

ФАРМАЦИЯ

PHARMACIA

Том/Volume LVIII

2011

Книжка/Number 1-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova, St. Titeva, I.
Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4

E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎(+359 2) 987 987 4

E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>I. Манолов.</i> Синтез, структурни изследвания и свойства на някои производни на 4-хидроксикумарина.....	3
<i>A. Златков, B. Цветкова, Л. Андонова и П. Пейков.</i> Синтез, структурен анализ и определяне на лекарствено подобие на някои имидазолови производни.....	18
<i>M. Георгиева, A. Бижев и И. Ненчева.</i> Изолиране и характеризиране на пиролови хидразони с евентуална туберкулостатична активност. сравняване на методи за сепариране.....	26
<i>И. Манолов, Ч. Майхле-Мьосмер, Е. Нике, Г. Момеков и Х.-Ю. Махула.</i> Синтез, структура и цитотоксична активност на производно на 2-нитрофенилаланина.....	32
<i>Б. Николова-Младенова, Г. Момеков и Д. Иванов.</i> Синтез на физикохимична характеристика на нов дериват на салицилалдехид бензол хидразона с висока цитотоксична активност.....	41
<i>Л. Пейкова, И. Пенчева, М. Манова и Г. Петрова.</i> Изследване с високоефективна течна хроматография на двойни и тройни смеси, съдържащи Venlafaxine, Citalopram, Sibutramine.....	45
<i>М. Манова, И. Пенчева, П. Пейков, Г. Петрова и Б. Цветкова.</i> Валидиране на течнохроматографски метод за количествено определяне на HMG Co-A редуктазни инхибитори.....	50
<i>A. Тачев.</i> Бързи методи за количествено определяне на флавоноиди и танини в козметични продукти.....	55
<i>Б. Костова, Р. Попова и Д. Рачев.</i> Получаване и оптимизиране на матрични системи с включено лекарствено вещество със слабобазични свойства на база Kollidon® Sr.....	59
<i>C. Георгиева и Я. Колева.</i> Естрогенна активност на метаболитите на някои съединения, действащи върху ендокринната система.....	65
<i>C. Лазаров, Р. Николов, А. Момчилова и Е. Янев.</i> Ефекти на Nimesulide върху фосфолипидния състав на алвеоларния сърфактант при плъхове с модел на септичен респираторен дистрес синдром.....	77
<i>A. Стоименова, А. Савова, М. Манова, Г. Драганов, Г. Петрова и А. Златков.</i> Взаимодействия на Ginkgo biloba с лекарствени продукти.....	83
<i>Е. Кожухарова, П. Михнев, Pier-Luigi Nimis.</i> Проектът „Ключ към природата“ – интерактивно електронно пособие за изучаване и разпознаване на лечебни растения.....	91
<i>Х. Лебанова, Е. Григоров и И. Гетов.</i> Материовигиланс – основни понятия и законодателна рамка.....	98
<i>Б. Кирилов, Е. Григоров и И. Гетов.</i> Проучване на приложението на витамини с антиоксидантни свойства и анализ на пазара в България.....	104
Обзори	
<i>Д. Обрешкова.</i> Аналитично проучване и качествен контрол на български продукти от растителен произход с антиоксидантна активност.....	108
Инструкции към авторите	115

CONTENTS

Original articles

<i>I. Manolov.</i> Synthesis, structure investigations and properties of some 4-hydroxycoumarin derivatives.....	3
<i>Al. Zlatkov, B. Tsvetkova, L. Andonova and P. Peykov.</i> Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives.....	18
<i>M. Georgieva, A. Bijev and I. Nenchewa.</i> Isolation and characterization of isomers of pyrrole-hydrazones with possible tuberculostatic activity. comparison of methods for separation.....	26
<i>I. Manolov, C. Maichle-Mössmer, E. Niquet, G. Momekov and H.-J. Machulla.</i> Synthesis, structure and cytotoxic activity of a 2-nitrophenylalanine derivative.....	32
<i>B. Nikolova-Mladenova, G. Momekov and D. Ivanov.</i> Synthesis and physicochemical characterization of new salicylaldehyde benzoyl hydrazone derivative with high cytotoxic activity.....	41
<i>L. Peykova, I. Pencheva, M. Manova and G. Petrova.</i> HPLC study of binary and triple mixtures containing venlafaxine, citalopram and sibutramine.....	45
<i>M. Manova, I. Pencheva, P. Peikov, G. Petrova and B. Tsvetkova.</i> Validation of hplc method for determination of HMG Co-A reductase inhibitors.....	50
<i>A. Tachev.</i> Rapid methods for quantitation of flavonoids and tannins in cosmetic products.....	55
<i>B. Kostova, R. Popova and D. Rachev.</i> Obtaining and optimization of matrix systems which contain drug with weak basic properties based on Kollidon® SR.....	59
<i>S. Georgieva and Y. Koleva.</i> Metabolic estrogenic activity of some endocrine disruptor chemicals.....	65
<i>S. Lazarov, R. Nikolov, A. Momtchilova and E. Yanev.</i> Effects of nimesulide on the phospholipid composition of the alveolar surfactant in rats with model of the septic respiratory distress syndrome.....	77
<i>A. Stoimenova, A. Savova, M. Manova, G. Draganov, G. Petrova and A. Zlatkov.</i> Medicine interactions with Ginkgo biloba.....	83
<i>E. Kozuharova, P. Mihnev and Pier-Luigi Nimis.</i> The Key-to-Nature Project – interactive e-tool for studying and identification of medicinal plants.....	91
<i>H. Lebanova, E. Grigorov and I. Getov.</i> Materiovigilance – Basic Concepts And Legislative Framework.....	98
<i>B. Kirilov, E. Grigorov and I. Getov.</i> Study on the use of antioxidant vitamins on the bulgarian market.....	104
Reviews	
<i>D. Obreshkova.</i> Analytical study and quality control of bulgarian drugs with antioxidant activity.....	108
Instructions To Authors	118

ФАРМАЦИЯ 1-4/2011

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар *Св. Цветанова*
Стилова редакция *Св. Цветанова и д-р Б. Станчева (на англ. ез.)*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 09.01.2011 г.

Печатни коли 15, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ПОЛУЧАВАНЕ И ОПТИМИЗИРАНЕ НА МАТРИЧНИ СИСТЕМИ С ВКЛЮЧЕНО ЛЕКАРСТВЕНО ВЕЩЕСТВО СЪС СЛАБОБАЗИЧНИ СВОЙСТВА НА БАЗА KOLLIDON® SR

Б. Костова, Р. Попова и Д. Рачев

Катедра „Технология на лекарствата с биофармация”, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – София

Резюме. Целта на настоящата разработка е създаването и оптимизирането на матрични системи с удължено освобождаване с включено лекарство вещество със слабобазични свойства. Като моделно лекарство вещество бе избран верапамил хидрохлорид. Разработените матрични системи бяха на база полимерен носител Kollidon® SR на фирмата BASF самостоятелно и в комбинация с други помощни вещества. Въз основа на проведените изследвания бе установено, че като нейногенна и рН-независима матрица Kollidon® SR не е подходящ да бъде използван самостоятелно като носител на таблетки с удължено освобождаване на верапамил хидрохлорид. По-прецизно контролиране на скоростта на процеса на освобождаване на лекарственото вещество може да се осъществи чрез добавяне на допълнителни хидрофилни помощни вещества. Включването на янтарна киселина към този тип матрица не даде очаквания резултат за увеличаване скоростта на освобождаване на лекарственото вещество. Като оптимални моделни състави могат да се посочат моделни състави на база комбинации на Kollidon® SR с Lactosa и StarLac.

Ключови думи: матрични системи, системи с удължено и контролирано освобождаване, полимерни носители, Kollidon® SR, верапамил хидрохлорид

OBTAINING AND OPTIMIZATION OF MATRIX SYSTEMS WHICH CONTAIN DRUG WITH WEAK BASIC PROPERTIES BASED ON KOLLIDON® SR

B. Kostova, R. Popova and D. Rachev

Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy,
Medical University – Sofia

Summary. The aim of this study was to create and optimize matrix sustained release systems, containing a drug with weak basic properties. Verapamil hydrochloride was chosen as model drug. Developed matrix systems were based on Kollidon® SR (BASF) as matrix carrier separately or in combination with other excipients. Throughout the course of the study, it was established that Kollidon® SR (nonionogenic and pH independent matrix) was not suitable for being used separately for the sustained release of Verapamil hydrochloride. More precise control of dissolution rate of the drug can be achieved by adding of hydrophilic excipients. The inclusion of succinic acid to this type of matrix did not give the expected result – increasing of dissolution rate of the drug. Models based on combinations of Kollidon® SR with Lactosa and StarLac can be considered as optimal models.

Key words: matrix systems, sustained and controlled release systems, polymer carriers, Kollidon® SR, Verapamil hydrochloride

Въведение

Основен аспект на съвременната фармацевтична технологична наука представляват системите с удължено и контролирано освобождаване на включените лекарствени вещества (ЛВ). В тази връзка едни от най-разработваните и изследвани системи са матричните. Развитието им

е свързано, от една страна, с получаване на нови полимерни носители, а от друга, с усъвършенстването на вече създадени такива [2]. Целта на разработките е да се оптимизират системите към специфичните свойства на различните ЛВ поради факта, че е необходимо по-прецизно регулиране на профилите им на освобождаване, подоб-

ряване на фармакологичната им ефективност и намаляване на токсичността [1, 4, 9]. В тази връзка сериозен проблем при разработване на форми с удължено освобождаване представляват ЛВ, които притежават слабо базични свойства. Това се дълже на факта, че при тях се наблюдава рН-зависима разтворимост, която може силно да повлияе на скоростта и степента на освобождаването им в гастроинтестиналния тракт (ГИТ) [5, 11]. pK_a стойността на ЛВ определя способността му да се депротонира в интестиналните течности, което съответно променя неговата разтворимост, следователно и скорост на освобождаване [12]. За да се получи желаният профил на освобождаване и ефект от лекарствената терапия, е важно да се осигури рН-независимото освобождаване на този тип ЛВ [5, 7]. За решаването на този проблем са предложени различни подходи:

(I) Добавяне на органични киселини (фумарова, адипинова, лимонена, винена), които да поддържат кисело рН в таблетната матрица и по този начин да осигурят разтварянето на веществата със слабо базични свойства [5, 11];

(II) Използването на два полимера, единият от които е хидрофилен (например хидроксипропилметил целулоза – ХПМЦ), а другият е ентросолвентен – например Eudragit L-100-55, дава такава възможност за осигуряване на рН-независимо освобождаване. В кисела среда ентрополимерът е неразтворим, поради което участва в забавянето на освобождаването на ЛВ, а в алкална среда той се разтваря, като по този начин увеличава пермеабилитета на съответната дозирана форма и съответно спомага за ускоряване на процеса на освобождаване [11,12,13];

(III) Използване на полимер с рН-зависимо набъбване, който да осигури минимално набъбване на матрицата при условията на киселото рН на стомаха и набъбване при рН 6.8, за да се осъществи контрол на освобождаването в червата за период, не по-малък от 6 часа [8].

Цел

Целта на настоящото изследване е да се проучат възможностите за включване в матрична система на верапамил хидрохлорид, вещество със слабо базични свойства в матрици на база на полимерен носител Kollidon® SR. Верапамил хидрохлоридът е селективен калциев антагонист с предимно съдово действие. Той е слаба база с

$pK_a = 8.6$ и с рН зависима разтворимост [3, 7]. При 37°C и рН 1.2 той има разтворимост, по-голяма от 150 mg/ml, докато при рН 6.8 е едва 2.71 mg/ml [14]. Kollidon® SR е полимер на фирмата BASF и представлява физична смес на поливинилпирилодон с поливинилацетат. Според техническата информация за полимера средната големина на частиците на полимера е 100 μm , насипната плътност е 0,37 g/ml и плътност след стръскване 0,44 g/ml и фактор на Хауснер – 1,13. Тези данни показват, че Kollidon® SR има много добри течащи свойства и е много подходящ за получаване на таблетки по метода на директно таблетирание.

Материали и методи

Материали

Verapamil hydrochloride, Knoll AG, (Ludwigshafen, Germany); Kollidon® SR BASF AG Art.:51597764, LOT 80505497V0 (Ludwigshafen, Germany); StarLac (15% царевично нишесте и 85% лактоза), Meggle GmbH и Roquette Freres; янтарна киселина, Merck KGaA, (Darmstadt, Germany); лактоза за директно таблетирание – Super Tab (New Zeland); магнезиев стеарат, Herwe Chemisch-technische Erzeugnisse, (Sinsheim-Dühren, Germany); колоидален силициев диоксид (Aerosil 200), Degusa, (Germany); $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Merck KGaA, (Darmstadt, Germany); KH_2PO_4 , Merck KGaA, (Darmstadt, Germany); HCl, Merck KGaA, (Darmstadt, Germany); Isoptin® SR – таблетки по 120 mg, № 332253D “Abbott GmbH & Co. KG.” (Wiesbaden, Germany).

Методи

Приготвяне на матричните системи. Матричните системи са приготвени на база на Kollidon® SR като полимерен носител, самостоятелно и с включване на допълнителни помощни вещества. Всички таблетки съдържат 120 mg верапамил хидрохлорид, полимер и разреждащо помощно вещество (лактоза или StarLac). Сместа за таблетирание е опудрена с 1% магнезиев стеарат и 1% колоидален силициев диоксид. Приготвянето на матричните системи се извършва по метода на директно таблетирание. Таблетиранието се извършва на ексцентрична таблетна преса (EK 0, Korsch, Berlin, Germany) с двойно изпъкнали поансони с размери 9 и 11 mm.

Определяне на механичната якост на таблетките. Извършва се посредством метода на

постепенното натоварване съгласно Eur. Ph. 7.0. (2.9.8) – апарат на Erweka type TBH 30, Germany.

Изтриваемост. Извършва се съгласно Eur. Ph. 7.0. (2.9.7) във фриабилатор – Erweka TAR 20, Germany.

Определяне in vitro освобождаването (разтварянето) на моделно вещество верапамил хидрохлорид. Използван е апарат за определяне за степента на разтваряне на твърди лекарствени форми Erweka DT-GR, Germany. Избран е метод на въртяща се бъркалка (paddle) при следните параметри на опита: 50 grm, при $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, в 900 mL среда за разтваряне с променящо се рН – през първите 2 часа от експеримента освобождаването се извършва при рН 1.2, след което то се повишава на 6.8 с цел симулиране на условията в ГИТ. За период от 8 часа се изследва количеството освободен верапамил хидрохлорид във филтрирани проби от 5 ml. Определянето на количеството освободено ЛВ е спектрофотометрично, при 278 ± 2 nm (Hewlett-Packard 8452 A Diode Array spectrophotometer (New Jersey, USA)), средно от 6 опита.

Анализ на данните от in vitro теста за освобождаване. За анализ на кинетиката на освобождаване на лекарственото вещество са използвани следните кинетични модели:

- кинетика от нулев порядък

$$M_t = M_0 - k_0 t \quad (1)$$

- кинетика от първи порядък

$$M_t = M_0 \cdot e^{-k_1 t} \quad (2)$$

- дифузионен модел на Хигучи [6]

$$M_t = k_2 \sqrt{t} \quad (3)$$

- зависимост на Ритгер и Пепас [10]

$$M_t / M_\infty = kt^n \quad (4),$$

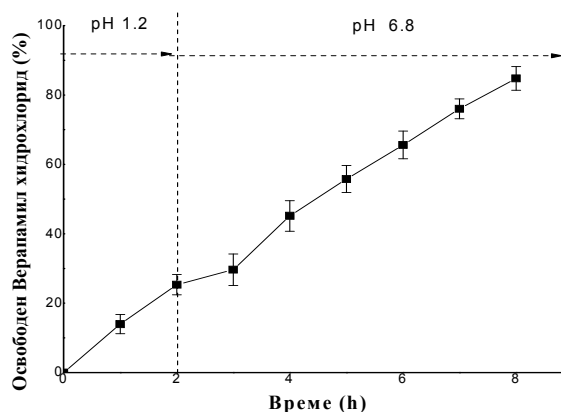
където: M_t е количество освободено ЛВ за време; M_0 – количество ЛВ, вложено в системата; M_∞ – тотално количество ЛВ, което трябва да се освободи за неопределен период от време; k_0 , k_1 и k_2 са скоростни константи и n е експонента, характеризираща процеса на освобождаване.

Резултати и обсъждане

In vitro изследване на освобождаването на верапамил хидрохлорид от референтния продукт Isoptin SR 120

Данните от проведеното изследване за скорост и степен на освобождаване на верапамил хид-

рохлорид от референтния продукт Isoptin[®] SR 120, определени в среда със сменящо се рН, са представени на фиг. 1.



Фиг. 1. Кинетика на освобождаване на верапамил хидрохлорид от Isoptin[®] SR в среда със сменящо се рН след втория час от 1.2 на 6.8 (средни стойности от 6 измервания)

От данните, представени на фиг. 1, може да се проследи, че кинетичната крива показва равномерно освобождаване на ЛВ, като се забелязва незначим скок при смяната на рН след 2-рия час, съвсем логичен предвид слабо базичните свойства на веществото. Определените от тази кинетична зависимост характеристики за различните кинетични модели за освобождаване на ЛВ са представени в табл. 1, заедно с корелационните коефициенти за съответните модели.

Таблица 1. Кинетични характеристики на освобождаването на на Верапамил хидрохлорид от таблетки Isoptin[®] SR 120

Кинетичен модел	Isoptin [®] SR	
	рН 1.2 до 2-рия час	рН 6.8 за 6 часа
Нулев порядък	k = 15.19 mg/h	k = 12.96 mg/h
	R = 0.998	R = 0.996
Първи порядък	k = 0.095 h ⁻¹	k = 0.29 h ⁻¹
	R = 0.964	R = 0.989
	SD = 0.036	SD = 0.09
Higguchi	k = 20.65 mg/h ^{1/2}	k = 53.11 mg/h ^{1/2}
	R = 0.984	R = 0.990
	SD = 3.81	SD = 4.02
Peppas	n = 0.70	n = 1.04
	R = 0.984	R = 0.993
	SD = 0.098	SD = 0.050

От сравнението на стойностите на корелационните коефициенти следва, че кинетиката на освобождаване на верапамил хидрохлорид преди и след смяна на рН на средата се описва най-добре с реакция от нулев порядък. Има обаче разлика в стойността на експонентата n , която в началния етап на изследването е 0.70, докато след повишаване на рН се променя на 1.04. Това означава, че първоначално освобождаването на верапамил хидрохлорида е дифузионно контролирано, след което процесът продължава с постоянна скорост, което се определя от близката до 1 стойност на n . По данни на производителя матрицата на Isoptin SR 120 е на база на комбинация от ХПМЦ и натриев алгинат. При ниски рН стойности на средата натриевият алгинат формира хидратиран гелен слой от алгинова киселина, което препятства ерозията. При по-високи стойности на рН алгинатът формира разтворима сол, която е с по-голяма способност

да ерозира. В съответствие с това механизъмът на процеса на освобождаване на ЛВ логично се променя от дифузионно контролиран към ерозионно контролиран.

Получаване на матрични системи с моделно вещество верапамил хидрохлорид на база на Kollidon® SR

Разработените моделни състави на база Kollidon SR са представени в табл. 2.

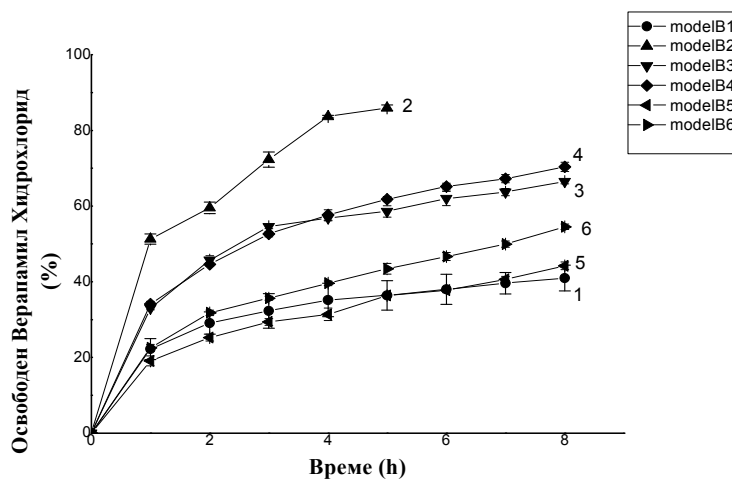
Получените матрици бяха с добри технологични параметри. Те отговаряха на фармакопейните изисквания за равномерност на масата и изтриваемост и имаха механична якост в диапазона 177-236 N.

In vitro освобождаване на верапамил хидрохлорид от матрични системи на база на Kollidon® SR

Моделните състави (B1-B6) бяха изследвани *in vitro* в среда със смяна на рН на втория час. Получените данни са представени на фиг. 2.

Таблица 2. Състав на моделни матрици (B1-B6) с верапамил хидрохлорид на база на Kollidon® SR

Състав	Количество в една таблетка, в [g]					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Верапамил хидрохлорид (g)	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Kollidon® SR (g)	0,120	0,060	0,0875	0,075	0,120	0,120
Лактоза (g)	–	0,060	0,0375	–	–	0,060
StarLac (g)	–	–	–	0,050	–	–
Янтарна киселина (g)	–	–	–	–	0,060	–
Колоидален силициев диоксид (%)	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Магнезиев стеарат (%)	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Механична якост (N)	236 ± 10	177 ± 9	196 ± 7	231 ± 8	209 ± 8	185 ± 9
Изтриваемост (%)	0.25	0.30	0.30	0.35	0.20	0.31



Фиг. 2. Кинетика на освобождаване на верапамил хидрохлорид от моделни състави B1-B6 в среда със сменящо се рН след втория час от 1.2 на 6.8 (средни стойности от 6 измервания)

В моделния състав В1 масовото съотношение верапамил хидрохлорид:Kollidon® SR е 1:1. Изборът на този състав цели по-ясно открояване на характеристиките на полимера. Получените матрици са здрави и трудно ерозиращи. Количеството освободено ЛВ след 1-вия час е 22%, а след 2-рия час – 29%. След смяна на рН на средата освобождаването на ЛВ чувствително се забавя и на 3-тия и 4-тия час процентът на освободеното ЛВ нараства едва с около 3% на час. Тази скорост се запазва до 8-ия час, когато количеството освободено ЛВ е едва 41%. Това би могло да се дължи на две причини. От една страна, голямото количество на Kollidon® SR води до образуване на здрава матрична структура, през която ЛВ дифундира бавно. От друга страна, съществено значение има и рН-зависимата разтворимост на верапамил хидрохлорида. При рН стойност на средата 6.8 разтворимостта му се намалява, което се проявява в наблюдаваното забавяне в скоростта на освобождаване след 3-тия час. За увеличаване на скоростта на освобождаване при състав В2 в матрицата се въвежда лактоза (SuperTab) като разреждащо помощно вещество в съотношение 1:1 спрямо Kollidon® SR. От представените на фиг. 2 данни може да се проследи, че въвеждането на лактозата ускорява скоростта и степента на освобождаване на ЛВ. Това е съвсем логично и вероятно се дължи на нарастване на скоростта на ерозия на таблетката, вследствие на което се ускорява дифузията на водата във вътрешните части на матрицата. Още след 1-вия час се освобождават 51.3% от ЛВ, а на 5-ия час – 86%. Разликата в концентрацията на полимерния носител рефлектира и върху механичната якост на таблетките. При модел В1 тя е около 240 N, докато при модел 2 – 180 N. За максимално оптимизиране на системата бе разработен моделен състав В6, в който масовото отношение Koillidon® SR:ЛВ = 1:1 (като в състав В1), но се добавят и 60 mg лактоза. Стойностите за кинетиката на освобождаване на верапамил хидрохлорид при този модел са между тези за предните два състава. Скоростта на процеса на освобождаване все още е незадоволителна. Допълнителното хидрофилизиране на матрицата в случая не може да компенсира рН-зависимото освобождаване на верапамил хидрохлорида.

От обсъдените по-горе резултати следва, че, за да се увеличи процентът на освободено ЛВ, е необходимо да се търсят оптимални отношения

между количествата на Kollidon® SR и лактозата. Моделният състав В3 е стъпка в това направление. Скоростта на освобождаване при него е по-висока от тази на модели В1 и В6. ЛВ се освобождава равномерно като на 8-ия час се достига до освобождаване на 66.5% верапамил хидрохлорид.

В търсене на оптималната кинетика на освобождаване бе направен опит за замяна на лактозата с комбинирано помощно вещество – StarLac. На база на предходни изпитвания бе избрано неговото количество в таблетките да е 50 mg, а съдържанието на Kollidon® SR да е по-малко от това за моделен състав В3 и по-голямо от това в състава В2. Количеството на полимера в състав В4 бе 75 mg. От получените матрици с този моделен състав ЛВ се освобождава с по-голяма скорост, отколкото от таблетки от моделен състав В3. За сравнение скоростните константи са 27.17 (%/h) за модел В3 и 29.06 (%/h) за модел В4.

По данни на K. Gabr, A. Streubel и сътр. [5, 11], ако в матрицата се внесе агент, който да поддържа киселинна микросреда, разтворимостта на верапамил хидрохлорид се подобрява и се осигурява рН-независимото му освобождаване. По тази причина беше създаден моделен състав В5. В него бе вложено съотношение ЛВ : Kollidon® SR = 1:1 и 50% янтарна киселина спрямо количеството на полимера. Кинетиката на освобождаване на верапамил хидрохлорид е почти идентична с тази на състав В1. Причината янтарната киселина да не окаже влияние, може да се търси по две направления. Възможно е количеството на киселината, което е включено в този модел, да не е достатъчно или да се предположи, че тъй като тя е много разтворима във водна среда, е дифундирала през матрицата, без да повлияе микросредата в таблетното ядро.

Изводи

Въз основа на проведените *in vitro* изследвания по освобождаването на верапамил хидрохлорид от матрични таблетки на база на Kollidon® SR могат да се направят следните изводи. Като нейногенна и рН-независима матрица Kollidon® SR не може да бъде използван самостоятелно като носител на таблетки с удължено освобождаване на верапамил хидрохлорид. Скоростта и степента на освобождаване е малка и за 8 часа тя достига едва до 41%. Включването на янтарна киселина към този тип матрица, при която освобождаването на лекарственото вещество се кон-

тролира от поръзността, не даде очаквания резултат – увеличаване скоростта на освобождаване на лекарственото вещество. Добавянето на допълнителни хидрофилни помощни вещества позволява по-прецизно контролиране на скоростта на процеса на освобождаване на ЛВ. Като оптимални моделни състави могат да се посочат В3 и В4 на база комбинации с лактоза и StarLac.

Библиография

1. Brannon-Peppas, L. Polymers in Controlled Drug Delivery. – *Med. Plast. Biomat.*, **4**, 1997, 34- 44.
2. Brazel, C. S. et N. A. Peppas. Modeling of drug release from swellable polymers. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**, 2000, 47-58.
3. Drug Information – American Hospital Formulary Service (DI-AHFS), 1997, 1322-1329.
4. Furlanetto, S. et al. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **62**, 2006, 77-84.
5. Gabr, K. Effect of organic acids on release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 1992, 199-202.
6. Higuchi, T. Rate of release of medicaments from ointments bases containing drug in suspension. – *J. Pharm. Sci.*, **50**, 1961, 874-875.
7. Kasim, A. et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional Biopharmaceutical Classification. – *Mol. Pharm.*, **1**, 2004, 85-96.
8. Kostova, B. et al. Verapamil hydrochloride release characteristics from new copolymer zwitterionic matrix tablets. – *Pharm. Dev. Tech.*, **13**, 2008, № 6, 311-321.
9. Kumar, M. N. V. R. et al. Review of pharmaceutical polymeric controlled drug delivery systems. – *Adv. Polym. Sci.*, **160**, 2002, 45-117.
10. Ritger, P. L. et N. A. Peppas, A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or disks. - *J. Contr. Rel.*, **5**, 1987, 23-36.
11. Streubel, A. et al. pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and – soluble matrix tablets. – *J. Contr. Rel.*, **67**, 2000, 101-110.
12. Tatavarti, A. et al. Influence of methacrylic and acrylic acid polymers on the release performance of weakly basic drugs from sustained release hydrophilic matrices. – *J. Pharm. Sci.*, **93**, 2004, 2319- 2331.
13. Timmins, P. et al. Optimization and characterization of a pH-independent extended-release hydrophilic matrix tablet. – *Pharm. Dev. Technol.*, **2**, 1, 1997, 25-31.
14. Vogelpoel, H. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: Verapamil hydrochloride, Propanolol Hydrochloride, and Atenolol. – *J. Pharm. Sci.*, **93**, 2004, 1945-1956.

✉ Адрес за кореспонденция:

Б. Костова
Катедра „Технология на лекарствата с биофармация”
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав” № 2
1000 София
bistrakostova@abv.bg

✉ Address for correspondence:

B. Kostova
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
Faculty of Pharmacy
Medical University
2, Dunav Str.
1000 Sofia, Bulgaria
bistrakostova@abv.bg