

ŁUKASZ ZIMMER^{A-F}, REGINA KASPEREK^{B-C, E}, EWA POLESZAK^{E-F}

Nowoczesne polimery w technologii tabletek matrycowych

Modern Polymers in Matrix Tablets Technology

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych;
D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Tabletki matrycowe są najbardziej popularną metodą doustnego podawania leku z kontrolowaną szybkością uwalniania. Są otrzymywane przez umieszczenie substancji leczniczej w polimerowej matrycy. Głównym zadaniem systemu matrycowego jest przedłużenie profilu uwalniania leku w celu utrzymania jego stałego stężenia we krwi, zmniejszenie częstotliwości podawania oraz ułatwienie stosowania leku przez pacjenta. Polimerowe tabletki matrycowe wykazują duży potencjał jako doustne kontrolowane systemy dostarczania leku. Często stosowanym półsyntetycznym polimerem używanym jako matryca jest hydroksypropylometyloceluloza (HPMC). Również inne rodzaje polimerów mogą być stosowane do tego celu, m.in.: Kollidon[®] SR, polimery kwasu akrylowego: Eudragit[®] i Carbopol[®]. Polimery pochodzenia naturalnego, np.: karagen, chitozan, alginiany używane w przemyśle spożywczym i kosmetycznym, także stały się przedmiotem badań w farmacji i są stosowane w technologii tabletek matrycowych. Zastosowanie nowoczesnych polimerów umożliwia otrzymanie tabletek matrycowych w drukarkach 3D, co otwiera nowe możliwości rozwoju formułacji postaci leku. W niniejszej publikacji opisano polimery stosowane w technologii tabletek matrycowych oraz przykłady ich zastosowania (**Polim. Med. 2014, 44, 3, 189–196**).

Słowa kluczowe: polimery, tabletki matrycowe, kontrolowane uwalnianie, podawanie leku, substancje pomocnicze.

Abstract

Matrix tablets are the most popular method of oral drug administration, and polymeric materials have been used broadly in matrix formulations to modify and modulate drug release rate. The main goal of the system is to extend drug release profiles to maintain a constant *in vivo* plasma drug concentration and a consistent pharmacological effect. Polymeric matrix tablets offer a great potential as oral controlled drug delivery systems. Cellulose derivatives, like hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) are often used as matrix formers. However, also other types of polymers can be used for this purpose including: Kollidon[®] SR, acrylic acid polymers such as Eudragits[®] and Carbopols[®]. Nevertheless, polymers of natural origin like: carragens, chitosan and alginates widely used in the food and cosmetics industry are now coming to the fore of pharmaceutical research and are used in matrix tablets technology. Modern polymers allow to obtain matrix tablets by 3D printing, which enables to develop new formulation types. In this paper, the polymers used in matrix tablets technology and examples of their applications were described (**Polim. Med. 2014, 44, 3, 189–196**).

Key words: polymeric materials, matrix tablets, controlled release, drug delivery, excipients.

Tabletki matrycowe są najbardziej popularną metodą doustnego podawania leku z kontrolowaną szybkością uwalniania. Są otrzymywane przez umieszczenie substancji leczniczej w polimerowej matrycy [1, 2]. Wyróżnia się matryce pęczniące w przewodzie pokarmowym, ulegające erozji oraz takie, które przechodzą przez przewód pokarmowy w postaci niezmiennych [3]. Głównym zadaniem systemu matrycowego jest

przedłużenie profilu uwalniania leku w celu utrzymania jego stałego stężenia we krwi, zmniejszenie częstotliwości podawania leku oraz stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza [1, 2].

Tabletki matrycowe składają się z substancji leczniczej rozproszonej lub rozpuszczonej w obojętnym polimerze tworzącym matrycę. Otrzymuje się je przez bezpośrednie tabletkowanie, tabletkowanie po uprzedniej

mokrej granulacji lub ekstruzję na gorąco [3–6]. Polimerowe tabletki matrycowe wykazują duży potencjał jako doustne kontrolowane systemy dostarczania leku [7]. Materiały polimerowe, takie jak pochodne celulozy są powszechnie stosowane do modyfikowania uwalniania leku ze stałych postaci dawkowania [8]. Często stosowanym półsyntetycznym polimerem używanym jako matryca jest hydroksypropylometyloceluloza (HPMC), ale także inne rodzaje polimerów mogą być wykorzystywane do tego celu, m.in.: Kollidon® SR, który jest preparatem złożonym i zbudowanym w 80% z poliocetanu winylu, 19% z poliwinylpirolidonu oraz użytych jako stabilizatorów: laurylosiarczan sodu i koloidalnego dwutlenku krzemu [7, 9]. W technologii tabletek o przedłużonym uwalnianiu szeroko są stosowane także polimery kwasu akrylowego. Najbardziej interesujące z tych związków to: Eudragit® RLPO i Eudragit® RSPO, które są akrylowymi żywicami, kopolimerami, syntetyzowanymi z estrów kwasu akrylowego i metakrylowego o małej zawartości czwartorzędowych grup amoniowych [10, 11]. Zastosowanie mają także usieciowane polimery kwasu akrylowego o większej masie cząsteczkowej – Carbo-pole® [12–14]. W technologii tabletek matrycowych są używane także polimery pochodzenia naturalnego, np.: karagen, chitozan, alginiany [13, 15–17].

Mechanizm uwalniania leku z matrycy polimerowych

Najważniejszymi zjawiskami fizykochemicznymi, które biorą udział w kontroli uwalniania leku z formy dawkowania uzyskanej z zastosowaniem polimeru są: dyfuzja wody i leku, pęcznienie polimeru, rozpuszczanie leku i polimeru, degradacja i erozja polimeru oraz efekty osmotyczne, a także powstawanie pęknięć w polimerowych otoczkach [7, 18, 19]. Mechanizm kontrolujący uwalnianie leku z tabletek matrycowych może być dość złożony. Przy określaniu mechanizmu uwalniania substancji leczniczej należy brać pod uwagę rozpuszczalność użytych substancji pomocniczych. Jeżeli rozpuszczalność tych substancji jest dobra, to uwalnianie jest kontrolowane przez mechanizm dyfuzji, a jeżeli jest słaba, to za uwalnianie jest odpowiedzialna erozja matrycy [20].

Na przykład w przypadku tabletek wykonanych z zastosowaniem HPMC należy brać jednocześnie pod uwagę transport leku przez dyfuzję, rozpuszczanie i pęcznienie polimeru. Znaczne pęcznienie polimeru może doprowadzić do dużych zmian w mobilności leku [17–19]. W takich przypadkach współczynnik dyfuzji leku może w znacznym stopniu być uzależniony od czasu i pozycji leku w matrycy. Opis mechanizmu uwalniania leku wymaga wtedy złożonych teorii matematycznych. Model matematyczny opisujący mechanizm uwalniania leku powinien być łatwy do zastosowania, a swoiste parametry systemu łatwo wyznaczalne [21].

Model matematyczny pozwalający opisać uwalnianie leku z matrycy zawierających Kollidon SR zaproponowała Grund J. et al. Do opracowania modelu autorzy wzięli pod uwagę parametry wpływające na uwalnianie leku, takie jak: porowatość matrycy, ilość leku i jego rozpuszczalność. Parametry te skorelowano ze współczynnikiem dyfuzji Ficka. W modelu uwzględniono także takie ważne właściwości polimeru, jak zwilżalność i przepuszczalność dla leku. Zastosowanie modelu matematycznego pozwala na znaczne skrócenie czasu potrzebnego na opracowanie odpowiedniej formu-lacji [22]. Mechanizm uwalniania leku z tabletek matrycowych można ocenić, podstawiając dane uzyskane podczas uwalniania substancji leczniczej do równania Korsmeyera-Peppasa:

$$M_t/M_\infty = Kt^n,$$

gdzie:

M_t/M_∞ – ilość leku uwolniona w czasie t ,

K – stała określająca właściwości systemu polimerowego, n – wykładnik używany do określenia mechanizmu uwalniania.

Jeżeli dla tabletek matrycowych o cylindrycznym kształcie $n = 0,45$, to mechanizm uwalniania jest oparty na dyfuzji Ficka; gdy $0,45 < n < 0,89$ – jest uważany za anormalny (niezgodny z prawem dyfuzji Ficka); w przypadku $n = 0,89$ jest określany jako „Case II transport”, a jeżeli $n > 0,89$ – „Super Case II transport”.

Transport dyfuzyjny zgodnie z prawem Ficka następuje zwykle przez dyfuzję molekularną leku zgodnie z gradientem potencjału chemicznego. Transport anormalny odnosi się do kombinacji dyfuzji i erozji. „Case II transport” jest związany z powstaniem naprężeń i zmianą stanu hydrofilowych polimerów, które pęczniają w wodzie i płynach biologicznych. Mechanizm ten składa się z erozji łańcucha polimerowego i transportu anormalnego [19, 23, 24].

Do badania mechanizmu uwalniania leków przez określenie stężenia i przemieszczania się cząstek wody wewnątrz tabletek matrycowych stosuje się obecnie technikę rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). Technika MRI posłużyli się Kulinowski P. et al. do zbadania mechanizmu zwilżania tabletek matrycowych zawierających HPMC w środowisku 0,1N HCl. Wyniki wykazały morfologiczne szczegóły zwilżonych matryc HPMC, a otrzymane dane były zgodne z modelem teoretycznym. Wykazano, że proponowana metoda pozwala na właściwą ocenę uwalniania leków o różnej rozpuszczalności z polimerowych systemów kontrolowanego uwalniania [25]. Huanbutta K. et al. zastosowali technikę MRI do zbadania penetracji cząstek wody wewnątrz tabletek matrycowych zawierających różne sole chitozanu oraz teofilinę. Tabletki wytworzone z glikolanu chitozanu wykazały się najlepszymi właściwościami zarówno w środowisku kwaśnym, jak i obojętnym w stosunku do asparagianu chitozanu, glutaminianu chitozanu i mlecyanu chitozanu [26].

Stosowane polimery

Hydroksypropylometyloceluloza

HPMC (*hypromellose*) jest półsyntetyczną pochodną celulozy, polimerem hydrofilowym, łatwo pęczniącym i składającym się z liniowych niejonowych eterów celulozy zawierających grupy metylowe i hydroksypropylowe [19]. Uwalnianie leku z matrycy składających się z HPMC zależy od stopnia podstawienia i masy atomowej polimeru. Stopień podstawienia warunkuje rozpuszczalność łańcucha polimerowego w roztworach wodnych oraz wpływa na pęcznienie matrycy tabletki. Matryce w kontakcie z wodnymi roztworami ulegają zwilżeniu, tworząc lepki żel, przez który lek zostaje uwolniony na drodze dyfuzji lub/i erozji matrycy [8, 24, 27, 28]. Pęcznienie polimerowej matrycy i uwalnianie leku zależy również od masy molowej, substancje o większej masie cząsteczkowej wolniej ulegają erozji z matrycy. Ze względu na niejonową budowę matryce zawierające HPMC nie są narażone na zmiany pH środowiska [29, 30].

W celu zmodyfikowania uwalniania leku stosuje się zwykle HPMC w ilości 20–40% masy tabletki [31]. Matryca tabletki składa się zwykle z wielu składników, które mają wpływ na uwalnianie leku [18, 32]. Substancje, takie jak laktoza i mannitol zwiększają zwilżalność matrycy w porównaniu z nierozpuszczalnymi substancjami pomocniczymi, dlatego także dobór odpowiednich substancji pomocniczych ma znaczny wpływ na uwalnianie leku z matrycy tabletki [8]. Do produkcji tabletek matrycowych wykorzystuje się hydroksypropylometylocelulozę o 7–12% zawartości grup hydroksypropylowych i 19–24% grup metoksyloowych. Według Nikhodishiego et al. najlepszymi rodzajami HPMC dla preparatów o przedłużonym uwalnianiu są hydroksypropylometylocelulozy firmy The Dow Chemical Company („Dow”) – Methocel® o symbolach K4M i K100M i średniej lepkości odpowiednio 2903 i 18243 mPa*s [33].

Najważniejszym parametrem, który ma wpływ na uwalnianie leku z matrycy jest temperatura przejścia szklistego polimeru (T_g), która ma zasadniczy wpływ na: kompresowalność polimeru podczas tabletkowania, przepuszczalność matrycy dla medium, jednolitość matrycy oraz odporność na wilgoć i temperaturę [34]. Temperatura przejścia szklistego (T_g) dla HPMC wynosi średnio 57°C i zależy od stopnia podstawienia oraz masy atomowej różnych rodzajów HPMC [33].

Badania Asare-Addo K. et al. potwierdzają brak wpływu siły jonowej medium na szybkość uwalniania słabo rozpuszczalnego hydrochlorotiazidu z matrycy zawierających HPMC K4M, K15M i K100M. W przypadku jednak dobrze rozpuszczalnego chlorowodoru diltiazemu, gdy siła jonowa została zwiększona, szybkość uwalniania leku zmniejszyła się. W doświadczeniu użyto płyny do uwalniania o pH wynoszącym 1,2–7,5

i siły jonowej 0–0,4M, co odpowiadało stanowi na czczo i po posiłku [30].

W porównaniu z innymi pęczniącymi polimerami stosowanymi do przedłużenia uwalniania leku HPMC jest stosowane najczęściej ze względu na: szybkie zwilżanie, dobrą kompresję i właściwości żelujące. Jest ponadto mało toksyczna i szeroko dostępna [19, 31, 35].

Poliocetan winylu i poliwinylpirolidon

Preparatem złożonym w 80% z polioctanu winylu (PVAc), 19% z poliwinylpirolidonu (PVP) oraz użytych jako stabilizatorów: laurylosiarczanu sodu i koloidalnego dwutlenku krzemu jest Kollidon SR. Stosowany jest w celu otrzymania matrycy niepęczniejącej, która nie zmienia swojej geometrii podczas przejścia przez przewód pokarmowy. Jest to nazwa handlowa związku należąca do BASF Nutrition and Health, Niemcy. Substancja ta pozwala na otrzymanie tabletek o kontrolowanym, niezależnym od zmian pH uwalnianiu metodą bezpośredniego tabletkowania [7]. W zależności od stopnia rozpuszczalności substancji leczniczej jest stosowany w następujących ilościach w stosunku do masy tabletki: 15–25% dla związków bardzo słabo rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych, 25–40% dla średnio i słabo rozpuszczalnych i 40–55% dla dobrze i bardzo dobrze rozpuszczalnych [36].

Kollidon SR ma charakter amorficzny oraz stosunkowo niską temperaturę przejścia szklistego (T_g) 28–31°C, co wpływa na jego dobrą ściśliwość podczas tabletkowania, małą elastyczność, łatwość zwilżania, dużą integralność matrycy, ale także wrażliwość na wilgoć. Częstki Kollidonu SR mają regularny kulisty kształt, wykazują dobry przepływ potwierdzony niskim współczynnikiem Hausnera. Podczas tabletkowania polimeru przeważają zachowania plastyczne [34]. Kollidon SR ma unikatowe właściwości utrzymywania geometrycznego kształtu tabletki przez cały proces uwalniania [37]. Poliocetan winylu jest materiałem plastycznym, który tworzy spójną matrycę, a poliwinylpirolidon w płynie żołądkowym lub jelitowym jest wypłukiwany, tworząc kanały, przez które substancja lecznicza ulega dyfuzji [9]. Kollidon SR nie zawiera grup jonowych i jest obojętny dla substancji leczniczych zawartych w matrycy. Na profil uwalniania leku z Kollidonu SR nie ma wpływu zawartość soli lub jonów. Substancja ta nie jest toksyczna oraz nie powoduje podrażnienia skóry i błon śluzowych. Jest minimalnie absorbowany po podaniu doustnym i wydalany wraz z kałem [38, 39].

Polimery kwasu akrylowego

Plastyczne polimery akrylowe, które mogą tworzyć szkieletowe, nierozpuszczalne matryce są szeroko stosowane w technologii tabletek o kontrolowanym uwalnianiu z powodu swojej obojętności oraz możli-

wości dobrego osadzenia leku na matrycy. Czynnikiem warunkującym uwalnianie leku jest w tym przypadku penetracja wody do wnętrza matrycy lub powstawanie kanałów, przez które lek dyfunduje, jeżeli stosuje się dodatkowe rozpuszczalne substancje umożliwiające ich powstanie [40].

Polimery akrylowe są szeroko stosowane, m.in. żeby przedłużyć uwalnianie leku oraz jako substancje do powlekania w celu uzyskania postaci leku o opóźnionym uwalnianiu. Związki te występują pod nazwą handlową Eudragit®. Eudragit to zastrzeżona nazwa znaku towarowego dla Rohm GmbH & Co. KG. Darmstadt, Niemcy. Na rynku pojawiła się po raz pierwszy w 1950 r. [41]. Z punktu widzenia zastosowania w tabletkach matrycowych, które można otrzymać przez bezpośrednie tabletkowanie lub po wcześniejszej granulacji, najbardziej interesującymi z tych związków są Eudragit RLPO o dużej przepuszczalności i Eudragit RSPO o małej przepuszczalności mające postać proszku oraz Eudragit® RL 100 i Eudragit® RS 100 w postaci granulatu i odpowiednio dużej i małej przepuszczalności. Polimery te są akrylowymi żywicami, kopolimerami, syntetyzowanymi z estrów kwasu akrylowego i metakrylowego o małej zawartości czwartorzędowych grup amoniowych [42, 43]. Związki te są nierozpuszczalne w wodzie i płynach przewodu pokarmowego. Mają zdolność pęcznienia i są przepuszczalne, przez co substancja lecznicza zawarta w matrycy może być uwalniana poprzez dyfuzję. Proces ten jest niezależny od zmian pH w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. W celu zmodyfikowania uwalniania substancji leczniczej mogą być stosowane w ilości 10–30% masy tabletki [41, 44]. Przepuszczalność polimeru i uwalnianie leku zależy natomiast od zawartości czwartorzędowych grup amoniowych. Zawartość czwartorzędowych grup amoniowych w Eudragicie RL i Eudragicie RS to odpowiednio 10 i 5%. Temperatura przejścia szklatego polimerów (T_g) wynosi 63°C dla Eudragitu RL i 65°C dla Eudragitu RS. Eudragity po podaniu doustnym nie absorbują się z przewodu pokarmowego i są wydalane w postaci niezmienionej z kałem [41, 45].

Rozgałęzione polimery kwasu akrylowego

W technologii postaci leku znalazły zastosowanie rozgałęzione polimery kwasu akrylowego o większej masie cząsteczkowej zawierające 52–68% grup karboksylowych – karbomery. Związki mające zastosowanie w technologii tabletek matrycowych występują pod nazwą handlową Carbopol [46]. Carbopol to zastrzeżona nazwa znaku towarowego dla Lubrizol, Cleveland, OH, USA [47]. W odróżnieniu od liniowych polimerów, większa lepkość tych związków nie powoduje spowolnienia uwalniania substancji leczniczej, a lekko rozgałęzione karbomery o małej lepkości są stosowane z większą skutecznością do kontrolowanego uwalnia-

nia leku niż karbomery o wysokim stopniu rozgałęzienia i dużej lepkości. Związki te tworzą w kontakcie z roztworami wodnymi hydrożele zależnie od stopnia uwodnienia grup karboksylowych [46]. Mają dobrą zdolność tworzenia żelu i właściwości mukoadhezyjne. Ich zastosowanie do tworzenia postaci leku o zmodyfikowanym uwalnianiu jest jednak ograniczone przez jonową naturę ze względu na zawartość grup karboksylowych i dużą wrażliwość na pH płynu. Carbopole są słabymi kwasami i mogą tworzyć kompleksy jonowe z kationowymi lekami [13].

Największe znaczenie dla możliwości otrzymania tabletek matrycowych o kontrolowanym uwalnianiu mają Carbopole: 971P NF (o niskim stopniu rozgałęzienia) i 974P NF (o wysokim stopniu rozgałęzienia) mające postać proszku oraz 71G NF, który ma postać granulatu. W celu uzyskania przedłużonego uwalniania substancji leczniczej wystarczy dodatek 3–10% Carbopolu 971P NF oraz 974P NF z powodu większej powierzchni tych związków i szybszego zwilżania w porównaniu z Carbopolem 71G NF, którego potrzeba 10–30% [47].

Polimery naturalne

Do najczęściej stosowanych naturalnych polimerów, które można użyć w technologii tabletek matrycowych należą: chitozan, karagen oraz alginiany. Polimery te pochodzą z naturalnych źródeł, do przetwarzania nie wymagają organicznych rozpuszczalników, są podatne na modyfikacje chemiczne oraz są związkami odpowiednimi dla wielu formułacji [13, 15].

Chitozan jest pochodną chityny, której źródłem są bezkręgowce, owady i drożdże. Chemicznie jest to liniowy polisacharyd złożony z jednostek β -(1-4)-D-glukozaminy i N-acetylo-D-glukozaminy. Mimo że chitozan wydaje się biopolimerem bardzo obiecującym jako nośnik w systemach dostarczania leku, ma jednak ograniczoną zdolność do kontrolowania uwalniania leku z doustnych postaci dawkowania ze względu na szybkie rozpuszczanie w żołądku [48]. Chitozan ma dużą zgodność biologiczną, łatwo ulega biodegradacji i jest nietoksyczny [17, 49, 50].

Alginian sodu jest hydrofilowym biopolimerem uzyskiwanym z brunatnic. Jest mało toksyczny. Chemicznie jest polisacharydem składającym się w różnych proporcjach z reszt kwasu D-mannuronowego (M) i reszt kwasu L-guluronowego (G), które są ułożone w łańcuchy MM lub GG przeplatane łańcuchami MG [51]. Tabletki matrycowe z tym polisacharydem mogą być wytwarzane przez bezpośrednie tabletkowanie: leku, alginianu sodu i źródła jonów Ca^{2+} , np.: glukoianu wapnia, octanu wapnia, chlorku wapnia. Gdy takie tabletki znajdują się w środowisku wodnym, zachodzi proces żelowania *in situ* między alginianem sodu i jonami wapnia. Lek uwalnia się z powstałej matrycy żelowej na drodze dyfuzji [15].

Karageny są to liniowe galaktany zawierające grupy siarczanowe otrzymywane z wielu gatunków krasnorostów. Składają się z reszt D-galaktozy połączonych na przemian wiązaniami 1-3 i 1-4. Są klasyfikowane ze względu na obecność 3,6-anhydrogalaktozy w pozycji 4 oraz położenia i liczby grup siarczanowych. Najważniejszymi rodzajami karagenów są: κ , ι , λ karageny. Dowiedziono, że ich polianionowy charakter ma bardzo istotny wpływ na uwalnianie leku. Badania wykazały, że karageny mogą wchodzić w interakcje z lekami o charakterze zasadowym, co prowadzi do zmniejszenia stopnia ich uwalniania [16, 52]. Jako karagenów do postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu Picker et al. użyli produktów FMC Biopolymer o nazwach: Gelcarin® GP-812 NF, Gelcarin® GP-911 NF i Gelcarin® GP-379 NF [52].

Pullulan jest liniowym, rozpuszczalnym w wodzie homopolisacharydem zbudowanym z jednostek glikozy. Często jest określany jako jednostki maltotriozy połączone wiązaniem λ -(1-6). Otrzymywany jest z użyciem drożdży *Aureobasidium pullulans*. Dzięki unikatowej budowie pullulan wykazuje właściwości adhezyjne, zdolność do tworzenia włókien oraz cienkich błon. Jest stosowany do wytwarzania przepuszczalnych dla tlenu błon oraz jako substancja pomocnicza do kapsułkowania. Polisacharyd ten jest także wykorzystywany do otrzymywania tabletek matrycowych [53]. Z zastosowaniem pullulanu otrzymano przez bezpośrednie tabletkowanie flotacyjne tabletki matrycowe zawierające stawudynę – lek stosowany w przypadku zakażenia wirusem HIV oraz tabletki matrycowe zawierające pregabalin stosowany w zaburzeniach lękowych i bólach neuropatycznych [54, 55].

Zastosowanie

Wyżej wymienione substancje pozwalają na otrzymanie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu przez bezpośrednie tabletkowanie lub tabletkowanie po wcześniejszej granulacji substancji leczniczych i właściwie dobranych substancji pomocniczych. Odpowiedni stosunek substancji o dużej, średniej i małej lepkości oraz różnej masie cząsteczkowej umożliwia otrzymanie tabletek o pożądanym profilu uwalniania substancji leczniczej [56].

Najlepiej, jeśli uwalnianie jest zbliżone do modelu 0 rzędu. Niżej przedstawiono niektóre z bardzo licznych możliwości zastosowania opisanych polimerów do otrzymania tabletek matrycowych.

Badshah A. et al. otrzymali tabletki matrycowe zawierające olanzapinę przez tabletkowanie otrzymanego na sucho granulatu zawierającego różne proporcje Methocelu K100LV-CR i Ethocelu® 7FP [57].

Jako polimeru kontrolującego uwalnianie chlorowodoru propranololu Deng H. et al. użyli z powodzeniem Methocelu K 15M. Autorzy stwierdzili,

że do zapewnienia najlepszych właściwości tabletkom Methocel powinien być użyty w ilości 20–30% masy tabletki [58].

Także Sahoo J. et al. badali tabletki z chlorowodorkiem propranololu i zawierające jako polimer kontrolujący uwalnianie Methocel K 15M lub Kollidon SR. Autorzy stwierdzili, że profil uwalniania *in vitro* oraz modele matematyczne wskazują, że uwalnianie chlorowodoru propranololu może być skutecznie kontrolowane z użyciem HPMC K15M lub Kollidonu SR, przy czym uwalnianie z tabletek zawierających Kollidon SR jest zgodne z kinetyką 0 rzędu [9].

Tabletki z siarczanem albuterolu zawierające 4 różne polimery kontrolujące uwalnianie, takie jak: Kollidon SR, hydroksypropylometylceluloza K 15 M, Carbopol 71G NF i Eudragit L 100-55 i otrzymane przez bezpośrednie tabletkowanie badali Sakr W. et al. Autorzy stwierdzili, że Kollidon SR i hydroksypropylometylceluloza K 15M dają podobne profile uwalniania substancji leczniczej. Kollidon, hydroksypropylometylceluloza i Carbopol umożliwiają otrzymanie tabletek o dobrych właściwościach mechanicznych. Najdłuższy czas uwolnienia 50% leku i największą twardość zanotowano dla tabletek zawierających 30% Carbopolu, a najkrótszy czas uwolnienia 50% leku dla zawierających 30% Eudragitu [37].

Tabletki matrycowe mające w składzie metronidazol, Kollidon SR i Carbopol 71 G NF badali Sente V. et al., a tabletki zawierające Carbopol 71G NF jako główny składnik tworzący matrycę i felodypinę Lee K. et al. Zaobserwowano, że uwalnianie felodypiny zachodzi prawie zgodnie z kinetyką 0 rzędu przy zawartości Carbopolu 5 i 10% [12, 14].

Matrycę tabletki składającą się z Carbopolu 971 i chitosanu otrzymali i zbadali Park S. et al. Połączenie takie wg autorów rozwiązuje problem zależności matrycy zawierających Carbopol od zmian pH, ponieważ grupy karboksylowe, które są głównymi tego czynnikami, są skompleksowane chitozanem. Profile uwalniania leku z badanych tabletek były podobne do tych zawierających HPMC i wykazywały uwalnianie niezależne od zmian pH [13].

Jana S. et al. otrzymali tabletki matrycowe przez bezpośrednie tabletkowanie mikrocząstek zawierających aceklofenak i zbudowanych z dwóch naturalnych polisacharydów: chitozanu i tamaryndu. Otrzymane tabletki matrycowe wykazały przedłużone uwalnianie aceklofenaku, trwające ponad 8 godzin. Jest to pomocne w zminimalizowaniu częstotliwości podawania leku oraz zmniejszeniu skutków ubocznych w czasie długotrwałego leczenia [48].

Jaswanth Kumar B.S. i Sinha V.R. otrzymali tabletki matrycowe zawierające pergabalin – lek stosowany w zaburzeniach lękowych i bólach neuropatycznych. Otrzymane przez autorów z zastosowaniem 60% Carbopolu tabletki umożliwiły przedłużenie uwalniania leku do 24 godzin. Tabletki zawierające 40 i 50% HPMC

uwalniały 67% leku już w ciągu 4 godzin, dodatek 60% pullulanu nie powodował natomiast przedłużenia uwalniania [55].

Khaleda S. et al. otrzymali dwuwarstwowe tabletki o kontrolowanym uwalnianiu w drukarce 3D, stosując jako polimery do budowy matrycy opóźniającej uwalnianie: hydroksypropylmetylocelulozę (Methocel K100M) i kwas poliakrylowy (Carbapol 974P NF). Otrzymane tabletki spełniały wymagania farmakopei amerykańskiej (USP), a uwalnianie substancji aktywnej przebiegało na drodze dyfuzji Ficka. Metoda ta ma ogromny potencjał i otwiera nowe możliwości dotyczące rozwoju formułacji postaci leku [59].

Podsumowanie

Rozwój technologii polimerów sprawił, że tabletki o kontrolowanym uwalnianiu można otrzymać w stosunkowo prosty i tani sposób – przez bezpośrednie tabletkowanie z użyciem zaawansowanych technologicznie polimerów. Rozwój technologii sprawia, że pojawiają się coraz to nowsze polimery, dzięki którym można wpływać na sposób uwalniania substancji leczniczej w celu utrzymania stałego stężenia leku we krwi, zmniejszenia częstotliwości podawania leku oraz poprawienia komfortu pacjenta. Dzięki zastosowaniu drukarek 3D rozwijają się także metody otrzymywania tabletek.

Piśmiennictwo

- [1] Sangmun S., Du Hyung Ch., Nguyen Khoa T., Nam Ah K., Kyung Rok Ch., Seong Hoon J.: Time-oriented experimental design method to optimize hydrophilic matrix formulations with gelation kinetics and drug release profiles. *Int. J. Pharm.* 2011, 407, 53–62.
- [2] Raghuram R.K., Srinivas M., Srinivas R.: Once-Daily Sustained-Release Matrix Tablets of Nicorandil: Formulation and *in vitro* evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003, 4, 61.
- [3] Krajacic A., Tucker I.G.: Matrix formation in sustained release tablets: possible mechanism of dose dumping. *Int. J. Pharm.* 2003, 251, 67–78.
- [4] Zhu Y., Shah N., McGinity J.: Controlled release of a poorly water-soluble drug from hot melt extrudates containing acrylic polymers. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2006, 32, 569–558.
- [5] Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S.M., Valizadeh H.: Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J. Pharm.* 2002, 246, 171–177.
- [6] Azarmi S., Ghaffari F., Löbenberg R., Nokhodchi A.: Mechanistic evaluation of the effect of thermal-treating on Eudragit RS matrices. *Farmaco* 2005, 60, 925–93.
- [7] Siepmann F., Eckart K., Maschke A., Kolter K., Siepmann J.: Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets. *J. Control. Release* 2010, 141, 216–222.
- [8] Viridén A., Larsson A., Schagerlöf H., Wittgren B.: Model drug release from matrix tablets composed of HPMC with different substituent heterogeneity. *Int. J. Pharm.* 2010, 386, 52–60.
- [9] Sahoo J., Murthy P.N., Biswal S., Sahoo S.K., Mahapatra A.K.: Comparative study of propranolol hydrochloride release from matrix tablets with Kollidon SR or Hydroxy Propyl Methyl Cellulose. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008, 9, 2.
- [10] Hamdy A., Ossama Y.A., Hesham S.: Formulation of controlled-release baclofen matrix tablets II: influence of some hydrophobic excipients on the release rate and *in vitro* evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008, 9, 2.
- [11] Tabandeh H., Alireza Mortazavi S., Bassir Guilani T.: Preparation of sustained-release matrix tablets of aspirin with Ethylcellulose, Eudragit RS 100 and Eudragit S100 and studying the release profiles and their sensitivity to tablet hardness. *Ind. J. Pharm. Res.* 2003, 201–206.
- [12] Lee K.R., Kim E.J., Seo S.W., Choi H.K.: Effect of poloxamer on the dissolution of felodipine and preparation of controlled release matrix tablets containing felodipine. *Arch. Pharm. Res.* 2008, 31, 8, 1023–1028.
- [13] Park S.H., Chun M.K., Choi H.K.: Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *Int. J. Pharm.* 2008, 347, 39–44.
- [14] Szente V., Baska F., Zelkó R., Süvegh K.: Prediction of the drug release stability of different polymeric matrix tablets containing metronidazole. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011, 54, 730–734.
- [15] Mandal S., Basu S.K., Sa B.: Sustained release of a water-soluble drug from alginate matrix tablets prepared by wet granulation method. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009, 10, 4.
- [16] Pavli M., Vrecer F., Baumgartner S.: Matrix tablets based on carrageenans with dual controlled release of doxazosin mesylate. *Int. J. Pharm.* 2010, 400, 15–23.
- [17] Kumar S., Satish Kumar Gupta S.: Natural polymers, gums and mucilages as excipients in drug delivery. *Polim. Med.* 2012, 42, 3–4, 191–197.
- [18] Katzhendler I., Mader K., Friedman M.: Structure and hydration properties of hydroxypropylmethylcellulose matrices containing naproxen and naproxen sodium. *Int. J. Pharm.* 2000, 200, 161–179.
- [19] Siepmann J., Peppas N.A.: Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001, 48, 139–157.
- [20] Tajarobi F., Abrahmsen-Alami S., Hansen M., Larsson A.: The impact of dose and solubility of additives on the release from HPMC matrix tablets-identifying critical conditions. *Pharm. Res.* 2009, 26, 1496–1503.
- [21] Siepmann J., Siepmann F.: Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2008, 364, 328–343.

- [22] Grund J., Körber M., Bodmeier R.: Predictability of drug release from water-insoluble polymeric matrix tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2013, 85, 650–655.
- [23] Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A.: Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm. 1983, 15, 25.
- [24] Costa P., Sousa Lobo J.M.: Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur. J. Pharm. Sci. 2001, 13, 123.
- [25] Kulinowski P., Młynarczyk A., Dorożyński P., Jasiński K., Gruwel M.L.H., Tomanek B., Węglarz W.P.: Magnetic resonance microscopy for assessment of morphological changes in hydrating Hydroxypropylmethyl Cellulose matrix tablets *in situ*. Pharm. Res. 2012, 29, 3420–3433.
- [26] Huanbutta K., Cheewatanakornkool K., Terada K., Nunthanid J., Sriamornsak P.: Impact of salt form and molecular weight of chitosan on swelling and drug release from chitosan matrix tablets. Carbohydrate Polymers 2013, 97, 26–33.
- [27] Viridén A., Abrahamsén-Alami S., Wittgren B., Larsson A.: Release of theophylline and carbamazepine from matrix tablets – Consequences of HPMC chemical heterogeneity Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011, 78, 470–479.
- [28] Avachat A., Kotwal V.: Design and Evaluation of Matrix-Based Controlled release tablets of diclofenac sodium and chondroitin sulphate. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2007, 8(4), 88.
- [29] Asare-Addo K., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., Nokhodchi A.: Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix tablets-Apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. Carbohydr. Pol. 2011, 86, 85–93.
- [30] Asare-Addo K., Conway B.R., Larhrib H., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., Tetteh J., Boateng J., Nokhodchi A.: The effect of pH and ionic strength of dissolution media on *in-vitro* release of two model drugs of different solubilities from HPMC matrices. Colloids and Surf. B: Biointerfaces. 2013, 111, 384–391.
- [31] The Dow Chemical Company: Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. 2000, 10–25. www.colorcon.com/www.methocel.com
- [32] Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R.: The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. J. Pharm. Sci. 2004, 93, 2746–2754.
- [33] Nokhodchi A., Raja S., Patel P., Asare-Addo K.: The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. BioImpacts 2012, 2(4), 175–187.
- [34] Grund J., Koerber M., Walther M., Bodmeier R.: The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. Int. J. Pharm. 2014, 469, 94–101.
- [35] Salsa T., Veiga F., Teixeira-Dias J.J.C., Pina M.E.: Effect of polymer hydration on the kinetic release of drugs: a study of ibuprofen and ketoprofen in HPMC matrices, Drug Dev. Ind. Pharm. 2003, 29(3) 289–297.
- [36] BASF Nutrition and Health – Pharma Ingredients and Services. Kollidon SR. Technical Information. 2011, 1–10.
- [37] Sakr W., Alanazi F., Sakr A.: Effect of Kollidon SR on the release of Albuterol Sulphate from matrix tablets. Saudi Pharm. J. 2011, 19, 19–27.
- [38] Ariasa J.L., Gómez-Galloa A., Delgadob Á.V., Gallardo V.: Study of the stability of Kollidon SR suspensions for pharmaceutical applications. Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects 2009, 338, 107–113.
- [39] Ariasa J.L., Gómez-Galloa A., Delgadob Á.V., Ruiza A.: Kollidon SR colloidal particles as vehicles for oral morphine delivery in pain treatment. Colloids Surf. B Biointerfaces 2009, 70(2), 207–212.
- [40] Reza M.S., Quadir M.A., Haider S.S.: Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J. Pharm. Pharm. Sci. 2003, 6(2), 282–291.
- [41] Evonik Industries A.G.: Eudragit Technical Information. 2012, 1–7.
- [42] Hamdy A., Ossama Y.A., Hesham S.: Formulation of controlled-release baclofen matrix tablets II: influence of some hydrophobic excipients on the release rate and *in vitro* evaluation. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2008, 9, 2.
- [43] Mehta K.A., Kislalioglu M.S., Phuapradit W., Malick A.W., Shah N.H.: Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit-based multi-unit erosion matrix. Int. J. Pharm. 2001, 1, 213(1–2), 7–12.
- [44] Tabandeh H., Alireza Mortazavi S., Bassir Guilani T.: Preparation of sustained-release matrix tablets of aspirin with Ethylcellulose, Eudragit RS 100 and Eudragit S100 and studying the release profiles and their sensitivity to tablet hardness. Ind. J. Pharm. Res. 2003, 201–206.
- [45] Kibbe A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association. 2000, 665.
- [46] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E.: Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009, 110.
- [47] Lubrizol advanced materials. Carbopol polymers for controlled release matrix tablets. Lubrizol. 2008.
- [48] Jana S., Sena K.K., Basub S.K.: *In vitro* aceclofenac release from IPN matrix tablets composed of chitosan-tamarind seed polysaccharide. Int. J. Biol. Macromol. 2014, 65, 241–245.
- [49] Cho S.M., Choi H.K.: Preparation of mucoadhesive chitosan–poly(acrylic acid) microspheres by interpolymer complexation and solvent evaporation method II. Arch. Pharm. Res. 2005, 28, 612–618.
- [50] Kean T., Roth S., Thanou M.: Trimethylated chitosans as non-viral gene delivery vectors: Cytotoxicity and transfection efficiency. J. Controll. Release. 2005, 103(3), 643–653.
- [51] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E.: Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009, 622.
- [52] Picker K.M.: Matrix tablets of carrageenans. I. A compaction study. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999, 25(3), 329–337.
- [53] Wang D., Yu X., Gongyuan W.: Pullulan production and physiological characteristics of Aureobasidium pullulans under acid stress. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2013, 97, 8069–8077.

- [54] **Mahendar R., Ramakrishna K.:** Formulation and evaluation of floating matrix tablets of stavudine using pullulan gum. *Int. J. Chem. Pharm. Sci.* 2012, 3.
- [55] **Jaswanth Kumar B.S., Sinha V.R.:** Natural and synthetic hydrophilic matrices for development of pregabalin extended release tablets. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013, 5, 3.
- [56] **Williams III R.O., Reynolds T.D., Cabelka T.D., Sykora M.A., Mahaguna V.:** Investigation of excipient type and level on drug release from controlled release tablets containing HPMC. *Pharm. Dev. Tech.* 2002, 7(2), 181–193.
- [57] **Badshah A., Subhan F., Khalid Rauf K.:** Controlled release matrix tablets of olanzapine: Influence of polymers on the *In Vitro* release and bioavailability. 2010, 11, 3.
- [58] **Deng H., Vass S., Tiwari S., Farrell T., Faham A., Cabelka T., Rajabi-Siahboomi A.:** Application of Quality by Design (QbD) principles to the formulation of extended release propranolol hydrochloride hydrophilic matrix tablets. 2010, AAPS annual meeting and exposition, New Orleans.
- [59] **Khaleda S.A., Burleya J.C., Alexander M.R., Roberts C.J.:** Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bi-layer tablets. *Int. J. Pharm.* 2014, 461, 105–111.

Adres do korespondencji:

Łukasz Zimmer
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. W. Chodźki 1
20-093 Lublin
Polska
e-mail: lukasz.zimmer@umlub.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.05.2014 r.

Po recenzji: 11.06.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 25.06.2014 r.

Received: 15.05.2014

Revised: 11.06.2014

Accepted: 25.06.2014