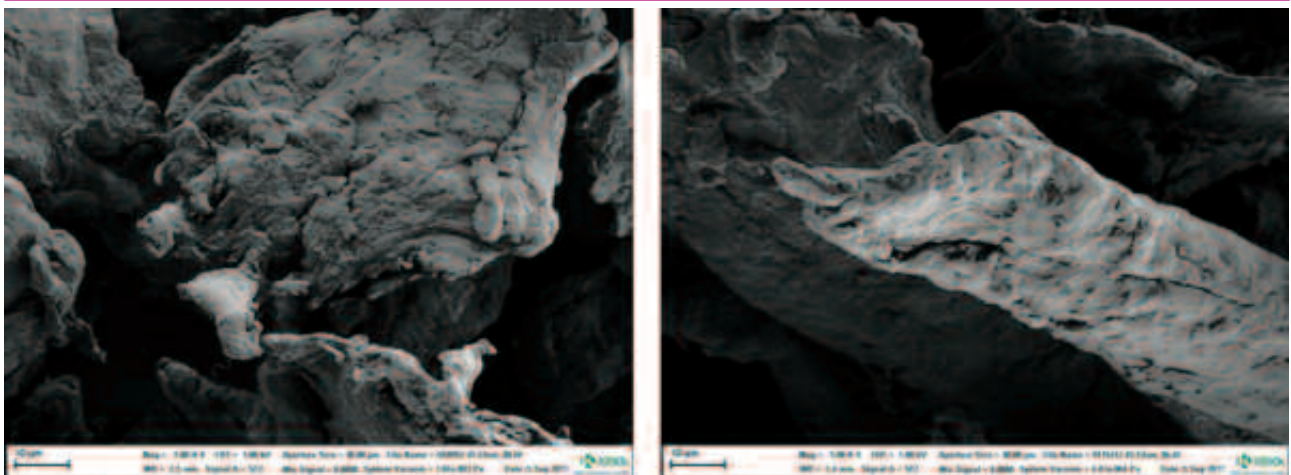


Slika 3: Viskoelastične lastnosti 6-odstotnih (m/m) vodnih raztopin hipromeloz treh različnih substitucijskih stopenj pri  $\gamma = 0,3 \%$ , sinusni spremembi frekvence  $\nu = 0.628-28 \text{ Hz}$ ,  $T = 20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Figure 3: Visco-elastic properties of 6% w/w hypromellose solution of three different degree of substitutions ( $\gamma = 0.3\%$ ,  $\nu = 0.628-28 \text{ Hz}$ ,  $T = 20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

pinami, kar smo določili z metodo plinske kromatografije. Naštete lastnosti vplivajo na posnete spektre v bližnjem infrardečem območju (NIR spektri) in napovedno moč kvantitativnih matematičnih modelov, razvitih z metodo regresije na osnovi vsote najmanjših kvadratov (modeli PLS). Za na-

povedovanje velikosti delcev smo razvili dva ločena modela PLS (glede na proizvajalca hipromeloze), saj imata boljše napovedno moč kot univerzalni model PLS (razvit iz hipromeloz obeh proizvajalcev). Z ločeno razvitima modeloma PLS glede na izvor hipromeloz lahko napovedujemo veli-



Slika 4: Različna oblika delcev hipromeloze v velikostnem območju od 32 do 45  $\mu\text{m}$  dveh različnih proizvajalcev, posneto z vrstično elektronsko mikroskopijo, 1000-kratna povečava.

Figure 4: Different particle shape of hypromellose fraction in the size range from 32  $\mu\text{m}$  to 45  $\mu\text{m}$  from two suppliers obtained by scanning electron microscopy, magnitude  $\times 1000$ .

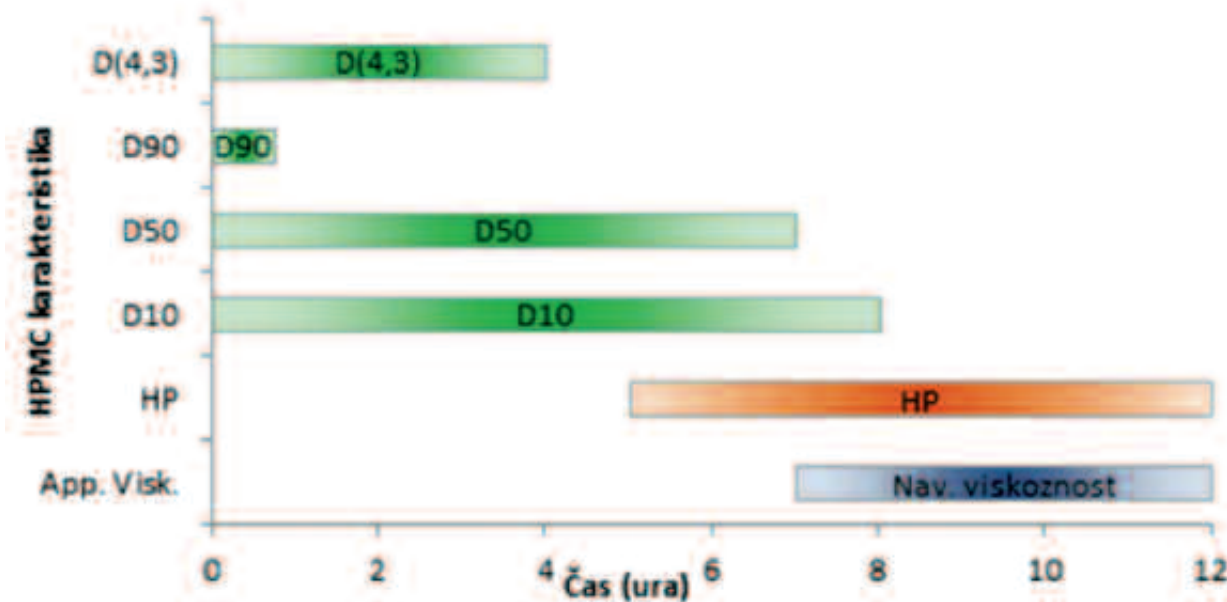
kost delcev hipromeloz znanega izvora, na podlagi tega pa ob poznavanju stopnje substitucije lahko napovedujemo tudi hitrost sproščanja modelne ZU. S tem smo dokazali, da je tudi velikost delcev pomemben FRC parameter hipromeloze, ko jo uporabimo kot tvorilec hidrofilnih ogrodnih tablet (24).

Za proučevanje vpliva FRC lastnosti hipromeloze na sproščanje smo nadalje uporabili modelno ZU karvedilol in 8 komercialno dostopnih vzorcev hipromeloze, ki pokrivajo relativno široko specifikacijsko območje njenih ključnih karakteristik: navidezna viskoznost 2227-3696 mPas; stopnja hidroksipropoksi substitucije (% HP) 7,9-10,0;  $D_{10}$  22-33  $\mu\text{m}$ ;  $D_{50}$  75-114  $\mu\text{m}$ ;  $D_{90}$  188-300  $\mu\text{m}$ ;  $D_{(4,3)}$  94-143  $\mu\text{m}$ . Statistično vrednotenje smo opravili z multiplo linearno regresijo (MLR) in metodo PLS. Profil sproščanja ZU iz proučevanih tablet je zajemal 27 časovnih točk znotraj 12-urnega časovnega okna. Za vsako časovno točko smo ustvarili model MLR in PLS (2 latentni spremenljivki) ter tako dobili vpogled, katere FRC lastnosti hipromeloze so značilne in imajo pomemben vpliv na sproščanje skozi celotni 12-urni profil sproščanja. Tako modeli MLR kot PLS so pokazali dobro napovedno moč ( $R^2$  pri modelih PLS 0,88-0,96), kar je bilo potrjeno tudi s primerjavo napove-

danih in eksperimentalno dobljenih podatkov sproščanja treh dodatnih vzorcev hipromeloze, ki niso bili vključeni v izdelavo modelov. Metoda PLS se je izkazala za bolj primerno od MLR. Velikost delcev hipromeloze ima pomembno vlogo v prvem delu profila sproščanja. Večji delci polimera zvišajo hitrost sproščanja, manjši jo upočasnijo. Ko vpliv velikosti delcev upade, postane pomemben vpliv hidroksipropoksi substitucije: % HP (po približno 5 uri) in navidezne viskoznosti (po približno 7 uri) (slika 5). Višja navidezna viskoznost upočasnjuje, višja vrednost % HP pa pospeši hitrost sproščanja in obratno (25).

## 4 SKLEP

V prispevku smo podrobneje predstavili s funkcionalnostjo povezane lastnosti hipromeloze kot enega najbolj uporabljenih polimerov za doseganje podalšanega sproščanja ZU. Zaključimo lahko, da je ustrezno vrednotenje in proučevanje fizikalno-kemijskih lastnosti hipromeloze potrebno



Slika 5: Časovna odvisnost vpliva posamezne FRC lastnosti hipromeloze (velikost delcev D10 (22-33  $\mu\text{m}$ ), D50 (75-114  $\mu\text{m}$ ), D90 (188-300  $\mu\text{m}$ ), D(4,3) (94-143  $\mu\text{m}$ ); stopnja hidroksipropoksi substitucije – HP; navidezna viskoznost) na hitrost sproščanja, dobljeno z analizo PLS.

Kriterij za območje pomembnosti je VIP (Variable Important for Projection) vrednost večja od 1.

Figure 5: Time dependence of FRC properties of hypromellose (particle size D10 (22-33  $\mu\text{m}$ ), D50 (75-114  $\mu\text{m}$ ), D90 (188-300  $\mu\text{m}$ ), D(4,3) (94-143  $\mu\text{m}$ ); hydroxypropoxy degree of substitution – HP; apparent viscosity) on drug release rate, obtained with PLS modelling. Criterium of importance is based on VIP (Variable Important for Projection) value more than 1.



tako pri proizvajalcih hipromeloze kakor tudi pri proizvajalcih zdravil. Posebna pozornost je potrebna pri uvajanju novih virov hipromeloze za izdelavo že obstoječih formulacij, pri že obstoječih virih pa je potrebna dodatna pozornost na medserijsko variabilnost tistih parametrov, ki jih med redno kontrolo ne izvajamo, imajo pa vpliv na sproščanje ZU. Poleg tega je treba dodatno pozornost posvečati tudi široko postavljenim specifikacijskim zahtevam v farmakopejah in novim FRC parametrom, ki se med raziskavami kažejo kot pomembni pri načrtovanju novega izdelka.

## 5 LITERATURA

- Obreza A, Benc B, Baumgartner S et al. Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu, spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije, Ljubljana 2015.
- Dave VS, Saoji SD, Raut NA et al. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *Journal of Pharmaceutical Science* 2015; 104: 906-915.
- Evropska farmakopeja: *The European Pharmacopeia*, Ph. Eur. 7th Edition. Council of Europe, Strasbourg 2011.
- Li CL, Martini LG, Ford JL et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J. Pharmacy and Pharmacology* 2005; 57: 533-546.
- Ameriška farmakopeja, *The United States Pharmacopeia*, USP 32.
- Baumgartner S. Pomožne snovi in njihove s funkcionalnostjo povezane lastnosti (FRC). Strokovno posvetovanje ob predstavitvi tretjega dopolnila k drugi izdaji *Formulariuma Slovenicum* (FS 2.3).
- Devjak Novak S. Proučevanje nekaterih s funkcionalnostjo povezanih lastnosti hipromeloze kot tvorilca ogrodnih tablet. Doktorska disertacija, Ljubljana 2012.
- Moreton RC. Functionality and performance of excipients in a Quality-by-Design word part 4: Obtaining information on excipient variability for formulation design space. *Am Pharm Rec* 2009; 12: 28-32.
- Alvarez-Lorenzo C, Castro E, Amoza G et al. Intersupplier and interlot variability in hydroxypropyl celluloses: Implications for Theophylline release from matrix tablets. *Pharm Acta Helv* 1998; 73(2): 113-120.
- Perez Marcos B, Martinez-Pacheco R, Gomez-Amoza JL et al. Interlot variability of carbomer 934. *Int J Pharm* 1993; 100 (1-3): 207-212.
- Kushner JT. Utilizing quantitative certificate of analysis data to assess the amount of excipient lot-to-lot variability sampled during drug product development. *Pharm Dev Tech* 2013; 18(2): 333-342.
- Talukdar M.M, Michoel A, Rombaut P et al. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *Int. J. Pharm.* 1996; 129: 233-241.
- Sung KC, Nixon PR, Skoug JW et al. Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 1996; 142: 53-60.
- Methocel Cellulose Ethers, *Technical Bulletin*; Dow Chemical Company, ZDA, 2013.
- Gustafsson C, Bonferoni MC, Caramella C et al. Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999; 9: 171-184.
- Li CL, Martini LG, Ford JL et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J. Pharmacy and Pharmacology* 2005; 57: 533-546.
- Velasco MV, Ford JL, Rowe P et al. Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Contr. Rel.* 1999; 57: 75-85.
- Dahl TC, Calderwood T, Bormeth A et al. Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *J. Contr. Rel.* 1990; 14: 1-10.
- Martindale-The complete drug reference. 32nd Edition. 1999 Pharmaceutical press. Taunton, Massachusetts.
- Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ et al. The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.* 1993; 100: 165-173.
- Viridén A, Larsson A, Wittgren B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2010; 389: 147-156.
- Viridén A, Wittgren B, Andersson T et al. The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Scie.* 2009; 36: 392-400.
- Devjak Novak S, Kuhelj V, Vrečer F et al. The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophilic matrix tablets, *Pharm. Devel. Tech.* 2013; 18(2): 343-347.
- Devjak Novak S, Šporar E, Baumgartner S et al. Characterization of physicochemical properties of HPMC type 2208 and their influence on the prolonged drug release from matrix tablets; *JPBA* 2012; 66: 136-143.
- Košir D, Ojsteršek T, Baumgartner S et al. A study of critical functionality-related characteristics of HPMC for sustained release tablets (članek. poslan v objavo).

# POMEN STISLJIVOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE ZA UČINKOVITE INDUSTRIJSKE PROCESE

## IMPORTANCE OF TABLETING MIXTURE COMPRESSION BEHAVIOUR FOR EFFICIENT MANUFACTURING PROCESSES

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Maja Šantl<sup>1</sup>, mag. farm.

Prof. dr. Franc Vrečer<sup>1,2</sup>, mag. farm.

<sup>1</sup> Krka, tovarna zdravil, d. d.,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

### POVZETEK

Velik del pomožnih snovi in zdravilnih učinkovin, ki jih uporabljamo v farmacevtski industriji zaradi slabe pretočnosti in slabe stisljivosti ni primeren za direktno stiskanje v tablete, zato moramo njihove reološke in mehanske lastnosti izboljšati s predhodno obdelavo z ustreznimi postopki načrtovanja lastnosti delcev, kamor sodijo v širšem pomenu tudi postopki aglomeriranja (granuliranja). Poznavanje kompresibilnosti in kompaktilnosti, kot dveh ključnih mehanskih lastnosti delcev, je izrednega pomena pri napovedovanju in obvladovanju poteka procesa tabletiranja in končne kakovosti izdelanih tablet. V literaturi so objavljene predvsem raziskave vrednotenja stisljivosti posameznih pomožnih snovi ali enostavnih binarnih zmesi, le malo pa vemo o mehanskih lastnostih kompleksov oziroma realnih zmesi za tabletiranje. Na podlagi poznavanja stisljivosti posameznih izhodnih snovi je namreč težko napovedati stisljivost realne, zlasti procesirane zmesi, ki jo uporabljamo za izdelavo tablet na industrijski ravni. Proučevanje kompresibilnosti realnih kompleksnih zmesi z uporabo različnih modelov kompresibilnosti, kot sta Hecklov in Walkerjev model, zato predstavlja velik izziv za raziskovalce na tem področju.

### KLJUČNE BESEDE:

granuliranje, tabletiranje, kompresibilnost, kompaktilnost, Hecklova analiza

### ABSTRACT

Poor flowability and compressibility of many excipients and active ingredients used in the pharmaceutical industry are important obstacles for using direct compression in manufacturing of tablets. Their rheological and mechanical properties must therefore be improved by pre-processing with an appropriate particle engineering processes, including agglomeration methods. Basic knowledge of the compressibility and compatibility, as two main mechanical characteristics of particles, is very important for making the right prediction of the tableting process and the final quality of the manufactured tablets. While there are mostly researches that examined the compression properties of individual substances or simple binary mixtures, only a little is



known about mechanical properties of real/complex mixtures. Based on the knowledge of the compression properties of an individual substance, it is difficult to predict the compression properties of the real, especially pre-processed mixture, which is used for the production of tablets on an industrial scale. Studying the compression properties of real complex mixtures by using different compressibility models, such as the Heckel and Walker model, therefore represents a great challenge for scientists.

**KEYWORDS:**

granulation, tableting, compressibility, compactibility, Heckel analysis

# 1 UVOD

Tablete so zaradi natančnega odmerjanja in uporabniku prijazne dostave zdravilnih učinkovin (ZU) ter učinkovitosti proizvodnje še danes najpogosteje uporabljena farmacevtska oblika (FO) in predstavljajo približno 80 % vseh FO na trgu. Procesno najenostavnejši način tabletiranja je direktno tabletiranje, kjer ZU in pomožne snovi homogeno zmešamo in tabletiramo. Vendar pa je za direktno tabletiranje primernih le okrog 20 % ZU in pomožnih snovi (1). Večino zmesi za tabletiranje je zaradi slabe pretočnosti, nagnjenosti k segregaciji ter slabe stisljivosti treba predhodno obdelati z ustreznim načinom aglomeriranja (granuliranja) delcev. Med postopki granuliranja sta najpogosteje uporabljeni vlažni granulirani: vrtninoslojno (*fluid-bed*) granuliranje in granuliranje v vrtečih se granulatorjih (na primer *high-shear* granuliranje), kjer tekočino za granuliranje razpršujemo na zmes prahov. Pri visokostrižnem granuliranju se na eni strani procesa tvorijo aglomerati zaradi tvorbe tekočinskih mostičkov med delci in konsolidacije primarnih jeder pod vplivom striga mešala, na drugi strani pa zaradi teh istih strižnih sil mešanja aglomerati deloma že razpadajo. Nastanek granul, njihovo velikost, trdnost in obliko narekuje ravnotežje med obema procesoma (2, 3). V postopku suhega granuliranja pride do povezovanja med delci v zmesi prahov zaradi delovanja visokega tlaka stiskanja. Pri suhem granuliranju najprej praškaste komponente zmešamo v mešalniku in nato zmes valjčno granuliramo (kompaktiramo) ali briketiramo. Dobljene kompaktate ali brikete nato zme-

ljemo in presejemo ter ustrezni frakciji delcev dodamo potrebne dodatke za pripravo končne zmesi za tabletiranje. Postopek suhega granuliranja je zlasti uporaben za ZU in pomožne snovi, ki so občutljive na prisotnost tekočin, posebej vode, ali so termolabilne (2, 3, 4). Njegova pomanjkljivost pa je v velikem deležu majhnih in praškastih delcev, ki lahko negativno vplivajo na stisljivost zmesi za tabletiranje (5).

Zavedati se moramo, da vrsta postopka granuliranja preko mehanizma rasti aglomeratov, njihove poroznosti ter razporeditve veziva vpliva na stisljivost in pretočne lastnosti tabletne zmesi.

# 2 PROCES STISKANJA TABLET

Proces stiskanja tablet poteka skozi različne stopnje (6, 7):

- a) *Začasna prerazporeditev delcev*: med nasutjem zmesi za tabletiranje v matrično vdolbino in pri nizkem tlaku stiskanja se manjši delci prerazporejajo v prazne prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini.
- b) *Prožna ali elastična deformacija*: reverzibilna deformacija delcev na stičnih točkah, ko zgostitev zaradi preurejanja ob nadaljnem povečevanju sile stiskanja ni več možna (delci se po prenehanju delovanja sile povrnejo v svojo prvotno obliko).
- c) *Plastična deformacija*: nastopi, ko naraščajoča sila stiskanja postopoma postane močnejša od intermolekulskih sil v delcu in je presežen mejni tlak plastične deformacije, tj. ireverzibilna sprememba, ki temelji na preurejanju molekul znotraj trdnih delcev snovi.
- d) *Fragmentacija ali lom delcev*: nastopi ob nadaljnem naraščanju sile stiskanja.

Pomembno je poudariti, da za enostavne toge delce na ravni samega delca ti procesi potekajo zaporedno, torej pride najprej do elastične, potem plastične deformacije in končno do loma delca. Na ravni zmesi z večkomponentno sestavo pa ti procesi potekajo sočasno in se med seboj prepletajo (7).

Plastična deformacija ireverzibilno poveča stično površino med delci in s tem možnost tvorbe močnejše vezi med delci ali pa v procesu sintranja nastanek snovnih mostičkov, lomljenje delcev pa ustvari nove, čiste površine, sposobne



močnih povezav. Nasprotno pa elastična deformacija pri stiskanju delcev ni želena. Ta deformacija namreč po prenehanju delovanja sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, pri tem pa povzroči pretrganje nekaterih vezi, ki so nastale v fazi stiskanja. Na ta način povzroči zmanjšanje trdnosti tablet, pogosto pa tudi laminacijo in nastanek kapic (6, 7). Na stisljivost oziroma mehanske lastnosti prahov in na kakovost izdelanih tablet bistveno vplivata: kompresibilnost in kompaktilnost. Kompresibilnost opredeljuje sposobnost zmanjševanja volumna prahov oziroma deformacijo delcev pod tlakom, kompaktilnost pa sposobnost tvorbe mehansko močnih kompakto s tvorbo vezi med delci (8). Kompresibilnost največkrat ovrednotimo s spremembo razmerja med relativno gostoto, poroznostjo ali volumnom in uporabljenim tlakom stiskanja, kar opisujeta Hecklov (1961) in Walkerjev model (1923) (9, 10).

## 3 VREDNOTENJE PLASTIČNE IN ELASTIČNE DEFORMACIJE

### 3.1 HECKLOVA ANALIZA

Najpogosteje uporabljana metoda za določanje mehanizma zmanjševanja poroznosti je Hecklova analiza, prvič opisana leta 1961 (11). Zmanjševanje poroznosti tablet določimo posredno preko ugotavljanja zmanjševanja volumna tablete v odvisnosti od sile stiskanja in poznavanja prave gostote tabletna zmesi. Enačbo 1 imenujemo Hecklova enačba,

$$\ln \varepsilon = \ln (1/(1-D)) = k \times P + A \quad /1/$$

kjer je  $k$  konstanta, dobljena iz naklona premice, ki jo prilegamo eksperimentalnim podatkom,  $A$  je konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo  $y$ ,  $D$  je relativna gostota tablete (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku  $P$  in  $\varepsilon$  je poroznost ( $1-D$ ) (11).

Naklon  $k$  pri Hecklovi enačbi je empirično določena konstanta, ki pri pretežno plastičnih snoveh predstavlja sposobnost plastične deformacije delcev zmesi pri stiskanju in je merilo za vrednotenje plastičnosti preiskovane snovi.

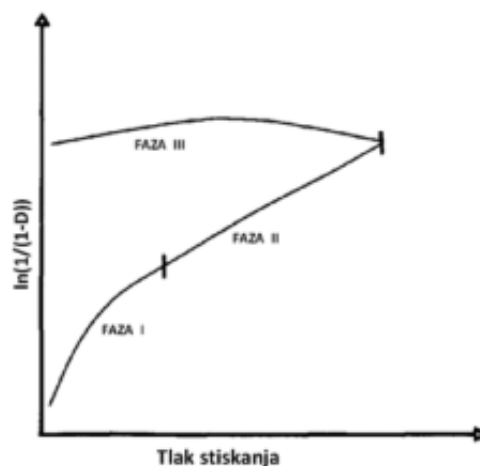
Recipročno vrednost konstante  $k$  imenujemo kritični tlak tabletiranja ali mejni tlak plastične deformacije ( $P_y$ ). Tega definiramo kot najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem tablet (enačba 2):

$$P_y = 1/k \quad /2/$$

Tlak  $P_y$  oziroma konstanta  $k$  služi kot merilo za študij in primerjavo kompresibilnih lastnosti različnih snovi in sistemov. Nizka vrednost tlaka  $P_y$  in visoka vrednost konstante  $k$  sta značilni za izrazito plastične snovi, kar pomeni, da se snov plastično deformira že pri nizkih tlakih stiskanja. Snovi z višjim  $P_y$  oziroma nižjo konstanto  $k$  se težje plastično deformirajo in so navadno trše, slabše deformabilne ter največkrat podvržene zgoščevanju delcev s fragmentacijo (6, 12).

Napakam pri interpretaciji rezultatov se najlažje izognemo, če Hecklov diagram obravnavamo kot celoto in sam proces stiskanja razdelimo na tri osnovne faze (slika 1) (9).

Ukrivljeni del Hecklove krivulje v fazi I kaže na to, da v začetku stiskanja poroznost tablet pada na račun fragmentacije delcev. Pri višjih tlakih stiskanja (faza II) sta prevladujoča mehanizma zmanjševanja poroznosti tablet elastična in/ali plastična deformacija. Krivulja v fazi II je praviloma linearna za snovi, ki se obnašajo plastično. Če tudi pri višjih tlakih stiskanja ne moremo definirati linearnega dela krivulje, imamo opravka s pretežno fragmentirajočimi snovmi, pri katerih lom delcev prevlada nad plastičnostjo materiala. Med dekompresijo (faza III), do katere pride po končanem stiskanju, lahko elastična relaksacija snovi pripomore k povečanju poroznosti tablet, a tudi razpokam v tableti, ki zmanjšujejo njeno mehansko trdnost. Dekompresijska krivulja je vzporedna z osjo  $x$  taktar, ko je elastična relaksacija po stiskanju zanemarljiva (9, 12).



Slika 1. Hecklov diagram (odvisnost spreminjanja poroznosti od tlaka stiskanja) s tremi osnovnimi fazami v ciklu stiskanja tablet (faza I: fragmentacija, faza II: plastična deformacija, faza III: dekompresija) (9).  
Figure 1. Heckel equation (porosity as a function of compaction pressure) with three main phases of compression cycle (phase I: fragmentation, phase II: plastic deformation, phase III: decompression) (9).

### 3.2 WALKERJEVA METODA

V zadnjih letih se poleg Hecklove metode uspešno uveljavlja tudi modificirana Walkerjeva metoda. Walkerjev model podaja specifični volumen tablete [ml/g] v odvisnosti od logaritma tlaka stiskanja (enačba 3):

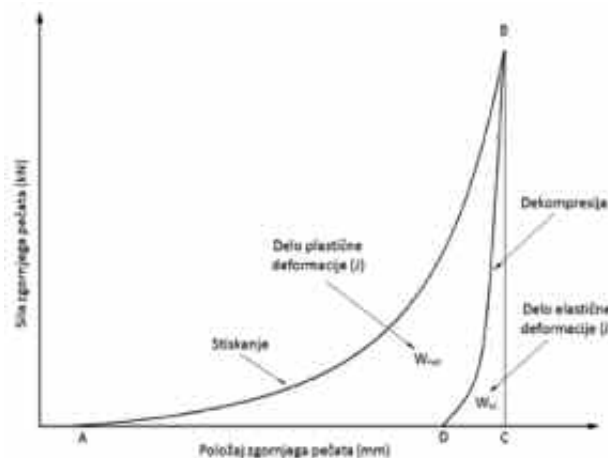
$$V' = w' \times \log P + V_{sp}' \quad /3/$$

kjer je  $V'$  specifični volumen tablete, ki ga izračunamo iz dimenzij tablete (debeline in premera),  $w'$  je Walkerjev koeficient,  $V_{sp}'$  pa je specifični volumen tablete pri tlaku 1 MPa. Walkerjev koeficient definira zmanjšanje volumna, ko se tlak stiskanja poveča za faktor 10. Njegova absolutna vrednost, pomnožena s 100, predstavlja merilo kompresibilnosti. Snovem z višjim Walkerjevim koeficientom  $w'$  se volumen z naraščajočim tlakom niža hitreje, zato veljajo za bolj kompresibilne.

Tako Hecklovo kot Walkerjevo metodo lahko uporabljamo bodisi z znotrajmatrično bodisi z zunajmatrično metodo (13).

### 3.3 DOLOČANJE VLOŽENEGA DELA STISKANJA IZ DIAGRAMA ODVISNOSTI SILE STISKANJA IN POLOŽAJA PEČATA

Elastični del deformacije natančneje določimo preko spremljanja diagrama odvisnosti sile na zgornjem pečatu od položaja pečata. Tipičen diagram sila/odmik prikazuje slika 2. Metoda temelji na merjenju vložene energije oziroma dela, ki je potrebno pri stiskanju prahov v tableto. Površina pod krivuljo ABC predstavlja delo zgornjega pečata ( $W_{net} + W_{elastico}$ ), ki se porabi za prerazporejanje in lom delcev, za trenje med delci in steno matrične vdolbine, za plastično in elastično deformacijo snovi. V fazi dekompresije se zaradi reverzibilne elastične deformacije oziroma relaksacije snovi nekaj vložene energije vrne kot delo na zgornji pečat (površina DBC ( $W_{elastico}$ )), pri čemer se del tovrstne energije shrani tudi v deformaciji samih pečatov. Površina ABD predstavlja neto delo ( $W_{net}$ ), torej le ireverzibilno delo brez reverzibilnega dela elastične deformacije, zato je primerna za proučevanje deformacijskih lastnosti snovi. Visoko razmerje med neto in bruto delom povezujemo s sposobnostjo snovi, da se deformira plastično in tvori tablete z veliko mehansko trdnostjo. Pri meritvi  $W_{net}$  je treba upoštevati elastično deformacijo pečatov in nosilcev pečatov, saj so v nasprotnem primeru absolutne vrednosti vložene energije prevelike (14). Ragnarsson in sodelavci (15) so ugotovili, da je  $W_{net}$  v veliki meri odvisen tudi od interakcij med delci in od površinskih last-



Slika 2. Diagram odvisnosti sile stiskanja od položaja zgornjega pečata (16).

Figure 2. Force-displacement diagram (16).

nosti delcev, zato določanje  $W_{net}$  ni najprimernejša metoda za določanje primarnega mehanizma zmanjševanja volumna snovi. Vsekakor pa se njena uporabnost pri določanju deformacijskih lastnosti snovi bistveno poveča, če jo uporabljamo v kombinaciji z drugimi metodami za določanje kompresibilnosti snovi, kot sta Hecklova in Walkerjeva metoda.

### 3.4 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE

Elastična relaksacija tablet se pojavi po prenehanju delovanja sile pečata kot posledica reverzibilne elastične deformacije in s tem povezane napetosti, ki se je med stiskanjem vzpostavila v snovi. Pride do pretrganja vezi med delci in posledično do zmanjšanja trdnosti tablet ali celo do poškodbe tablet (razplastitve, laminacije ali nastanka kopic). Elastično relaksacijo določimo preko indeksa elastične relaksacije (ER) (enačba 4)

$$ER (\%) = (H_1 - H_0) / H_0 \times 100 \quad /4/$$

kjer je  $H_1$  debelina tablete v določenem času po tabletiranju in  $H_0$  debelina tablete, ko je zgornji pečat v najnižjem položaju (17).

## 4 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnost je sposobnost prahov, da tvorijo trdne kompakate (tablete). Kompaktibilnost je vezana na povr-

šinske lastnosti snovi in na sposobnost tvorjenja vezi med delci, kar se neposredno odraža na trdnosti izdelanih tablet. Najpogosteje jo izražamo kot odvisnost natezne trdnosti od uporabljene sile stiskanja (kompaktibilnostni diagram). Pri relativno širokem razponu sil stiskanja lahko pri večini snovi opazimo sigmoidno obliko kompaktibilnostne krivulje. Trdnost se namreč s silo stiskanja povečuje do platoja, ko povečanje trdnosti s silo stiskanja ni več možno oziroma celo nastopi padec trdnosti na račun elastične relaksacije tablete (laminacija in nastanek kapic). Naklon linearne dela kompaktibilnostne krivulje ( $C_p$ ) opiše realno naraščanje natezne trdnosti tablete s tlakom stiskanja, zato iz naklona krivulje (natezne trdnosti v odvisnosti od tlaka  $P$ ) dobimo podatek o kompaktibilnosti proučevane snovi (enačba 5)

$$\sigma = C_p \times P + b \quad /5/$$

kjer je  $\sigma$  natezna trdnost tablet,  $C_p$  je kompaktibilnost,  $P$  je maksimalni tlak pri stiskanju posamezne tablete in  $b$  konstanta (18).

## 5 ŠTUDIJE STISLJIVOSTI

### 5.1 VPLIV PROCESA OBDELAVE DELCEV

V naši raziskavi (19) smo izdelali zmesi realnih formulacij brez ZU na polindustrijski ravni s 4 različnimi postopki granuliranja, z vlažnim granuliranjem (FBG (vrtinčno slojni postopek) in HSG (postopek v hitro vrtečem se granulatorju)) ter suhim granuliranjem (DGS (briketiranje) in DGRC (valično granuliranje)). Za primerjavo smo izdelali direktno zmes za tabletiranje (DC) z enako sestavo. Kompresibilnost posameznih zmesi smo v študiji proučevali s pomočjo izvenmatričnega Hecklovega in modificiranega Walkerjevega modela z izvenmatrično analizo tablet, rezultate pa smo še dodatno podkrepili z meritvami energij stiskanja posameznih zmesi.

Dokazali smo, da imata vlažno granulirani zmesi boljše kompresibilnost od direktne zmesi in od obeh suho granuliranih zmesi. Podobno so ugotovili tudi Bacher in sodelavci (20). Kot najbolj kompresibilna se je izkazala zmes granul, pripravljenih z vrtinčnoslojno tehnologijo (FBG>HSG>DC>DGRC>DGS). Dobro kompresibilnost direktne zmesi smo pripisali fragmentirajoči naravi aglomerirane laktoze Pharmatose® DCL-15, ki je uporabna kot pol-

nilo. Slabša kompresibilnost suho granuliranih zmesi v primerjavi z direktno zmesjo je bila posledica dvojne obdelave delcev. Med prvotno mehansko obdelavo zmesi prahov s postopki suhega granuliranja, tj. briketiranja oziroma valičnega granuliranja so delci že fragmentirali oziroma so se vsaj delno plastično deformirali, zato je med ponovnim stiskanjem v procesu tabletiranja potekla le še delna fragmentacija oziroma plastična deformacija delcev. Pojav so opisali v predhodni študiji s pojmom »*work-hardening*« (21). Zmes granul, pripravljenih z vrtinčnoslojno tehnologijo je imela tudi najboljšo kompaktibilnost. Poleg pretežno fragmentirajoče sestave zmesi je bila pri tem ključna vloga granuliranja s tehnologijo vrtinčenja oziroma porozna in s tem dobro stisljiva struktura izdelanih granul.

### 5.2 VPLIV VELIKOSTI DELCEV

Velikost granul je pomembna lastnost, ki vpliva na stisljivost zmesi in na kakovost izdelanih tablet. Glede na objavljene raziskave je videti, da ni preprostega pravila, ki bi napovedovalo natezno trdnost tablet le na podlagi velikosti zrn. Pomembnejšo vlogo imajo lastnosti granul (fragmentacijski potencial, plastičnost snovi).

V študiji (22) smo proučevali vpliv velikosti delcev na stisljivost slabo stisljive suho granulirane (DGS) zmesi in dobro stisljive vlažno granulirane (FBG) zmesi z realno placebo sestavo. Primerjalno smo proučevali stisljivost osnovne nepresejane zmesi za tabletiranje in dveh sejanih frakcij delcev (180–400  $\mu\text{m}$  in 400–710  $\mu\text{m}$ ).

Na podlagi rezultatov, dobljenih z izvenmatričnim Hecklovim in modificiranim Walkerjevim modelom, smo dokazali, da velikost granul ne vpliva na kompresibilnost FBG in DGS zmesi za tabletiranje, kar je posledica izrazite fragmentacijske narave proučevane formulacije s 65 % laktoze monohidrata v formulaciji. S tem smo potrdili dejstvo, do katerega so prišli s študijo posameznih izbranih pomožnih snovi (23), da je za pretežno fragmentirajoče formulacije zmesi za tabletiranje velikost delcev z vidika kompresibilnosti manj pomembna kot za formulacije, ki vsebujejo snovi s pretežno plastičnimi lastnostmi. Fragmentacija delcev namreč narašča z naraščajočim tlakom stiskanja in postopoma izniči vpliv začetne velikosti delcev na kompresibilnost (24). To ugotovitev bi torej lahko posplošili tudi za bolj kompleksne zmesi za tabletiranje.

Čeprav bi pričakovali, da je vpliv velikosti delcev na kompaktibilnot pri proučevani formulaciji prav tako zanemarljiv kot vpliv na kompresibilnost, pa smo v naši študiji (22) potrdili značilen vpliv velikosti delcev na kompaktibilnost zmesi. Tablete iz večjih velikostnih frakcij obeh zmesi, so imele večjo natezno trdnost in manjši delež elastične re-

laksacije v primerjavi s tabletami iz manjših velikostnih frakcij delcev. Dokazali smo, da imajo večji delci z naraščajočim tlakom stikanja večji fragmentacijski potencial (25), k čemur je pripomogla še ožja distribucija delcev večje velikostne frakcije (400–710  $\mu\text{m}$ ) v primerjavi z manjšo velikostno frakcijo (180–400  $\mu\text{m}$ ) (22). S fragmentacijo se tvorijo nove, čiste površine delcev, ki niso prekrivane z drsili in zato omogočijo vzpostavitev močnejših interpartikularnih vezi (24).

V študiji (22) smo večjo elastično relaksacijo dokazali za manjše velikostne frakcije. Povečana elastična relaksacija tablete, stisnjene iz manjših začetnih delcev, pomeni šibkejšo povezavo med njimi, kar posledično vodi v manjšo kompaktilnost zmesi (26). To dejstvo še dodatno podkrepi teorijo o močnejši povezavi med delci, nastalimi s fragmentacijo večjih delcev, in večji natezni trdnosti tablet, izdelanih iz večjih velikostnih frakcij granul.

### 5.3. VPLIV MEHANSKIH LASTNOSTI POMOŽNIH SNOVI

Nekateri raziskovalci menijo, da velike vrednosti kompresibilnosti običajno pomenijo tudi velike vrednosti kompaktilnosti (na priemer pri mikrokristalno celulozi). Snov, ki iz-

kazuje visoko tendenco k plastični deformaciji in je torej dobro kompresibilna, bo ob obremenitvi tvorila številne kontaktne površine med delci, kar bo posledično vodilo v nastanek tablet z večjo trdnostjo in kompaktilnostjo (27). Na podlagi rezultatov naših študij (19, 22) lahko zaključimo, da na kompresibilnost kot tudi na kompaktilnost kompleksnih zmesi vplivajo številni dejavniki (lastnosti snovi in njihov delež v zmesi, procesni parametri in zvrst granuliranja). V praksi ima lahko isti dejavnik različen vpliv na kompresibilnost in na kompaktilnost kompleksne zmesi. Sklepanje na visoko kompaktilnost na podlagi visoke kompresibilnosti (in obratno), ki je bilo dokazano za enostavne sestave, zato ni primerno za realne, kompleksne zmesi, ki jih uporabljamo v industrijskem merilu. Znanje o stisljivosti določenih pomožnih snovi ali ZU (posebej v velikem deležu) nam torej lahko služi kot osnova za oceno stisljivosti kompleksne zmesi, vendar pa realno sliko o stisljivosti kompleksnih zmesi dobimo le, če njihove mehanske lastnosti proučimo s pomočjo opisanih metod za proučevanje stisljivosti.

V preglednici 1 so zbrani podatki o kompresibilnosti in kompaktilnosti za nekatere pri tabletiranju najpogosteje uporabljane pomožne snovi.

*Preglednica 1. Kompresibilnost in kompaktilnost najpogosteje uporabljenih pomožnih snovi (28, 29).*

*Table 1. Compressibility and compactibility of most commonly used excipients (28, 29).*

Pomožna snov	Kompresibilnost		Kompaktilnost
	$k \times 10^3 \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	$P_y \text{ (MPa)}$	$C_p \times 10^3$
Laktoza Pharmatose® DCL-11	3,92	255,2	9,61
Laktoza Pharmatose® DCL-21	4,03	248,2	13,47
Laktoza Flowlac®-100	4,19	270,1	9,56
Laktoza Pharmatose® M-200	3,70	238,9	10,43
Laktoza Tabletose® 70	4,03	248,2	8,83
Laktoza Tabletose® 80	3,80	263,1	9,32
Laktoza Tabletose® 100	4,12	243,0	11,66
Mikrokristalna celuloza Avicel® PH 200	10,35	96,6	/
Mikrokristalna celuloza Avicel® PH 101	10,18	98,3	/
Koruzni škrob	7,08	141,2	/

# 6 SKLEP

Poznavanje stisljivostnih lastnosti in razvoj modelov za razlago obnašanja zmesi za tabletiranje je pomembno za zagotavljanje ustreznih procesov izdelave tablet v industrijskem merilu, ki bodo stroškovno učinkoviti in bodo zagotavljali izdelke zahtevane kakovosti. Formulacije tablet vključujejo poleg ene ali več ZU še številne pomožne snovi, ki imajo pogosto zelo različne mehanske lastnosti, zato je težko napovedati obnašanje končne zmesi za tabletiranje izključno na osnovi poznavanja mehanskih lastnosti posameznih komponent. Poznavanje stisljivosti posameznih snovi predstavlja dobro osnovo pri izbiri ustreznih vrst pomožnih snovi za optimalno formulacijo, realno sliko o obnašanju zmesi med procesom tabletiranja pa lahko dobimo le z vrednotenjem stisljivosti kompleksne zmesi. Hecklov ali Walkerjev model nam poleg predvidenega mehanizma deformacije delcev pomožnih snovi do določene mere ponujata tudi odgovore, kakšno vrsto granulata moramo izdelati, da pri izdelanih tabletah ne bo prišlo do neželenega pojava laminacije tablet ter kakšna je najprimernejša hitrost tabletiranja, ki hkrati še zagotavlja ustrezno trdnost izdelanih tablet. Računalniško vodene in ustrezno instrumentirane tabletirke v farmacevtski industriji nam že omogočajo vrednotenje kompresibilnosti kompleksnih zmesi s pomočjo znotrajmatrične Hecklove metode, kar nam omogoča enostavnejšo izvedbo študije stisljivosti formulacije izdelka, s tem pa bolj učinkovit razvojni proces, ki bo v skladu s sodobnimi trendi v farmacevtski industriji, npr. QbD. Vsekakor pa proučevanje stisljivosti kompleksnih, tj. realnih zmesi za tabletiranje v prihodnosti še vedno ostaja velik raziskovalni in razvojni izziv, predvsem z vidika aditivnosti mehanskih lastnosti posameznih komponent formulacije.

# 7 LITERATURA

1. Shangraw RF. *Compressed tablets by direct compression*. In: Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989.
2. Faure A, York P, Rowe RC. *Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review*. *Eur J Pharm and Biopharm* 2001; 52 (3): 269-277.
3. Swarbrick J, Boylan JC. *Granulations*. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 7, New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1988; 121-160.
4. Kurihara K. *Dry Granulation*. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*, Vol. 4. New York: Marcel Dekker, Inc., 1991; 423 – 446.
5. Inghelbrecht S, Remon JP. *Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process*. *Int J Pharm* 1998; 171: 195–206.
6. Zupančič Božič D. *Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično- elastičnih lastnosti delcev*. *Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo* 2008.
7. Augsburger LL, Zellhofer MJ. *Tablet formulation*. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol. 3. 2 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002; 2701 – 2712
8. Leuenberger H. *The compressibility and compactibility of powder systems*. *Int J Pharm* 1982; 12: 41–55.
9. Duberg M, Nyström C. *Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity- pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression*. *Powder Technol* 1986; 46: 67-75.
10. Paronen P, Ilkka J. *Porosity-pressure functions*, in: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 55–75.
11. Heckel RW. *Density-pressure relationships in powder compaction*. *Trans Metal Socie* 1961; 221: 671-675.
12. Oluwatoyin AO. *The compaction of pharmaceutical Powders*. *Apredica, Preclinical ADME Tox Research* 2007; 5 (2): 1-16.
13. Walker EE. *The properties of powders VI: The compressibility of powders*. *Trans Faraday Soc* 1923; 19: 73–82.
14. Ragnarsson G. *Force-displacement and network measurements*. In Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 77-97.
15. Ragnarsson G, Sjörgen J. *Force-displacement measurements in tableting*. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 145-150.
16. Ilić I. *Study of compressibility and compactibility of selected pharmaceutical excipients*, PhD thesis, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, 2011.
17. Picker KM. *Time dependence of elastic recovery for characterisation of tableting materials*. *Pharm Dev Technol* 2001; 6 (1): 61-70.
18. Rees JE, Rue PJ. *Work required to cause failure of tablets in diametral compression*. *Drug Dev Ind Pharm* 1978; 4: 131-156.
19. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. *A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture*. *Int J Pharm* 2011; 414 (1-2): 131-139.
20. Bacher C, Olsen PM, Berhelsen P, Sonnergaard JM. *Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation*. *Int J Pharm* 2008; 358: 69–74.
21. Malkowska S, Khan KA. *Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation*. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9(3): 331–347.
22. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. *A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size*. *Acta Pharm Suec* 2012; 62 (3): 325-340.
23. Eriksson M, Alderborn G. *The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction*. *Pharm Res* 1995; 12: 1031-1039.
24. Sun C, Grant DJW. *Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder*. *Int J Pharm* 2001; 215: 221-228.



25. McKenna A, McCaffery DF. Effect on particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 347-351.
26. Van der Voort Maarschalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF. Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particle solids. *Int J Pharm* 1996; 140: 185-193.
27. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 270-277.
28. Ilić I, Kasa JP, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev and Ind Pharm* 2009; 35 (10): 1271-1280.
29. Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčić S. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *Int J Pharm* 2013; 446: 6-15.

# PERORALNI PULZIRAJOČI DOSTAVNI SISTEMI

## ORAL PULSATILE THERAPEUTIC SYSTEMS

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Odon Planinšek, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
odon.planinsek@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Značilnost peroralnih pulzirajočih terapevtskih sistemov je sprostitve zdravilne učinkovine po vnaprej programiranem časovnem zamiku, pred katerim sproščanja ni. Razvijamo jih v različne namene: najpogosteje za izvajanje kronoterapije in za ciljanje distalnih delov prebavnega trakta, predvsem debelega črevesa. Slednje je smiselno v primeru zdravljenja vnetnih stanj, kot sta Chronova bolezen in ulcerativni kolitis, ter za povečanje biološke upo-

## POVZETEK

Peroralni pulzirajoči dostavni sistemi zdravilnih učinkovin pogosto izkazujejo številne prednosti pred drugimi načini prirejanja sproščanja. Zdravilno učinkovino sprostijo pulzno po intervalu brez sproščanja, ob ustreznem času, na ustreznem mestu v prebavni cevi in v ustreznem odmerku. Uporabljamo jih predvsem za učinkovine s kronofarmakološkim obnašanjem, tiste z izrazitim metabolizmom prvega prehoda, lokalno zdravljenje v prebavni cevi ali jih razvijamo za absorpcijo učinkovin v debelem črevesju z namenom systemskega delovanja. V članku predstavljamo osnovne koncepte pulzirajočih dostavnih sistemov, razloge za njihov razvoj ter sestavo in mehanizme prirejanja sproščanja zdravilnih učinkovin iz primernih farmacevtskih oblik.

## KLJUČNE BESEDE:

kronoterapija, pulzirajoči terapevtski sistemi, časovno nadzorovano sproščanje, mestno specifično sproščanje, peroralne farmacevtske oblike

## ABSTRACT

Oral pulsatile drug delivery systems show many superior performance characteristics when compared to other approaches for controlled release. They deliver the right dose of a drug in a burst, followed by periods of no release at the right time and at the right site in the gastrointestinal tract. They are beneficial for active pharmaceutical ingredients with chronopharmacological behavior, and for drugs that show significant first-pass metabolism, local diseases treatment in gastrointestinal tract or improved systemic absorption of active pharmaceutical ingredient in colon. In the article, basic concepts of pulsatile therapeutic systems are introduced, the reasons for their development are explained together with composition and mechanisms of the drug release modification from the appropriate dosage forms.

## KEYWORDS:

chronotherapy, pulsatile therapeutics systems, time controlled release, site specific release, oral dosage forms

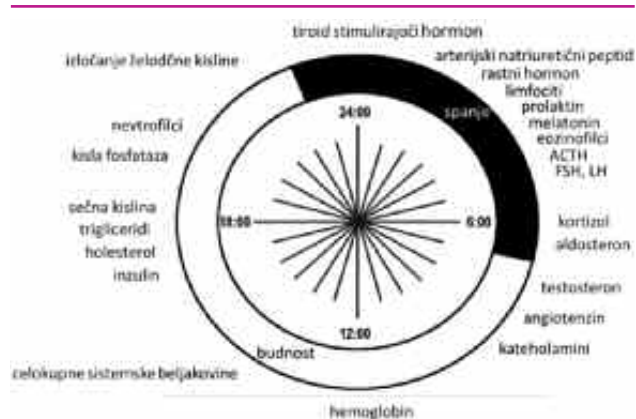
ravnosti peroralno apliciranih beljakovinskih zdravilnih učinkovin (1-4). Pri tem je treba najprej zaobiti težavo, povezano z neponovljivim časom prehoda zdravila skozi



želodec z izdelavo gastrozistentne obloge, medtem ko naj bi bil prehod zdravila skozi tanko črevo bolj konstanten ( $3 \pm 1$  ure) in omogoča lažje načrtovanje zakasnitve sproščanja (5, 6). Z izdelavo pulzirajočih dostavnih sistemov lahko zmanjšamo pre-sistemski metabolizem zdravilne učinkovine ali preprečimo razvoj farmakološke tolerance (7, 8). V določenih primerih lahko z njihovo uporabo omejimo razmnoževanje rezistentnih mikroorganizmov (9) ter preprečimo neželene učinke zdravilnih učinkovin, ki jih apliciramo hkrati in vstopajo v medsebojne interakcije (9).

## 2 PULZIRAJOČI SISTEMI IN KRONOTERAPIJA

V literaturi najdemo mnoge primere uporabe kronoterapije pri zdravljenju različnih bolezenskih stanj. Pri tem načinu zdravljenja izhajamo iz vedenja, da mnogi biološki procesi v telesu oscilirajo cirkadiano, kar pomeni s periodo 24 ur. Sinhronizirani so s tako imenovano notranjo biološko uro, ki je povezana s ciklom budnosti in spanja. Nadzira jih suprahiazmatično jedro v hipotalamusu. Raziskave kažejo, da naj bi predvsem svetloba vplivala na gene, ki nadzirajo notranjo uro organizma, določene vplive pa imajo verjetno še mnogi drugi dejavniki okolja (10). Fiziološka nihanja znanimo kot spremenjen srčni utrip, nihanje telesne temperature, spremembe v celični delitvi ali menjavanju spanja in budnosti. Normalna funkcija pljuč prav tako sledi cirkadianemu ritmu z zmanjšano aktivnostjo med spanjem. Za šte-



Slika 1: Časovni 24-urni diagram, ki prikazuje največjo koncentracijo različnih biokemijskih kazalcev (prirejeno po 15, 16).

Figure 1: 24 h clock diagram of the time, when physiological or biochemical function shows a peak (adopted from 15, 16)

vilne hormone v telesu je značilno ciklično ali pulzirajoče sproščanje, med katerim se vzdržuje njihova bazalna koncentracija (11-13). Konstantno sproščanje hormonov bi namreč povzročilo hormonsko neravnovesje, kar bi poleg hormonske neodzivnosti receptorjev povzročilo nastanek vrste neželenih učinkov (14). Pulzirajoče sproščanje iz različnih žlez in organov je značilno za vse endogene hormone hipofize, mineralokortikoide, glukokortikoide, kateholamine, spolne hormone, parathormon, inzulin in glukagon (slika 1) (13).

Tudi pojavnost in intenzivnost simptomov mnogih boleznih se spreminjata znotraj 24-urnega cikla. Zato lahko mnogim boleznim pripisujemo cirkadiani ritem in za nekatere izdelujemo pulzirajoče dostavne sisteme (preglednica 1)

Preglednica 1: Bolezenska stanja, za katera je smiselno razvijati pulzirajoče dostavne sisteme (17).

Table 1: Diseases requiring pulsatile drug delivery systems (17).

Bolezen	Kronološko obnašanje	Terapevtska skupina zdravilnih učinkovin
Peptični ulkus	Izločanje kisline popoldan in ponoči	Zaviralci receptorjev $H_2$
Astma	Pojavljanje napadov ponoči ali zgodaj zjutraj	$\beta_2$ agonisti, antihistaminiki
Kardiovaskularne bolezni	Krvni tlak je najnižji med spanjem, nato pa proti jutru narašča in je najvišji ob prebujanju	Nitroglicerini, zaviralci kalcijevih kanalov, inhibitorji acetilholin-esteraze
Artritis	Bolečine izražene ponoči in zjutraj	Nesteroidni antirevmatiki, glukokortikoidi
Hiperholesterolemija	Sinteza holesterola je ponoči večja kot podnevi	Statini



Crkadiani ritem vpliva tudi na procese absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije. Posledica je spremenljivost biološke uporabnosti in odziva tarčnih celic na zdravilno učinkovino. Zaradi dinamičnih bioloških procesov je stalna dostava zdravilne učinkovine tako nepotrebna kot neželena (14, 18, 19).

Na peroralno absorpcijo zdravilne učinkovine primarno vpliva njena vodotopnost. Čas praznjenja želodca, njegova motiliteta, izločanje kisline ter prekrvavitev se tekom dneva močno spreminjajo, kar vpliva tako na raztapljanje kot na hitrost in obseg absorpcije zdravilne učinkovine (20). Podobno lahko trdimo tudi za druge načine in mesta dajanja zdravil. Pretok krvi in s tem porazdeljevanje zdravilne učinkovine v telesu je odvisen od številnih dejavnikov, vključno s simpatičnim in parasimpatičnim sistemom, ki ima poznano časovno odvisno aktivnost (21, 22). Na porazdeljevanje zdravilne učinkovine vplivajo še plazemske beljakovine, kot sta albumin in  $\alpha_1$  kisli glikoprotein, saj njune koncentracije časovno nihajo. Največji porast lahko ugotovimo sredi dneva, kar je povezano s količino proste učinkovine v plazmi (16, 23).

Na primeru kortizola in njegovega metabolita, ki nastaja v jetrih, so raziskovalci dokazali cirkadiane spremembe v aktivnosti encima CYP3A in s tem pomembnost dnevnega nihanja aktivnosti jetrnih encimov na delovanje zdravil (24, 25).

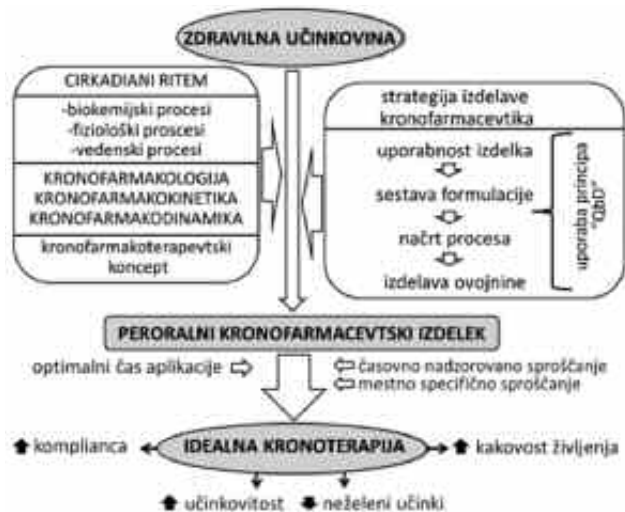
Ledvične fiziološke funkcije, kot so glomerulna filtracija, tubularna resorpcija, pH urina ter prekrvavitev ledvic, izkazujejo časovno odvisno delovanje. Vse navedene funkcije dosegajo višje vrednosti med dnevom. Ritmično spreminjanje pH urina naj bi tako pojasnilo vzrok, zakaj se kisle zdravilne učinkovine izločijo iz telesa hitreje, če jih bolnik vzame v večernih urah (15, 26).

Podobno se dogaja s sekundarnimi prenašalci, potmi metabolizma ter razmerji med vezano in nevezano obliko zdravilne učinkovine. Poleg farmakokinetičnih vplivov na delovanje zdravilne učinkovine obstajajo na celični in subcelični ravni biološki ritmi, ki lahko povzročijo časovno odvisne spremembe v farmakodinamiki in s prvimi niso povezane. Vzrok za to je ritmično spreminjanje konformacije in števila receptorjev. Na koncu se tako želeni kot neželeni učinki zdravil bistveno razlikujejo v odvisnosti od časa jemanja zdravila (16, 23, 24).

Cirkadiani vpliv farmakodinamike na zdravljenje so pokazali s konstantno 24-urno infuzijo ranitidina, ki ga uporabljamo kot  $H_2$  antagonist za zdravljenje duodenalne razjede. Učinkovina vpliva na zmanjšano izločanje želodčne kisline, zaradi česar se poviša pH v želodcu. Rezultati so pokazali, da je terapevtski učinek zdravila zmanjšan v nočnem in povečan v dnevnem času infuzije. Na ta način so dokazali prisotnost nočne rezistence na blokado receptorjev  $H_2$  (27, 28).

Predvsem pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom in visokim tveganjem za pojav neželenih učinkov, ko plazemska koncentracija preseže terapevtsko mejo, je smiselno proučevati področje farmakodinamike, ki ga imenujemo kronotoksikologija. Le-ta proučuje časovno odvisne spremembe v pojavnosti in stopnji neželenih učinkov zdravil, ki pri bolnikih vodijo v intoleranco (23). S testi na živalih so ugotovili, da se velikost letalnega odmerka fenobarbitala spreminja z letnim časom, ko to učinkovino apliciramo, in je julija bistveno manjša kot januarja. Takšni rezultati kažejo, da so toksični učinki zdravil lahko povezani tako z uro dajanja kot z letnim obdobjem (29).

Namen kronoterapije je torej dostava zdravilne učinkovine na mesto delovanja v telesu v večji koncentraciji takrat, ko je to najbolj potrebno. Za doseg optimalnega rezultata zdravljenja mora njeno sproščanje sovpadati s telesnim cirkadianim ritmom. Ob tem mora potekati z biološkimi determinantami bolezni (30). Na osnovi poznavanja teh determinant lahko optimiziramo čas jemanja zdravila in odmerek zdravilne učinkovine. Kronoterapija upošteva različne spremenljivke kronofarmakologije, kronofarmakokinetike, kronofarmakodinamike in biološkega ritma, kot so perioda,



**Slika 2:** Idealna kronoterapija, ki poveča učinkovitost zdravljenja, kakovost življenja in komplanco bolnikov ter zmanjša pojavnost neželenih učinkov, mora upoštevati lastnosti cirkadianega ritma, kronofarmakologije ter lastnosti primernega dostavnega sistema (prirejeno po 31).

**Figure 2:** Design and development of new ideal chronotherapy that increases drug therapy outcomes, life quality and compliance with reduced side effects must be developed in accordance with circadian rhythm of human body, chronopharmacology and drug delivery system properties (adopted from 31).

amplituda, nivo in faza, z namenom povečanja učinkovitosti zdravljenja, compliance bolnikov ter zmanjšanja pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravili. Za uspešno krototerapijo je treba razviti in izdelati ustrezen kronodostavni terapevtski sistem (slika 2) (31-33).

### 3 DELITEV IN OPIS PULZIRAJOČIH DOSTAVNIH SISTEMOV

Peroralne pulzirajoče dostavne sisteme lahko najprej razdelimo na enoentne ali večentne, te pa nato na posamezne podskupine. Vsaka od obeh ima glede zgradbe določene specifičnosti, mehanizmi zadrževanja sproščanja zdravilne učinkovine pa so v večini zelo podobni. Delimo jih na časovno nadzorovane ali mestno specifične. Pri časovno nadzorovanih terapevtskih sistemih je profil sproščanja zdravilne učinkovine določen s formulacijskimi parametri, pri terapevtskih sistemih, kjer se učinkovina sprosti na želenem mestu, pa s parametri, povezanimi z gastrointestinalnim okoljem. Najpogosteje razvijamo sisteme z zakasnjnim sproščanjem zdravilne učinkovine v obliki enega pulza, redkeje v obliki dveh. Uporaba več-pulznih sistemov je za peroralno dajanje zdravil manj smiselna.

#### 3.1 ČASOVNO NADZOROVANI SISTEMI

Uporabimo lahko dostavne sisteme zdravilnih učinkovin, ki temeljijo na osmozi, vsebujejo obloge, ki nabrekajo, erodirajo oziroma se raztapljajo, imajo sposobnost plavanja v

želodcu ali pa sisteme, katerih obloga po določenem časovnem intervalu počí (slika 3).

#### Sistemi aktivirani z osmoznim tlakom

Ob dajanju voda zaradi osmoznega tlaka prehaja v terapevtski sistem skozi izbirno prepustno membrano, povzroči nabrekanje polimera, ki prične izpodrivati raztopino učinkovine, in njeno sproščanje v okoliški medij. CHRONSET™ je terapevtski sistem, ki omogoča sprostitvev najmanj 80 % učinkovine v 15 minutah in je namenjen absorpciji beljakovin v debelem črevesu oziroma sproščanju mukoadhezivnih delcev v distalnih delih prebavne cevi (35, 36).

#### Plavajoči pulzirajoči sistemi

Ti sistemi imajo majhno gostoto, ki jim omogoča zadrževanje v želodcu in so neobčutljivi na spreminjanje pH v tem okolju, njegovo vsebino in praznjenje. Lahko so enoentni (plavajoče tablete) ali večentni (mikrokapsule, pelete, zrnca). Sistemi so primerni za učinkovine, ki se absorbirajo v želodcu oziroma v tem delu prebavne cevi delujejo lokalno. Primerne snovi za izdelavo so predvsem polisaharidi, pri katerih s premreženjem dosežemo ustrezno kinetiko sproščanja in netopnost v želodcu. Badve in sodelavci so s premreženjem pektina izdelali votle sfere z zdravilno učinkovino, ki so plavale v želodcu med 5 in 10 ur, sproščanje učinkovine pa je bilo minimalno. Po potopitvi v želodčnem soku naj bi olajšan prehod sfer v tanko črevo in povišanje pH medija omogočila hitro sprostitvev zdravilne učinkovine (37). Zou in sodelavci so jedrno tableto z zdravilno učinkovino s stiskanjem obložili z erozivno oblogo iz hidroksipropilmetilceluloze. Na obloženo tableto so s stiskanjem dodali efervescentno plast, ki je omogočala zadrževanje tablete



Slika 3: Časovno odvisno sproščanje iz peroralnih pulzirajočih sistemov po stiku s topilom (prirejeno po 34).

Figure 3: Outline of the performance of coated delivery systems for oral pulsatile release on exposure to aqueous fluids (adopted from 34).

v želodcu in s tem programirano zakasnitev sproščanja učinkovine med 4 in 5 ur (38).

### Pulzirajoči sistemi na osnovi spremenjene permeabilnosti obloge

Ti sistemi omogočajo sigmoidni profil sproščanja zdravilne učinkovine in naj bi bili primerni za njeno delovanje v kolonu. Sproščanje omogoča spremenjena permeabilnost obloge, do katere pride v prisotnosti nasprotnih ionov. Narisawa in sodelavci so izdelali mikrokapsule s teofilinom in paracetamolom ter jih obložili z Eudragitom RS. Sproščanje učinkovine iz jeder, ki niso vsebovala sukcininske kisline, je bilo upočasnjeno. Dodatek sukcininske kisline (ki se je med različnimi kratkoverižnimi organskimi kislinami pokazala kot najboljša) je povzročil hidratacijo kvartarnih amonijevih skupin v polimeru, bistveno izboljšal hidratacijo in permeabilnost obloge in omogočil sigmoidni profil sproščanja. Z ustrežno debelino nanosa obloge so raziskovalci dosegli zakasnitev sproščanja do 5 ur (39).

### Sistemi z oblogo, ki nabreka/erodira

Pri sistemih, ki erodirajo, rezervoar z zdravilno učinkovino obložimo z vodotopno ali erozivno oblogo, ki se počasi raztaplja in učinkovino sprosti po izbranem časovnem zamiku. Takšen sistem predstavlja s hidroksipropilmetilcelulozo obložena tableta, prevlečena z acidorezistentnim filmom. Časovni zamik sproščanja zdravilne učinkovine dosežemo predvsem s spremembo dolžine verige polimera in debelino obloge. Nekoliko drugačna je obloga iz karnavbovega ali čebeljega voska z dodanimi površinsko aktivnimi snovmi. Ob stiku z vodo obloga erodira oziroma tvori emulzijo po časovnem zamiku, ki je neodvisen od motilitete prebavne cevi, pH, časa zadrževanja v želodcu in encimske aktivnosti (40).

### Sistemi z oblogo, ki počí

Terapevtski sistemi z oblogo, ki počí, temeljijo na dvojnih oblogah, ki prekrivajo jedro, v katerem je učinkovina. Prva obloga je lahko efervescentna (sestavljata jo citronska kislina in natrijev bikarbonat) ali vsebuje komponente, ki nabrekajo (superrazgrajevala). Druga obloga je netopna, vendar prepustna za vodo. Njeno pokanje je odvisno od mehanskih lastnosti polimera in ga lahko zakasnimo z večanjem debeline, zmanjšanjem vsebnosti tvorilcev por ali z zmanjšanjem vsebnosti nabrekajočega polimera v prvi oblogi (41).

### Časovno nadzorovano sproščanje iz kapsule

Splošno so ti sistemi sestavljeni iz telesa kapsule, ki je nevodotopna, in čepa, ki zagotavlja definiran zakasnitveni in-

terval pred sprostitvijo učinkovine in temelji na nabrekanju, eroziji ali raztapljanju. Podjetje R. P. Scherer International Corporation je razvilo sistem Pulsincap™, pri katerem zakasnitev sproščanja dosežejo z uporabo čepa, s katerim zaprejo nevodotopno telo kapsule in ga prekrijejo z vodotopnim pokrovom. Kapsula je obložena z gastrozistentno oblogo, ki preprečuje težave, povezane z neenakomernim praznjenjem želodca. Čep se po zakasnitvi zaradi nabrekanja ali erozije odstrani in omogoči pulzno sprostitvev učinkovine iz telesa kapsule (42). Löbenberg in sodelavci so razvili kapsulo, ki omogoča dvopulzno sproščanje zdravilne učinkovine. Prvi odmerek učinkovine se nahaja pod pokrovom vodotopne kapsule, ki omogoča takojšnje sproščanje. Telo kapsule predstavlja izbirno prepustna membrana in je napolnjeno z osmozno aktivno snovjo in drugim odmerkom učinkovine, ki se sprosti, ko osmozni sistem izpodrine čep v zgornjem delu kapsule (slika 4) (43).

## 3.2 MESTNO SPECIFIČNI SISTEMI

### Sistemi, ki izkoriščajo spremenljive pH vrednosti prebavne cevi

Razliko v pH vrednosti med želodcem in drugimi deli prebavne cevi že dolgo izkoriščamo za izdelavo peroralnih farmacevtskih oblik. pH je najnižji v želodcu in zavzame vrednosti od 1,2 navzgor, v proksimalnem delu tankega črevesa je 6,6, v distalnem pa okrog 7,5. V kolonu vrednost spet pade pod 7,0. Sproščanje izven želodca je želeno predvsem pri učinkovinah, ki so v kislem mediju kemijsko nestabilne, jih razgradijo encimi želodca ali izkazujejo neželene učinke v tem delu prebavil. Gastrozistentne obloge so v kislem ne-



Slika 4: Zgradba kapsule, ki omogoča dvopulzno sproščanje učinkovine (prirejeno po 43).

Figure 4: The pulsatile capsule designed for two drug doses (adopted from 43).



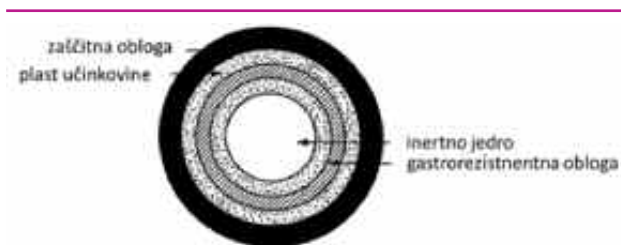
topne, ob porastu pH pa postanejo topne oziroma prepuščajo tekočine v črevesju. Najpogosteje so to šibko kislji polimeri, ki so pri nizkem pH protonirani in s tem netopni, pri povišanem pH njihove funkcionalne skupine ionizirajo, kar povzroči raztapljanje obloge in s tem sproščanje učinkovine iz jedra farmacevtske oblike. Ciljanje učinkovine v specifične regije prebavne cevi uporabljamo, kadar želimo izvajati lokalno zdravljenje, povečati učinkovitost zdravil in zmanjšati odmerke. Ko je absorpcija učinkovine omejena na specifična mesta prebavne cevi, lahko s pulzirajočim sistemom, ki omogoča hitro in celovito sprostitvev odmerka, povečamo njeno biološko uporabnost (44).

V literaturi najdemo opis več obloženih peroralnih farmacevtskih oblik, ki temeljijo na spremenljivem pH v različnih delih črevesja. Schellekens in sodelavci so izdelali sistem, pri katerem gastrorezistentna obloga (Eudragit, celulozni acetatftalat, celulozni acetatsukcinat) vsebuje nabrekajočo komponento (premreženo karboksimetilcelulozo), ki po prehodu skozi želodec in ustrezni spremembi pH erodira in hkrati močno nabreka ter s tem omogoči hiter razpad farmacevtske oblike in pulzno sprostitvev zdravilne učinkovine (45).

Burnside in sodelavci so izdelali večslojne pelete, ki učinkovino (sol amfetaina) sproščajo v obliki dveh pulzov. Odmerka učinkovine deli gastrorezistentna obloga (slika 5). Medtem ko se prvi sprosti takoj po zaužitju zdravila, se drugi, ki je pod gastrorezistentno oblogo, sprosti pri pH nad 4,5 v intervalu dvajsetih minut. Z opisano formulacijo znaša čas do maksimalne plazemske koncentracije učinkovine 7 do 10 ur (46).

### Sistemi, ki izkoriščajo prisotnost encimov v prebavni cevi

V debelem črevesju naj bi bilo 400 različnih vrst bakterij s koncentracijo  $10^{11}$  na gram. V preteklosti smo za doseg sproščanja učinkovine v debelem črevesju uporabili polimere, premrežene z azoaromatično skupino. Zaradi



Slika 5: Večslojno obložena peleta z dvopulznim sproščanjem učinkovine.

Figure 5: Multi-layer coated pellets with two-pulse drug release.

potencialne kancerogenosti danes uporabljamo naravne polisaharide, kot so amiloza, hitosan, dekstran, gumi iz zrn rožičevca in pektin, ki jih v debelem črevesu razgrajujejo bakterijske polisaharaze. V izogib težavam s prehitrim sproščanjem učinkovine zaradi velike hidrofilnosti jih mešamo z netopnimi polimeri (44).

## 4 ZAKLJUČEK

Razvoj peroralnih pulzirajočih dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin je smiseln predvsem na področju kronoterapije. Uporaba sistemov, ki učinkovino sproščajo s kinetiko nič-tega ali prvega reda, je pri zdravljenju mnogih bolezenskih stanj namreč manj učinkovita. Glede na princip zadrževanja sproščanja učinkovine jih delimo na časovno nadzorovane in mestno specifične. Razvijamo lahko enoenotne ali več-enotne farmacevtske oblike. Najpogosteje uporabljamo obložene sisteme, pri katerih spreminjamo vrsto polimera in njegovo debelino. V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo porast števila zdravil s pulzirajočim sproščanjem zdravilne učinkovine predvsem v obliki večslojno obloženih pelet.

## 5 LITERATURA

1. Friend DR. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 247-265.
2. Haupt S, Rubinstein A. The colon as a possible target for orally administered peptide and protein drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2002; 19: 499-551.
3. Bourgeois S, Harvey R, Fattal E. Polymer colon drug delivery systems and their application to peptides, proteins, and nucleic acids. *Am J Drug Deliv.* 2005; 3: 171-204.
4. Maroni A, Zema L, Del Curto MD et al. Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 540-556.
5. Davis SS. The design and evaluation of controlled release systems for the gastro-intestinal tract. *J Control Release* 1985; 2: 27-38.
6. Gazzaniga A, Giordano F, Sangalli ME, Zema L. Oral colon-specific drug delivery: design strategies. *STP Pharma Prat* 1994; 4: 336-343.
7. Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2001; 18: 433-458.
8. Stubbe BG, De Smedt SC, Demeester J. "Programmed polymeric devices" for pulsed drug delivery. *Pharm Res* 2004; 21: 1732.1740.

9. Sawada T, Sako K, Yoshihara K et al. Timed-release formulation to avoid drug-drug interaction between diltiazem and midazolam. *J Pharm Sci* 2003 ; 92: 790.797.
10. Circadian Rhythms Fact Sheet.  
[https://www.nigms.nih.gov/Education/Pages/Factsheet\\_CircadianRhythms.aspx](https://www.nigms.nih.gov/Education/Pages/Factsheet_CircadianRhythms.aspx). Dostop: 01-04-2016.
11. P. H. Redfern, J.M. Waterhouse, D.S. Minors. Circadian rhythms: principles and measurement. *Pharmacol Ther* 1991; 49 (3): 311-327.
12. H. McWatters, J.C. Dunlap, A.J. Millar. Circadian rhythms: clocks for the real world. *Curr Biol* 1999; 9: 633-635.
13. J. D. Veldhuis. Pulsatile hormone secretion: mechanisms, significance and evaluation. In: D. Lloyd, E. Rossi. *Ultradian Rhythms from Molecules to Mind: A New Vision of Life*. New York: Springer, 2008: 229-248.
14. S. E. Sauder, M. Frager, G. D. Case, R. P. Kelch, J. C. Marshall. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 (5): 941-948.
15. Odho S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62 (9-10): 859-875.
16. S. Odho. Chronopharmaceutics: pharmaceuticals focused on biological rhythm. *Biol Pharm Bull* 2010; 33 (2): 159-167.
17. Raghavendra Rao NG, Soumya P, Revathi K, Sanjeev Nayak B. A review on pulsatile drug delivery system. *Int Res J Pharm* 2013; 4(3): 31-44.
18. G. Labrecque, P. M. Belanger. Biological rhythms in the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs, *Pharmacol Ther* 1991; 52 (1): 95-107.
19. S. Y. Lin. Chronotherapeutic approach to design a thermoresponsive membrane for transdermal drug delivery. *Curr Drug Deliv* 2004; 1 (3): 249-263.
20. J.G. Moore, E. Englert Jr. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Nature* 1970; 226 (5252): 1261-1262.
21. N.H. Anderson, A.M. Devlin, D. Graham, J.J. Morton, C.A. Hamilton, J.L. Reid, N.J. Schork, A.F. Dominiczak. Telemetry for cardiovascular monitoring in a pharmacological study: new approaches to data analysis. *Hypertension* 1999; 33: 248-255.
22. K. Pleschka, A. Heinrich, K. Witte, B. Lemmer. Diurnal and seasonal changes in sympathetic signal transduction in cardiac ventricles of European hamsters. *Am J Physiol* 1996; 270: 304-309.
23. S. Odho. Changes in toxicity and effectiveness with timing of drug administration: implications for drug safety. *Drug Safety* 2003; 26 (14): 999-1010.
24. M.H. Smolensky, N.A. Peppas. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59 (9-10): 828-851.
25. M. Ohno, I. Yamaguchi, T. Ito, K. Saiki, I. Yamamoto, J. Azuma. Circadian variation of the urinary 6 beta-hydroxycortisol to cortisol ratio that would reflect hepatic CYP3A activity. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55 (11-12): 861-865.
26. A. Reinberg, J. Clench, J. Ghata, F. Halberg, C. Abulker, J. Dupont, Z. Zagula-Mally. Circadian rhythms in the urinary excretion of salicylate (chronopharmacokinetics) in healthy adults. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1975; 280 (14): 1697-1699.
27. S.W. Sanders, J.G. Moore, K.N. Buchi, A.L. Bishop. Circadian variation in the pharmacodynamic effect of intravenous ranitidine. *Annu Rev Chronopharmacol* 1988; 5: 335-338.
28. C. White, M. H. Smolensky, S.W. Sanders, K.N. Buchi, J.G. Moore. Day - night and individual differences in response to constant-rate ranitidine infusion. *Chronobiol Int* 1991; 8(1): 56-66.
29. Bruguerolle B., Prat M, Douylliez C, Dorfman P. Are there circadian and circannual variations in acute toxicity of phenobarbital in mice? *Fundam Clin Pharmacol* 1988; 2(4):301-304.
30. Z. Khan, V. Pillay, Y.E. Choonara, L.C. du Toit. Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications. *Pharm Dev Technol* 2009; 14 (6): 602-612.
31. S. Y. Lin, Y. Kawashima. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. *J Control Release* 2012; 157 (3): 331-353.
32. A. Reinberg. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy. In: A. Reinberg, M.H. Smolensky. *Biological Rhythms and Medicine, Cellular, Metabolic, Physiopathologic and Pharmacologic Aspects*. Springer: Heidelberg, 1983: 211-263.
33. A. E. Reinberg. Concepts of circadian chronopharmacology. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618: 102-115.
34. Maroni A, Zema L, Loreti G et al. Film coatings for oral pulsatile release. *Int J Pharm* 2013; 457: 362- 371.
35. Grove CF, P. J. Dehlinger PJ, Friend DR et al. Particles for oral delivery of peptides and proteins, WO Patent 0041740, 2000.
36. Fix JA, Dong LC, Pollock C et al. CHRONSET(R) oral osmotic system capabilities and applications, Abstracts of Papers of the American Chemical Society 213 1997: 233- MSE.
37. Badvea SS, Shera P, Kordeb A, Pawar AP. Development of hollow/porous calcium pectinate beads for floating-pulsatile drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65: 85-93.
38. Zou H, Jiang X, Kong L, Gao S. Design and Evaluation of a Dry Coated Drug Delivery System with Floating-Pulsatile Release. *J Pharm Sci*; 2008; 97(1): 263-272.
39. Narisawa S, Nagato M, Danyoshi C et al. An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations. *Pharm Res* 1994; 11(1): 111-116.
40. Sokar M, Hanafy A, Elkamel A, El-Gamal S. Design of Chronomodulated Drug Delivery System of Valsartan: In Vitro Characterization. *Indian J Pharm Sci* 2015; 77(4): 470-477.
41. Sunthongjeen S, Puttipipatkachorn S, Paeratakul O et al. Development of Pulsatile Release Tablets with Swelling and Rupturable Layer. *J Contr Rel* 2004; 95:147-159.
42. Mandel KG, Davis PD. Picosulfate dosage form US Patent 5631022 A 1997.
43. Löbenberg R, Kim JS, Amidon GL. Pharmacokinetics of an immediate release, a controlled release and a two pulse dosage form in dogs. *Eur. J Pharm Biopharm* 2005; 60: 17-23.
44. Kalantzi LE, Karavas E, Koutris EX, Bikiaris DN. Recent Advances in Oral Pulsatile Drug Delivery. *Recent Pat on Drug Deliv Formul* 2009; 3: 49-63
45. Schellekens RCA, Frijlink HW. pH controlled pulsatile delivery system, method for preparation and use of thereof. WO2007013794, 2007.
46. Burnside BA, Spring S, Guo X et al. Oral pulsed drug delivery system. US 6,605,300B1, 2003.



# NANOSUSPENZIJE – AKTUALNI NANOTEHNOLOŠKI PRISTOP ZA IZDELAVO FARMACEVTSKIH OBLIK S TEŽKO TOPNIMI UČINKOVINAMI?

## NANOSUSPENSIONS – AN UP-TO-DATE NANOTECHNOLOGY-BASED APPROACH FOR FORMULATION OF DOSAGE FORMS WITH POORLY SOLUBLE DRUGS?

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

petra.kocbek@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Težko topne učinkovine predstavljajo velik izziv v vseh fazah razvoja zdravil, zato so raziskave novih pristopov za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja še vedno zelo aktualne. Živimo v dobi nanotehnologij, zato so v ospredju zlasti različni nanotehnoški pristopi, kot je izdelava nanosuspenzij. To so disperzije delcev učinkovin nanometrskih velikosti v tekočem mediju in predstavljajo nanodostavni sistem, primeren za vse poti vnosa težko topnih učinkovin v organizem. Njihove prednosti, ki so odraz nanometrskih velikosti delcev, so večja topnost, večja hitrost raztapljanja in boljša adhezivnost v primerjavi z delci iste učinkovine mikrometrskih velikosti. Posledično so spremenjene biofarmacevtske lastnosti in farmakološki učinek po vnosu v organizem. Ker so najbolj aktualne raziskave nanosuspenzij za peroralno uporabo, v prispevku predstavljamo njihove značilnosti in pretvorbo v bolniku prijazne trdne farmacevtske oblike.

### KLJUČNE BESEDE:

nanodostavni sistemi, nanosuspenzije, nanokristali, težko topne učinkovine

### ABSTRACT

Poorly soluble drugs represent a great challenge in all stages of drug development; therefore, the development of new approaches for increasing solubility and dissolution rate is still very popular. Since we live in the era of nanotechnologies, different nanotechnological approaches are particularly interesting, such as preparation of nanosuspensions. The nanosuspensions are the dispersions of nanosized drug particles in a liquid medium and represent a nanodelivery system suitable for any route of administration of poorly soluble drugs in the body. Their advantages, which reflect the nanometer particle size, are higher solubility, higher dissolution rate and better adhesion compared to micrometer sized drug particles. Consequently, biopharmaceutical properties and pharmacological effect are changed. The majority of current research is focused on nanosuspensions for oral use, thus characteristics of oral nanosuspensions and their

transformation into patient-friendly solid dosage forms are presented in this paper.

**KEYWORDS:**

nanodelivery systems, nanosuspensions, nanocrystals, poorly soluble drugs

# 1 UVOD

Nanotehnološki pristopi so prinesli veliko novih možnosti na področje oblikovanja zdravil, a kljub temu nanozdravila,

tj. zdravila na osnovi nanodostavnih sistemov, prihajajo na trg dokaj počasi in omejeno. Razlogi so različni in običajno povezani s kompleksnostjo tovrstnih dostavnih sistemov, težavnim prenosom izdelave iz laboratorijskega v industrijsko merilo in visoko ceno. Izjemo predstavljajo nanosuspensije, ki so v zelo kratkem času prešle iz raziskav na trg. Razvili so jih v začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja in leta 2000 je že bilo registrirano prvo zdravilo na osnovi nanosuspensij (1). Kljub temu, da sodijo nanosuspensije zaradi relativno enostavne sestave in enostavnih metod izdelave med nanodostavne sisteme z največjim potencialom za industrijsko proizvodnjo, je danes na trgu le peščica zdravil na osnovi nanosuspensij (preglednica 1), kar kaže, da kljub več kot 25 letom razvoja tržni potencial nanosuspensij še ni dovolj izkoriščen.

*Preglednica 1: Primeri registriranih zdravil na osnovi nanosuspensij (2-4).*

*Table 1: Examples of registered medicines based on nanosuspensions (2-4).*

Zdravilo	Učinkovina	Farmakološki učinek	Metoda izdelave	Farmacevtska oblika	Leto registracije FDA/EMA*
Rapamune®	Sirolimus	Imunosupresiv	Mokro mletje	Tablete	2000/2001
Emend®	Aprepitant	Antiemetik	Mokro mletje	Kapsule	2003/2003
Tricor®	Fenofibrat	Zdravljenje hiperholesterolemije	Mokro mletje	Tablete	2004/ //
Megace ES®	Megestrol acetat	Spodbujanje apetita	Mokro mletje	Peroralna suspenzija	2005/ //
Triglide®	Fenofibrat	Zdravljenje hiperholesterolemije	Homogeniziranje pod visokim tlakom	Tablete	2005/ //
Invega Sustenna®/ Xeplion®	Paliperidon palmitat	Zdravljenje shizofrenije	Mokro mletje	Parenteralna suspenzija	2009/2011

\*FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila; EMA – Evropska agencija za zdravila



## 2 NANOSUSPENZIJE, NANOKRISTALI, NANODELCI UČINKOVINE

*Nanosuspenzije* so disperzije delcev učinkovin nanometrskih velikosti v tekočem mediju in predstavljajo nanodostavni sistem za vnos težko topnih učinkovin (2). Ker so takšni sistemi fizikalno nestabilni, je potreben dodatek stabilizatorja ali kombinacije stabilizatorjev (5, 6). V zadnjem času se vse bolj uveljavlja izraz *nanokristali*. Le-ta opisuje delce učinkovine nanometrskih velikosti, ki so bodisi v amorfnih bodisi v kristalnih obliki (1, 7). Nanosuspenzije so torej disperzije nanokristalov v tekočem mediju. Izraza *nanodelci učinkovine* običajno ne uporabljamo v izogib zmede oziroma zamenjavi s polimernimi/lipidnimi nanodelci, kjer delcev ne tvori sama učinkovina, ampak polimerno/lipidno ogrodje, v katerega je učinkovina vgrajena. Nanosuspenzije so običajno mlečno bele disperzije, ki vsebujejo do 45 % zdravilne učinkovine, medtem ko je vsebnost učinkovine v disperzijah polimernih/lipidnih nanodelcev običajno majhna (8). Posamezen delec v nanosuspenziji je torej v celoti učinkovina in ga obdaja sloj molekul stabilizatorja. V nasprotju z nanosuspenzijami tvori klasične nanodelce ogrodje, polimerno ali lipidno, v katerega je vgrajena učinkovina; na površini delcev pa je, tako kot pri nanosuspenzijah, sloj molekul stabilizatorja. Velikost delcev v nanosuspenzijah je običajno od 200 do 600 nm; odvisna pa je tudi od poti vnosa v organizem in namena uporabe (2, 5).

## 3 TEŽKO TOPNE UČINKOVINE IN RAZVOJ ZDRAVIL

Težko topne učinkovine predstavljajo velik izziv v vseh stopnjah farmacevtskega razvoja, od začetnih *in vitro* testiranj farmakološke aktivnosti do razvoja končne farmacevtske oblike. Danes je okrog 40 % zdravilnih učinkovin v fazi raziskav težko topnih (9), medtem ko je med na novo sintetiziranimi spojinami, ki so potencialne učinkovine, takšnih kar 70-90 % (10). Takšne spojine povzročajo veliko težav že v začetnih fazah raziskav, zato obtiči v fazah predkliničnih testiranj okrog 70 % potencialnih učinkovin (11, 12). Razvoj novih tehnoloških pristopov in oblikovanje farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami predstavljata velik izziv v razvoju zdravil, ne glede na način vnosa takšnih učinkovin v organizem. Danes poznamo že številne pristope za po-

večanje topnosti težko topnih učinkovin, kot so na primer tvorba soli, solubilizacija, uporaba sotopil, tvorba inkluzijskih kompleksov, trdnih disperzij, vgrajevanje v mikroemulzije. Glavna omejitev vseh poznanih pristopov povečevanja topnosti in hitrosti raztapljanja je, da niso univerzalno uporabni in se tako za posamezen pristop odločimo na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine (11, 13). Zlasti težavno je povečevanje topnosti učinkovin, ki so hkrati težko topne v vodi in nevodnih medijih, zato je razvoj novih tehnoloških pristopov več kot dobrodošel tako za oblikovanje zdravil z novimi potencialnimi težko topnimi učinkovinami kot za oblikovanje novih farmacevtskih oblik z znanimi težko topnimi učinkovinami. Enega sodobnejših nanotehnoloških pristopov za razvoj zdravil s težko topnimi učinkovinami predstavljajo nanosuspenzije (14).

## 4 IZDELAVA NANOSUSPENZIJ

Izdelava nanosuspenzij je univerzalni pristop za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja vseh težko topnih učinkovin; tudi tistih, ki so težko topne tako v vodnih kot v nevodnih medijih. Ni pa primeren za učinkovine s hitrim metabolizmom in nizko biološko uporabnostjo, ki je posledica slabe permeabilnosti, saj v tem primeru povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja ne vplivata na biološko uporabnost in farmakološki učinek (7).

Nanokristale lahko pripravimo na dva osnovna načina: (i) iz osnovnih gradnikov (molekul učinkovin) s tehnologijami »od spodaj navzgor« (*bottom up*) ali (ii) z zmanjševanjem večjih delcev učinkovin do nanovelikosti, tj. s tehnologijami »od zgoraj navzdol« (*top down*) (slika 1) (13, 15), lahko pa uporabimo tudi kombinacijo obeh pristopov (16). Pri izdelavi nanokristalov z metodami *bottom up* izhajamo iz raztopljene učinkovine, ki jo v nadzorovanem procesu oborimo, tako da dobimo nanometrskke delce. Pri metodah *top down* izhajamo iz delcev učinkovine makro- ali mikrovelikosti, ki jih s fizikalnimi metodami zmanjšamo do nanometrskke velikosti. V skupino tehnologij *bottom up* sodijo vse metode obarjanja, s katerimi lahko pripravimo delce učinkovine nanometrskih velikosti, med tehnologijami *top down* pa sta najbolj znani metodi mletje v krogličnem mlinu in homogeniziranje pod visokim tlakom (17). Produkt izdelave je vedno nanosuspenzija. Disperzije delcev nanometrskih velikosti so zaradi velike površine delcev na enoto mase fizikalno nestabilne, zato je ne glede na metodo priprave nanosu-





**Slika 1:** Shema izdelave nanokristalov: (i) z združevanjem osnovnih gradnikov (molekul učinkovine) v delce nanometrskih velikosti (tehnologije bottom up) in (ii) z zmanjševanjem velikosti delcev učinkovine (tehnologije top down); ZU - zdravilna učinkovina.

**Figure 1:** Schematic representation of nanocrystal preparation methods: (i) by association of drug molecules as basic building blocks into nanosized particles (bottom up technologies) and (ii) by reducing the drug particle size (top down technologies).

spenzij v procesu izdelave vedno prisoten stabilizator ali kombinacija stabilizatorjev, ki zasede novonastale površine in prepreči združevanje in/ali rast delcev (7). Nadalje lahko fizikalno stabilnost izboljšamo tudi tako, da nanosuspenzijo pretvorimo v suho obliko (14).

## 5 FARMACEVTSKE OBLIKE Z NANOSUSPENZIAMI

Nanosuspenzije so primerne za vse poti vnosa v organizem, a največ raziskav je na področju peroralnih farmacevtskih oblik, sledijo jim raziskave nanosuspenzij za dermalno, parenteralno in okularno dajanje. Razlog, da je največ raziskav na področju peroralnih nanosuspenzij, je dejstvo, da je peroralni vnos zdravil bolniku prijazen, zato je tudi compliance bolnikov večja; po drugi strani pa je izdelava zdravil za peroralno dajanje običajno cenejša kot za ostale načine vnosa in zato tudi tržno zanimiva. Zaradi velikega tržnega deleža, ki ga predstavljajo peroralne farmacevtske oblike, je razvoj novih biofarmacevtsko sprejemljivih farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami zelo aktualen in predstavlja velik tehnološki izziv. Prav zaradi

aktualnosti nanosuspenzij za peroralno dajanje je ta prispevek usmerjen predvsem na farmacevtske oblike z nanosuspenzijami za ta način vnosa v organizem.

## 6 OD NANOSUSPENZIJ DO TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Vse do stopnje *in vivo* raziskav je večina formulacij nanosuspenzij v obliki vodnih disperzij, medtem ko je v klinični uporabi večina v suhi obliki (preglednica 1). Razlogi so večja stabilnost, možnost nadzorovanega sproščanja in bolniku prijazna končna farmacevtska oblika. Danes so metode izdelave nanosuspenzij dobro poznane in raziskane, medtem ko je raziskav s področja sušenja nanosuspenzij in oblikovanja končnih trdnih farmacevtskih oblik bistveno manj, čeprav je to znanje zelo pomembno za razvoj učinkovitih in varnih zdravil.

### 6.1 SUŠENJE NANOSUSPENZIJ

V uporabi sta dva osnovna pristopa za pretvorbo nanosuspenzij v trdne farmacevtske oblike, kot so tablete, kapsule, pelete in zrnca. Prvi pristop je dvostopenjski. V prvi stopnji nanosuspenzijo z ustreznim tehnološkim postopkom (liofilizacijo, sušenjem z razprševanjem) pretvorimo v praškasto obliko, v drugi stopnji pa dobljeni suhi obliki dodamo pomožne snovi in izdelamo končno farmacevtsko obliko na primer z direktnim tabletiranjem ali polnjenjem kapsul. Pri drugem pristopu potekata sušenje in izdelava končne farmacevtske oblike sočasno. Nanosuspenzijo v tem primeru uporabimo kot tekočino za granuliranje ali kot tekočino za oblaganje (18).

Običajno poteka sušenje nanosuspenzij z liofilizacijo ali sušenjem z razprševanjem. Liofilizacija je primerna zlasti za sušenje nanosuspenzij termolabilnih učinkovin, medtem ko je proces sušenja z razprševanjem časovno in stroškovno bolj ugoden. Pri obeh postopkih sušenja je potreben dodatek znatne količine pomožnih snovi (sladkorjev ali polimerov), da ohranimo nanometrsko velikost delcev učinkovine. Lastnosti liofiliziranih nanosuspenzij so v veliki meri odvisne od vrste in količine krioprotektanta in hitrosti zamrzovanja. V primeru sušenja z razprševanjem so ugotovili, da sta ključna parametra, ki vplivata na lastnosti suhih delcev, začetna koncentracija nanosuspenzije in temperatura sušenja (19). Zaradi hitrega izhlapevanje topila v procesu sušenja z razprševanjem pogosto nastopi (delna) pretvorba kristalne v amorfnu obliko učinkovine. Čeprav lahko s tak-



šno pretvorbo znatno povečamo hitrost raztapljanja in topnost učinkovin, le-ta običajno ni zaželeno, saj je amorfnost oblika nestabilna in se med shranjevanjem spremeni v stabilno kristalno obliko. Časovni okvir, v katerem se omenjena pretvorba zgodi, je težko napovedati, zato lahko nastopijo težave s stabilnostjo farmacevtske oblike.

Ne glede na način pretvorbe nanosuspenzije v suho obliko pa je pomembno, da ne pride do ireverzibilnega združevanja delcev učinkovine in da se nanometrski velikost posameznih delcev ohrani. Združevanje delcev učinkovine lahko bistveno vpliva na lastnosti zdravila, saj se pri ireverzibilnem združevanju delcev izgubijo prednosti, ki so odraz nanovelikosti delcev učinkovine. V takšnem primeru je ves trud izdelave nanosuspenzij zaman, saj se zdravilo obnaša kot farmacevtska oblika s klasično velikostjo delcev učinkovine. V nanosuspenziji molekule stabilizatorja na površini delcev učinkovine preprečujejo združevanje delcev zaradi elektrostatskega in/ali steričnega učinka. Pri odstranjevanju vodnega medija pa elektrostatski in sterični mehanizmi stabilizacije, ki so bili prisotni v vodnem okolju, izzvenijo, zato lahko nastopi prepletanje molekul stabilizatorjev in združevanje delcev. Tako majhna količina stabilizatorja, ki stabilizira nanosuspenzijo, običajno ne zadostuje za stabilizacijo delcev med sušenjem. Pred sušenjem je zato potreben dodatek znatnih količin pomožnih snovi, ki zagotovijo, da se suh produkt v vodnem mediju dispergira tako, da omogoči ponoven nastanek nanosuspenzije. Pomožne snovi zapolnijo prostor med delci učinkovine in tvorijo ogrodje za delce učinkovine, hkrati pa fizično preprečujejo prepletanje molekul stabilizatorjev in združevanje delcev. Z izbiro ustreznih pomožnih snovi v optimalni količini in z nadzorom parametrov procesa sušenja (na primer hitrosti zamrzovanja, pretoka nanosuspenzije, temperature razprševanja) lahko združevanje delcev preprečimo ali vsaj dosežemo reverzibilno združevanje delcev, ki jih je mogoče po dodatku disperznega medija popolnoma dispergirati. Dokazali so, da majhen obseg združevanja delcev ne vpliva bistveno na hitrost raztapljanja učinkovine, medtem ko znatno združevanje delcev bistveno zmanjša hitrost raztapljanja (20).

## 6.2 IZDELAVA TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK Z NANOSUSPENZIJAMI

Tehnološki postopki pri oblikovanju končne farmacevtske oblike z nanosuspenzijami morajo biti takšni, da se ohrani primarna velikost delcev učinkovine. Zaželeno je zlasti uporaba nizkoenergijskih procesov (na primer kapsuliranje, direktno tabletiranje), saj je pri tem verjetnost združevanja delcev manjša. Kadar uporabimo nanosuspenzijo kot di-

sperzijo za oblaganje, moramo dodati vezivo, ki je običajno mukoadhezivni polimer, na primer hitosan. Slednji ne deluje le kot vezivo v procesu oblaganja, ampak poveča tudi viskozno disperznega medija in tako fizikalno stabilizira nanosuspenzijo pred in med oblaganjem. Do ireverzibilnega združevanja delcev lahko pride zaradi velike stične površine posameznih delcev učinkovine tudi med stiskanjem posušeni nanosuspenzij. Uporaba velike količine pomožnih snovi, ki delujejo kot ogrodje pri stiskanju, lahko takšno združevanje delcev med stiskanjem prepreči ali vsaj zmanjša s tem, ko prepreči interakcije med delci. Zaradi močnejših interakcij med delci učinkovine in polnili ter med delci učinkovine so tablete z nanometrskimi delci učinkovine pri enaki sili stiskanja trše v primerjavi s tistimi z mikrometrskimi delci učinkovine. Pri tabletiranju moramo zato uporabiti manjšo silo stiskanja, da tablete niso pretrde, kar upočasni razpad tablet in hitrost sproščanja učinkovine (21). Običajno poteka tabletiranje nanosuspenzij z direktnim stiskanjem, da zmanjšamo možnost združevanja delcev, ki lahko nastopi pri daljših postopkih, ki vključujejo fazo granuliranja. Zaradi dobre stisljivosti in ustreznih pretočnih lastnosti uporabljajo pri direktnem tabletiranju nanosuspenzij pomožne snovi, kot so mikrokristalna celuloza (MCC), natrijev karmelozat (Ac-Di-Sol®) in natrijev karboksimetilškrob (Explotab®) (22).

## 7 PREDNOSTI NANOSUSPENZIJI

Prednosti nanosuspenzij, ki so odraz nanometrski velikosti delcev, so večja topnost, večja hitrost raztapljanja in boljše adhezivnost v primerjavi z delci iste učinkovine mikrometrski velikosti. Posledično so spremenjene biofarmacevtske lastnosti in farmakološki učinek po vnosu v organizem. Številne raziskave potrjujejo, da je absorpcija težko topnih učinkovin v obliki nanokristalov boljše, kar kažejo spremenjeni farmakokinetični parametri: večja maksimalna koncentracija učinkovine v krvi ( $c_{max}$ ), krajši čas do nastopa maksimalne koncentracije učinkovine v krvi ( $t_{max}$ ) in večja površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) (12). Gonilna sila za boljše absorpcijo je večji koncentracijski gradient učinkovine med svetlino gastrointestinalnega trakta (GIT) in krvjo (23). Večja biološka uporabnost po peroralnem vnosu učinkovin v obliki nanokristalov pa je odraz (i) večje topnosti in hitrosti raztapljanja v primerjavi z mikro delci učinkovine in (ii) bioadhezije nanokristalov na steno prebavnega trakta (13). Na topnost učinkovine poleg velikosti

delcev bistveno vpliva tudi kristalna oblika. Topnost amorfnihi učinkovin je večja kot topnost kristalnih učinkovin, prav tako je večja tudi hitrost raztapljanja. Zato bo učinek na biološko uporabnost po vnosu amorfnihi nanosuspensij večji kot v primeru kristalnih nanosuspensij, kar pa velja le v primeru, da nanosuspensija v takšni obliki pride v GIT (12).

Tudi bioadhezija delcev učinkovine pomembno prispeva k povečanju biološke uporabnosti. Splošno velja, da je za nanometriške delce značilna izrazita bioadhezija na sluznice; tudi na sluznico GIT (24). Zaradi bioadhezije se učinkovina dlje časa zadrži na mestu absorpcije, kjer se sprošča in zato se poveča koncentracijski gradient učinkovine med GIT in krvjo (25). Dodatno povečanje bioadhezije lahko dosežemo z načrtovano spremembo površine delcev z bioadhezivnimi polimeri, na primer vezava molekul kationskih polimerov na površino delcev poveča bioadhezijo na negativno nabit mucin na površini sluznice GIT.

Pomembna prednost farmacevtskih oblik z nanokristali je tudi bolj konstantna biološka uporabnost, tj. neodvisna od vnosa zdravila na tešče ali po jedi. Za težko topne učinkovine je pogosto značilna večja in/ali hitrejša absorpcija v prisotnosti hrane, ki je posledica fizioloških dejavnikov, kot so zakasnjeno praznjenje želodca, povečano izločanje žolča, večji volumen želodčne tekočine, višji pH v želodcu (v primeru kisljih učinkovin) in povečan splahnhični krvni obtok. Nihanje koncentracij učinkovine v krvi zaradi vnosa na tešče ali po jedi je lahko nevarno v primeru učinkovin z ozkim terapevtskim oknom. Z izdelavo nanosuspensij lahko ta učinek zmanjšamo, saj je hitrost raztapljanja nanokristalov tudi po vnosu na tešče dovolj velika, da je absorpcija neodvisna od prisotnosti hrane. V takem primeru je permeabilnost učinkovine tisti dejavnik, ki omejuje hitrost absorpcije (11).

Farmakološke raziskave s težko topnimi učinkovinami so običajno zelo težavne, saj takšne učinkovine kažejo obetavne rezultate *in vitro*, če jih raztopimo v nevodnih medijih, medtem ko *in vivo* pogosto ni zaznavnega učinka, saj zaradi nizke topnosti v fizioloških tekočinah običajno rekristalizirajo. Izdelava nanosuspensij lahko že zgodaj v razvoju omogoči izvedbo uspešnih *in vivo* raziskav. Številne raziskave so pokazale izboljšanje lokalnega ali sistemskega terapevtskega učinka po vnosu težko topnih učinkovin v obliki nanosuspensij v primerjavi z vnosom učinkovin v obliki klasičnih farmacevtskih oblik (11). Zaradi izrazitih adhezivnih lastnosti nanometriških delcev učinkovine lahko pričakujemo povečan lokalni farmakološki učinek zaradi povečane koncentracije učinkovine na mestu adhezije. S peroralnim vnosom nanosuspensij se lahko poveča tudi sistemski učinek. Razlog so spremenjene farmakokinetične lastnosti učinkovine v obliki nanosuspensij v primerjavi s klasičnimi farmacevtskimi oblikami. Običajno

obstaja ravnotežje pri porazdeljevanju učinkovine med tarčnim tkivom in sistemskim krvnim obtokom, zato se koncentracija učinkovine v tarčnem tkivu poveča ali zmanjša sorazmerno s koncentracijo v sistemskem obtoku. Ker se sistemska absorpcija učinkovine v obliki nanokristalov poveča, se več molekul učinkovine porazdeli na obolelo mesto, kar poveča farmakološki učinek (11).

## 8 REDISPERZIBILNOST TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK NA OSNOVI NANOSUSPENSIJ

Med izdelavo farmacevtske oblike se lahko pojavi združevanje delcev učinkovine, ki pa mora biti reverzibilno. Po vnosu v organizem mora farmacevtska oblika na osnovi nanosuspensij v prebavnem traktu razpasti na osnovne delce, kar je odvisno od močenja, razpadnosti in redispergiranja farmacevtske oblike (26). Le tako pridejo do izraza prednosti nanosuspensij, tj. večja topnost, hitrejše raztapljanje in večja razpoložljivost raztopljene učinkovine za absorpcijo.

Redisperzibilnost peroralnih farmacevtskih oblik na osnovi nanosuspensij lahko ovrednotimo z analizo velikosti delcev po redispergiranju v vodnem mediju, s hitrostjo razpada farmacevtske oblike in/ali hitrostjo raztapljanja učinkovine. Velikost delcev po redispergiranju odločilno vpliva na hitrost raztapljanja učinkovine, ne pa velikost delcev učinkovine v suhi farmacevtski obliki. Predpis za vrednotenje redispergiranja ne obstaja, splošno pa velja, da so dobro redisperzibilne tiste farmacevtske oblike, kjer je velikost redispergiranihi delcev v nanometerskem območju (26). Za boljše razlikovanje raztapljanja agregiranihi in neagregiranihi nanosuspensij je priporočljiva uporaba »*poor sink*« pogojev, pri katerih največja koncentracija učinkovine ne preseže 66,7 % topnosti (27). Razpadnost in hitrost raztapljanja trdnh farmacevtskih oblik korelirata s hidrofilitnostjo učinkovine. V primeru hidrofobnih učinkovin ima proces pretvorbe v trdno obliko večji vpliv na razpadnost farmacevtske oblike in resuspendiranje delcev učinkovine (26, 28). Splošno velja, da je hitrost raztapljanja odvisna predvsem od hitrosti redispergiranja učinkovine do posameznih delcev nanometriške velikosti. Potek redispergiranja farmacevtske oblike v GIT je precej bolj kompleksen proces kot dispergiranje farmacevtske oblike *in vitro*. Fiziološki dejavniki, kot so variranje pH v GIT, sestava prebavnih sokov in peristaltika, vplivajo na redispergiranje farmacevtske oblike do nanokristalov. Tako se lahko zgodi, da dobri rezultati *in vitro* raztapljanja ne zagotavljajo učinkovitosti farmacevtske oblike *in vivo*.



## 9 SKLEP

Metode za izdelavo nanosuspenzij so danes že dobro poznane, kljub temu pa so določeni vidiki nanosuspenzij še slabo raziskani in predstavljajo izziv za nadaljnje raziskave, na primer razvoj metod za učinkovito vrednotenje nanosuspenzij *in vitro*, kako učinkovito stabilizirati nanometrsko velikost delcev vse do končne farmacevtske oblike, varnost nanosuspenzij *in vivo* in nadzorovanje sproščanja. Za zdravila, ki so na trgu in za katera je značilna nizka in nepredvidljiva biološka uporabnost, je preoblikovanje v farmacevtsko obliko na osnovi nanosuspenzij možnost, ki zagotavlja nov življenjski cikel znanim učinkovinam z izboljšanjem njihove biološke uporabnosti kot tudi učinkovitosti in varnosti. Prav tako je tehnologija nanosuspenzij zelo aktualna v vseh stopnjah raziskav in razvoja farmacevtskih oblik z novimi potencialnimi učinkovinami, ki so težko topne. Industrijsko uporabnost potrjuje dejstvo, da je preteklo od odkritja do prvega izdelka na trgu manj kot deset let. Narašča tudi število farmacevtskih oblik v razvoju, ki temeljijo na tehnologiji nanosuspenzij, kar je spodbudno za relativno mlado tehnologijo in potrjuje aktualnost tovrstnega nanotehnološkega pristopa.

## 10 LITERATURA

- Müller RH, Gohla S, Keck CM. State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 78 (1): 1-9.
- Lim Chin WW, Parmentier J, Widzinski M et al. A Brief Literature and Patent Review of Nanosuspensions to a Final Drug Product. *J Pharm Sci* 2014; 103 (10): 2980-2999.
- Chen H, Khemtong C, Yang X et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Disc Today* 2011; 16 (7-8): 354-360.
- European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema>. Dostop: 20-05-2016.
- Peltonen L, Hirvonen J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62 (11): 1569-1579.
- Wang Y, Zheng Y, Zhang L et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *J Control Rel* 2013; 172 (3): 1126-1141.
- Merisko-Liversidge E, Liversidge GG. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Del Rev* 2011; 63 (6): 427-440.
- Cooper ER. Nanoparticles: A personal experience for formulating poorly water soluble drugs. *J Control Rel* 2010; 141 (3): 300-302.
- Merisko-Liversidge EM, Liversidge GG. Drug nanoparticles: Formulating poorly water-soluble compounds. *Toxicol Pathol* 2008; 36 (1): 43-48.
- Müller RH, Keck CM. Twenty years of drug nanocrystals: Where are we, and where do we go? *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80 (1): 1-3.
- Gao L, Liu G, Ma J et al. Drug nanocrystals: In vivo performances. *J Control Rel* 2012; 160 (3): 418-430.
- Gao L, Liu G, Ma J et al. Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs. *Pharm Res* 2012; 30 (2): 307-324.
- Shah DA, Murdande SB, Dave RH. A Review: Pharmaceutical and pharmacokinetic aspect of nanocrystalline suspensions. *J Pharm Sci* 2016; 105 (1): 10-24.
- Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2006; 312 (1-2): 179-186.
- Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm* 2010; 399 (1-2): 129-139.
- Möschwitzer JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. *Int J Pharm* 2013; 453 (1): 142-156.
- Kawakami K. Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. *Adv Drug Del Rev* 2012; 64 (6): 480-495.
- Kaialy W, Al Shafiee M. Recent advances in the engineering of nanosized active pharmaceutical ingredients: Promises and challenges. *Adv Colloid Interface Sci* 2016; 228: 71-91.
- Chaubal MV, Popescu C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: A case study. *Pharm Res* 2008; 25 (10): 2302-2308.
- Mauludin R, Müller RH, Keck CM. Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int J Pharm* 2009; 370 (1-2): 202-209.
- Dolenc A, Kristl J, Baumgartner S et al. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. *Int J Pharm* 2009; 376 (1-2): 204-212.
- Busignies V, Leclerc B, Porion P et al. Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64 (1): 66-74.
- Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int J Pharm* 1995; 125 (1): 91-97.
- Ponchel G, Montisci MJ, Dembri A et al. Mucoadhesion of colloidal particulate systems in the gastro-intestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 44 (1): 25-31.
- Li X, Gu L, Xu Y et al. Preparation of fenofibrate nanosuspension and study of its pharmacokinetic behavior in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35 (7): 827-833.
- Van Eerdenbrugh B, Van den Mooter G, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. *Int J Pharm* 2008; 364 (1): 64-75.
- Wang B, Zhang W, Zhang W et al. Progress in drying technology for nanomaterials. *Dry Technol* 2005; 23 (1-2): 7-32.
- Van Eerdenbrugh B, Froyen L, Van Humbeeck J et al. Drying of crystalline drug nanosuspensions—The importance of surface hydrophobicity on dissolution behavior upon redispersion. *Eur J Pharm Sci* 2008; 35 (1-2): 127-135.

# NANOZDRAVILA ZA LOKALNO ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

## NANOMEDICINES FOR THE LOCAL TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Špela Zupančič, mag. farm.<sup>1\*</sup>  
Doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.<sup>1</sup>  
Prof. dr. Milan Petelin, dr. dent. med.<sup>2</sup>  
Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Katedra za ustne bolezni in parodontologijo,  
Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
spela.zupancic@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Parodontalna bolezen je kronično vnetje obzobnih tkiv, ki vodi k razgradnji pozobnice, cementa in kosti zobiščnega odrastka, nastanku obzobnih žepov in izgubi zob. Trenutne smernice zdravljenja pogosto ne vodijo k želenim rezultatom, zato so aktualne raziskave novih terapevtskih pristopov in zdravil. V prispevku predstavljamo različne možnosti zdravljenja, kot so (I) zmanjšanje števila patogenih bakterij in vzpostavitev normalne ustne flore, (II) moduliranje imunskega odziva in (III) izboljšanje obnove poškodovanega tkiva, predvsem z dostavo ustreznih učinkovin v obliki nanozdravil, kot so liposomi, nanodelci in nanovlakna. Z nanozdravili lahko dosežemo daljše zadrževanje in prirejeno sproščanje učinkovin na tarčnem mestu, z nanovlakni pa lahko tudi pospešimo obnovo prizadetega obzobnega tkiva.

### KLJUČNE BESEDE:

parodontalna bolezen, antibiotiki, nanodostavni sistemi, nanodelci, nanovlakna

### ABSTRACT

Periodontal disease is a chronic inflammation of periodontal tissues resulting in destruction of the periodontal ligament, root cementum, and alveolar bone, formation of periodontal pockets and teeth loss. In numerous cases, the treatment according to the current guidelines does not lead to the desired outcome, and consequently, new approaches and medicines are under development. In this review article, different possible approaches are presented, which are (I) reduction of pathogen bacteria and establishment of a normal oral flora, (II) host modulation therapy, and (III) improvement of tissue regeneration mostly with nanomedicines, such as liposomes, nanoparticles, and nanofibers loaded with a drug. Nanomedicines can enable prolonged retention and controlled drug release at the targeted site; moreover, nanofibers can also increase periodontal disease regeneration.

### KEYWORDS:

periodontal disease, antibiotics, nanodelivery systems, nanoparticles, nanofibers



# 1 UVOD

Parodontalna bolezen je kronično vnetje obzobnih tkiv, ki vodi k umiku dlesni, razgradnji pozobnice, cementa in kosti zobiščnega odrastka, nastanku obzobnih žepov, majavosti in izgubi zob (1). Tako v Sloveniji kot po svetu se število bolnikov z napredovano obliko parodontalne bolezni povečuje. Problematiko razširjenosti parodontalne bolezni v Sloveniji so pokazali tudi v raziskavi, izvedeni v Kliničnem centru Ljubljana, kjer so ugotovili, da bi bilo pri 98 % ljudi, starih od 35 do 85 let, treba opraviti luščenje in glajenje korenin in pri kar 47 % tudi parodontalno kirurško zdravljenje (2). Zdravljenje parodontalne bolezni ni pomembno zgolj z vidika zdravja ustne votline. Kronično vnetje obzobnih tkiv vpliva tudi na splošno zdravje, saj preko parodontalne rane v krvni obtok vdrejo številni mikrobi in vnetni mediatorji ter tako dosežejo oddaljene organe. Posledično je ta bolezen neposredno povezana s tveganjem za nastanek drugih bolezni, kot so kardiovaskularne motnje, pljučne bolezni, bolezni ledvic in težave med nosečnostjo (3, 4).

## 2 NASTANEK PARODONTALNE BOLEZNI

V ustni votlini je okoli 700 različnih vrst mikroorganizmov, ki so organizirani v biofilm. Izraz biofilm opisuje skupek mikroorganizmov, pritrjenih na površino in obdanih z zunajceličnimi izločki z namenom, da omogočajo selektivno naselitev bakterij, shranjevanje energije, izmenjavo hranil in genetskega materiala ter zaščito pred difuzijo zunanjih snovi (na primer antibiotikov). Biofilm, pritrjen na zobno površino, je sestavni del zobnih oblog. Iste vrste bakterij so lahko prisotne v biofilmu ljudi z zdravimi obzobnimi tkivi in tistih s parodontalno boleznijo, vendar pa je pri slednjih spremenjeno mikrobno ravnotežje, tako da prevladujejo parodontopatogeni mikroorganizmi, kar je glavni dejavnik za nastanek parodontalne bolezni (5). Zdravo telo obrani obzobna tkiva pred patogenimi mikroorganizmi z ustreznim imunskim odzivom. Pri parodontalni bolezni, ki je lahko posledica kroničnih bolezni, debelosti, kajenja ali genetskih sprememb, pa je imunski odziv prekomeren ali premajhen in posledično neučinkovit pri obrambi pred parodontopatogenimi mikroorganizmi, kar vodi v kronično vnetje. Aktivirani vnetni citokini, matriksne metaloproteaze, bakterijski encimi in osteoklasti razgrajujejo pozobnico in kost zobiščnega odrastka,



*Slika 1: Shema prikazuje polovico zdravega zoba, kjer je (a) dlesni, (b) kost zobiščnega odrastka, (c) pozobnica, (d) cement in (e) dentin. Parodontalna bolezen je posledica (1) porušena mikrobne ravnotežja s prevlado patogenih mikroorganizmov, ki sprožijo imunski odziv. Kot posledica se najprej razvije (2) vnetje dlesni, ki nato lahko vodi v razgradnjo pozobnice, cementa in kosti zobiščnega odrastka, vidno kot (3) obzobni žep.*

*Figure 1: Schematic illustration showing a half of the tooth with marked (a) gingiva, (b) alveolar bone, (c) periodontal ligament, (d) root cementum, and (e) dentin. Periodontal disease is caused by (1) microbial shift in favor of pathogen bacteria, which stimulates the host immune response. This inflammation firstly results in (2) inflamed gingiva, which can lead to destruction of the periodontal ligament, cementum, and alveolar bone as can be seen as (3) periodontal pocket.*

vidno kot obzobni žep, značilen za parodontalno bolezen (slika 1). Bakterije, ki se prehranjujejo z razgrajenimi deli obzobnih tkiv, se posledično hitreje razmnožujejo in sprožijo okrepljen imunski odziv, ki vodi v nadaljnjo ireverzibilno okvaro obzobnih mehkih in trdih tkiv (6).

## 3 ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

### 3.1 TRENUTNE SMERNICE

#### 3.1.1 Mehanska odstranitev zobnih oblog

Osnova zdravljenja kroničnega parodontitisa je zmanjšanje števila parodontopatogenih bakterij v zobnih oblogah. Dokazano učinkovito je mehansko odstranjevanje zobnih oblog z luščenjem in glajenjem površine korenin, kar pa pri vseh pacientih ne vodi k trajnemu izboljšanju kljub standardnemu protokolu zdravljenja in rednim kontrolnim pre-

gledom. Vzrok za neuspešen izid je lahko rekolonizacija obzobnih žepov s parodontopatogenimi bakterijami iz drugih prizadetih mest v ustni votlini ali neočiščenih mest v obzobnih žepih (5, 7).

### 3.1.2 Protimikrobne učinkovine

V klinični praksi zlasti pri agresivnem parodontitisu in trdovratnih oblikah kroničnega parodontitisa priporočajo poleg mehanskega čiščenja še dodatno zdravljenje z antiseptiki in/ali protimikrobnimi učinkovinami. Med antiseptiki je najbolj razširjena uporaba klorheksidina, med protimikrobnimi učinkovinami pa tetraciklina, metronidazola ter kombinacije metronidazola z amoksicilinom in klavulansko kislino, ki je postala prvi izbor pri sistemski protimikrobni terapiji parodontalne bolezni (8). Za lokalno dostavo so najpogostejši tetraciklin, doksiciklin in minociklin (preglednica 1). Učinkovito zdravljenje po sistemskem vnosu ovira

slabo prodiranje protimikrobnih učinkovin v obzobna tkiva, zato potrebujemo za doseganje terapevtskih koncentracij učinkovine v obzobnem tkivu velik odmerek (150–500 mg/8 h), ki pogosto prizadene črevesno floro bolnika in lahko vodi k nastopu drugih neželenih učinkov, na primer alergij. Če protimikrobna učinkovina doseže bakterije v koncentraciji, manjši od minimalne inhibitorne koncentracije, pa lahko povzroči razvoj odpornih vrst mikroorganizmov (5, 7). Zato je želeno lokalno dajanje protimikrobnih učinkovin, vendar imajo trenutno registrirana zdravila za lokalno zdravljenje, ki so v obliki vlaken, trakov in poltrdnih farmacevtskih oblik (preglednica 1), določene slabosti, kot so časovno zamudna mehanska pritrditev, prekratek čas zadrževanja na mestu delovanja, potreba po odstranitvi, če dostavni sistem ni biorazgradljiv, in omejeno prodiranje učinkovine v obzobne žepe in dentinske kanalčke (9).

**Preglednica 1:** Najpogosteje uporabljane protimikrobne učinkovine, vgrajene v dostavne sisteme za lokalno uporabo, in registrirana zdravila za lokalno zdravljenje parodontalne bolezni (10).

**Table 1:** The most frequently used antibiotics incorporated into local delivery systems, and marketed formulations for the local treatment of periodontal disease (10).

Protimikrobna učinkovina	Dostavni sistem	Registrirano zdravilo in proizvajalec
Tetraciklin	nebiorazgradljivo vlakno polimerni nanodelci nanovlakna nanovlakna s polimernimi nanodelci	<i>Actisite</i> , Alza Corporation, ZDA / / /
Doksiciklin	gel polimerosomi nanosfere adsorbirane na 3D ogrodje	<i>Atridox</i> , Atrix Laboratories, ZDA / /
Minociklin	mazilo mikrosfere liposomi polimerni nanodelci	<i>Dentomycin</i> , Henry Schein UK Holdings Ltd., Velika Britanija <i>Arestin</i> , OraPharma, Inc., Horsham, ZDA / /
Metronidazol	gel polimerosomi polimerni nanodelci nanovlakna	<i>Elyzol 25% Dental Gel</i> , Colgate – Palmolive Ltd, Velika Britanija / / /
Ciprofloksacin	nanovlakna	/



### 3.1.3 Korektivna faza in podporno zdravljenje

Če po začetnem zdravljenju parodontalne bolezni ostanejo globoki obzobni žepi, jih kirurško obravnava specialist parodontolog. Takšen način zdravljenja ima ob ustreznem vzdrževanju ustne higiene dobro uspešnost, v kombinaciji z rednimi pregledi in vzdrževalno terapijo pa se hitrost izgube prirastišča še dodatno zmanjša. Pri agresivnem parodontitisu in trdovratnih oblikah kroničnega parodontitisa pa je tak pristop zdravljenja lahko le prehodni in kratkotrajen (11). Tako je cilj razvoja novih zdravil in terapevtskih pristopov dolgoročno izboljšanje in vzpostavitev pogojev za popolno ozdravitev parodontalne bolezni.

## 3.2 SODOBNI TRENDI

Zdravljenje parodontalne bolezni je težavno zaradi njene kompleksnosti. Kljub temu je znanost privedla do novih odkritij na področju patofiziologije parodontalne bolezni, ki nakazujejo tri potencialne pristope za zdravljenje z zdravili: (I) zmanjšati število patogenih bakterij in vzpostaviti normalno ustno floro, (II) modulirati imunski odziv in (III) izboljšati regeneracijo poškodovanega tkiva (slika 1) (5, 12).

### 3.2.1 Vzpostavitev normalne ustne flore

Znano je, da so bakterije v biofilmu dobro zaščitene pred prodiranjem protiteles in protimikrobnih učinkovin in so zato bolj odporne na njih. Posledično je treba izbrati pravo protimikrobno učinkovino in jo lokalno dostaviti v dovolj veliki koncentraciji, tako da bi se sproščala 7 do 14 dni. Alternativa podpornemu antibiotičnemu zdravljenju je tudi fotodinamična terapija, kjer ciljano lokalno dostavimo fotosenzibilizator, ki se veže na bakterijsko celično steno in ob aktivaciji z lasersko svetlobo povzroči propad bakterij (13). Ker je pomanjkanje koristnih bakterij v zobnem biofilmu lahko enako problematično kot presežek parodontopatogenih, je trenutno raziskovanje usmerjeno k lokalni dostavi probiotikov, tj. mikroorganizmov, ki koristno vplivajo na zdravje gostitelja, tako da nadomestijo ali inhibirajo rast parodontopatogenih bakterij. Posledično bi lahko z rekolonizacijo obzobnih žepov in okoliških tkiv s probiotiki pripomogli k trajni vzpostavitvi uravnoteženega mikrobnege razmerja v biofilmu (5, 10).

### 3.2.2 Modulacija imunskega odziva

Ker je eden od ključnih dejavnikov za nastanek kronične parodontalne bolezni neustrezen bolnikov imunski odgovor, so aktualne raziskave različnih skupin učinkovin za okrepitev imunskega sistema in zaviranje razgradnje ob-

zobnega tkiva. Primeri takšnih učinkovin so doksiciklin, član skupine tetraciklinov, ki v majhnih odmerkih zavira matriksne metaloproteaze, ki razgrajujejo zunajcelično ogrodje (na primer kolagen I in fibronektin), znižata raven protivnetnih citokinov (IL-1, TNF-A), zavira aktivnost encima NO sintetaze in fosfolipaze. Bifosfonati zavirajo resorpcijo kosti, nesteroidni antirevmatiki zmanjšajo vnetje in antioksidanti pripomorejo k vzpostavitvi oksidativnega ravnotežja (10, 14).

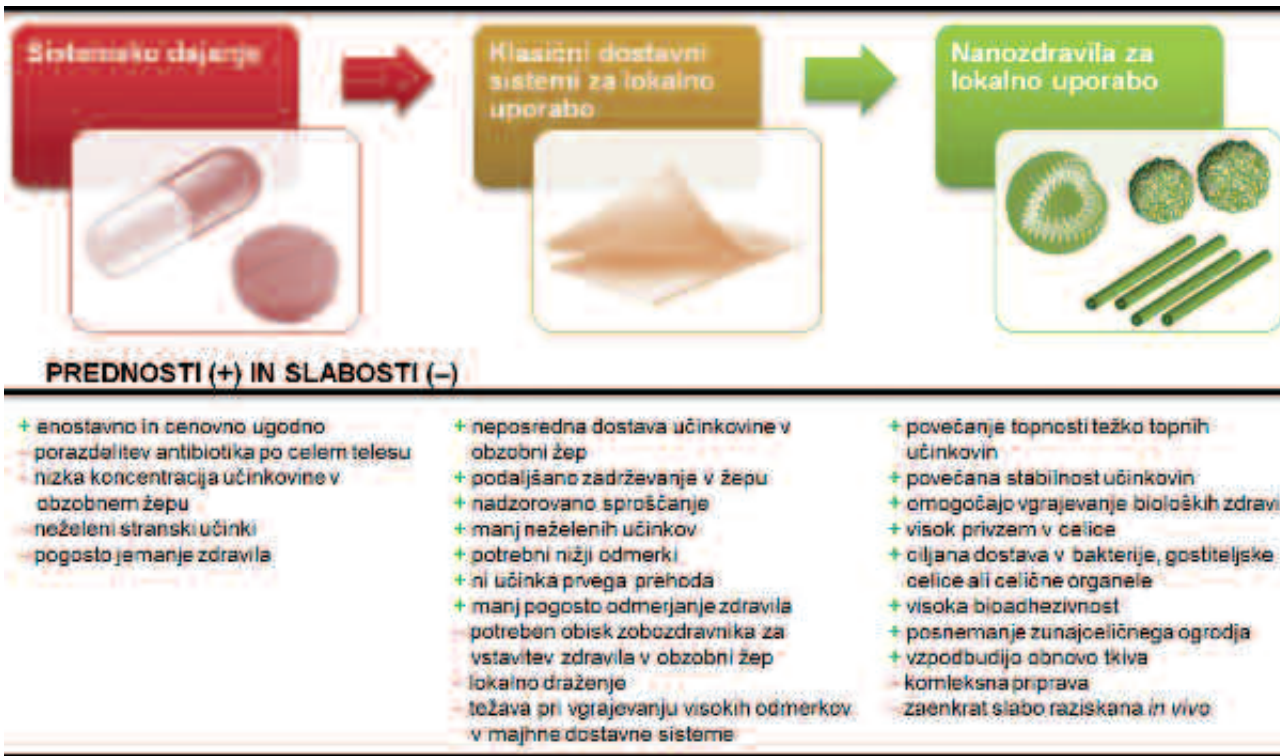
### 3.2.3 Regeneracija poškodovanega tkiva

Pri kirurškem postopku za regeneracijo obzobnih tkiv pod mukoperiostalno krpo namestijo membrano, ki preprečuje apikalno migracijo hitro rastočih epitelijskih celic, da imajo celice prisotne v kosti, cementu in pozobnici dovolj časa za obnovo. Če ta membrana ni biorazgradljiva, jo je potrebno kasneje kirurško odstraniti, kar je za bolnika neprijetno. Idealna membrana za regeneracijo obzobnih tkiv mora biti biokompatibilna, podobna zunajceličnemu ogrodju, da omogoča hitrejšo migracijo in razmnoževanje celic, dovolj trdna in čvrsta v prvih mesecih obnove, kasneje pa se mora razgraditi (15).

## 4 NANOZDRAVILA

Nanozdravila so kompleksni sistemi z velikostjo od nekaj do več sto nanometrov, ki so namenjeni za zdravljenje, lajšanje, preprečevanje ali odkrivanje bolezni. Navadno so sestavljeni iz učinkovine ali kombinacije učinkovin, vgrajenih v nanodostavne sisteme. Predstavljajo novost in še neizkoriščen potencial za učinkovitejše zdravljenje parodontalne bolezni z lokalnim ciljanjem in nadzorovanim sproščanjem antibiotikov, probiotikov in protivnetnih učinkovin. Le-ta se dlje časa zadržijo v obzobnem žepu in povečajo možnosti za obnovo obzobnih tkiv. Bistvena značilnost nanodostavnih sistemov je njihova nanometrsko velikost, ki je primerljiva velikostnemu redu bioloških molekul in struktur, zato lahko z njimi vstopajo v neposredne interakcije. Odras nanovelikosti so njihove specifične fizikalno-kemijske lastnosti, kot so večja (bio)adhezivnost in površinska reaktivnost v primerjavi z istimi materiali večjih dimenzij. Njihove lastnosti so odvisne tudi od vrste materiala, iz katerega je nanodostavni sistem izdelan. Z izborom materiala, ki mora biti biokompatibilen in netoksičen, lahko spreminjamo bioadhezivnost, mehanske lastnosti in profil razgradnje dostavnege





Slika 2: Napredek v zdravljenju parodontalne bolezni: od sistemskih protimikrobnih učinkovin do nanozdravil za lokalno dostavo.

Figure 2: Progress of periodontal disease treatment: from systemic administration of antibiotics to nanocarriers for local delivery.

sistema ter mehanizem sproščanja vgrajene učinkovine. Zelo obetavni nanodostavni sistemi za zdravljenje parodontalne bolezni so liposomi, polimerni nanodelci, in nanovlakna (preglednica 1), ki omogočajo vgrajevanje hidrofilnih in lipofilnih nizkomolekularnih učinkovin ter biomakromolekul ali celo celic (10). Nanodelci ali liposomi v disperziji bi se lahko po vstavitvi v obzobni žep hitro izplavili, zato jih je potrebno vgraditi v končno farmacevtsko obliko. Poleg vgradnje nanodelcev ali liposomov v bioadhezivne filme in vsadke je možno uporabiti tudi termoreverzibilni hidrogel. Prednosti le-tega so, da je pri sobni temperaturi tekoč in tako enostaven za dajanje v obzobni žep, ki pa tvori pri višji temperaturi (34–37 °C) zelo viskozen gel, ki se zadržuje dlje in sprošča počasneje (10, 16). Slika 2 prikazuje prednosti in slabosti nanozdravil za zdravljenje parodontalne bolezni.

#### 4.1 LIPOSOMI

Liposomi so prvi nanodostavni sistem, registriran za klinično uporabo. So vezikli, ki jih sestavlja eden ali več fosfolipidnih dvoslojev, ki so med seboj ločeni z enakim številom vodnih prostorov. Raziskovalci so dokazali, da lahko z liposomi

dostavimo antibiotik v dentinske kanalčke, zmanjšamo razgradnjo tkiva s ciljano dostavo učinkovine v makrofage, povečamo topnost težko topnih učinkovin in uspešno zaščitimo in dostavimo encim, superoksid dismutazo, v obzobne žepe z namenom zmanjšanja vnetja. Vgradnja plazmidne DNA v liposome v kombinaciji z uporabo ultrazvoka se je pokazala kot ustrezna metoda za vnos genov v celice, ki pripomorejo k obnovi tkiva (10, 17).

#### 4.2 POLIMERNI NANODELCI

Polimerni nanodelci so koloidni delci ogrodnega tipa. Za zdravljenje parodontalne bolezni kot izhodni material najpogosteje uporabljamo hitosan, ki ima že sam protimikrobne in protivnetne lastnosti. Njegova kationska narava, ki je posledica prisotnosti amino skupin v strukturi, je primerna za tvorbo kompleksov z anionskimi učinkovinami ali biomolekulami, kot sta DNA ali siRNA za gensko zdravljenje, ki jih lahko uporabili za zmanjšanje vnetja ali za obnovo obzobnega tkiva. Prav tako imajo nanodelci iz hitosana večjo afiniteto do bakterij kot do bolnikovih celic, kar omogoča ciljano dostavo fotosenzibilizatorja pri fotodinamski terapiji. Dokazali so tudi, da polimerni nanodelci lažje

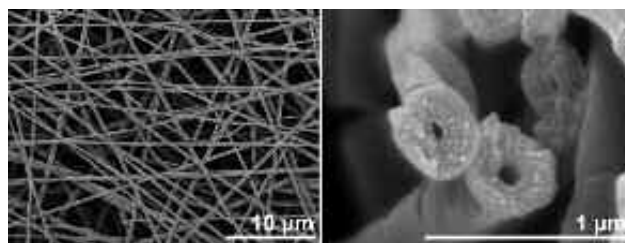
penetrirajo v biofilm kot večji delci in da omogočajo 14-dnevno nadzorovano sproščanje protimikrobnih učinkovin, če so izdelani iz ustreznega polimera (10).

### 4.3 NANOVLAKNA

Polimerna nanovlakna so ena izmed najsodobnejših oblik nanodostavnih sistemov. To so trdna vlakna nanometrskega premera, teoretično neomejene dolžine, z izredno veliko površino na enoto mase in veliko poroznostjo. Poleg tega jih odlikuje večja fleksibilnost in mehanska trdnost v primerjavi s katero koli drugačno obliko enakega materiala (18, 19). V namen zdravljenja parodontalne bolezni so že izdelali nanovlakna s skorajda vsemi protimikrobnimi učinkovinami, ki jih uporabljamo za zdravljenje parodontalne bolezni. Bioadhezivnost omogoča zadrževanje nanovlaken v obzobnih žepih in preprečuje njihovo izplavljanje z gingivalno tekočino (10). Nanovlakna so torej nosilci učinkovine, ki jo lahko nadzorovano sproščajo v obzobnem žepu, poleg tega pa s svojo strukturo posnemajo osnovne gradnike zunajceličnega ogrodja, kot so kolagenska in elastinska vlakna, in tako potencialno spodbujajo obnovo poškodovanega tkiva (18). Številne raziskave o vplivu materiala, trdnosti, urejenosti in debeline nanovlaken na rast, adhezijo in migracijo celic so pokazale, da morajo biti za uspešno obnovo tkiva navedeni parametri čim bolj podobni strukturnim elementom zunajceličnega ogrodja tkiva (20, 21). Biorazgradljiva membrana iz nanovlaken ima tako velik potencial za uporabo pri kirurških posegih (15). Raziskovalci so v nanovlakna vgradili tudi rastne dejavnike, na njih nasadili matične celice in ugotovili pospešeno obnovo obzobnega tkiva (22, 23).

## 5 TRENUTNE RAZISKAVE NANOZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

V sklopu projekta na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, v katerega je bila profesorica Saša Baumgartner zelo vpletena s svojimi idejami vse od zasnove, razvijamo in raziskujemo nanovlakna za zdravljenje parodontalne bolezni s ciljanim vnosom učinkovin v obzobne žepce. Doslej smo razvili različna polimerna nanovlakna z vgrajenimi protimikrobnimi in protivnetnimi učinkovinami, kot so metronidazol, ciprofloksacin in resveratrol, jih fizikalno ovrednotili in dokazali, da sta za podaljšano sproščanje učinkovin ključna izbor polimerov oziroma kombinacija le-teh in izbor



**Slika 3:** Mreža dvoslojnih nanovlaken (levo) in prerez nanovlaken po sproščanju, med katerim se je hidrofilni polimer raztopil in difundiral v medij ter za seboj pustil votlo sredico v hidrofobni ovojnici (desno). **Figure 3:** Core-shell nanofiber mat (left) and the cross-section of nanofibers after release study (right). A hollow core in the hydrophobic shell was formed due to dissolution and diffusion of hydrophilic polymer to the medium.

metode za izdelavo nanovlaken (24–26). Pripravimo lahko eno- ali dvoslojna nanovlakna, ki omogočajo vgradnjo hidrofilne učinkovine v sredico; s hidrofobnim polimerom v ovojnici pa lahko nadzorujemo sproščanje v časovnem obdobju od 3 do 28 dni (24, 25). Primer takšnih dvoslojnih vlaken prikazuje slika 3. Pogoji v obzobnem žepu se precej razlikujejo od pogojev, ki jih lahko dosežemo pri standardnih *in vitro* metodah za vrednotenje sproščanja, zato razvijamo nov model, s katerim bi *in vitro* bolje ponazarjali obzobni žep. Za testiranje učinkovitosti pripravljenih nanovlaken bomo razvili modelni biofilm, katerega mikrobiološko sestavo bomo predhodno določili na vzorcih zdravih in bolnih prostovoljcev.

## 6 SKLEP

S trenutno uveljavljenim načinom zdravljenja parodontalne bolezni v določenih primerih ne dosežemo zaustavitve bolezni in primerne regeneracije obzobnih tkiv, zato moramo razvijati nove metode in zdravila. Nanozdravila omogočajo vgradnjo tako nizkomolekularnih učinkovin kot biomakromolekul, njihovo ciljano dostavo v bakterije, celice ali celične organele. Poleg tega lahko z nanozdravili dosežemo prirejeno sproščanje učinkovin na tarčnem mestu, z nanovlakni pa lahko izboljšamo tudi obnovo prizadetega obzobnega tkiva. Velik izziv v prihodnosti predstavljajo klinični preizkusi učinkovitosti in varnosti nanozdravil ter prenos njihove priprave iz laboratorijskega v industrijsko merilo.

# 7 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Ministrstvu za izobraževanje, znanost in šport Republike Slovenije in Javni agenciji za raziskovalno dejavnost RS za finančno podporo programa P1-0189 in projekta J1- 6746.

# 8 LITERATURA

1. Savage A, Eaton KA, Moles DR et al. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36(6): 458-467.
2. Skalerič E, Petelin M, Kovač - Kavčič M et al. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn* 2008; 63: 63-66.
3. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4): 650-657.
4. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 636893.
5. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000 2011; 55(1): 36-47.
6. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014; 35(1): 3-11.
7. Iqbal Z, Jain N, Jain GK et al. Dental therapeutic systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008; 2(1): 58-67.
8. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS et al. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000 2015; 67(1): 131-186.
9. Jain N, Jain GK, Javed S et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis. *Drug Discov Today* 2008; 13(21-22): 932-943.
10. Zupančič Š, Kocbek P, Baumgartner S et al. Contribution of Nanotechnology to Improved Treatment of Periodontal Disease. *Curr Pharm Des* 2015; 21(22): 3257-3271.
11. Skalerič U, Gašperšič R. Vrstni red stomatološkega zdravljenja s poudarkom na parodontalnem zdravljenju. *Zobozdrav Vestn* 2005; 60: 175-181.
12. Sowmya S, Bumgardener JD, Chennazhi KP et al. Role of nanostructured biopolymers and bioceramics in enamel, dentin and periodontal tissue regeneration. *Prog Polym Sci* 2013; 38(10-11): 1748-1772.
13. Petelin M, Perkic K, Seme K et al. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2015; 30(6): 1647-1656.
14. Dentino A, Lee S, Mailhot J et al. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000 2013; 61(1): 16-53.
15. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration - a materials perspective. *Dent Mater* 2012; 28(7): 703-721.
16. Matanović MR, Kristl J, Grabnar PA. Thermoresponsive polymers: insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. *Int J Pharm* 2014; 472(1-2): 262-275.
17. Petelin M, Pavlica Z, Ivanusa T et al. Local delivery of liposome-encapsulated superoxide dismutase and catalase suppress periodontal inflammation in beagles. *J Clin Periodontol* 2000; 27(12): 918-925.
18. Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J. Critical attributes of nanofibers: preparation, drug loading, and tissue regeneration. *Int J Pharm* 2015; 484(1-2): 57-74.
19. Rošič R, Kocbek P, Pelipenko J et al. Nanofibers and their biomedical use. *Acta Pharm* 2013; 63(3): 295-304.
20. Jankovic B, Pelipenko J, Skarabot M et al. The design trend in tissue-engineering scaffolds based on nanomechanical properties of individual electrospun nanofibers. *Int J Pharm* 2013; 455(1-2): 338-347.
21. Pelipenko J, Kocbek P, Govedarica B et al. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84(2): 401-411.
22. Bertoncelj V, Pelipenko J, Kristl J et al. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88(1): 64-74.
23. Prosecka E, Rampichova M, Litvinec A et al. Collagen/hydroxyapatite scaffold enriched with polycaprolactone nanofibers, thrombocyte-rich solution and mesenchymal stem cells promotes regeneration in large bone defect in vivo. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103(2): 671-682.
24. Zupančič Š, Sinha-Ray S, Sinha-Ray S et al. Controlled Release of Ciprofloxacin from Core-Shell Nanofibers with Monolithic or Blended Core. *Mol Pharmaceutics* 2016.
25. Zupančič Š, Sinha-Ray S, Sinha-Ray S et al. Long-Term Sustained Ciprofloxacin Release from PMMA and Hydrophilic Polymer Blended Nanofibers. *Mol Pharmaceutics* 2016; 13(1): 295-305.
26. Zupančič Š, Baumgartner S, Lavrič Z et al. Local delivery of resveratrol using polycaprolactone nanofibers for treatment of periodontal disease. *J Drug Deliv Sci Tec* 2015; 30: 408-416.



# POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI KOT OSNOVA ZA RAZVOJ NOVIH NANODELCEV IN NANOOBLOG

## POLYELECTROLYTE COMPLEXES AS A PLATFORM FOR DEVELOPMENT OF NOVEL NANOPARTICLES AND NANOCOATINGS

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Janja Mirtič, mag. farm.<sup>1</sup>

Prof. dr. Ksenija Kogej, univ. dipl. kem.<sup>2</sup>

Prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.<sup>1</sup>

Dr. Aleš Lapanje, univ. dipl. biol.<sup>3,4</sup>

Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo,  
Večna pot 113, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Inštitut za metagenomiko in mikrobne tehnologije, d.o.o.,  
Clevelandska ulica 19, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Saratov State University,  
83 Astrakhanskaya Street, Saratov, 410012, Ruska federacija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
janja.mirtic@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Nastanek polielektrolitnih kompleksov temelji na ionskih interakcijah med ioniziranim polimerom (polielektrolitom) in spojino z nasprotnim nabojem, ki je lahko polimer, protein, površinsko aktivna snov oziroma katera koli spojina z nabojem. Zdravilne učinkovine lahko spadajo v katero od naštetih kategorij in se v te komplekse vgradijo na osnovi ionskih interakcij, lahko pa so vgrajene preprosto z mehanskim ujetjem med nastankom kompleksa. Nastanek polielektrolitnih kompleksov je spontan, vendar je treba pri oblikovanju upoštevati številne dejavnike, med katerimi je najpomembnejše prav razmerje nabojev ioniziranih skupin, ki odločilno vpliva na koloidno stabilnost nastalih kompleksov. Za ugotavljanje mehanizma kompleksiranja in vrednotenje nastalih kompleksov so znane številne metode. Polielektrolitni kompleksi so pogosto predmet raziskav in uporabe predvsem kot funkcionalni polimerni dostavni sistemi učinkovin. Pri zadnjih so v ospredju predvsem nanodostavni sistemi, kjer so polielektrolitni kompleksi osnova za njihov nastanek ter omogočajo prirejeno sproščanje učinkovin, njihovo zaščito pred razgradnjo in ciljano dostavo.

### KLJUČNE BESEDE:

Polielektroliti, kompleksiranje, ionske interakcije, dostavni sistemi, prirejeno sproščanje

### ABSTRACT

Polyelectrolyte complexes are based on ionic interaction between the charged polymer (polyelectrolyte) and the substance with the opposite charge, which can be a polymer, a protein, a surfactant or any other charged substance. Active pharmaceutical ingredients that fall in any of the aforementioned categories, can be incorporated into these complexes based on the electrostatic interaction, or can be simply physically entrapped into the complex during its formation. The polyelectrolyte complex formation is spontaneous, although it is important to take into the consideration many different parameters that can affect it. Amongst them the most important one is the charge ratio of the components, which has crucial impact on the colloidal stability of the formed complexes. This concept of complexation can be used in the development of

functional polymer drug delivery systems, where the nanodelivery systems are very well investigated, where polyelectrolyte complexation can enable the controlled drug release, the protection of the drug from degradation or targeted drug delivery.

#### KEYWORDS:

Polyelectrolyte, complexation, ionic interactions, delivery systems, controlled release

# 1 UVOD

Polielektrolitni (PEL) kompleksi postajajo vse pomembnejši v razvoju dostavnih sistemov (DS) zdravilnih učinkovin. Kompleksiranje temelji na ionskih interakcijah med ioniziranim polimerom (polielektrolitom) in spojino z nasprotnim nabojem, ki je lahko polimer, protein, površinsko aktivna snov oziroma katera koli spojina z nabojem. Izdelava DS zahteva dobro poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilnih učinkovin (ZU) in polimerov ter nadzorovano makro- in mikromolekularno strukturo tvorjenih kompleksov (1). PEL-komplekse lahko uporabljamo za izdelavo nano DS, v katere lahko vgrajujemo nizkomolekularne ZU ter peptide, proteine in nukleinske kisline. Metoda PEL-kompleksiranja poteka pri blagih pogojih in tako zavaruje izbrano ZU. Poleg tega je izbira polionov, ki lahko tvorijo nosilni sistem, velika in ponuja možnost za pripravo različnih farmacevtskih oblik za različne načine aplikacije (2).

# 2 POLIELEKTROLITNO KOMPLEKSIRANJE

PEL so polimeri, ki nosijo negativni ali pozitivni naboj, PEL-kompleksiranje pa je fizikalno premreženje, ki nastane med molekulami PEL in spojinami z nasprotnim nabojem. Te so lahko dvovalentni oziroma večvalentni ioni (npr.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) (3), polimeri z nasprotnim nabojem (alginat in hitosan (4)), ionske površinsko aktivne snovi (cetilpiridinijev klorid, benzalkonijev klorid) ali pa ZU z nabojem ali površinsko aktivnimi lastnostmi. Izmed slednjih velja posebej omeniti še biofarmacevtike (peptide, proteine in nukleinske kisline), ki so posebna vrsta ZU ter so najpogostejše hidrofilne molekule

z veliko molekulsko maso in gostoto nabojev. Glede na naravo premreževala za nastale komplekse uporabljamo različna poimenovanja (slika 1).

Izbrani PEL za razvoj DS morajo biti biokompatibilni, biorazgradljivi, stabilni ter netoksični in neimunogeni. Tem merilom ustrezajo predvsem polimeri naravnega izvora, na primer polisaharidi in njihovi derivati, ki zaradi nabitih monomernih enot omogočajo PEL-kompleksiranje (Na-alginat, Na-pektin, karagenani). Glede na zelene lastnosti DS prilagajamo izbiro polimera tudi glede na njegovo hitrost razgradnje, molekulsko maso in gostoto naboja, od katere je odvisna jakost ionskih interakcij v kompleksu. Vse pogosteje srečamo tudi PEL polsinteznega (karboksimetilceluloza, dekstran in derivati, hitosan) in sinteznega (polialilamin klorid, poliakrilna kislina, polistirensulfonat) izvora (5).

## 2.1 IONSKI KOMPLEKSI

Metodo ionskega premreženja že zelo dolgo uporabljamo za pripravo hidrogelov in mikro- ali nanodelcev (ND), kjer ti nastanejo s premreženjem hidrofilnih PEL z nasprotno nabitimi dvovalentnimi ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ) ali večvalentnimi ioni ( $\text{PO}_4^{3-}$ , citrat, tripolifostat). Mehanizem vezave je natančno znan za interakcijo med  $\text{Ca}^{2+}$  in Na-alginatom, kjer nastane struktura, znana kot »škafca«. Z ionskim premreženjem lahko nastanejo ND le v razredčenih raztopinah polimera, medtem ko v bolj koncentriranih sistemih lahko pride do nastanka hidrogela ali agregatov (6).

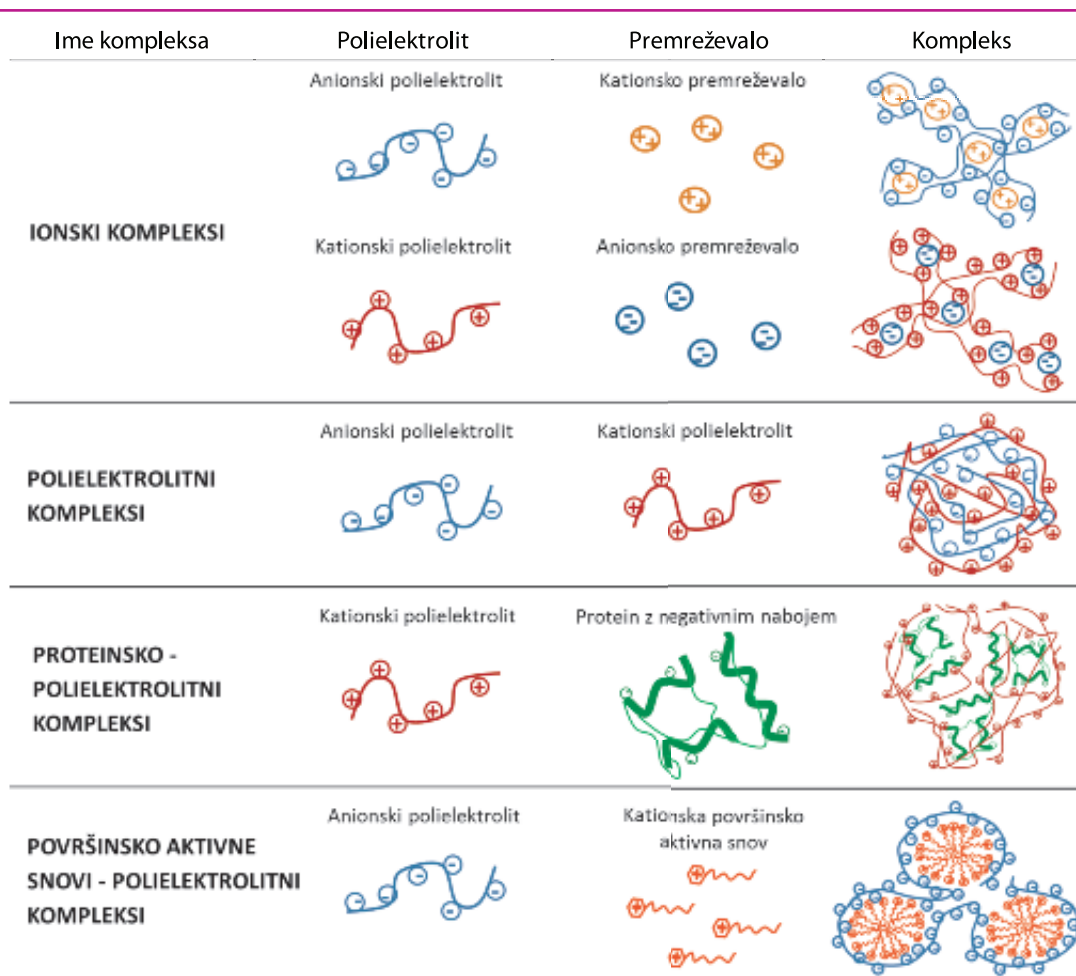
## 2.2 POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI

PEL-kompleksiranje med dvema nasprotno nabitima PEL je lahko osnova za razvoj mikro- in ND, ki jih nekateri imenujejo PEL-kompleksni ND. Slika 1 kaže, da že med enostavnim mešanjem razredčenih raztopin nasprotno nabitih PEL nastanejo nanometrične strukture (2). Mehanizem njihovega nastanka temelji na kinetično nadzorovanem povezovanju nasprotno nabitih PEL. Nastanek PEL-kompleksov lahko zaznamo vizualno kot prehod transparentne disperzije v opalescentno oziroma motno disperzijo homogenega videza (7).

## 2.3 PROTEINSKI POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI

Proteini so makromolekule, sestavljene iz dolgih verig aminokislinskih preostankov, povezanih s peptidnimi vezmi. Za njihovo funkcijo so poleg primarne pomembne tudi sekundarna, terciarna in kvartarna struktura. S farmacevt-





Slika 1: Shema različnih vrst kompleksov, v katerih so udeleženi polielektroliti.

Figure 1: Scheme of different types of complexes with polyelectrolytes.

skega vidika nas zanimajo predvsem proteini kot ZU, denimo protitelesa, antigeni, encimi in hormoni. Interakcije med proteini in PEL lahko prispevajo bodisi k stabilizaciji proteina bodisi k njegovi denaturaciji. Pomembno je, da proteini ne vsebujejo nečistot ter so fizikalno in kemijsko stabilni ves čas, od priprave ZU in DS, med shranjevanjem ter tudi med dostavo do ciljanega mesta. Za izbrani protein je zato zelo pomembna pravilna izbira PEL, ki prepreči agregacijo in denaturacijo proteina ter tako ohrani njihovo integriteto in biološko aktivnost (8).

Kompleksi med PEL in nasprotno nabitim proteinom temeljijo na elektrostatskih interakcijah, določen delež pa lahko doprinesejo tudi vodikove vezi ter šibke van der Waalsove vezi. Nastanek koloidnih delcev je hiter; primarni delci nastanejo hipno zaradi zmanjšanja topnosti izhodiščnih makromolekul, do katere pride zaradi združitve razto-

pin nasprotno nabitih PEL in proteinov. Primarni delci se lahko združujejo v večje skupke zaradi naključnih medsebojnih trkov, do katerih prihaja med Brownovim gibanjem. S tem njihova velikost naraste (1-2  $\mu\text{m}$ ), tako kot opisuje koagulacijska teorija Smoluchowskega (8).

## 2.4 POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI – POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI

Posebno zanimivo področje, ki prav tako zadeva PEL-kompleksiranje, so sistemi ionskih površinsko aktivnih snovi (PAS) in PEL. Ti so zanimivi za farmacijo, ker se tudi nekatere ZU zaradi svoje amfifilne zgradbe obnašajo kot PAS. PAS imajo tudi sposobnost samozdruževanja (*self-association*) v micelle oziroma druge vrste asociacijskih struktur (dvoplasti, tekoči kristali). Na tem mestu jih omejnemo zato, ker nastanek kompleksov med nasprotno na-

bitima polimerom in PAS temelji na ionskih interakcijah med obema, dodatno pa k tvorbi PAS-PEL-kompleksa prispevajo tudi hidrofobne interakcije med lipofilnimi verigami PAS (9). Molekule PAS se namreč v vodi uredijo v micelle, v katerih se s svojimi hidrofobnimi verigami obrnejo proti notranjosti in tako zmanjšajo stik slednjih z vodo. V raztopini PAS in nasprotno nabitega PEL je zaradi medsebojnih interakcij v bližini PEL lahko tudi do 1000-krat večja koncentracija PAS kot v okoljni raztopini. Tako je lokalno dosežena kritična micelarna koncentracija (KMK) PAS pri veliko manjših koncentracijah, kot je njena vrednost za določeno PAS v vodi. To privede do tvorbe »micelom podobnih asociatov« v bližini polimera. Interakcije komponent kompleksa so kooperativne narave, kar pomeni, da se na PEL ne vežejo posamezne molekule PAS, temveč njihovi miceli; slednji so navzven obrnjeni z ioniziranimi polarnimi glavami, ki tvorijo močne interakcije s PEL (slika 1). Koncentracijo, pri kateri se začne kooperativna vezava micelov na PEL, definiramo kot kritično asociacijsko koncentracijo PAS v raztopini PEL. Vezava vodi v nastanek micelom podobnih agregatov vzdolž polimerne verige, kar poimenujejo *verižici podobna struktura (necklace-like model)* (9). Povezava med PEL in miceli PAS je zelo močna in nastane hipoma, saj je površina slednjih močno nabita, zaradi velikega števila molekul PAS, ki tvorijo posamezen micel. S povečevanjem elektrostatskih interakcij in hidrofobnega učinka se kompleksi »kompaktirajo« in tako stabilizirajo. Tako nastanejo PAS-PEL-kompleksi nanometer-skih velikosti (7).

### 3 KRITIČNI PARAMETRI ZA NASTANEK POLIELEKTROLITNIH KOMPLEKSOV

Od številnih parametrov je odvisno, ali bodo PEL-kompleksi nastali, katere vrste kompleksov bodo nastale ter kakšne bodo njihove velikost, lastnosti in uporabnost. Glede na cilje, ki jih želimo doseči, je tako potrebna skrbna izbira komponent ter prilagajanje parametrov sistema in okolja. Parametri, ki bistveno vplivajo na PEL-kompleksiranje, so: razmerje nabojev, od katerega je odvisna predvsem koloidna stabilnost nastalih kompleksov (2), lastnosti PEL (vrsta in gostota naboja, molekulska masa, viskoznost, dolžina vztrajnosti – *persistence length*), hidrofobnost in ionski značaj premreževal, koncentracije uporabljenih komponent ter pH in ionska moč disperznega medija (7).

## 4 METODE ZA VREDNOTENJE POLIELEKTROLITNIH KOMPLEKSOV

S tehnološkega in biofarmacevtskega vidika je pri PEL-kompleksih pomembno poznavanje tako mehanizma njihovega nastanka kot tudi njihovih lastnosti. Za razumevanje mehanizma vezave uporabljamo metode, ki pripomorejo k razumevanju interakcij med nasprotno nabitimi komponentami, kar hkrati omogoča tudi razlago načina sproščanja učinkovine (10). Primerne metode so izotermna titracijska kalorimetrija, potenciometrija z ionoselektivno elektrodo, elektroforeza in dializne metode (11). Za vrednotenje lastnosti kompleksov, ki so pomembne za določen DS in lahko vplivajo na njegovo stabilnost oziroma funkcionalnost, pa uporabljamo naslednje metode: fotonsko korelacijsko spektroskopijo za določanje velikosti in polidisperznosti delcev, lasersko Dopplerjevo elektroforezo za določanje zeta potenciala delcev (12), spektroskopske meritve za določanje nastanka kompleksov, rentgensko sipanje pod majhnim kotom (SAXS) za določanje oblike kompleksov in zgradbe znotraj delcev (7) ter elektronsko mikroskopijo za opazovanje morfologije delcev. Pomembna je tudi določitev deleža vgrajene ZU, za kar uporabljamo različne kromatografske (HPLC, UPLC) in spektroskopske tehnike (UV-Vis, IR, MS, Raman). Pri proteinskih ZU je pomembna tudi določitev njihove strukturne integritete in biološke aktivnosti po vgradnji v PEL-komplekse; za določanje integritete proteina najpogosteje uporabljajo poliakrilamidno gelsko elektroforezo v prisotnosti natrijevega lavrilsulfata (SDS-PAGE) in gelsko elektroforezo z izoelektričnim fokusiranjem (IEF), za določanje aktivnosti proteina pa encimsko imunoadsorpcijsko preiskavo (ELISA) in druge primerne tehnike.

## 5 POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI KOT DOSTAVNI SISTEMI

V biomedicini uporabljajo PEL-komplekse kot multifunkcionalne ter mestno specifične DS ali kot diagnostična sredstva, vse v odvisnosti od izbranega PEL. Kot DS se pojavljajo v različnih farmacevtskih oblikah, kot so nano- in mikrodelci, tablete, hidrogeli in filmi (13). ZU lahko vgradimo v PEL-kompleks že v fazi nastanka slednjega (na osnovi mehanskega ujetja), lahko jo pozneje adsorbiramo na površino že izdelanih kompleksov ali pa sodeluje pri na-



stanku kompleksa kot premreževalo. Zadnji primer je lahko osnova za sproščanje nadzorovano z ionsko izmenjavo, ki omogoča podaljšano sproščanje ZU. Sproščanje ZU iz PEL-kompleksov je lahko nadzorovano tudi na druge načine, navadno v povezavi s spremembami na obolelem mestu, npr. s spremembo temperature, redoks potenciala, pH na mestu vnetja, z encimsko razgradnjo ali svetlobo (14). V tem pregledu se bomo usmerili predvsem na PEL-kompleksne ND, obenem pa se bomo dotaknili tudi nekaterih drugih DS, pri katerih se PEL-kompleksiranje komplementarno uporablja za njihovo stabilizacijo.

## 5.1 PRIPRAVA NANODELCEV Z IONSKIM KOMPLEKSIRANJEM

Farmacevtska nanotehnologija je usmerjena v načrtovanje in izdelavo polimernih ND kot DS. Izbira metode izdelave je odvisna predvsem od narave ZU, mesta njenega delovanja in pomožnih snovi. Ionsko geliranje in PEL-kompleksiranje temeljita na ionskih interakcijah ter tvorbi kompleksov med nasprotno nabitimi funkcionalnimi skupinami (6). Priprava polimernih ND z ionskim premreženjem je že dolgo znana metoda, pri kateri običajno uporabljamo ione  $\text{Ca}^{2+}$  za premreženje anionskih PEL in tripolifosfat za premreženje pozitivno nabitega hitosana (12). Kompleksiranje dveh nasprotno nabitih polimerov prav tako uporabljamo za tvorbo ND. V literaturi največkrat zasledimo ND iz hitosana in alginata ali hialuronske kisline za dostavo majhnih molekul, kot so vitamin  $\text{B}_2$  (4), nifedipin (15), paklitaksel (16), in visokomolekularnih ZU, kot je inzulin (17). Hitosan kot osnovni polimer za različne DS pogosto preiskujejo v kombinaciji tako z makromolekulami naravnega izvora (dekstran sulfat, hialuronska kislina, želatina, ksantan) kot s sintezniimi polimeri (poliakrilna kislina, kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata) (18).

## 5.2 POLIELEKTROLITNI KOMPLEKSI ZA DOSTAVO PEPTIDOV IN PROTEINOV

Specifičen primer uporabe PEL-kompleksov so tudi DS za proteinske ZU, ki so zelo občutljive za razmere med izdelavo DS in hidrolitično razgradnjo v telesu (17, 19). Z vgradnjo proteinskih ZU v PEL-komplekse se želijo izogniti intravenski aplikaciji in omogočiti druge načine vnosa, na primer peroralno (pri čemer protein s kompleksiranjem zaščitimo pred razgradnjo) ali subkutano (pri čemer s kompleksiranjem dosežemo upočasnjeno sproščanje). Pri razvoju DS imajo prednost biokompatibilni polimeri, kot so derivati celuloze, poli-L-arginin in hialuronska kislina (19). Izmed proteinov, ki jih v PEL-komplekse vgradimo na osnovi fizikalnih interakcij, je na splošno najbolj proučevan modelni protein inzulin, ki ima dovolj nega-

tivnih nabojev, da tvori ionske interakcije s pozitivno nabitimi polimeri brez uporabe dodatnih premreževal (20).

S pomočjo PEL-kompleksov so na primer pripravili tudi DS s prirejenim sproščanjem za dostavo v kolon; specifični PEL-kompleksi preprečijo hidrolitično razgradnjo proteinov v želodcu in tankem črevesju, razgradijo pa se pod vplivom encimov v kolonu. Tako so izdelali kapsule s premerom ~ 2 mm, sestavljene iz vodotopnega hitosana, Na-celuloznega sulfata in natrijevega polifosfata, za dostavo laktoferina (globularni protein s protimikrobnim delovanjem). S pomočjo nasprotno nabitih polimerov so dosegli tvorbo tanke ovojnice PEL-kompleksa, ki zaščiti protein v notranjosti (21).

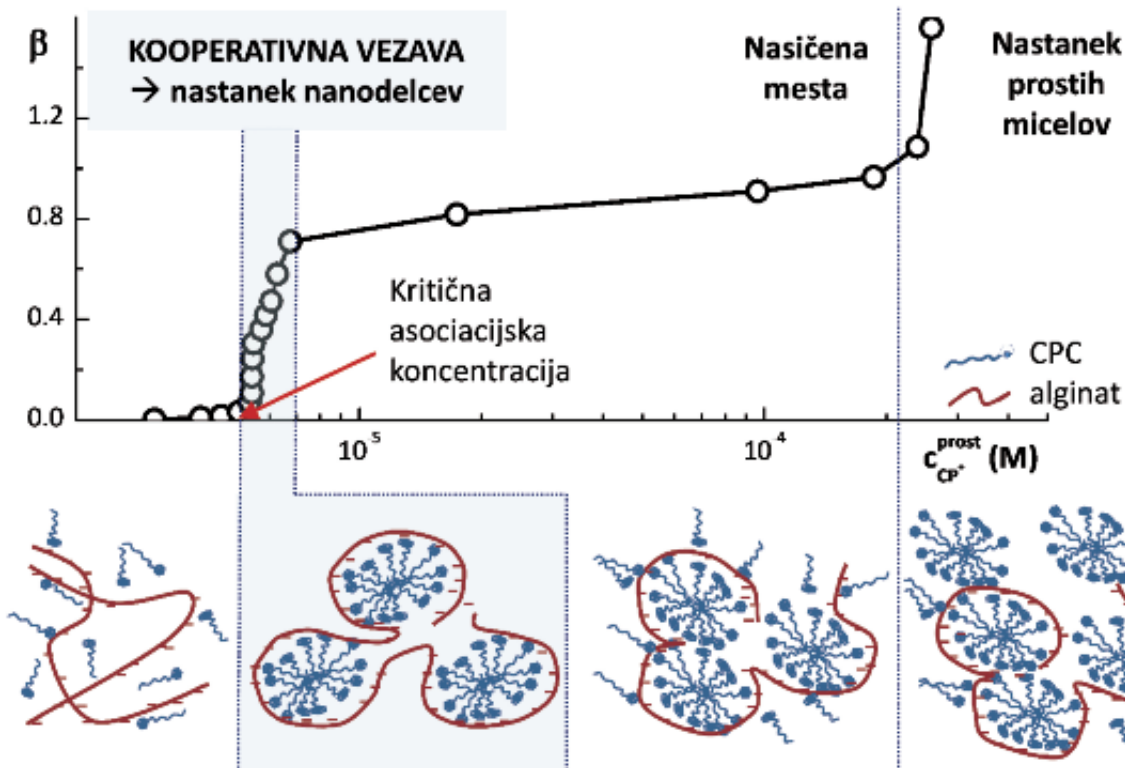
V literaturi je opisan tudi razvoj mikrodelcev iz biorazgradljivih polimerov za subkutano dostavo eritropoetina. S ciljem podaljšane sproščanja, ki bi omogočilo manj pogosto injiciranje zdravila (enkrat tedensko ali mesečno namesto običajnih vsakodnevnih injekcij), so eritropoetin kompleksirali s serumskim albuminom in poli-L-lizinom ter nato inkapsulirali v kopolimer mlečne in glikolne kisline (PLGA) (22).

V DS lahko proteine uporabimo tudi za funkcionalizacijo izdelanih delcev in ne zgolj kot ZU. Najpogosteje za ciljano dostavo uporabljamo protitelesa, ki jih vežemo na površino nano DS s kovalentnimi ali ionskimi vezmi. V literaturi je opisana tvorba PEL-kompleksov med hitosanom in dekstran sulfatom ter hitosanom in heparinom, kjer so kot modelno ZU uporabili adenozin monofosfat, na površino pripravljenih kompleksov pa so adsorbirali različna monoklonska protitelesa IgA (na osnovi elektrostatskih interakcij s PEL) (7).

## 5.3 KOMPLEKSI POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI IN POLIMERA KOT DOSTAVNI SISTEMI

Interakcije med ionsko PAS in PEL nasprotnega naboja lahko vodijo do spontanega nastanka ND. Če ionsko PAS nadomestimo z nabito amfifilno ZU, lahko takšni kompleksi služijo tudi kot osnova prirejenega sproščanja iz klasičnih farmacevtskih oblik (23). Primer ZU, ki je obenem PAS, je cetilpiridinijev klorid (CPC), ki je kationska piridinijeva spojina z antiseptičnim delovanjem in dokazano učinkovitostjo v zgodnjih stadijih parodontoze (24). V sistemu CPC-anionski PEL pride do kompleksiranja in nastanka ND ob upoštevanju pravega molskega razmerja nabojev in koncentracije obeh spojin. V našem primeru smo kot PEL uporabili Na-alginat, ki je biokompatibilen, biorazgradljiv in mukoadheziven polimer. Izdelali smo okrogle cetilpiridinijeve-alginatne ND premera 150-200 nm, z monomodalno porazdelitvijo velikosti in negativnim zeta potencialom ( $< -30$  mV) ter velikim deležem vgradnje ZU (95 %) (25). Hkrati smo s po-





Slika 2: Vezavna izoterma cetilpiridinija in alginata v vodi ( $\beta$  vs.  $C_{CP^+}^{prost}$ ) ter shematski prikaz nastanka cetilpiridin-alginatnih ND.  $\beta$  predstavlja delež ionskih mest na alginatni verigi, zasedenih z ioni  $CP^+$ , in je v vezavni izotermi predstavljen v odvisnosti od prostih ionov  $CP^+$  ( $C_{CP^+}^{prost}$ ).  
 Figure 2: Binding isotherm for binding of cetylpyridinium cation by alginate in water and schematic presentation of cetylpyridinium-alginate nanoparticles formation.  $\beta$  represent the fraction of alginate ionic sites occupied by  $CP^+$  cations and is presented in dependence on free  $CP^+$  ions.

tenciometrijo proučevali mehanizem vezave z uporabo membranske ionoselektivne elektrode, specifične za cetilpiridinijev kation. Kot rezultat smo dobili vezavne izoterme, ki dokazujejo kooperativno vezavo med  $CP^+$  in alginatom in povedo, v katerem molskem razmerju je ta optimalna. Slika 2 prikazuje vezavno izotermo v vodnem mediju, ki po obliki nakazuje na kooperativno vezavo; nad kritično asociacijsko koncentracijo se v bližini alginatnih verig tvorijo miceli CPC, ki se v trenutku (z ionskimi vezmi) vežejo na alginat ter tvorijo agregate nanometrskih velikosti (25).

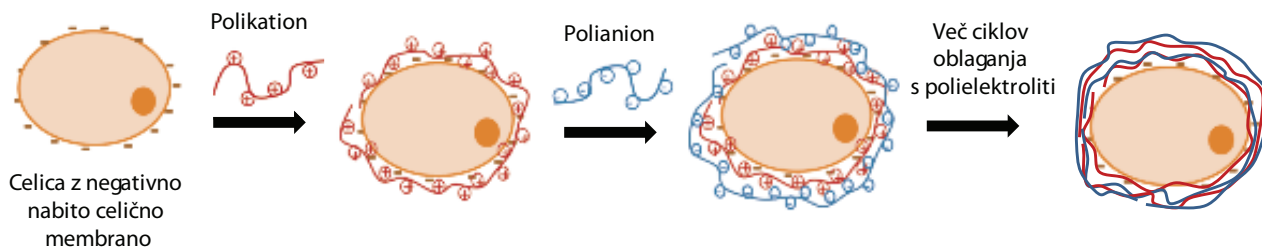
## 6 POLIELEKTROLITNO OBLAGANJE

PEL-kompleksiranje lahko uporabljamo tudi komplementarno z drugimi metodami za pripravo različnih DS, predvsem

za stabilizacijo DS in nadzorovano sproščanje ZU. Tak primer je metoda oblaganja s PEL plast-na-plast oziroma platenje (LBL, *layer-by-layer deposition method*), pri kateri se na površini oblaganega delca tvori tanek film, sestavljen iz več plasti nasprotno nabitih PEL, ki tvorijo ovojnico ter tako zaščitijo vgrajeno ZU. Nastala tanka ovojnica omogoča tudi nadzorovano sproščanje ZU, ker plasti PEL delujejo kot difuzijska membrana. Priprava je relativno enostavna, in sicer oblaganec, DS v našem primeru, izmenično izpostavljamo raztopinam PEL s pozitivnim in negativnim nabojem. S postopnim nalaganjem plasti se povečuje debelina obloge; z debelino slednje (od nekaj nm do nekaj  $\mu$ m) pa lahko prilagajamo hitrost sproščanja ZU iz končne oblike (26).

### 6.1 POLIELEKTROLITNO OBLAGANJE CELIC

Tehniko platenja s PEL lahko uporabljamo tudi za oblaganje živih celic, tako evkariontskih kot prokariontskih. Cilj takšnega oblaganja je bodisi sprememba naboja in struk-



Slika 3: Oblaganje celic z metodo plastenja.

Figure 3: Layer by layer nanoencapsulation of cells.

ture celične površine bodisi priprava osnovnega sloja za pritrjanje encimov, rastnih dejavnikov, proteiteles itd. Evkariontske celice imajo zaradi nanoobloge izboljšane nekatere lastnosti, kot je mehanska odpornost med shranjevanjem in rokovanjem z njimi. Take celice imajo velik potencial v zdravljenju in regenerativni medicini, kjer bi jih lahko uporabili kot napreden DS, ki bi v telesu proizvajal in ciljano dostavljal zelene faktorje oziroma snovi za določen terapevtski pristop. Poleg tega je možno s spremembo naboja celice tvoriti večcelične agregate, ki predstavljajo možnost priprave psevdotkiv.

V zadnjem času veliko pozornosti namenjamo vplivu mikroorganizmov na človeško zdravje. Zanimivo je dejstvo, da je število celic mikroorganizmov mikroflore enako, če ne celo večje, od števila celic, lastnih človeškemu telesu. Pri razvoju naravne imunosti mikroorganizmi pogosto sodelujejo tako, da se pritrjajo na površino epitelija. Metoda polielektrolitnega oblaganja bakterijskih celic je zato izredno uporabna pri njihovi imobilizaciji na različne površine. Poleg tega je spreminjanje bakterijske površine možno uporabiti pri metodah usmerjene bakterifekcije v celičnih kulturah, to je vnosa DNK. Najnovejše raziskave nakazujejo, da je možno uporabljati določen sev bakterije *Listeria monocitogenes* pri zdravljenju metastaz karcinomov velikosti do nekaj milimetrov, ki jih trenutne diagnostične metode ne zaznajo. S spreminjanjem bakterijske celične površine lahko na eleganten način bakterijsko celico usmerimo na specifično mesto in jo na ta način uporabimo kot DS za ciljano dostavo (27).

Pri tem pa ne smemo spregledati nekaterih omejitev. Z oblaganjem namreč ne smemo vplivati na celično viabilnost, celici moramo zagotoviti tudi nemoteno oskrbo s hranili in kisikom ter funkcionalnost (sposobnost adhezije, proliferacije, celične diferenciacije), kar je močno odvisno od vrste uporabljenega PEL za oblaganje ter od števila nanosenih slojev. Poleg tega na samo učinkovitost oblaganja in preživelost celic vplivajo tudi pogoji, v katerih določen PEL uporabimo (na primer ionska jakost, vrsta ionov, temperatura) ter intrinzični faktorji

celic, kot so na primer velikost celice, debelina in tip celične stene (pri bakterijah) oziroma glikokaliksa (pri evkariontskih celicah) kot tudi vrsta oziroma sev celic, ki se med seboj popolnoma razlikujejo v zgradbi membrane in izvenmembranskih slojev. Dodatne zaplete pri oblaganju celic povročajo še izvencelični organeli, kot so na primer bički in migetalke, ki povzročajo agregacijo celic. Slika 3 prikazuje shemo oblaganja z metodo plastenja, kjer z izmeničnim nanašanjem polikationa ter polianiona tvorimo polielektrolitno ovojnico.

## 7 SKLEP

Iz predstavljenih primerov je razvidno, da je raziskovalno področje PEL-kompleksiranja v velikem razmahu. PEL-kompleksi imajo v oblikovanju zdravil velik potencial tako za razvoj novih DS kot za izboljšanje funkcionalnosti že obstoječih. Omogočajo vgradnjo biofarmaceutikov in nizkomolekularnih ZU, oblikovanje sistemov za prirejeno sproščanje ZU, izboljšajo stabilnost vgrajenih spojin ter omogočajo njihovo ciljano dostavo. Posebej pomembni so pri razvoju novih nanodostavnih sistemov za ZU, kamor se tudi usmerja velik del raziskav na tem področju. V prihodnjih letih lahko pričakujemo prenos bazičnih raziskav v industrijsko prakso, kar se bo odražalo v novih zdravilih, ki bodo temeljila na PEL-kompleksih.

## 8 LITERATURA

1. Tang Y, Heaysman CL, Willis S et al. Physical hydrogels with self-assembled nanostructures as drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8 (9): 1141-1159.

2. Umerska A, Tajber L. Polyelectrolyte complexes as nanoparticulate drug delivery systems. *European Pharmaceutical Review* 2015; 20 (3): 5.
3. Pistone S, Qoragllu D, Smistad G et al. Formulation and preparation of stable cross-linked alginate-zinc nanoparticles in the presence of a monovalent salt. *Soft Matter* 2015; 11 (28): 2765-2774.
4. Azevedo MA, Bourbon AI, Vicente AA et al. Alginate/chitosan nanoparticles for encapsulation and controlled release of vitamin B. *Int J Biol Macromol* 2014; 71: 141-146.
5. Alvarez-Lorenzo C, Blanco-Fernandez B, Puga AM et al. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65 (9): 1148-1171.
6. Grabnar PA, Kristl J. The manufacturing techniques of drug-loaded polymeric nanoparticles from preformed polymers. *J Microencapsulation* 2011; 28 (4): 323-335.
7. Costalat M, Alcouffe P, David L et al. Controlling the complexation of polysaccharides into multi-functional colloidal assemblies for nanomedicine. *J Colloid Interface Sci* 2014; 430:147-156.
8. Sediq AS, Nejadnik MR, El Bialy I et al. Protein-polyelectrolyte interactions: Monitoring particle formation and growth by nanoparticle tracking analysis and flow imaging microscopy. *Eur J Pharm Biopharm* 2015; 93: 339-345.
9. Kogej K. Polyelectrolytes and Surfactants in Aqueous Solutions: From Dilute to Concentrated Systems. In: Igljč A. *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*. Academic Press: Elsevier; 2012: 199-237.
10. De S, Robinson D. Polymer relationships during preparation of chitosan-alginate and poly-L-lysine-alginate nanospheres. *J Control Release* 2003; 89 (1): 101-112.
11. McClements DJ. Isothermal Titration Calorimetry Study of Pectin-Ionic Surfactant Interactions. *J Agric Food Chem* 2000; 48 (11): 5604-5611.
12. Lapitsky Y. Ionically crosslinked polyelectrolyte nanocarriers: Recent advances and open problems. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2014; 19(2): 122-30.
13. Matanović MR, Kristl J, Grabnar PA. Thermoresponsive polymers: Insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. *Int J Pharm* 2014; 472 (1-2): 262-275.
14. Soliman M, Allen S, Davies MC et al. Responsive polyelectrolyte complexes for triggered release of nucleic acid therapeutics. *Chem Commun (Camb)* 2010; 46 (30): 5421-5433.
15. Li P, Dai YN, Zhang JP et al. Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine. *Int J Biomed Sci* 2008; 4 (3): 221-228.
16. Li J, Huang P, Chang L et al. Tumor targeting and pH-responsive polyelectrolyte complex nanoparticles based on hyaluronic acid-paclitaxel conjugates and chitosan for oral delivery of paclitaxel. *Macromol Res* 2013; 21 (12): 1331-1337.
17. Sarmento B, Ribeiro AJ, Veiga F et al. Insulin-loaded nanoparticles are prepared by alginate ionotropic pre-gelation followed by chitosan polyelectrolyte complexation. *J Nanosci Nanotechnol* 2007; 7 (8): 2833-2841.
18. Delair T. Colloidal polyelectrolyte complexes of chitosan and dextran sulfate towards versatile nanocarriers of bioactive molecules. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 78 (1): 10-18.
19. Thompson C, Ibie C. The oral delivery of proteins using interpolymer polyelectrolyte complexes. *Ther Deliv* 2011; 2 (12): 1611-1631.
20. Giannotti MI, Esteban O, Oliva M et al. pH-Responsive Polysaccharide-Based Polyelectrolyte Complexes As Nanocarriers for Lysosomal Delivery of Therapeutic Proteins. *Biomacromolecules* 2011; 12 (7): 2524-2533.
21. Wu Q-X, Zhang Q-L, Lin D-Q et al. Characterization of novel lactoferrin loaded capsules prepared with polyelectrolyte complexes. *Int J Pharm* 2013; 455 (1-2): 124-131.
22. Yeh M-K, Chen J-L, Chiang C-H et al. The preparation of sustained release erythropoietin microparticle. *J Microencapsul* 2007; 24 (1): 82-93.
23. Pavli M, Baumgartner S, Kos P et al. Doxazosin-carrageenan interactions: a novel approach for studying drug-polymer interactions and relation to controlled drug release. *Int J Pharm* 2011; 421 (1): 110-119.
24. Haps S, Slot DE, Berchier CE et al. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2008; 6 (4): 290-303.
25. Mirtič J, Kogej K, Baumgartner S et al. Development of Cetylpyridinium-Alginate Nanoparticles Intended for Treatment of Periodontal Disease: A Binding and Formulation Study (v procesu objave).
26. Dolenc A, Kristl J. Razvoj polielektrolitne nanoobloge na mikrodelih učinkovine. *Farm vestn* 2008; 59 (5): 273-277.
27. Quispe-Tintayaa W, Chandraa D, Jahangir A et al. Nontoxic radioactive Listeria is a highly effective therapy against metastatic pancreatic cancer. *PNAS* 2013; 110 (21): 8668-8673.





# Z zdravimi venami do lahkotnih nog!



[www.bolezni-ven.si](http://www.bolezni-ven.si)

**DETRALEX je zdravilo,**  
ki s protivnetnim delovanjem  
učinkovito zmanjša občutek  
bolečih, težkih in oteklih nog.<sup>1,2</sup>



## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### Detralex filmsko obložene tablete

**Sestava\*:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije, ki ustreza 450 mg diosmina (90 %) in 50 mg flavonoidov, izraženih kot hesperidin (10 %). Pomožne snovi: želatina, magnezijev stearat, mikrokrystalna celuloza, natrijev karboksimitilškrob, smukec, glicerol, makrogol 6000, hipromeloza, rdeči železov oksid, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid, rumeni železov oksid. **Terapevtske indikacije\*:** zdravljenje simptomov kronične bolezni ven, limfedema in akutnega hemoroidalnega sindroma pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe\*:** *Kronična bolezen ven:* jemljemo po eno tableto dvakrat na dan. Zdravljenje naj traja več mesecev ali celo let. *Limfedem:* Jemljemo po eno do dve tableti trikrat na dan. Potrebno je dolgotrajno zdravljenje, učinek pa nastopi po nekaj mesecih rednega jemanja zdravila. *Akutni hemoroidalni sindrom:* prve štiri dni jemljemo po dve tableti trikrat na dan, naslednje tri dni pa po dve tableti dvakrat na dan. **Kontraindikacije\*:** preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov. **Opozorila in previdnostni ukrepi\*:** Pri bolnikih z akutnim hemoroidalnim sindromom jemanje tega zdravila ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Če simptomi ne izginejo hitro, opravimo proktološki pregled in ponovno določimo zdravljenje. Pri bolnikih z motnjami venskega obtoka je zdravljenje najbolj koristno ob sočasnem pravilno uravnoteženem načinu življenja. Potrebna je posebna pozornost, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, ki se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdline, hujše bolečine, kožne razjede, ali pri pojavu neznačilnih znakov, kot je na primer nenadno otekanje ene ali obeh nog. Zdravilo ni učinkovito pri oteklinah v spodnjem delu nog, ki so nastale zaradi bolezni srca, ledvic ali jeter. **Interakcije\*:** O medsebojnem delovanju z drugimi zdravili ni poročil. **Nosečnost, dojenje in plodnost\*:** *Nosečnost:* Potrebna je pozornost, če se zdravilo predpisuje nosečnicam. *Dojenje:* Odločitev o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali o nadaljevanju/prenehanju terapije z zdravilom Detralex, mora biti narejena ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Detralex za mater. Potrebna je pozornost, če se zdravilo predpisuje doječim ženskam. *Plodnost:* Študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganah. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji\*:** Detralex ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki\*:** Pogosti: diareja, dispepsija, navzea, bruhanje. Občasni: kolitis. Redki: omotica, glavobol, občutek slabosti, izpuščaj, pruritus, urtikarija. Neznana pogostnost: izolirani edem obraza, ustnic ali vek; izjemoma Quincejev edem. **Prekomerno odmerjanje\*:** Do sedaj niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Zaradi širokega terapevtskega okna tega zdravila, je nevarnost za intoksikacijo praktično ničelna. **Farmakodinamične lastnosti\*:** Detralex je venotonik in vaskuloprotektiv. Detralex zboljša hemodinamično delovanje: zviša tonus ven in poveča odtok krvi iz perifernih tkiv ter tako zmanjša oteklino. V mikrocirkulaciji Detralex poveča odpornost kapilar in tako zmanjša možnost hujših poškodb kapilar in nevarnost krvavitev. Pri akutnem hemoroidalnem sindromu pospeši zdravljenje lokalnega vnetja, skrajša trajanje in jakost bolečine, skrajša čas krvavenja iz hemoroidov in zmanjša pogostnost zapletov. **Pakiranje\*:** Škatla s 30, 60, 120 tabletami v pretisnih omotih. **Način predpisovanja in izdaje zdravila:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **Datum zadnje revizije besedila:** 9.4.2015. **\*Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet:** Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel.: 01/563 48 11. [www.servier.si](http://www.servier.si)

# doreta<sup>®</sup> SR

tramadol in paracetamol

tablete s podaljšanim sproščanjem, 75 mg/650 mg

NOVO

Usklajeno  
nad bolečino



## Doreta<sup>®</sup> SR – inovativna farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem

**Sestava** Ena tableta s podaljšanim delovanjem vsebuje 75 mg tramadoljevega klorida, kar ustreza 65,88 mg tramadola, in 650 mg paracetamola.

**Indikacije** Simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

**Odmerjanje in način uporabe** Odrasli in mladostniki (12 let in starejši) Zdravilo Doreta SR naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola. Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Običajno predpišemo najmanjši analgetično učinkovit odmerek. Kot začetni odmerek se priporočata ena do dve tableti zdravila Doreta SR (kar ustreza 75 mg oz. 150 mg tramadoljevega klorida in 650 mg oz. 1300 mg paracetamola). Bolnik lahko po potrebi vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot 4 tablete na dan (kar ustreza 300 mg tramadoljevega klorida in 2600 mg paracetamola). Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 12 ur.

**Otroci** Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovitost in varna uporaba zdravila Doreta SR ni bila dokazana, zato zdravljenja z zdravilom Doreta SR pri tej skupini ne priporočamo.

**Starejši bolniki** Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so mlajši od 75 let in nimajo zmanjšane delovanja ledvic ali jeter, navadno ni potrebna. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se izločanje tramadola lahko podaljša.

**Bolniki z ledvično okvaro** Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe.

**Bolniki z jetrno okvaro** Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe.

**Zaradi prisotnosti paracetamola** se zdravilo Doreta SR ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

**Način uporabe** Peroralno jemanje. Tablete je treba pogoltniti cele in z zadostno količino tekočine. Ne smete jih zdrobiti ali žvečiti.

**Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. Akutna zastrupitev z alkoholom, uspavala, centralno delujoči analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili. Zdravilo Doreta SR se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (MAO) ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma. Huda jetrna okvara. Nezadostno zdravljena epilepsija.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Največji odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj ne preseže 4 tablet zdravila Doreta SR na dan. Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presegajo priporočenega odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadoljev klorid. Pri hudi ledvični okvari (kreatininski očistek < 10 ml/min) jemanje zdravila Doreta SR ni priporočljivo. Bolniki s hudo jetrno okvaro zdravila Doreta SR ne smejo jemati. Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Doreta SR zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih. Zdravilo Doreta SR moramo uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagljeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, okvarami dihalnega centra ali delovanja dihal ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom. Sočasno

jemanje opioidnih agonistov in antagonistov (nalbupina, buprenorfina, pentazocina) ni priporočljivo. Klinično potrebo po zdravljenju z analgetiki je treba

redno ocenjevati. Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov lahko pride do razvoja tolerance in fizične in/ali psihične odvisnosti. Bolniki, odvisni od opioidov,

in bolniki, ki so v preteklosti zlorabljali droge ali bili odvisni od drog, se lahko zdravijo samo kratek čas in pod zdravniškim nadzorom. Redko so poročali

o primerih odvisnosti in zlorabe zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Sočasno jemanje z neselektivnimi zaviralci

MAO, selektivnimi zaviralci MAO-A in selektivnimi zaviralci MAO-B je kontraindicirano. Odsvetujemo sočasno uporabo z alkoholom, karbamazepinom

in drugimi encimskimi induktorji ter z opioidnimi agonisti in antagonisti. Tramadol lahko povzroči konvulzije in poveča možnost, da selektivni zaviralci

ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), trciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga

zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidokanabinol), povzročijo konvulzije. Sočasno jemanje tramadola in

serotoninergičnih zdravil, kot so SSRI, SNRI, zaviralci MAO, triciklični antidepresivi ali mirtazapin, lahko povzroči serotoninško toksičnost. Drugi opioidni

derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati lahko povzročijo povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je pri

prevelikem odmerjanju lahko usodna. Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami),

barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, neuroleptiki, centralni delujoči antihiperenzivi,

talidomid in baktičeni lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost, sta lahko vrožna ali upravljanje strojev nevarna.

Pri sočasnem jemanju zdravila Doreta SR in kumarinskih derivatov (npr. varfarina) je potrebna previdnost zaradi poročil o povečanih vrednostih INR

s hudimi krvavitvami in ehimozami pri nekaterih bolnikih. V omejenem številu študij se je pri preoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika

ondansetrona pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Doreta vsebuje fiksno kombinacijo

zdravilnih učinkovin, ki vključuje tramadol, zato je nosečnice in matere, ki dojijo, ne smejo jemati. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Doreta pomembno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki ju lahko dodatno okrepi pitje

alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omotičen, ne sme voziti ali upravljati strojev. **Preveliko odmerjanje**

Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oz. z obema zdravilnima učinkovinama.

**Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preizkušnjah, opravljenih s kombinacijo paracetamola in tramadola, so bili

navzea, omotica in zaspanost. Pogosto se lahko pojavijo glavoboli, tresenje, zmedenost, spremembe razpoloženja (anksioznost, nervoznost, evforija), motnje spanja, prebavne motnje (bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca), paterenje in srbečica. Ostali

neželeni učinki so občasn, redki ali zelo redki. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,

Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 60 tablet s podaljšanim delovanjem po 75 mg tramadoljevega klorida in

650 mg paracetamola. **Datum zadnje revizije besedila** 14. 10. 2015.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na [www.krka.si](http://www.krka.si).

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, [www.krka.si](http://www.krka.si)



Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.