

Porovnanie retardačného účinku prírodných matricovotvorných polymérov so syntetickými polymérmi Kollicoatom SR a Eudragitom NE

VLADOVIČOVÁ B.¹, KORMANOVÁ V.¹, VITKOVÁ M.², BEZÁKOVÁ Ž.³, ŽABKA M.²

¹Zentiva a.s., Hlohovec, Slovenská republika

²Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie, Slovenská republika

³Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie, Slovenská republika

Došlo 18. května 2010 / Prijato 1. června 2010

SÚHRN

Porovnanie retardačného účinku prírodných matricovotvorných polymérov so syntetickými polymérmi Kollicoatom SR a Eudragitom NE

Formuláciou liekovej formy s riadeným uvoľňovaním sa optimalizuje farmakokinetický profil liečiva, redukuje kolísanie plazmatickej koncentrácie liečiva, zvyšuje terapeutický benefit liečiva a zlepšuje sa „compliance“ pacienta pri terapii. Modifikovaním vlastností riadiacej membrány je možné vytvoriť žiadaný profil uvoľňovania liečiva. Matricový typ retardety ako aj násobná lieková forma tvorená mikročasticami poskytujú spoľahlivú záruku riadeného uvoľňovania liečiva z liekovej formy. Oba typy retardiet sa pripravili a hodnotili v tejto experimentálnej práci. Cieľom tejto práce bolo pripraviť retardety s obsahom trimetazidínu využitím matricovotvorných hydrofóbných a hydrofilných polymérov a ich porovnanie so syntetickými filmotvornými hydrofóbnymi polymérmi Eudragitom® NE a Kollicoatom® SR tvoriacimi obal mikročastíc. Glycerolbehenát sa vo funkcii riadiaceho polyméru prejavil pomerne nízkym účinkom. Liberáciu liečiva významne spomalili prírodné polysacharidy, pričom retardačný efekt alginátu sodného bol výraznejší v porovnaní s karagenanom. Zásobníkový systém s obsahom oboch sledovaných polymérov je vhodný pre formuláciu liekov typu CR.

Kľúčové slová: trimetazidín – alginát sodný – karagenan – Eudragit® NE – Kollicoat® SR

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 127–134

SUMMARY

A comparison of the retardation effects of natural matrix-forming polymers and the synthetic polymers Kollicoat SR and Eudragit NE

The formulation of modified-release dosage forms optimizes the pharmacokinetic profile of the drug, reduces the fluctuations of plasmatic concentration, increases the drug benefit and improves the patient's compliance. Modification of the characteristics of the controlled membrane enables to achieve the desired drug release profile. The matrix system and/or the multiple unit dosage form provide a reliable guaranty of the controlled delivery of the drug from the modified-release dosage form. Both above-mentioned formulations were prepared and evaluated in this experimental study. The aim of the study was the preparation of a modified-release dosage form containing trimetazidine by applying matrix-forming hydrophobic and hydrophilic polymers and their comparison with the synthetic film-forming hydrophobic polymers Eudragit® NE and Kollicoat® SR. Glycerolbehenas as the control release polymer showed a low effect. Drug release was significantly prolonged by natural polymers, and the effect of alginate sodium was more significant in comparison with carrageenan. A reservoir

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Beáta Vladovičová

Zentiva a.s.

Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, SR

e-mail: beata.vladovicova@zentiva.sk

system containing both polymers under study is suitable for the formulation of a CR dosage form.

Key words: trimetazidine – alginate sodium – carrageenan – Eudragit® NE – Kollicoat® SR

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 127–134

Má

Úvod

Trimetazidín je vazodilatans s účinkom na periférne cievy, používa sa pri dlhodobej profylaktickej liečbe anginy pectoris. Nevýhoda formulácie s okamžitým uvoľňovaním spočíva hlavne v kolísaní koncentrácie liečiva v krvi, a teda aj jej účinku. Problém môže nastať hlavne u pacientov ráno, pred prvou aplikovanou dávkou, kedy je obsah trimetazidínu v krvi minimálny a dôsledky ischémie bývajú najzávažnejšie. Túto situáciu môže riešiť formulácia liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním. U látok, ako je trimetazidín, vyznačujúcich sa malou molekulovou hmotnosťou a dobrou rozpustnosťou liečiva vo vode, môže byť dosiahnutie riadeného uvoľňovania problematické. Prioritou je výber správneho typu polyméru. V súčasnosti je k dispozícii široké spektrum polymérov, ktorých jednotlivé typy rôznym mechanizmom modifikujú uvoľňovanie liečiva. Riadiace polyméry musia mať požadované bobtnajúce a/alebo erózne vlastnosti.

Cieľom tejto experimentálnej práce bolo pripraviť liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním trimetazidínu s využitím matricového ako aj zásobníkového typu retardety. V matricovom type retardety je liečivo dispergované v určitom objeme polyméru. Tento typ sa pokladá za technologicky jednoduchší typ retardety. Matrica môže byť hydrofóbnej alebo hydrofilnej povahy. Hydrofóbná matricová retardeta spomalí prístup kvapaliny k jednotlivým časticiam účinnej látky, a tým sa dosiahne spomalenie liberácie liečiva. U hydrofóbnej matricovej tablety je nutné riešiť problém zabezpečenia rovnomerného dispergovania liečiva v matrici. Zo skupiny hydrofóbných matricovotvorných polymérov sme testovali vplyv glycerolbehenátu. Jeho efekt na rýchlosť uvoľňovania liečiva však nebol významný a účinok sa predĺžil len na 3 hodiny. K výraznejšiemu spomaleniu uvoľňovania liečiva však nedošlo ani použitím vyššieho obsahu glycerolbehenátu. Pre dosiahnutie významnejšieho retardačného efektu sa ukázalo pre trimetazidín vhodnejšie použitie hydrofilných polymérov. Hydrofilný polymér v biologickom prostredí hydratuje, napučia, gelovatie, po čase je matrica napučaným útvarom, difúzna vrstva sa zväčšuje a jej prekonávanie rozpusteným liečivom sa prejavuje predĺžením liberácie.

Naším cieľom bolo teda nájsť hydrofilné materiály, ktoré by umožňovali rôzne dlhé uvoľňovanie liečiva a porovnať retardačný účinok týchto hydrofilných matric so zásobníkovým typom retardety s funkciou membránou tvorenou syntetickým polyakrylátom a polyvinylacetátom.

Prekvapivo sa ukázalo, že funkciu matricovotvorného polyméru zastanú retardačné materiály zo skupiny prírodných polysacharidov, zvlášť algináty a karagenany. Sú to hydrofilné polyméry, ktoré pri kontakte s telovými tekutinami napučia a vytvárajú gélovú vrstvu, ktorá

riadi uvoľňovanie liečiva^{1,2}). Algináty môžu byť výhodné pri formulácii liečiv, ktorých rozpustnosť sa mení v závislosti od pH (napríklad pre liečivá, ktoré sú vysoko rozpustné v kyslom pH a u ktorých môže byť dosiahnutie rovnomerného uvoľňovania problematické). Rozpustnosť gélovej vrstvy alginátov sa mení v závislosti od pH prostredia. Pri nízkom pH aké sa nachádza v žalúdku, kde môže byť liečivo veľmi dobre rozpustné a jeho náhle uvoľnenie je neželateľné, algináty formujú nerozpustnú gélovú vrstvu, ktorá funguje ako bariéra pre difúziu liečiva, a takto limituje uvoľňovanie liečiva pokiaľ sa nachádza v žalúdku. Postupom tablety gastrointestinálnym traktom smerom k vyššiemu pH tenkého čreva, algináty vytvárajú rozpustnú viskóznu vrstvu, ktorá stále aj pri prebiehajúcej erózii vytvára bariéru pre uvoľňovanie liečiva difúziou, čo takto poskytuje rovnomerné uvoľňovanie liečiva^{3,4}). Zistili sme, že algináty a karagenany umožňujú citlivú reguláciu rýchlosti uvoľňovania trimetazidínu z tablety. Ich výhodou je možnosť ľahkého postupu prípravy liekovej formy. Preferovaná je príprava priamym tabletovaním, ktorá spočíva v jednoduchom zmiešaní všetkých zložiek a ich tabletovaní. U tohto technologického postupu je zásadná voľba zostavy pomocných látok tak, aby výsledná tableta bola dostatočne pevná, poskytovala požadovaný disolučný profil a bola dosiahnutá uniformita dávky účinnej látky v jednotlivých tabletách. Pre tieto účely sa ukázal vhodný alginát sodný, známy pod názvom Protanal a karagenan známy pod názvom Gelcarin, ktoré umožnili predĺženie uvoľňovania trimetazidínu z liekovej formy až na 8 hodín. Pri použití karagénanov pri liekoch s riadeným uvoľňovaním je potrebné mať na zreteli ich nestálosť v kyslom prostredí, kedy je polymér nestabilný, rozkladá sa a neplní si tak funkciu riadiaceho polyméru. Nerovnomerné uvoľňovanie liečiva z matrice obsahujúcej karagenan sme modifikovali nanosením filmu enterosolventného polyméru, ktorý zabráni styku polyméru s kyslým prostredím, a tak jeho rozkladu. V kyslom prostredí tak enterosolventná membrána riadi uvoľňovanie liečiva. Po prechode liekovej formy do vyššieho pH, kde už je karagenan stabilný, dochádza k rozpusteniu enterosolventnej vrstvy a riadiacu funkciu tu preberá karagenan^{5,6}). Pri porovnaní retardačného účinku prírodných polymérov so syntetickým hydrofóbnymi polymérmi tvoriacimi obal mikročastíc sme zistili, že tento typ liekovej formy umožňuje citlivejšiu reguláciu liberácie trimetazidínu.

Ako hydrofóbné filmotvorné polyméry sme použili polyvinylacetát vo forme vodnej disperzie známy pod názvom Kollicoat® SR 30 D a Eudragit® NE zo skupiny polymetakrylátov. Oba polyméry sú nerozpustné vo vode, tvoria permeabilnú riadiacu membránu a uvoľňovanie liečiva prebieha prevažne difúziou, a to v závislos-

ti od hrúbky filmu, rozpustnosti a prítomnosti pomocných látok, ktoré tvoria vo filme kanáliky⁷⁻¹¹).

Pri porovnaní liberácie trimetazidínu z matricovej a zásobníkovej retardety je vidno, že liberácii liečiva z matrice obsahujúcej 28,6 hmotnostných percent hydrofilného polyméru zodpovedá liberácia liečiva zo zásobníkového systému obsahujúceho len 4,5 hmotnostných percent hydrofóbného polyméru.

POKUSNÁ ČASŤ

Materiál

Trimetazidín hydrochlorid sa použil ako liečivo, mikrokryštalická celulóza, typ Avicel® PH 102 (FMC BioPolymer) ako plnivo a stearan horečnatý (Werba Chemie) ako klzná látka. Glycerolbehenát (Gatefossé Pharma) sa použil ako riadiaci hydrofóbný polymér, alginát sodný (Protanal LF 240 D) a karagenan (Gelcarin® GP 379 NF, FMC BioPolymer) ako hydrofilné retardačné polyméry. Enterosolventný polymér Eudragit® L 30 D-55 (Evonik Industries) plnil funkciu polyméru chrániaceho karagenan pred vplyvom kyslého prostredia gastrointestinálneho traktu. Specicel® 140 (zmes mikrokryštalickej celulózy, laktózy monohydrát a sodnej soli karboxymetylcelulózy, Prozesstechnik Calenber GmbH) bol plnivom pri príprave mikročastíc. Ako filmtvorné polyméry tvoriace obal mikročastíc sa použili vodná disperzia Kollicoat® SR 30 D (BASF) a vodná disperzia Eudragit® NE 30 D (Evonik Industries). Trietylitrát (Verbellus) ako zmäkčovadlo a mastenec (Luzenac val Chinose) ako klzná látka boli súčasťou obalovacej disperzie. Preductal® (Les Laboratoires Servier, Francúzsko) obsahujúci kukuričný škrob, glycerol, hypromelózu, manitol, makrogol 6000, povidon, stearan horečnatý, mastenec, oxid titaničitý a azofarbi- vá (Ponceau 4R, oranžová žltá) sa použil ako referenčný prípravok trimetazidínu s okamžitým uvoľnením (IR forma).

Príprava matricových tabliet

Zloženie matricových tabliet obsahujúcich hydrofóbný polymér je uvedené v tabuľke 1 a zloženie matricových tabliet s obsahom hydrofilných polymérov je v tabuľke 2 a 3.

Hydrofóbné matricové tablety sa pripravili vlhkou granuláciou. Trimetazidín, glycerolbehenát a fosforečnan vápenatý boli granulované v rýchlootáčkovom miešadle (Diosna P25) roztokom polyvinylpyrolidonu. Granulát sa sušil pri teplote 50 °C vo fluidnej sušiarňi (Glatt WSG CD 15). Vysušený granulát sa po presitovaní (sito s priemerom 0,8 mm) homogenizoval s koloidným oxidom kremičitým a lubrikantom stearanom horečnatým v homogenizátore (HF 30) po dobu 5 minút. Tabletovina sa lisovala na rotačnom lisovacom lise (Killian) na tablety s priemerom 9 mm a pevnosťou 50 N.

Hydrofilné matricové tablety sa pripravili priamym

Tab. 1. Zloženie hydrofóbných matricových tabliet

Zloženie	Vzorka A	Vzorka B
trimetazidín hydrochlorid	35 mg	35 mg
glycerolbehenát	40 mg	100 mg
hydrogénfosforečnan vápenatý	160 mg	100 mg
Kollidon K 25	3 mg	3 mg
stearan horečnatý	1 mg	1 mg
koloidný oxid kremičitý	1 mg	1 mg

Tab. 2. Zloženie matricových tabliet obsahujúcich karagenan

Zloženie	Vzorka C	Vzorka D	Vzorka E	Vzorka F
trimetazidín hydrochlorid	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg
Gelcarin® GP 379 NF	40 mg	50 mg	60 mg	100 mg
mikrokryštalická celulóza	61 mg	51 mg	41 mg	101 mg
stearan horečnatý	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
koloidný oxid kremičitý	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg

Tab. 3. Zloženie matricových tabliet obsahujúcich alginát sodný

Zloženie	Vzorka G	Vzorka H	Vzorka I	Vzorka J
trimetazidín hydrochlorid	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg
Protanal® LF 240 D	40 mg	50 mg	100 mg	150 mg
mikrokryštalická celulóza	61 mg	51 mg	101 mg	51 mg
stearan horečnatý	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
koloidný oxid kremičitý	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg

lisovaním. Trimetazidín, mikrokryštalická celulóza a retardačná látka sa po presitovaní (sito s priemerom oka 0,8 mm) homogenizovali po dobu 15 minút v homogenizátore (HF 30) pri otáčkach 14 rpm. Po pridaní stearanu horečnatého ako lubrikantu sa zmes homogenizovala (homogenizátor HF 30) po dobu 5 min. Tabletovina sa lisovala na rotačnom lise (Killian) na tablety o priemere 7 mm a pevnosti 80–100 N.

Príprava obalených matricových tabliet

Matricové tablety s obsahom karagenanu sa obaľovali v perforovanom bubne (Driacoater 500) vodnou disperziou Eudragitu L 30 D-55, v množstve 1 mg na tabletu. Teplota vstupného vzduchu bola 45 °C, otáčky bubna 8 otáčok/min, tlak rozprašovacieho vzduchu 3 bary, priemier trysky 1,5 mm, rýchlosť nástreku 4 g/min.

Príprava zásobníkových mikročastíc

Zloženie obalených peliet je uvedené v tabuľke 4. Pelety obsahujúce liečivo sa pripravili metódou extrúzie a sferonizácie. Prachová zmes trimetazidínu a plniva Specicel® 140 sa vlhčila vodou v rýchlootáčkovom miešadle (Diosna P25) za vzniku rovnoodej plastickej zmesi, ktorá sa následne pretláčala perforovanou prepážkou (0,8 mm) extrúderu (Gabler, DE-40-T) za vzniku extrudátu. Extrudát sa zaobľoval v sferonizéri (Gabler, R-250)

Tab. 4. Zloženie zásobníkových peliet

Zloženie	Vzorka K	Vzorka L	Vzorka M	Vzorka N
trimetazidín hydrochlorid	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg
Specicel® 140	68 mg	63 mg	68 mg	63 mg
trietylitrát	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
masteneč	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Kollocoat® SR 30 D	5 mg	10 mg	–	–
Eudragit® NE 30 D	–	–	5 mg	10 mg

pri otáčkach sferonizéra 850 po dobu 4 minút za vzniku sférických častíc peliet. Príprava zásobníkových mikročastíc spočívala v následnom obalovaní peliet suspenziou retardačného polyméru fluidnou technikou nástreku zo spodu tzv. Wurster systém (Glatt, GPCG 3.1.). Vodná disperzia Kollocoat® SR 30 D sa nanášala pri teplote vstupného vzduchu 40 °C, u Eudragitu® NE 30 D sa použila teplota vstupného vzduchu 30 °C. Rýchlosť nanášania suspenzie bola 4–8 g/min, tlak rozprašovacieho vzduch 1 bar, priemer trysky 1,2 mm.

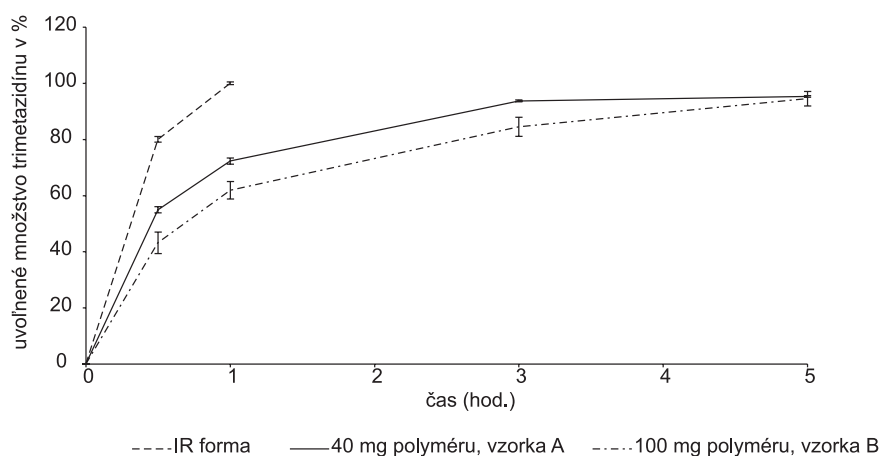
Disolučný test

Disolučný test matricových tablet a obalených peliet sa realizoval košíkovou aparátúrou pri 37 °C ± 0,5 °C, 100 rpm, 900 ml vo fosforečnanovom tlmivom roztoku pH 6,5 a pH 4,5 a v 0,1 M kyseline chlorovodíkovej. Množstvo trimetazidínu sa stanovilo spektrofotometricky meraním absorbancie pri 205 nm.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Profil uvoľňovania trimetazidínu z matricových tablet

Závislosť rýchlosti uvoľňovania od množstva hydrofóbnej retardačnej látky glycerolbehenátu je znázornená



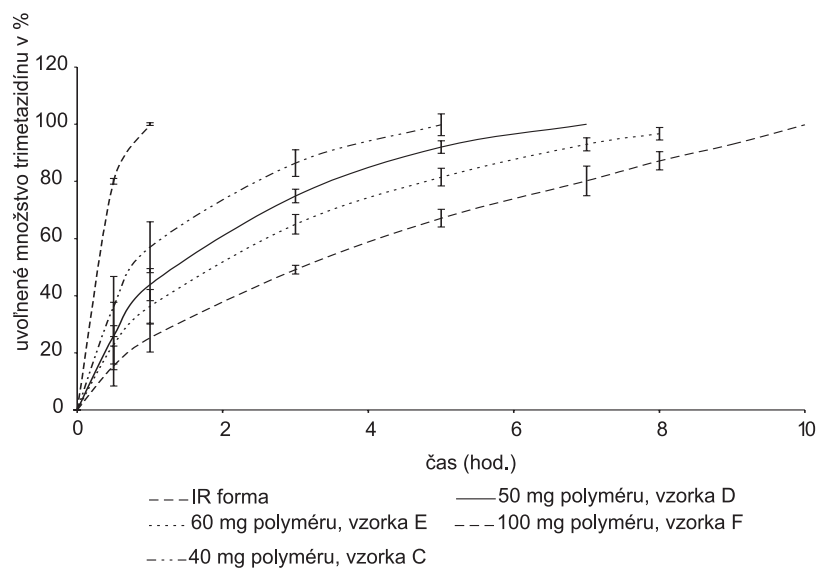
Obr. 1. Liberačný profil liečiva z hydrofóbnej matricovej tablety

na obrázku 1. V pomere trimetazidín : glycerolbehenát 1 : 1 došlo oproti IR forme trimetazidínu s okamžitým uvoľnením k spomaleniu liberácie liečiva len v prvých hodinách, liečivo sa uvoľnilo do troch hodín. Pri 3-násobnom prebytku glycerolbehenátu sa uvoľňovanie predĺžilo a k celkovému uvoľneniu liečiva došlo v piatej hodine. Z technologických dôvodov nie je možné použiť vyššie množstvo glycerolbehenátu, nakoľko zvyšovaním množstva došlo k negatívnemu ovplyvneniu fyzikálno-chemických parametrov tablet.

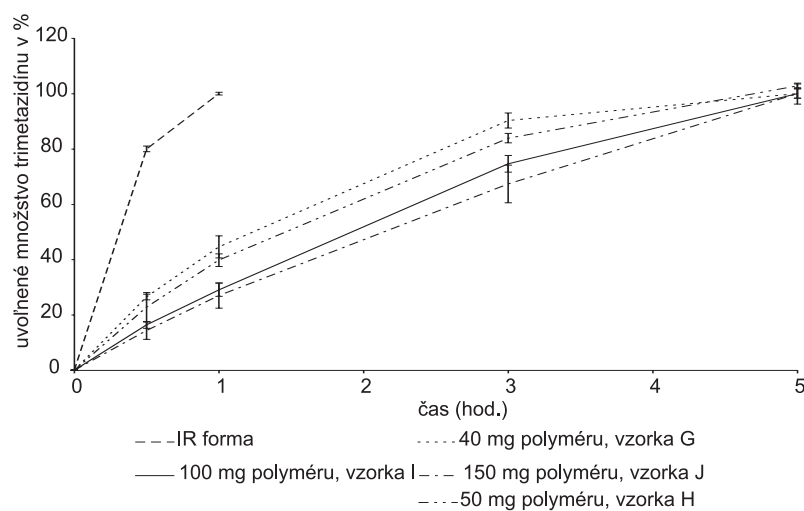
Na obrázku 2 je znázornená závislosť uvoľňovania trimetazidínu od množstva karagenanu Gelcarinu® GP 379 NF. V matricových tabletách obsahujúcich 40 mg Gelcarinu, čo zodpovedá pomeru trimetazidín : Gelcarin 1 : 1, došlo k spomaleniu uvoľňovania oproti IR forme trimetazidínu. Uvoľnenie liečiva sa predĺžilo na päť hodín. Zvyšovaním množstva Gelcarinu sa významne predlžovalo uvoľňovanie trimetazidínu z matricovej tablety. Pri pomere trimetazidín : Gelcarin 1 : 2 sa uvoľnenie predĺžilo na sedem hodín a pri 3-násobnom prebytku Gelcarinu v matrici došlo k predĺženiu liberácie liečiva na deväť hodín. V porovnaní s glycerolbehenátom je retardačný efekt karagenanu významnejší. Pri 3-násobnom prebytku glycerolbehenátu došlo k predĺženiu uvoľňovania na päť hodín, kdežto pri rovnakom množstve Gelcarinu sa uvoľňovanie predĺžilo až na deväť hodín.

Ďalším zo študovaných hydrofilných prírodných polysacharidov s retardačnými schopnosťami bol alginát sodný Protanal® LF 240 D. Rýchlosť uvoľňovania trimetazidínu z matrice v závislosti od množstva Protanalu je znázornená na obrázku 3. Z grafickej závislosti je vidno, že aj alginát sodný spomalil uvoľňovanie trimetazidínu oproti IR forme. Alginát sodný predĺžil uvoľňovanie na tri až päť hodín, avšak v porovnaní s karagenanom je efekt alginátu sodného menej významný. Zvýšenie množstva Protanalu na 2- a 3-násobok oproti množstvu trimetazidínu síce spomalilo uvoľňovanie v prvých hodinách, ale aj pri 3-násobnom prebytku Protanalu sa účinná látka z matrice uvoľnila už v piatej hodine.

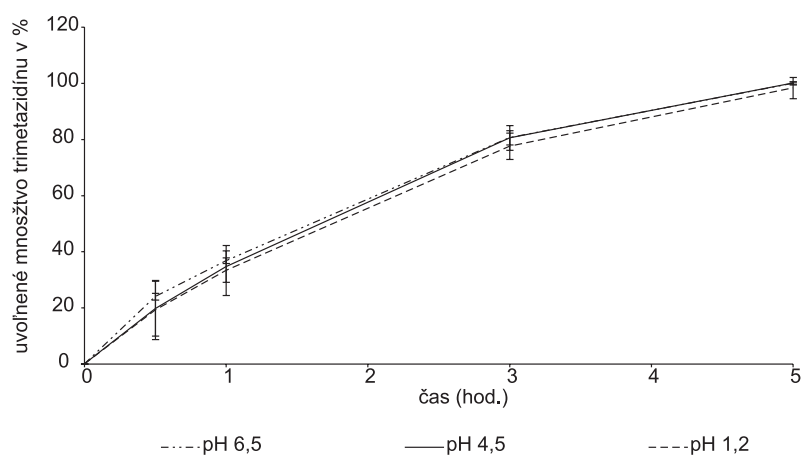
Pre liekovú formu so spomaleným uvoľňovaním, ktorá sa v organizme nachádza dlhšiu dobu a prechádza rôznymi časťami gastrointestinálneho traktu, kde prichádza do styku s rôznymi pH, je dôležité sledovať liberačný profil liečiva v závislosti od pH. Z obrázku 4 je vidno, že uvoľňova-



Obr. 2. Liberačný profil liečiva z hydrofilnej matricovej tablety obsahujúcej Gelcarin® GP 379 NF



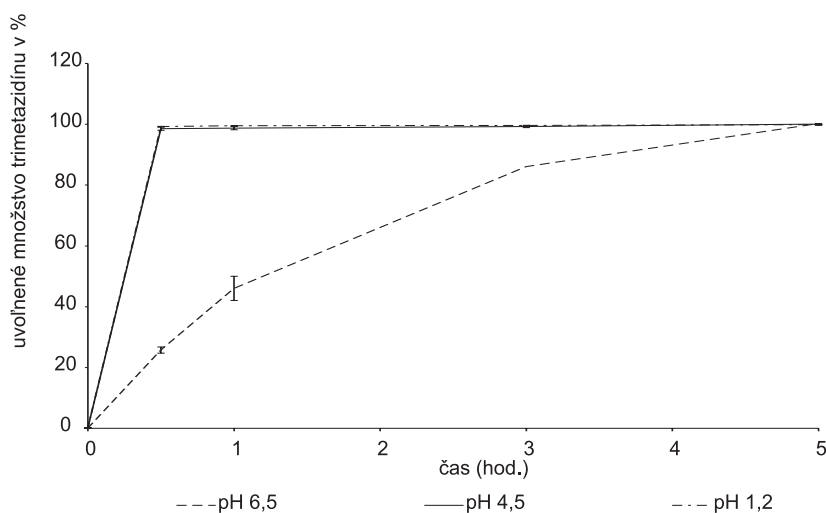
Obr. 3. Liberačný profil liečiva z hydrofilnej matricovej tablety obsahujúcej Protanal® LF 240 D



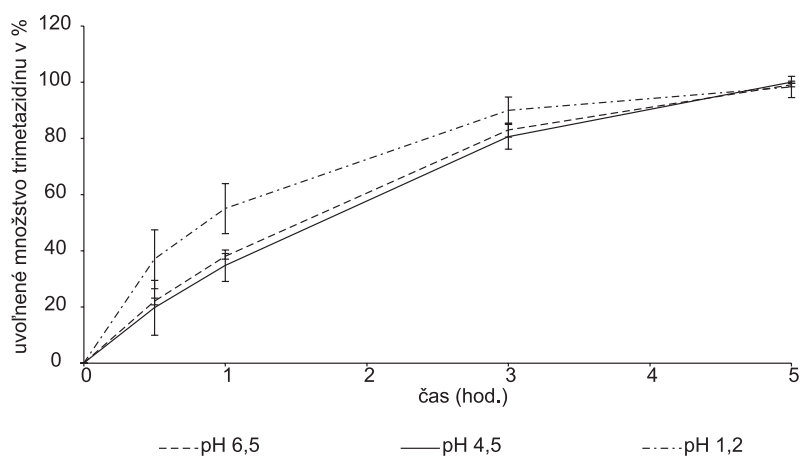
Obr. 4. Liberačný profil liečiva z hydrofilnej matricovej tablety obsahujúcej Protanal LF 240 D v závislosti od pH disolučného média

nie liečiva z matrice obsahujúcej alginát sodný Protanal sa nemení v rozsahu fyziologického pH na rozdiel od karagenanu Gelcarin (obr. 5), u ktorého sa prejavila jeho nestálosť

v kyslom prostredí, kde došlo k okamžitému uvoľneniu liečiva. Karagenan si vzhľadom na túto svoju vlastnosť neudržal retardačné vlastnosti v kyslom prostredí.



Obr. 5. Liberačný profil liečiva z hydrofilnej matricovej tablety obsahujúcej Gelcarin® GP 379 NF v závislosti od pH disolučného média



Obr. 6. Liberačný profil liečiva z modifikovanej hydrofilnej matricovej tablety obsahujúcej Gelcarin® GP 379 NF v závislosti od pH disolučného média

Tab. 5. Stabilitné hodnotenie

Skladovacie podmienky	25 °C ± 2 °C		40 °C ± 2 °C	
	nečistoty jednotlivy	suma nečistôt	nečistoty jednotlivy	suma nečistôt
vstup	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
1. mesiac	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
3. mesiac	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
6. mesiac	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

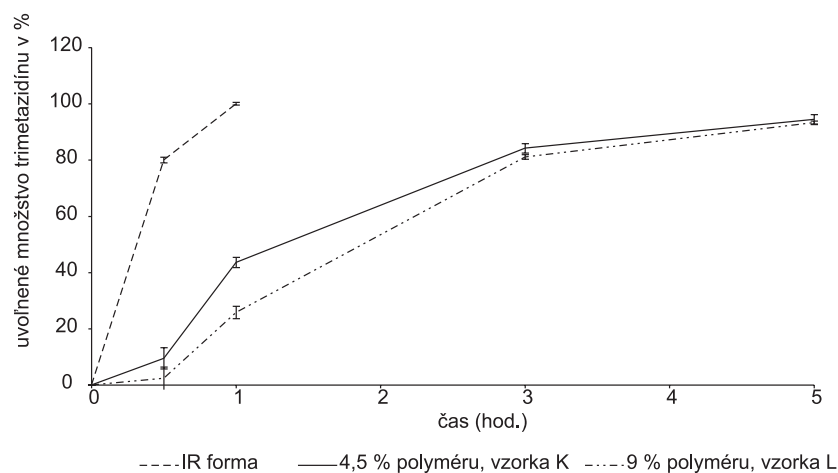
Modifikovaním matricovej tablety obsahujúcej karagenan nanosením membrány tvorenej enterosolventným polymérom Eudragitom L 30 D-55 je spomalenie liečiva zabezpečené aj pri nižšom pH (obr. 6).

Stabilitné hodnotenie matricových tabliet

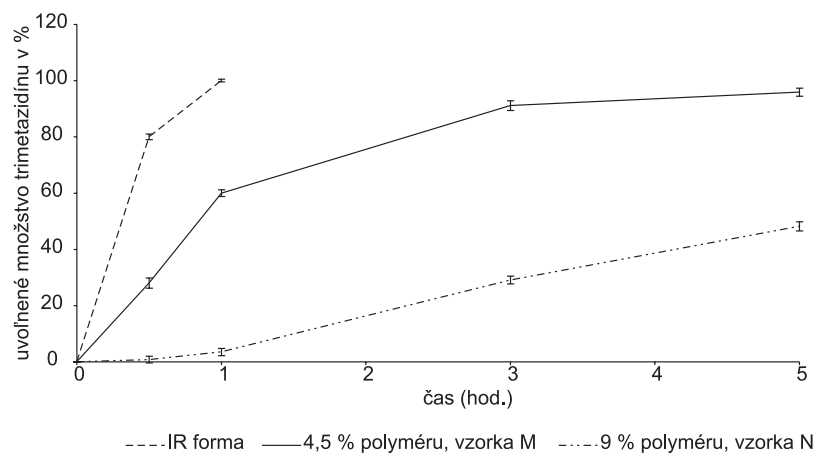
Matricové tablety obsahujúce karagenan sme podrobili záťažovému stabilnému testu. Ako vidno z tabuľky 5, profil čistoty sa v prítomnosti prírodného polyméru nemenil, všetky nečistoty známe aj neznáme boli po šiestich mesiacoch stabilného sledovania menej ako 0,05 %.

Profil uvoľňovania liečiva zo zásobníkových mikročastíc

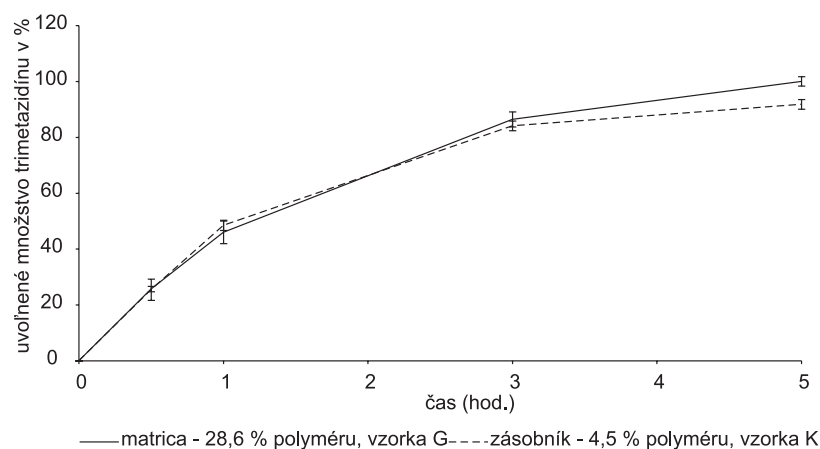
Rýchlosť liberácie trimetazidínu zo zásobníkového systému s membránou tvorenou Kollicoatom® SR je zná-



Obr. 7. Liberačný profil liečiva z peliet obalených membránou Kollicoatu® SR 30 D



Obr. 8. Liberačný profil liečiva z peliet obalených membránou Eudragitu® NE



Obr. 9. Porovnanie liberácie liečiva z matricovej tablety s obsahom gelcarinu a peliet obalených Kollicoatom® SR

zornená na obrázku 7. Aplikáciou 4,5 % hmotnostných (5 mg polymeru) sa spomalila liberácia oproti IR forme, pričom uvoľňovanie liečiva sa výrazne spomalilo v prvej fáze liberačného procesu do jednej hodiny, čo sa prejavilo ešte signifikantnejšie u membrány tvorenej 9 % w/w (10 mg polymeru). V oboch prípadoch sa celé množstvo

liečivo obsiahnuté v zásobníkových peletách uvoľnilo do piatich hodín.

Liberácia liečiva sa významne spomalila použitím Eudragitu® NE (obr. 8). Porovnateľná rýchlosť uvoľňovania ako v prípade použitia Kollicoatu® SR sa dosiahla aplikáciou 4,5 % w/w Eudragitu® NE. Avšak zvýšením

množstva Eudragitu® NE na 9 % sa disolúcia signifikantne spomalila, v piatej hodine sa uvoľnilo 50 % liečiva v porovnaní s zásobníkovými peletami s membránou Kollicoatu® SR.

Pri porovnaní liberácie liečiva z matricovej a zásobníkovej retardety je vidno, že liberácii liečiva z matrice obsahujúcej 28,6 hmotnostných percent polyméru zodpovedá liberácia liečiva zo zásobníkového systému obsahujúceho len 4,5 hmotnostných percent polyméru (obr. 9).

ZÁVER

Študované polyméry sú vhodné na prípravu matricových tabliet obsahujúcich trimetazidín. Všetky študované retardačné látky spomalili uvoľňovanie trimetazidínu oproti jeho IR forme s okamžitým uvoľnením. V porovnaní s hydrofilnými polymérmi zo skupiny prírodných polysacharidov alginátu sodného a karagenanu nebol retardačný efekt hydrofóbného polyméru glycerolbehnátu signifikantný. V rámci porovnania študovaných prírodných polysacharidov je vplyv alginátu sodného jednoznačne signifikantnejší. Polyakryláty a zásobníkový typ retardety nám však umožňujú oveľa citlivejšiu reguláciu liberácie liečiva ako aj dosiahnutie výraznejšieho spomalenia liberácie než matricové systémy. Zásobníkový systém je formulačne flexibilnejší možnosťou kombinácie primárnych membrán rôznych polymérov.

LITERATÚRA

1. **Tapia, C., Ormazabal, V., Costa, E., Yazdani-Pedram, M.:** Study of dissolution behaviour of matrices tablets based on alginate-gelatin mixtures as prolonged diltiazem hydrochloride release systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2007 33, 585–593.

2. **Chan, L. W., Ching, A. L., Liew, C. V., Heng, P. W. S.:** Mechanistic study on hydration and drug release behavior of sodium alginate compacts. *Dev. Ind. Pharm.*, 2007 33, 667–676.
3. **Liew, C. V., Chan, L. V., Ching, A. L., Heng, P. W. S.:** Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 2006 309, 25–37.
4. **Bani-Jaber, A., Al-Ghazawi, M.:** Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005 31, 241–247.
5. **Coviello, T., Matricardi, P., Marianecchi, C., Alhaique, F.:** Polyssaccharide hydrogels for modified release formulations. *J. Control. Release*, 2007 119, 5–24.
6. **Gupta, V. K., Hariharan, M., Wheatley, T. A., Price, J. C.:** Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2001 51, 241–248.
7. **Carlin, B., Li, J.-X., Felton, L. A.:** Pseudolatex dispersion for controlled drug delivery. In: Felton, L. A. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. Vol. 176. New York: Informa Healthcare USA 2008.
8. **Skalsky, B., Petereit, H. U.:** Chemistry and application properties of polymethacrylate systems. In: Felton, L. A. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. Vol. 176. New York: Informa Healthcare USA 2008.
9. **Lin, A. Z., Muhamad, N. A., Pope, D., Ausburger, L. L.:** Study of the effect of curing and storage conditions on controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE 30 D. *Pharm. Develop. Technol.*, 2003 8, 277–287.
10. **Dashevsky, A., Wagner, K., Kolter, K., Bodmeier, R.:** Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. *Int. J. Pharm.*, 2005 290, 15–23.
11. **Flick, D., Kolter, K.:** Polyvinylacetate dispersion. Development of sustained-release pharmaceutical dosage forms by granulation and tableting. *Pharm. Technol.*, 2003 27, 86–100.