

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).

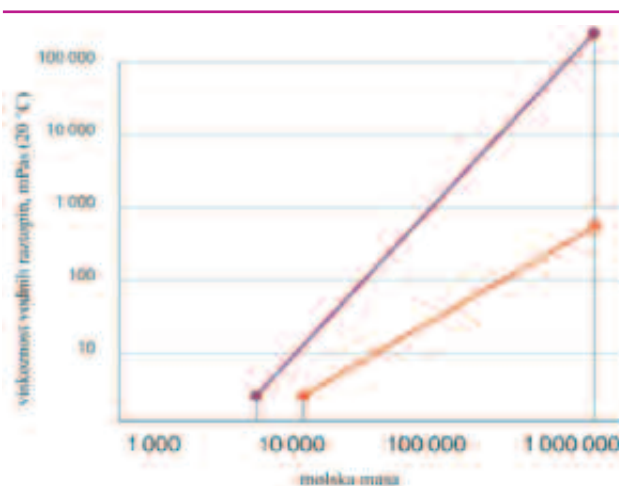
Prav zaradi tega so s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi in zagotavljanje njihove ustrezne kakovosti predmet številnih raziskav. Alvarez-Lorenzo in sodelavci so primerjali fizikalno-kemijske lastnosti več vzorcev viskoviskozne hidroksipropilceluloze (HPC). Ugotovili so, da se vzorci med 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).



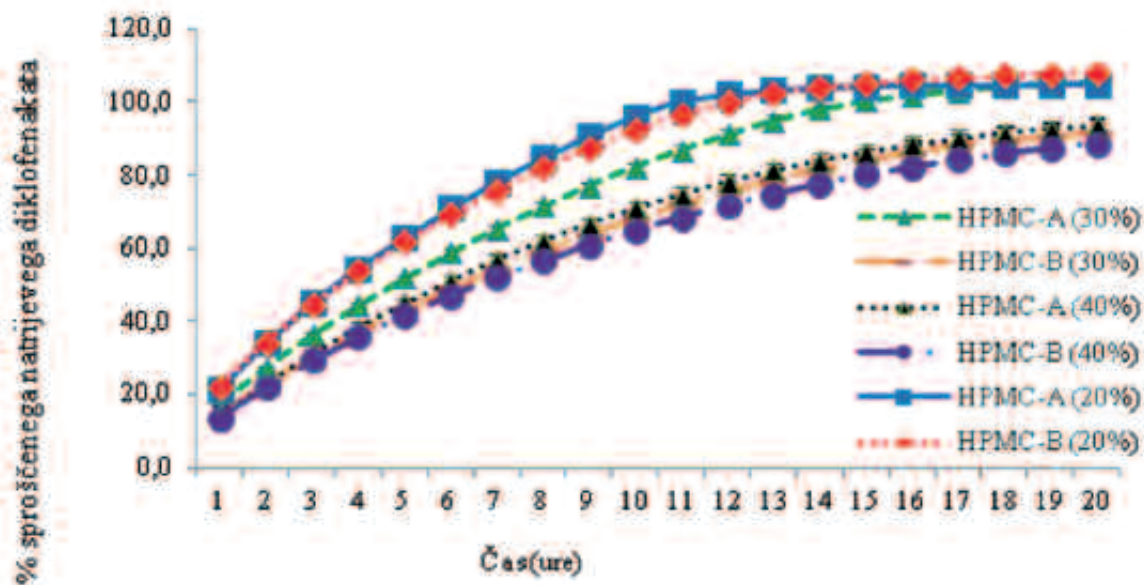
vodne raztopine hipromeloze, močnejša gelska plast se tvori ob hidraciji na površini hidrofilne ogrodne tablete. Evropska farmakopeja natančno predpisuje postopek priprave vodnih raztopin hipromeloze kakor tudi metode določevanja različnih tipov viskoznosti (dinamične, kinematične in rotacijske viskoznosti), 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 čvrstjše 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 ± 60 mPas (HPMC-A) in 4464 ± 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.

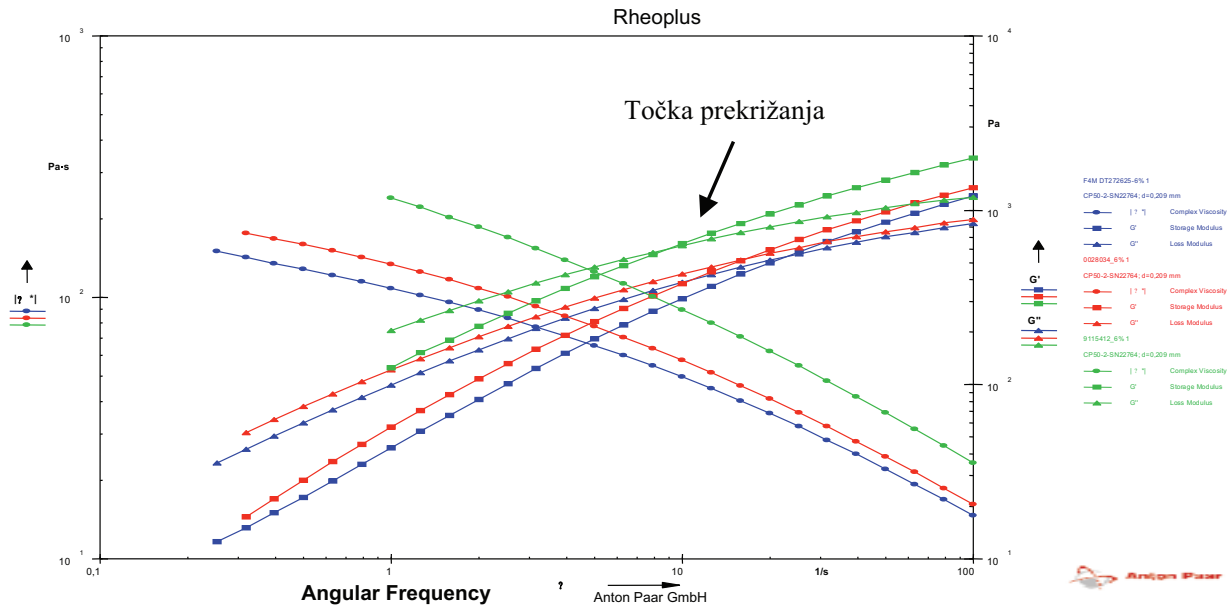
seboj tudi statistično značilno razlikujeta ($f_2 = 44$), pri izračunu smo upoštevali 10 časovnih točk. Proces erozije tablet iz hipromeloze višje viskoznosti je počasnejši, nastala gelska plast je bolj viskozna in posledično je sproščanje natrijevega diklofenakata počasnejše.

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-

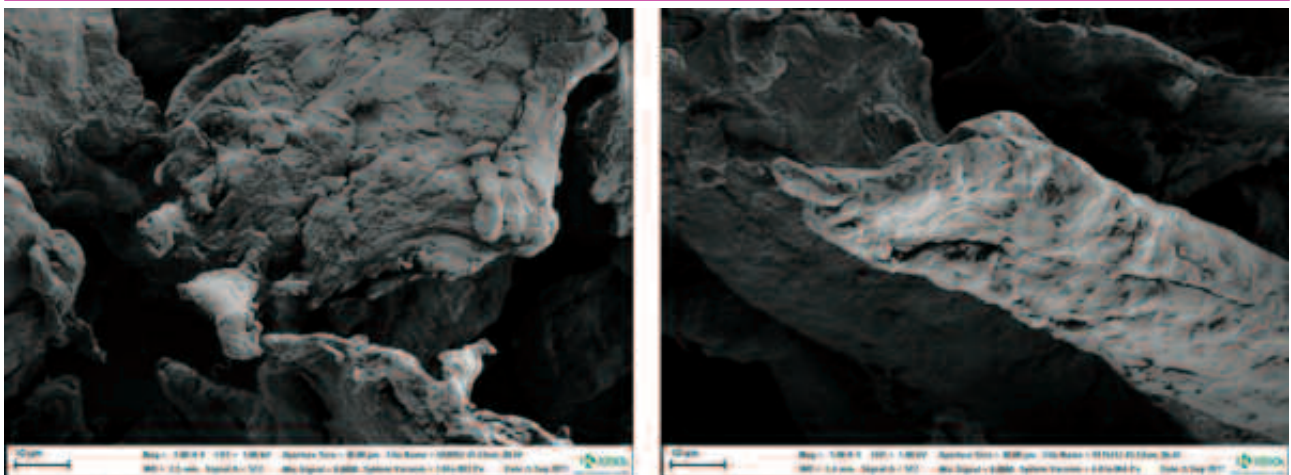


Slika 3: Viskoelastične lastnosti 6-odstotnih (m/m) vodnih raztopin hipromeloz treh različnih substitucijskih stopenj pri $\gamma = 0,3 \%$, sinusni spremembi frekvence $\nu = 0.628-28 \text{ Hz}$, $T = 20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

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 μm 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 μm to 45 μm from two suppliers obtained by scanning electron microscopy, magnitude $\times 1000$.

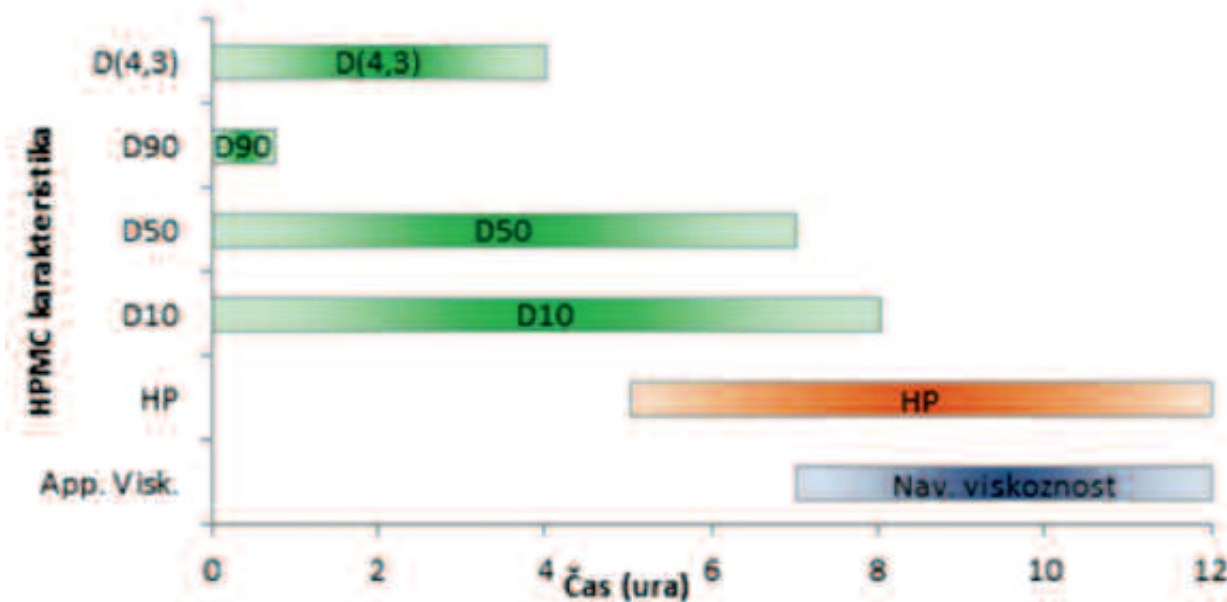
kost delcev hipromeloz znanega izvora, na podlagi tega pa ob poznavanju stopnje substitucije lahko napovedujemo tudi hitrost sproščanja modelne ZU. S tem smo dokazali, da je tudi velikost delcev pomemben FRC parameter hipromeloze, ko jo uporabimo kot tvorilec hidrofilnih ogrodnih tablet (24).

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 μm ; D_{50} 75-114 μm ; D_{90} 188-300 μm ; $D_{(4,3)}$ 94-143 μm . 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 D_{10} (22-33 μm), D_{50} (75-114 μm), D_{90} (188-300 μm), $D_{(4,3)}$ (94-143 μm); 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 D_{10} (22-33 μm), D_{50} (75-114 μm), D_{90} (188-300 μm), $D_{(4,3)}$ (94-143 μm); 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, Bevc 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).