

Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet

Challenges and technological opportunities to achieve zero order drug release from matrix tablets

Uroš Klančar, Saša Baumgartner

Povzetek: Kadar se dobro permeabilna učinkovina, ki ni podvržena predsistemskemu metabolizmu, iz tablete sprošča s kinetiko 0. reda, je po določenem času dosežena konstantna koncentracija učinkovine v plazmi. S tem se izboljša učinkovitost terapije in zmanjša pojav neželenih učinkov. Eden glavnih ciljev in hkrati izzivov pri načrtovanju ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem je zato doseči časovno neodvisno hitrost sproščanja učinkovine. V članku je opisan mehanizem sproščanja iz ogrodnih tablet in teoretični vidiki, ki so osnova za pristop k načrtovanju ogrodnih tablet z želeno kinetiko sproščanja učinkovine. Omenjeni so nekateri polimeri in njihove kombinacije, ki se uporabljajo pri izdelavi hidrofilnih ogrodij in različni tehnološki pristopi kot so: dodatek elektrolitov, geometrijski pristopi, izdelava mikronosilnih sistemov, s katerimi lahko pripravimo farmacevtsko obliko, ki sprošča učinkovino s kinetiko 0. reda.

Ključne besede: ogrodne tablete, kinetika 0. reda, hidrofilni polimeri, sproščanje učinkovine

Abstract: Constant concentration of drug in plasma is achieved after a certain time, when a good permeable drug substance which is not prone to the pre-systemic metabolism is released from the tablet according to zero order kinetics. Constant concentration of various drugs in plasma can improve efficacy of therapy and reduce side effects. One of the main goals and challenges is to design the sustained release matrix tablets enabling release of drugs according to zero order kinetics. This review article focuses on drug release mechanism from mainly hydrophilic matrix tablets and provides theoretical considerations for their design. Brief overview of polymers, their combinations and technological approaches utilised to achieve zero order release like addition of electrolytes, geometric approach, designing of micro delivery systems are also presented.

Keywords: matrix tablets, zero order kinetics, hydrophilic polymers, drug release

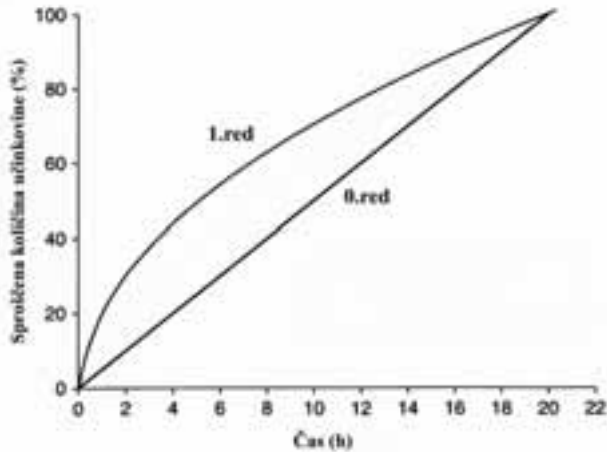
1 Uvod

K zmanjšanju pojava neželenih učinkov zdravil lahko pristopamo na različne načine. Farmacevtski kemiki načrtujejo in sintetizirajo učinkovino s čim bolj specifičnim delovanjem, farmacevti v lekarnah bolniku svetujejo pravičen način uporabe zdravila. Število neželenih učinkov lahko zmanjšamo tudi tehnologi, z oblikovanjem farmacevtskih oblik, ki zagotavljajo ustrezno kinetiko sproščanja učinkovine. Neustrezna kinetika sproščanja učinkovine iz zdravila lahko povzroči neustrezno koncentracijo učinkovine v plazmi, kar posledično lahko vodi do pojava neželenih učinkov zdravila. To je zlasti pomembno pri učinkovinah, kjer nihanja koncentracije v plazmi niso želena (učinkovine z nizkim terapevtskim indeksom, pri terapiji z antibiotiki, močnimi analgetiki, antihipertenzivi, idr.). Konstantno koncentracijo učinkovine v plazmi najlažje dosežemo z infundiranjem raztopine učinkovine, vendar je tovrstna dostava učinkovin v praksi zapletena in s strani bolnika neželena. Bolj pogosto zato oblikujemo tablete in druge trdne peroralne farmacevtske oblike, ki zagotavljajo podaljšano

sproščanje učinkovine, po možnosti sproščanje s kinetiko 0. reda, kar pomeni časovno neodvisno hitrost sproščanja. Sproščanje po kinetiki 0. reda zagotovi bolj konstantno koncentracijo učinkovine v plazmi kot v primeru sproščanja po 1. redu, saj je manjša hitrost sproščanja na začetku. Včasih je za zagotavljanje konstantne koncentracije v plazmi potrebno omogočiti večje sproščanje učinkovine iz ogrodne tablete v drugem (kasnejšem) delu sproščanja. Absorpcija učinkovine iz spodnjih delov GIT, kamor tableta sčasoma prispe, je namreč lahko otežena, tako zaradi konsistence črevesne vsebine, kot zaradi absorpcijskih lastnosti spodnjega dela GIT (1).

Najbolj pogosta vrsta tablet, ki omogočajo podaljšano sproščanje učinkovine so ogrodne, saj je njihova izdelava mogoča z uporabo konvencionalne proizvodne opreme, kar je za farmacevtsko industrijo zelo ugodno (2). Seveda so na voljo tudi druge tehnologije, ki omogočajo podaljšan čas sproščanja zdravilne učinkovine, kot na primer oblaganje ali izdelava osmotsko nadzorovanih sistemov. Vendar je pri teh, zlasti s stališča varnosti za bolnika, veliko omejitev, na primer

t.i. »dose dumping« zaradi poškodb obloge in obstrukcija črevesja zaradi nerazpadle osmotske oblike. V ogrodja lahko vgradimo učinkovine v visokih ali nizkih odmerkih ter učinkovine z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Učinkovine se iz ogrodja lahko sproščajo s kinetiko 0. reda, bolj pogosto s kinetiko 1. reda, ponavadi pa sproščanje opišemo deloma z eno in deloma z drugo kinetiko. Teoretični krivulji 0. in 1. reda hitrosti sproščanja učinkovine iz ogrodne tablete sta prikazani na sliki 1.



Slika 1: Teoretični krivulji hitrosti sproščanja učinkovine s kinetiko 0. in 1. reda (3)

Figure 1: Amount of released drug (%) versus time (h) for 0. and 1.order kinetics (3)

Kadar sproščanje učinkovine iz ogrodja poteka po kinetiki 0. reda, je v plazmi koncentracija dobro permeabilne učinkovine, ki ni podvržena predsistemskemu metabolizmu, po nekem začetnem času konstantna. Kadar pa sproščanje učinkovine poteka s kinetiko 1. reda, je na začetku sproščanje iz ogrodja hitrejše in posledično je tudi koncentracija učinkovine v plazmi visoka. S časom koncentracija v plazmi zaradi upočasnitve hitrosti sproščanja pade, lahko tudi pod mejo terapevtske učinkovitosti. Hitrost sproščanja učinkovine je v tem primeru časovno odvisna.

2 Pomen poznavanja mehanizma sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet za njihovo načrtovanje

2.1. Teoretične osnove

Sproščanje učinkovin iz ogrodij omogočata dva osnovna mehanizma - raztapljanje in difuzija.

Teoretično osnovo za opisovanje procesa difuzije učinkovine iz ogrodja predstavlja prvi Fickov zakon in analitske rešitve te enačbe. Prvi Fickov zakon in teorija difuzije temeljita na hipotezi, da je fluks, J (gostota masnega toka, hitrost difuzije) v sorazmerju s koncentracijskim gradientom skozi difuzijsko beriero. Sorazmernostni faktor je difuzijski konstanta, D . Q_t je količina sproščene učinkovine v času t (enačba 1).

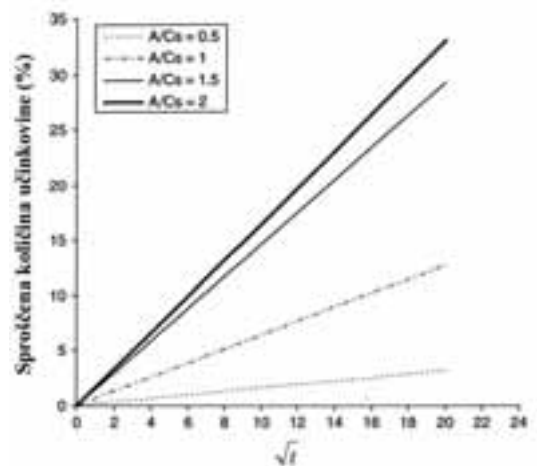
$$J = \frac{dQ_t}{dt} = -D \frac{dC}{dx} \quad (\text{enačba 1})$$

Enačbo za Fickov zakon lahko rešimo ob upoštevanju nekaterih začetnih oz. robnih pogojev in različnih predpostavkah. S tem pridemo do različnih analitičnih rešitev enačbe, ki ne opisujejo povsem zadovoljivo niti idealnih, kaj šele realnih sistemov. Razlike so zlasti pri opisovanju sproščanja v začetnih časovnih točkah. Zelo znana je na primer Higuchi-jeva enačba (enačba 2).

$$Q_t = \sqrt{C_s(2A - C_s)Dt} \quad (\text{enačba 2})$$

Q_t je količina sproščene učinkovine v času t , A je količina učinkovine na volumen ogrodja, D je difuzijski koeficient učinkovine, C_s je topnost učinkovine v hidratiranem ogrodju.

Higuchi-jeva enačba upošteva, da je raztapljanje učinkovine hitrejše od njene difuzije, sproščanje učinkovine iz hipotetičnega rigidnega ogrodja je linearno s \sqrt{t} . Takšno sproščanje v večini literarnih virov imenujejo kot Fickovo oz. difuzijsko nadzorovano oz. sproščanje 1. reda (2, 3). Iz enačbe 2 lahko teoretično napovemo, koliko učinkovine Q_t se bo sprostil v določenem času, izraženem kot \sqrt{t} , in sicer glede na razmerje med topnostjo učinkovine in njenim deležem v ogrodju (slika 2). Če je učinkovine v ogrodju več kot je njena topnost v hidratiranem ogrodju, $A > C_s$, je sproščanje hitrejše. Če je učinkovine v ogrodju manj ali enako kot je njena topnost v hidratiranem ogrodju, $A \leq C_s$, je sproščanje počasnejše. Higuchi-jeva enačba, kljub svojim številnim poenostavitvam opisa realnih sistemov in zato posledičnim omejitvam, predstavlja teoretično osnovo pri načrtovanju različnih sistemov s prirejenim sproščanjem, kjer je v mehanizmu sproščanja vpletena difuzija (3).



Slika 2: Sproščena količina učinkovine Q_t v določenem času, izraženem kot \sqrt{t} , za različna razmerja polnjenja učinkovine v ogrodju (A) in topnost učinkovine v hidratiranem ogrodju (C_s) (3).

Figure 2: The released amount of Q_t versus square root of time presented as plots for different A/C_s ratios, where A is amount of drug in matrix, C_s is solubility of drug in hydrated matrix (3).

Kadar je topnost učinkovine majhna oz. kadar je v ogrodju malo zdravilne učinkovine in je ta v obliki velikih delcev, potem sproščanje, poleg difuzije, nadzoruje tudi njeno raztapljanje. Slednje lahko prikažemo z enačbo, ki sta jo razvila Chandrasekaran in Paul in je modifikacija Higuchi-jeve enačbe, ki poenostavljeno opisuje hitrost sproščanja take učinkovine iz inertnega, neerodirajočega in nenabrekajočega ogrodja v psevdoravnotežnem stanju. To je stanje, ki predpostavlja, da sta debelina difuzijske plasti in koncentracijski gradient konstantna. Kadar raztapljanje učinkovine pogojuje hitrost sproščanja, potem je sproščanje v linearni odvisnosti od časa, oz. poteka po kinetiki 0. reda (enačba 3):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \frac{C_s}{C_0} \sqrt{\frac{DK}{l^2}} \left(\frac{1}{2K} + t \right) \quad (\text{enačba 3})$$

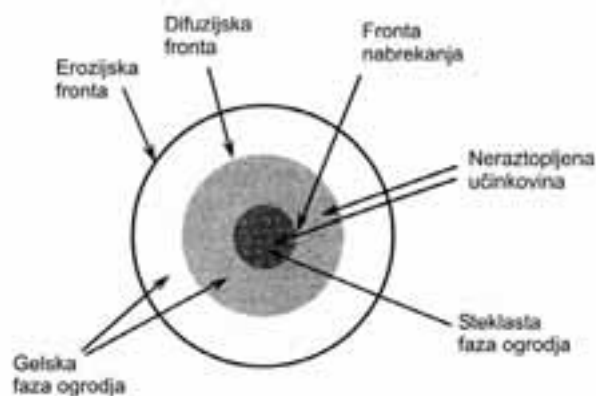
M_t je količina učinkovine sproščene v času t in v neskončnosti (M_∞), C_0 je količina učinkovine v ogrodju, C_s je njena topnost v hidratiranem ogrodju, D , difuzijska konstanta učinkovine v ogrodju, K , konstanta raztapljanja, odvisna od celokupne površine delcev učinkovine, ki se raztaplja in volumna ogrodja, l je debelina ogrodja, ki je v obliki ravne ploščice (3).

Na osnovi povedanega lahko zaključimo, da bi kinetiko sproščanja 0. reda lahko dosegli, če bi slabo topno učinkovino vgradili v inertno ogrodje, oziroma bi v takšno ogrodje vgradili malo učinkovine z relativno velikimi delci. Sproščanje v tem primeru nadzoruje hitrost raztapljanja učinkovine. Ker pa inertna ogrodja v farmaciji le redko uporabimo za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem, si poglejmo mehanizme sproščanja učinkovin iz nabrekajočih hidrofilnih ogrodij.

2.2 Mehanizmi sproščanja iz hidrofilnih ogrodij

Osnova hidrofilnih ogrodnih tablet so hidrofilni polimeri, ki ob stiku z vodnim medijem nabrekajo in tvorijo gelsko plast na površini tablete. Najbolj pogosto uporabljen polimer je HPMC (hidroksiopropilmetilceluloza), veliko se uporabljajo tudi polietilenoksidi z visoko molekularno maso (Polyox), hidroksiopropilceluloza (HPC), hidroksi-etilceluloza (HEC), ksantan gumi, natrijev alginat, poliakrilna kislina (Carbopol) in drugi polimeri.

Pri teoretičnem opisu mehanizmov sproščanja iz inertnih ogrodij smo predstavili dva osnovna in skrajna primera: difuzijo in raztapljanje, ki sta se nanašala le na učinkovino. Pri hidrofilnih ogrodjih, ki niso inertna, pa ima veliko vlogo pri nadzoru sproščanja učinkovin tudi nastala gelska plast, tako da sproščanje sočasno nadzira več različnih mehanizmov: difuzija in raztapljanje učinkovine, nabrekanje in erozija tabletnega ogrodja. Dobro topna učinkovina se znotraj hidratiranega ogrodja raztopi in difundira skozi gelsko plast nabreklega hidrogela. Sproščanje učinkovine je v tem primeru bolj difuzijsko nadzorovano, poteka bolj s kinetiko 1. reda. Sočasno poteka tudi erozija oz. raztapljanje polimera, kar je pomembno predvsem za sproščanje slabo topnih učinkovin. Sproščanje učinkovine v tem primeru je erozijsko nadzorovano oz. nadzorovano s topnostjo polimera in učinkovine, poteka bolj s kinetiko 0. reda. Oba mehanizma (difuzija učinkovine in erozija ogrodja) se običajno med seboj prepletata in se odvijata sočasno, zato se med raztapljanjem ogrodja in sproščanjem učinkovine oblikujejo tri fronte (slika 3).



Slika 3: Shematski prikaz nabrekavanja hidrofinskega ogrodja, kjer je erozijska fronta meja med medijem in površino, ki se raztaplja; difuzijska fronta meja med raztopljeno in neraztopljeno učinkovino v gelski fazi ter fronta nabrekavanja med gelsko fazo in fazo nehidratiranega ogrodja, kjer je polimer v steklastem stanju (3).

Figure 3: Schematic presentation of a swollen hydrophilic polymer matrix tablet. Erosion front separates media and dissolving surface; diffusion front separates dissolved and undissolved drug; swelling front separates gel phase and glassy phase of polymer matrix (3).

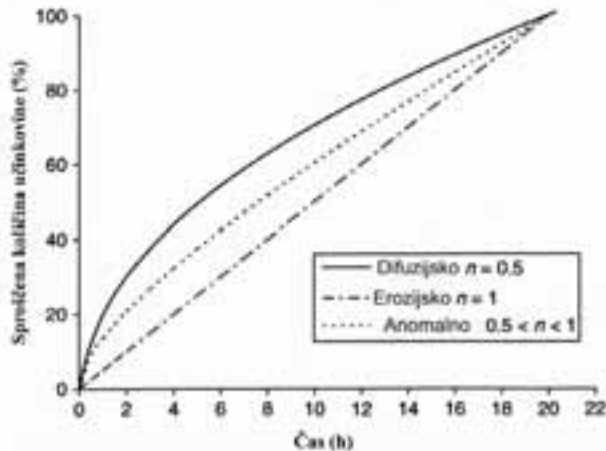
Vse tri fronte se med procesom nabrekavanja in sproščanja premikajo v odvisnosti od časa. Na začetku, ko polimerno ogrodje začne nabrekati, se erozijska fronta pomakne ven, fronta nabrekavanja pa relativno gledano v notranjost ogrodja. Istočasno se difuzijska fronta pomika proti notranjosti ogrodja, zaradi raztapljanja učinkovine v gelski fazi in difuzije raztopljene učinkovine iz ogrodja. Na začetku je sproščanje učinkovine torej difuzijsko nadzorovano, učinkovina se v gelski plasti raztaplja in potuje ven iz ogrodja, pride do hitrega sproščanja oz. »burst release« učinka. V nadaljevanju, ko se verige polimera v erozijski plasti hidratirajo in raztapljajo se napredovanje erozijske fronte upočasnijo. Zaradi raztapljanja polimernih verig v erozijski plasti ogrodja se raztopi manj učinkovine, posledično se zmanjša tudi difuzija učinkovine. Sčasoma pride do sinhroniziranja gibanja erozijske fronte z difuzijsko, sproščanje postane tako nadzorovano bolj z raztapljanjem polimernega ogrodja (erozijo ogrodja) in bolj podobno sproščanju 0. reda (3).

Natančni matematični opisi teh sočasno potekajočih procesov so izredno kompleksni in v praksi težko uporabni. Zato so raziskovalci razvili semi-empirične modele, ki velikokrat ne temeljijo na pravih fizikalno-kemijskih procesih mehanizma sproščanja, kljub temu pa tehnologom pomagajo pri razvoju tablet z ustrezno kinetiko sproščanja učinkovine. Najbolj pogosto uporabljen model, ki skuša opisati dualni mehanizem sproščanja je Ritger-Peppasov model eksponentne enačbe (enačba 4).

$$Q_t = kt^n \quad (\text{enačba 4})$$

n je difuzijski eksponent, k je kinetična konstanta, Q_t je količina sproščene učinkovine v času t . Če difuzija učinkovine prevlada nad erozijo polimera, se eksponent n približuje vrednosti 0,5. Če mehanizem sproščanja pogojuje erozija ogrodja, se eksponent n

približuje vrednosti 1. EkspONENT je med 0,5 in 1 za sisteme, kjer k sproščanju prispevata oba mehanizma (anomalno sproščanje). Na sliki 4 so prikazani profili sproščanja učinkovine za vse tri primere.



Slika 4: Sproščena količina učinkovine Q_t v odvisnosti od časa t , ko je sproščanje difuzijsko nadzorovano, erozijsko nadzorovano ali anomalno (kombinacija obeh mehanizmov) (3).

Figure 4: Released amount of drug Q_t versus time t presented as plots of diffusion controlled, erosion controlled and anomalous (controlled by both mechanisms) controlled drug release (3).

Difuzijski eksponent n , je odvisen tudi od geometrije sistema. Pomembna je eksperimentalna določitev difuzijskega eksponenta, ki nam lahko ob dobrem poznavanju proučevanih sistemov orientacijsko nakazuje, za kakšen mehanizem sproščanja gre. S spreminjanjem lastnosti polimera, učinkovine in drugih pomožnih snovi lahko vplivamo na to kateri mehanizem sproščanja bo prevladoval, s tem pa vplivamo tudi na kinetiko sproščanja (3, 4).

Pri polimerih, ki v mediju počasi nabrekajo in se počasi raztapljajo, tvorijo visoko viskozne sisteme in imajo dolg hidratacijski čas, je erozijska fronta počasna. Sproščanje iz takih tablet je počasno in nadzorovano z difuzijo raztopljenе učinkovine, poteka po kinetiki 1. reda (enačba 4, slika 4). Podobno se zgodi, če v tableto vgradimo dobro topno učinkovino v majhnem odmerku. Pomembno je poudariti, da je v takšnih primerih vedno prisotno hipno sproščanje, saj se učinkovina hitro sprosti s površine ogrodja, še preden se tvori gelska plast, ki bi sproščanje upočasnila.

Pri ogrodjih izdelanih iz zelo hidrofilnih polimerov, ki se hitro hidratirajo in imajo nizko viskoznost, se erozijska fronta pomika hitro (polimer erodira) in to pogojuje sproščanje učinkovine. Gre za erozijsko nadzorovano sproščanje, ki ga opišemo s kinetiko 0. reda (enačba 4, slika 4). Podobno se zgodi v primeru velikih odmerkov dobro topne učinkovine v ogrodju, ali v primeru slabše topnih učinkovin, kjer potovanje difuzijske fronte ni tako hitro kot gibanje fronte nabrekanja. Sinhronizacija gibanja difuzijske in erozijske fronte omogoči 0. red sproščanja (3, 4).

Povzamemo lahko, da je mehanizem sproščanja in posledično kinetika sproščanja učinkovine iz ogrodja odvisna od številnih dejavnikov, ki med seboj niso neodvisni. Zato je zelo težko posplošeno trditi, kaj bi se zgodilo s sproščanjem, če spremenimo enega izmed dejavnikov, ki vplivajo na mehanizem in posledično na hitrost sproščanja učinkovine.

3 Kako do kinetike 0. reda?

Doseganje 0. reda sproščanja je eden glavnih izzivov pri načrtovanju hidrofilnih ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem. Navadno je uspeh že, če se tej kinetiki samo približamo. Pri tem lahko uporabljamo različne geometrijske pristope, različne polimere in njihove kombinacije ter kombinacije polimerov z drugimi pomožnimi snovmi. Velikokrat se izdelava ogrodnih tablet kombinira tudi z drugimi tehnologijami, na primer z oblaganjem ogrodnih tablet ali z izdelavo večplastnih tablet. Nekateri drugi sistemi npr. osmotsko nadzorovani sistemi, prav tako omogočajo sproščanje 0. reda.

3.1 Polimeri v hidrofilnih ogrodjih

Kadar v hidrofilno polimerno ogrodje vgrajujemo dobro topne učinkovine, je doseganje kinetike 0. reda sproščanja za tehnologa precej težavna naloga. Upoštevamo lahko nekaj navodil, ki so posledica dobrega teoretičnega poznavanja sistemov. 0. redu se lahko približamo s povečevanjem hitrosti erozije polimera, kar dosežemo z zmanjšanjem količine polimera, ali z uporabo polimerov z nizkimi molekulskimi masami. Vendar s tem, ko povečamo erodibilnost polimera, lahko pride do zmanjšanja konsistence gelske plasti, ki zato postane bolj občutljiva na spremembe v GI traktu (mehanske, ionske obremenitve). To lahko vodi do zmanjšanja robustnosti izdelka in možno hipno sproščanje v *in vivo* okolju. Poiskati moramo torej kompromis med robustnostjo farmacevtske oblike in želeno linearno kinetiko sproščanja.

Z izbiro pravega polimera ali prave kombinacije različnih polimerov lahko po drugi strani dosežemo sinhronizacijo gibanja erozijske fronte in difuzijske fronte ter se tako približamo 0. redu sproščanja. V vseh primerih pa je pri načrtovanju tablet potrebno upoštevati, da na gelsko plast ogrodne tablete vpliva tudi hidrodinamika okolja, v katerem se tableta nahaja, zato ni nujno, da bo v *in vivo* pogojih sproščanje takšno, kot smo ga predvideli na osnovi *in vitro* testiranj.

Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) je najbolj uporabljen polimer za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet. Je delno O-metilirana in O-(2-hidroksipropilirana) celuloza različnih vrst, ki se med seboj razlikujejo v stopnji substitucije in razmerju med obema substituentama. Ob uporabi same HPMC, ne glede na vrsto, se težko povsem izognemo hipnemu sproščanju, zato pogosto uporabljajo različne kombinacije HPMC z drugimi polimeri.

Po navedbi nekaterih raziskovalcev kombinacije HPMC in natrijeve karboksimetilceluloze (NaCMC) v pravem razmerju vodijo do sinergizma, kar pomeni, da se zniža začetno hipno sproščanje in omogoči izboljšanje linearosti profila (5). Za doseganje bolj časovno neodvisnega linearnega sproščanja dobro topnih učinkovin je primerna tudi kombinacija PVP in HPMC z visoko viskoznostjo. Bolj linearno sproščanje kofeina so tako dosegli v kombinacijah z 10% in 20% HPMC ter 5-15 % PVP. Ko se vodotopna učinkovina raztaplja, se v ogrodju večata koncentraciji PVP in HPMC. HPMC difundira iz ogrodja

hitreje, zato se koncentracija PVP še naprej viša. Pri določeni kritični koncentraciji pride do razrahljanja nabrekliga HPMC gela in pospešitve sproščanja. Sproščanje se približa ničtemu redu (6).

Polietilenoksidi (PEO, Polyox[®]) so neionski homopolimeri etilen oksida s splošno formulo $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$. Ogrodja s PEO se zelo hitro hidratirajo, hitro nabrekajo in hitro erodirajo. Sproščanje različnih učinkovin poteka torej bolj z erozijo, zato PEO zagotavljajo bolj linearno kinetiko sproščanja učinkovin v primerjavi z drugimi polimeri (7).

Ksantan je polisaharidni anionski hidrofilni polimer pridobljen s fermentacijo iz bakterije *Xanthomonas campestris*. Ogrodja s ksantanom so znana, da omogočajo sproščanje blizu ničtega reda. Sproščanje zelo dobro topnih učinkovin vseeno poteka bolj z difuzijo. Kot ogrodje je bil ksantan vrednoten za več modelnih učinkovin (teofilin, cefaleksin, prednizolon, indometacin, diklofenak, pentoksifilin) (8,9,10).

Ksantan lahko v pravem razmerju z galaktomanani in glukomanani deluje sinergistično, kar omogoča počasnejše sproščanje učinkovin po kinetiki 0. reda. Znan je na primer TIMERx[®] CR sistem, ki združuje galaktomanan semensko sluz rožičevca in ksantan v razmerju 1:1 v 50 % deležu, drugo polovico pa predstavlja dekstroza. Ta sistem v vodi nabreka in tvori močen gel in lahko omogoča bolj linearen profil sproščanja za različne učinkovine (11,12).

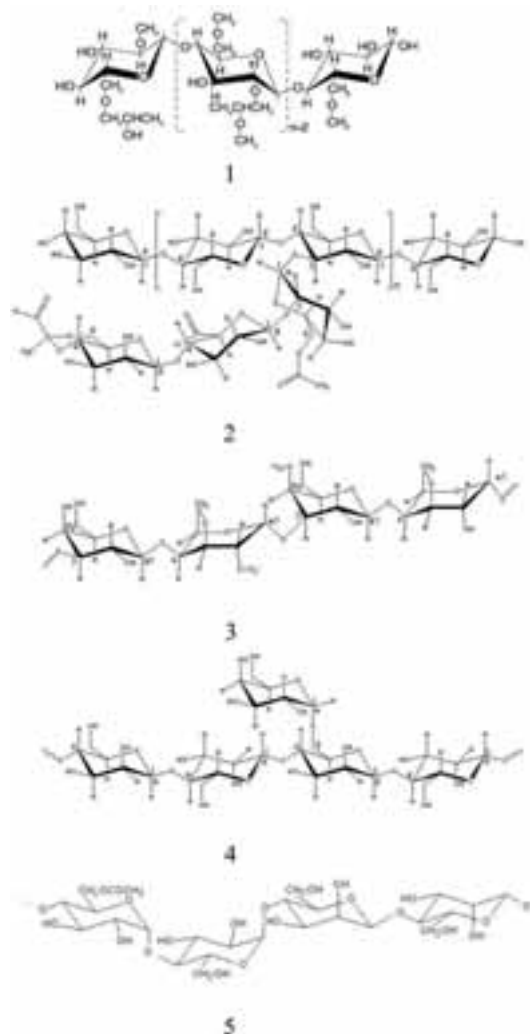
Tudi kombinacija ksantana in **konjak-a** (naravni glukomanan) ima sinergistični učinek. Ugotovili so, da konjak s ksantanom tvori najčvrstejši gel v razmerju konjak/ksantan 1:2,5. Ogrodja iz kombinacije ksantan-konjak tvorijo močnejši, na zunanje dejavnike manj občutljiv gel in so zato bolj učinkovita kot tista, ki so samo iz ksantana (13, 14).

Karaya gumi je še eden naravni polisaharid, ki omogoča sproščanje učinkovine podobno 0. redu. Kot mehanizem prevladuje erozija ogrodja, sproščanje pa je v primerjavi z ogrodji iz **guar** gumijev ali ksantana močno odvisno od lastnosti učinkovine in fizikalnih dejavnikov (mešanje medija, mehanske obremenitve). Pokazali so, da karaya gumi omogoča celo bolj linearno sproščanje od ksantana. Tako kot pri vseh naravnih polimerih, je za način sproščanja pomembna tudi variabilnost samega izhodnega materiala (vpliv pogojev rasti, način ekstrakcije) (15).

Kombinacija kationskega polimera **hitosana** in anionskega polimera **karbopola** (karbomeri) omogoča upočasnjeno sproščanje učinkovine, ki je bolj linearno v primerjavi s sproščanjem iz HPMC ogrodij, ki sicer veljajo kot standard za tablete s podaljšanim sproščanjem. Pri karbopolu je v kislem sproščanje nadzorovano bolj z erozijo, saj polimer v kislem slabo nabreka. V nevtralnem (pH 6,8), ko postane nabrekanje bolj izraženo in se debelina gelske plasti lahko poveča, pa postane sproščanje nadzorovano z difuzijo. Dodatek hitosana h karbopolu je zmanjšal pH odvisnost sproščanja, saj gre za anionski polimer, ki se v odvisnosti od pH obnaša ravno nasprotno karbopolu. Kationske in anionske polimere pogosto kombiniramo ravno iz razloga, da se izognemo oz. zmanjšamo pH odvisnost sproščanja (16).

Karagenani so skupina naravnih polisaharidov anionskega tipa, pridobljenih iz različnih vrst rdeče morske trave, družine *Rhodophyceae*. Tabletna ogrodja iz karagenana se uporabljajo predvsem za vgrajevanje topnih bazičnih učinkovin, ki s karagenani tvorijo ionske komplekse in tako se sproščanje dodatno upočasni. Sproščanje je

nadzorovano z erozijo ogrodja, bazična učinkovina se sprosti zaradi sprememb pH medija in ionske moči. Pokazali so, da je ob večji ionski moči medija sproščanje bolj časovno odvisno. Zaradi od pH in ionske moči odvisnega sproščanja, je pri ogrodjih s karagenani potrebna previdnost tako pri ugotavljanju mehanizma sproščanja, kot pri ugotavljanju *in vitro/in vivo* korelacije (17). Na sliki 5 so prikazane strukturne formule omenjenih polimerov.



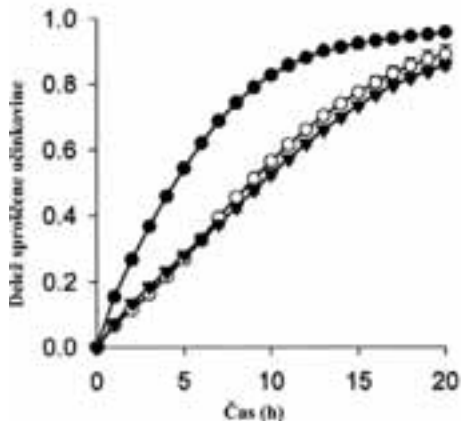
Slika 5: Strukturne formule nekaterih polimerov za hidrofilna ogrodja: 1. HPMC, 2. Ksantan, 3. Karagenan, 4. Galaktomanan semenske sluzi rožičevca, 5. Konjak

Figure 5: Structural formulas of various polymers: 1. HPMC, 2. Xanthan, 3. Carrageenan, 4. Locust Beam Gum, 5. Conjac gum

3.2 Polimeri v kombinaciji z drugimi pomožnimi snovmi

Eden od možnih pristopov za doseganje 0. reda kinetike sproščanja dobro topnih učinkovin je dodatek visokih koncentracij elektrolitov v

hidrofilno ogrodje polimera, npr vsaj 20 % Na₂CO₃ k HPMC ali PEO (polietilenoksid). Ko takšno ogrodje pride v stik z medijem, se *in situ* - v nabrekli gelu, inducirajo ionske interakcije med dodanimi ioni soli, učinkovino in polimerom. Dodani ioni tekmujejo za vodo za hidratacijo, posledično je nabrekanje polimera in raztapljanje učinkovine počasnejše. Polimer se ob stiku z vodo delno izsoli. Nastane heterogena utrjena struktura gela, kar prepreči nadaljnje nabrekanje. Sproščanje učinkovine sledi 0. redu in je hkrati pH neodvisno, gelska plast je po trditvah nekaterih raziskovalcev robustna (18,19,20). Na sliki 6 je prikazana primerjava profilov sproščanja učinkovine iz ogrodja, ki vsebuje samo PEO in ogrodja z dodanimi elektroliti.



Slika 6: Profili sproščanja 100 mg modelne učinkovine (metoprolol tartrat) v mediju pH 2,6 iz PEO ogrodja: kontrolni vzorec z ogrodjem iz 600 mg polimera (●); 300 mg polimera v kombinaciji s 300 mg natrijevega karbonata (○); 300 mg polimera v kombinaciji s 150 mg natrijevega karbonata in 150 mg pentanatrijevega tripolifosfata (▼) (20).

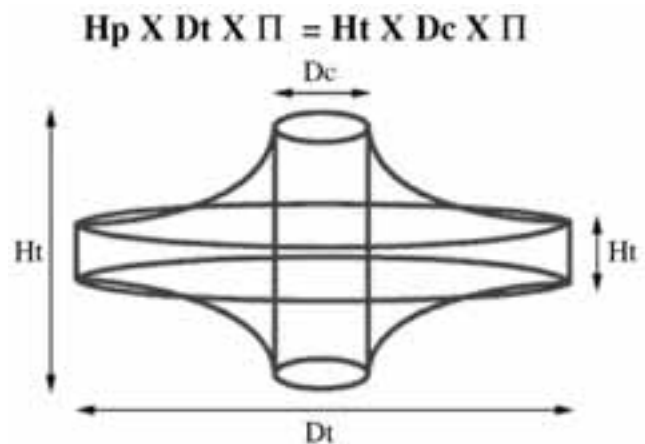
Figure 6: Release profiles for metoprolol tartrate (100 mg) in buffer medium pH 2.6 from PEO matrices without electrolytes, i.e., control composed of 600 mg polymer (●); and 300 mg of polymer in combination with 300 mg of electrolytes namely sodium carbonate (○) and 300 mg of polymer in combination with 150 mg of sodium carbonate and pentasodium tripolyphosphate (▼) (20).

Časovno neodvisno linerano kinetiko sproščanja učinkovin lahko dosežemo tudi z lokalnim nadziranjem pH znotraj polimernih ogrodij. Takšen primer je sproščanje šibko bazične učinkovine z uporabo citronske kisline, ki je obložena z gastroresistentno oblogo. Te obložene delce skupaj s šibko bazično učinkovino in HPMC-jem stisnejo v ogrodno tableto. Ko takšna tableta pride v želodec, je sproščanje najprej oteženo, saj gastroresistentna obloga na delcih citronske kisline zmanjša površino, s katere se v kislem dobro topna učinkovina lahko raztaplja. Na ta način preprečijo hitro sproščanje v kislem. Ko tableta pride v tanko črevo, se obloga na delcih citronske kisline hitro raztopi, dobro topna citronska kislina pa v ogrodju ustvari kislo mikro okolje. Lokalno kislo okolje omogoča še nadaljnje raztapljanje šibko bazične učinkovine. Oba efekta, zadrževanje sproščanja v želodcu in pospešitev sproščanja učinkovine v tankem črevesju, pripomoreta k 0. redu profila sproščanja (21).

3.3 Geometrijski pristopi

Pristopov, ki modificirajo površino in geometrijo ogrodja, da bi dosegli 0. red sproščanja, je veliko. Sproščanje iz sistemov z večjim razmerjem površina/volumen je hitrejše, kot če je razmerje manjše, zato imajo lahko različno velike tablete iste formulacije različno hitrost sproščanja. Manjše tablete torej sproščajo učinkovino hitreje kot večje. Že samo sprememba velikosti ogrodja lahko vodi v doseganje zelenega profila, ponavadi manjše tablete omogočajo bolj časovno neodvisno sproščanje (2,3).

Obstaja več patentiranih tehnologij, ki omogočajo sproščanje 0. reda. PROCISE™ tehnologija zagotavlja konstantno površino sistema med sproščanjem učinkovine. Sistem je sestavljen iz jedra, ki se počasi raztaplja (slika 7). Jedro je, razen perifernih delov (robov) in sredine, obdano z zelo slabo topnim inertnim materialom (hidrofobni polimer). Raztapljanje jedra z učinkovino lahko tako poteka samo z robov in dela na sredini. Na začetku raztapljanja je površina, ki je v stiku z medijem $Dt \times Hp \times \Pi$. Med raztapljanjem se premer jedra (D) z učinkovino zmanjšuje, višina (H) pa se zaradi same oblike jedra, ki je zunaj ožje, v notranjosti pa širše, povečuje. Posledično je površina ($D \times H \times \Pi$), ki je v stiku z medijem za raztapljanje, konstantna (slika 7) (22).



Slika 7: Shematski prikaz jedra v »Procise« sistemu (22).

Figure 7: Schematic presentation of »Procise« system (22).

Drug sistem, ki uporablja geometrijski koncept, je »RingCap®«. Med raztapljanjem se površina RingCap® tablete lahko zmanjša, ostane konstantna ali se celo poveča, da dosežemo ustrezen profil sproščanja. Okrog ogrodja tablete, ki je v obliki kapsule, so nameščeni različni netopni polimerni obročki (različno število, debelina, pozicija). S tem vplivajo na površino tablete, ki se raztaplja in tako na hitrost sproščanja učinkovine (23).

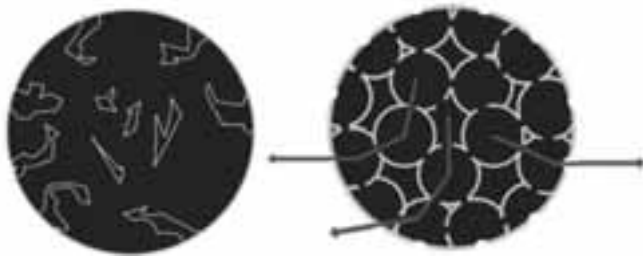
Poznamo še druge sisteme, ki temeljijo na spremembi površine, zato da dosežemo ustrezno kinetiko sproščanja. Geomatrix® in Smatrix® sistema sta si podobna. Gre za večplastne ogrodne tablete z učinkovino v jedru sistema, zgornja in spodnja plast pa sta iz manj topnih polimerov. Zunanje plasti preprečijo nabrekanje in/ali raztapljanje ogrodja na začetku ter tako upočasnijo oz. prilagodijo sproščanje učinkovine. Učinkovina se na začetku raztapljanja sprošča samo z robov tablete. Ko s časom zunanje plasti tablete s polimerom

brez učinkovine erodirajo, se površina jedra, iz katerega se učinkovina sprošča, povečuje in sproščanje se lahko pospeši. Zmanjšanje hipnega sproščanja na začetku in pospešitev sproščanja proti koncu vodita k bolj linearnemu sproščanju. V različnih plasteh je lahko tudi različna koncentracija učinkovine, kar omogoči dodatno uravnavanje kinetike sproščanja (23).

Egalet® je še en novejši sistem, kjer sproščanje lahko nadzorujemo z geometrijo ogrodja. To je možno zato, ker se ogrodje samo raztaplja (erodira) in ne nabreka, sproščanje pa poteka s konstantno velike površine. Konstantno površino zagotavlja netopni plašč iz etilceluloze in cetostearil alkohola, v notranjosti pa je ogrodje iz vodotopnih polietilenglikolov (PEG). Za preprečitev nabrekanja dodajajo PEG monostearat. Ogrodje s PEG vsebuje učinkovino, v stiku z medijem polimer erodira in učinkovina se vseskozi sprošča samo iz robov. V netopni plašč iz etilceluloze lahko vložijo tudi več različnih ogrodij (različni posebej izdelani vsadki), ki so različno dolgi, lahko vsebujejo različne učinkovine in različne koncentracije učinkovin. Končen sistem lahko obložijo tudi z gastroresistentno oblogo. Vse te variacije dajejo veliko možnosti za doseganje želenega profila sproščanja (24).

3.4 Mikronosilni sistemi

Za doseganje 0. reda sproščanja so razvite tudi zelo inovativne tehnologije, kot je na primer tehnologija izdelave in polnjenja mikronosilcev **Cavilink™**. Ta mikronosilni sistem tvori sintezni polimer v obliki rigidnih poroznih kroglic in se razlikuje od konvencionalnih



Slika 8: Levo - običajni makroporozni polimer z neenakomerno velikimi porami, vse pore niso prehodne, ker jih lahko obdajajo trdni predeli polimera. Posledica je sproščanje s kinetiko 1. reda. Poroznost je okrog 50 %. **Desno - Cavilink™** HIPE polimer z enakomerno velikimi in povsem povezanimi porami, vse pore so dostopne, učinkovina se lahko sprosti iz vseh votlinic, sproščanje je podobno 0. redu. Poroznost je tudi do 90 % kar omogoča veliko polnjenje z učinkovino (25).

Figure 8: Left - Conventional macroporous polymer, pores within central portion of matrix may not be accessible since they are surrounded by regions of solid polymer. The consequence is the 1st order release kinetics. Total porosity is typically 50%. **Right - Cavilink™** High Internal Phase Emulsion Polymer contains large cavities of micrometer dimensions that are interconnected. All internal regions are accessible due to the presence of these interconnections. Total porosity can exceed 90%, allowing very high loading of active ingredients. The drug release follows near zero order kinetics (25).

makroporoznih sistemov (slika 8). Gre za skupino sferičnih t.i. HIPE »high internal phase emulsion« polimerov, ki imajo pore mikrometerskih velikosti povezane z manjšimi porami. Pripravijo jih z nadzorovano »in situ« polimerizacijo, kemijsko se med seboj razlikujejo glede na to, kateri monomer uporabijo. Mikronosilni sistemi **Cavilink™** so komercialno dostopni in omogočajo vgraditev različnih učinkovin. V prazne sfere so vgradili učinkovine v obliki raztopin, nato so topilo odstranili, v porah pa je ostala učinkovina. Tako pripravljene mikrosfere se polnili v kapsule. Učinkovina mora med sproščanjem preiti skozi vse prečne povezave, preden zapusti ogrodje (slika 8-desno). Sproščanje je podobno kinetiki 0. reda (25).

4 Zaključek

Večino izdelkov s podaljšanim sproščanjem še vedno predstavljajo ogrodne tablete na osnovi hidrofilnih polimerov, kjer na kinetiko sproščanja poleg samega polimera vplivajo tudi drugi dejavniki. S temi sistemi le redko hkrati dosežemo sproščanje s kinetiko 0. reda in od fizioloških pogojev neodvisno sproščanje (robustno sproščanje). Zato je dostikrat potreben kompromis med želeno kinetiko in robustnostjo sproščanja. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj novejših sistemov in tehnologij, ki bodo omogočale popoln nadzor sproščanja različnih učinkovin neodvisno od zunanjih dejavnikov.

5 Literatura

1. Dokumetizidis A, Macheras P. IIVC of controlled release formulations: Physiological-dynamical reasons for their failure. *J Con Rel* 2008; 129: 76-78.
2. Liu P, Ju T, Qiu Y. Diffusion-Controlled Drug Delivery Systems. In: X. Li, B. R. Jasti. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill 2006: 107-137.
3. Wang Z and Shmeis RA. Dissolution Controlled Drug Delivery Systems. In: X. Li, B. R. Jasti. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill 2006: 139-172.
4. Lowman AM, Peppas NA. Hydrogels. In: E. Mathiowitz (Ed.). *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Wiley New York, 2000: 397-4.
5. Dow Chemical Company. Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. DOW July 2002.
6. Hardy JJ, Windberg-Baarup A, Neri C, Byway PV, Booth SW, Fitzpatrick S. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *Int J Pharm* 2007; 337: 246-253.
7. Dow Chemical Company. POLYOX Water-Soluble Resins NF in Pharmaceutical Applications. DOW August 2002.
8. Talukdar MM, Michoel A, Rombaut P, Kinget R. 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.
9. Yeole PG, Galgatte UC, Babla IB, Nakhat PD. Design and evaluation of Xanthan gum-based sustained release Matrix tablets of Diclofenac sodium. *Ind J Pharm Sci* 2006; 68: 185-189.
10. 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; In press.
11. Vendruscolo CW, Andrezza IF, Ganter JLMS, Ferrero C, Bresolin TMB. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int J Pharm* 2005; 296: 1-11.
12. <http://www.penwest.com/timerx.html>
13. Alvarez-Mancenido F, Landin M, Lacik I, Mart'inez-Pacheco R. Konjac glucomannan and konjac glucomannan/xanthan gum mixtures as excipients for controlled drug delivery systems. Diffusion of small drugs. *Int J Pharm* 2008; 349: 11-18.
14. <http://www.cybercolloids.net/index.php>

15. Munday DL, Cox PJ. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. *Int J Pharm* 2000; 203: 179–192.
16. Park SH, Chun MK, Choi HK. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *Int J Pharm* 2008; 347: 39–44.
17. Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Stavik E, Pena-Romero A, Caramella C. Factorial Analysis of the Influence of Dissolution Medium on Drug Release From Carrageenan-Diltiazem Complexes. *AAPS PharmSciTech* 2000; 1(2): article 15.
18. Hite M, Federici C, Turner S, Fassihi R. Novel Design of a Self-Correcting Monolithic Controlled-Release Delivery System for Tramadol. *Drug Del Tech* 2003; 3: 48-55.
19. Pillay V, Fassih R. Electrolyte-Induced Compositional Heterogeneity: A Novel Approach for Rate-Controlled Oral Drug Delivery. *J Pharm Sci* 1999; 88 (11): 1141.
20. Pillay V, Fassih R. A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system. *J Contr Rel* 2000; 67: 67-78.
21. Gonza'lez IM, Robles LV. Influence of enteric citric acid on the release profile of 4- aminopyridine from HPMC matrix tablets. *Int J Pharm* 2003; 251: 183-193.
22. <http://www.mistralpharma.com/eng/technologies/procise.php>
23. Mehuy E. Development Of a Matrix-in-cylinder System for Sustained Zero-order Drug Release. Doktorska dizertacija. Ghent University, 2004.
24. http://www.touchbriefings.com/pdf/1859/eaglet_tech2.pdf
25. Landgraf W, Li NH, Benson JR. New Polymer Enables Near Zero-Order Release of Drugs. *Drug Del Tech* 2005; 5 (2): 48-55.

3. Simpozij Homeopatske sekcije

Sobota, 21. november 2009
Fakulteta za farmacijo v Ljubljani

HOMEOPATIJA IN ALERGIJE

Dr. Dominique Cado Leclercq

francoski centra za izobraževanje in razvoj homeopatije CEDH (www.cedh.fr)

Dopoldan **Homeopatija in alergije**
Alergije in miazmi

Popoldan **Homeopatska zdravila in alergijski rhinitis**
Homeopatska zdravila in alergijski konjunktivitis
Homeopatska zdravila in alergične kožne težave

Dodatne informacije in prijava: www.sfd.si