



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ IV: ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥΣ
ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΟΥΣ ΦΟΡΕΙΣ
ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΝΑΜΙΞΗΣ ΤΗΓΜΑΤΟΣ**

ΦΟΥΣΤΕΡΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

Επίβλεψη: Π.Α. Ταραντίλη
Επικ. Καθηγήτρια, ΕΜΠ
Δ. Μπικιάρης
Αναπλ. Καθηγητής, ΑΠΘ

ΑΘΗΝΑ 2012

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Τεχνολογίας Πολυμερών (ΕΤΠ) του ΕΜΠ, στο Εργαστήριο Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας του Τμήματος Χημείας του Α.Π.Θ. και στο Εργαστήριο του τμήματος Έρευνας και Ανάπτυξης (R&D) της Εταιρείας Pharmathen S.A..

Ευχαριστώ εγκάρδια την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Πετρούλα Ταραντίλη Επίκ. καθηγήτρια του Ε.Μ.Π. για την ανάθεση του θέματος, τις συμβουλές και τις διορθώσεις κατά τη συγγραφή, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια της εργασίας. Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή Χημείας Δημήτριο Μπικιάρη του Α.Π.Θ. για τη συνεχή επιστημονική καθοδήγηση κατά τη διεξαγωγή του πειραματικού μέρους, τη συνεχή επίβλεψη της εργασίας και φυσικά την αμέριστη προσφορά του όπου χρειάστηκε.

Θερμά ευχαριστώ επίσης τον Δρ. Ευάγγελο Καραβά για τις πολύτιμες συμβουλές του, τις εύστοχες παρατηρήσεις, διορθώσεις και επισημάνσεις του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία Pharmathen S.A. για τη δωρεάν χορήγηση των δραστικών ουσιών, καθώς και για τη διάθεση του εξοπλισμού για τη διεξαγωγή των πειραμάτων αποδέσμευσης των μελετούμενων φαρμακευτικών ουσιών. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους και συναδέλφους μου Δρ. Μπαρμπαλέξη Παναγιώτη και Κωνσταντή Λουίζα για το αμέριστο ενδιαφέρον, την υποστήριξη και τη βοήθεια που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια και τους φίλους μου για τη συμπαράσταση και την κατανόηση που μου έδειξαν.

Φουστέρης Εμμανουήλ

Αθήνα, Ιανουάριος 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	3
I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ	5
1.1. ΓΕΝΙΚΑ	5
1.2. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΔΥΣΔΙΑΛΥΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	5
1.3. ΛΟΓΟΙ ΧΑΜΗΛΗΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ	6
1.4. ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ	6
1.4.1. ΓΕΝΙΚΑ	6
1.4.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	7
1.4.3. ΑΥΞΗΣΗ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	9
1.4.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ	12
1.4.5. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ ΣΕ ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ	14
1.4.6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ	15
1.4.7. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ	18
1.4.8. ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	19
1.4.9. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	21
2.1. ΓΕΝΙΚΑ	21
2.2. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	21
2.3. ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	23
2.4. ΒΑΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	24
2.5. ΒΑΣΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΟΡΦΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	25
2.5.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ	25
2.5.2. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΔΕΞΑΜΕΝΗΣ	26
2.6. ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΜΕ ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΜΗΤΡΑ	27
2.6.1. ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ (Π.Υ.Μ.)	29
2.6.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ	29
2.6.1.2. ΚΙΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ	29
2.6.2. ΜΗ ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ	34
2.7. ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΟΥ ΕΛΛΑΤΟΥΜΕΝΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	35
2.8. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗΣ L-TARTRATE	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΚΒΟΛΗ ΘΕΡΜΟΥ ΤΗΓΜΑΤΟΣ-ΗΜΕ	37
3.1. ΓΕΝΙΚΑ	37
3.2. Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ	38
3.3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΒΟΛΗΣ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΡΙΠΠΙΡΑΖΟΛΗ – ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-TARTRATE	43
4.1. ΓΕΝΙΚΑ	43
4.2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	43
4.3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ-ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	47

4.4. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	48
4.5. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ-ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ	52
4.6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	53
4.7. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕ ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ ΚΑΙ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-TARTRATE	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΥΛΙΚΑ	57
5.1. ΓΕΝΙΚΑ	57
5.2. ΔΟΜΗ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ	57
5.3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ	57
5.4. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	58
5.5. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ	58
5.5.1. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΥΛΙΚΑ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ	59
5.5.2. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	59
5.5.3. ΥΔΡΟΓΕΛΕΣ	60
5.5.4. ΥΔΡΟΦΟΒΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ	60
5.5.5. ΒΙΟΔΙΑΣΠΩΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ	61
5.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΟΥΣ	61
5.7. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑ	61
5.7.1. ΠΟΛΥ ΒΙΝΥΛΟ ΠΥΡΡΟΛΙΔΟΝΗ (PVP)	61
5.7.2. ΡΟΛΟΧΑΜΕΡ 188	62
5.7.3. ΚΟΛΛΙΔΟΝ® SR	63
5.7.4. ΥΔΡΟΞΥ ΠΡΟΠΥΛΟ ΜΕΘΥΛΟ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗ (HPMC)	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ	66
6.1. ΓΕΝΙΚΑ	66
6.2. ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ΚΟΝΕΩΣ (PXRD)	66
6.2.1. ΘΕΩΡΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	66
6.2.2. ΜΕΘΟΔΟΣ DEBEY-SCHERRER	68
6.2.3. ΜΕΘΟΔΟΣ BRAGG-BRENTANO	69
6.3. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)	71
6.3.1. ΘΕΩΡΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	71
6.3.2. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ FOURIER (FT-IR)	74
6.4. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)	75
6.4.1. ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ	75
6.4.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ	76
6.5. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)	77
6.5.1. ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ	78
II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΥΛΙΚΑ	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΜΕΘΟΔΟΙ	83
8.1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ	83
8.2. ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TGA)	86
8.3. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)	86
8.4. ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ΚΟΝΕΩΣ (PXRD)	86
8.5. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ	

FOURIER (FT-IR)	86
8.6. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)	87
8.7 ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ	87
8.8. IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	88
8.9. ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ (HPLC)	89
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ	91
9.1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ	91
9.2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ	92
9.2.1. ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TGA)	92
9.2.2. ΘΕΡΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)	95
9.2.3. ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ΚΟΝΕΩΣ (PXRD)	101
9.2.4. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ FOURIER (FT-IR)	105
9.2.5. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)	117
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΜΕΛΕΤΗ IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	127
10.1. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΗPLC ΜΕΘΟΔΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗΣ L-TARTRATE ΣΤΙΣ ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ	127
10.2. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	129
10.2.1. ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (pH=1.2)	129
10.2.2. ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΜΕ pH=4.5	141
10.3. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	145
10.3.1. ΓΕΝΙΚΑ	145
10.3.2. ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	145
10.3.3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	159
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	161
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	165

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απορρόφηση δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών που βρίσκονται σε κρυσταλλική μορφή, εξαρτάται κυρίως από το ρυθμό διαλυτοποίησής τους στον γαστρεντερικό αυλό. Συνήθως κατατάσσονται στην κατηγορία II του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης (Biopharmaceutical Classification System, BCS) και σχεδόν το 30-40% των ήδη γνωστών ενώσεων με φαρμακευτική δράση παρουσιάζουν τέτοια συμπεριφορά. Έτσι σημαντικές προσπάθειες γίνονται στην κατεύθυνση της επίλυσης του προβλήματος αυτού από ερευνητές και φαρμακευτικές εταιρίες. Επίσης, σημαντικό ενδιαφέρον για την φαρμακευτική τεχνολογία παρουσιάζει η ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκων για χρονικό διάστημα μέχρι 24 ώρες ώστε να περιοριστεί η ανάγκη λήψης πολλαπλών ημερήσιων δόσεων από τους ασθενείς.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία ασχοληθήκαμε και με τα δύο αυτά προβλήματα. Στόχος ήταν να αυξηθεί η διαλυτότητα της δυσδιάλυτης ένωσης Αριπιπραζόλη με την παρασκευή συστημάτων στερεών διασπορών και να παρασκευαστούν συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας Τολτεροδίνη L-tartrate. Η Αριπιπραζόλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της σχιζοφρένειας, ενώ η Τολτεροδίνη L-tartrate ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων. Οι ενώσεις αυτές επιλέχθηκαν γιατί παρουσιάζουν σημαντικό τεχνολογικό και εμπορικό ενδιαφέρον.

Για την παρασκευή των συστημάτων υψηλής διαλυτότητας και σταδιακής αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκε μια σχετικά νέα τεχνική για την φαρμακευτική τεχνολογία όπως είναι αυτή της εκβολής θερμού τήγματος (hot-melt extrusion, HME). Συγκρίνοντας με άλλες τεχνικές, η HME τεχνική επιβαρύνει λιγότερο το περιβάλλον (πραγματοποιείται απουσία διαλυτών), ενώ παράλληλα εμφανίζει το μικρότερο κόστος (λίγα παραγωγικά στάδια, συνεχής λειτουργία). Χρησιμοποιείται δικόχλιος ομόστροφος κοχλίας προκειμένου να εξασφαλιστούν συνθήκες ικανοποιητικής ανάμιξης. Τα προϊόντα της εκβολής ψύχονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με ρεύμα ψυχρού αέρα.

Για τα συστήματα στερεών διασπορών χρησιμοποιήθηκε μίγμα πολυ(βινυλικής πυρρολιδόνης) (PVP) και συμπολυμερούς πολυ(αιθυλενοξειδίου-προπυλενοξειδίου) με εμπορική ονομασία Poloxamer 188 σε περιεκτικότητες 95/5 και 90/10 w/w. Από τη μελέτη των στερεών διασπορών διαπιστώθηκε ότι αυξάνεται σημαντικά ο ρυθμός διάλυσης της Αριπιπραζόλης για όλες τις περιεκτικότητες του φαρμάκου (5, 10 και 20 wt%). Αυτό οφείλεται κυρίως στην καταστροφή της κρυσταλλικότητας της Αριπιπραζόλης η οποία λαμβάνει χώρα εξαιτίας της διάλυσης της δραστικής ουσίας στο τήγμα του πολυμερούς και στον σχηματισμό δεσμών υδρογόνου μεταξύ των δραστικών ομάδων του πολυμερούς και της ουσίας. Επίσης, αποδείχθηκε ότι η Αριπιπραζόλη δεν αμορφοποιήθηκε πλήρως, αλλά μέρος της παραμένει κρυσταλλικό στη νανο-κλίμακα. Τέλος, προέκυψαν διφασικά συστήματα στερεής διασποράς με κρυσταλλικές (Poloxamer 188) και άμορφες (PVP) περιοχές.

Για την παρασκευή των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκε το φυσικό μίγμα πολυ(βινυλικού εστέρα) και πολυ(βινυλικής πυρρολιδόνης) 80/20w/w με την εμπορική ονομασία Kollidon SR καθώς και μίγμα αυτού με υδροξυπροπυλο-μεθυλοκυτταρίνη υψηλού ιξώδους (HPMC K100M) σε περιεκτικότητες 80/20 και 60/40 w/w. Από τη μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-Tartrate διαπιστώθηκε ότι τα συστήματα αυτά εμφανίζουν μία διφασική κινητική. Αρχικά καταγράφεται απότομη αποδέσμευση της ουσίας, εξαιτίας της απουσίας στρώματος γέλης γύρω από τον πυρήνα αποδέσμευσης και στη συνέχεια μετά από 2-3 ώρες έχουμε μία ελεγχόμενη και σταδιακή αποδέσμευση της ουσίας αφού

ο μηχανισμός ελέγχεται πλέον από τη διάχυσή της στο μέσο διάλυσης. Οι μελέτες διαλυτοποίησης έδειξαν ότι αύξηση της HPMC στην πολυμερική μήτρα οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών αποδέσμευσης λόγω του μεγέθους των κρυστάλλων της δραστικής ουσίας, οι οποίοι έχουν αποκτήσει το μικρότερο δυνατό μέγεθος.

Από την όλη μελέτη διαπιστώνεται ότι η τεχνική της εκβολής τήγματος και η χρήση του μίγματος πολυμερών PVP/Poloxamer 188 μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για την επίλυση του προβλήματος της δυσδιαλυτότητας της Αριπιπραζόλης. Ωστόσο, με την τεχνική αυτή και τη χρήση του πολυμερούς Kollidon SR ή μίγματος αυτού με HPMC δεν μπορούν να παρασκευαστούν συστήματα ελεγχόμενης και σταδιακής αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της χρήσης στερεών διασπορών για την ανάπτυξη per-os χορηγούμενων φαρμακευτικών δισκίων άμεσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Οι στερεές διασπορές είναι διφασικά (ή πολυφασικά) συστήματα αποτελούμενα από μία φαρμακευτική ουσία διεσπαρμένη σε υδρόφιλο πολυμερές (ή μείγμα πολυμερών), που βρίσκουν εφαρμογή τόσο στη βελτίωση της αποδέσμευσης δυσδιάλυτων δραστικών ουσιών όσο και στη μορφοποίηση συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η Αριπιπραζόλη (ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, μανίας και διπολικής διαταραχής) χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπη φαρμακευτική ουσία (model drug) στην παρασκευή φαρμακευτικού συστήματος άμεσης αποδέσμευσης. Εμφανίζει περιορισμένη υδατοδιαλυτότητα (ανήκει στην κατηγορία II του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης), ενώ όταν λαμβάνεται per os σε μορφή δισκίων (χορήγηση 2 με 30 mg μία φορά ημερησίως) εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις στο χρόνο ημίσειας ζωής ανάλογα με το φαινότυπο που έχει ο κάθε ασθενής. Παράλληλα, επιδιώκεται η παρασκευή συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης για τα οποία χρησιμοποιήθηκε η Τολτεροδίνη L-tartrate ως πρότυπη φαρμακευτική ουσία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης προσδιορίζεται μόλις στη 1-2 hours, γεγονός που έχει στρέψει τις φαρμακοβιομηχανίες στην ανάπτυξη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τα οποία εμφανίζουν σαφώς βελτιωμένες ιδιότητες (χρόνος ημίσειας ζωής: 2-6 hours, ο τριπλάσιος από εκείνον που εμφανίζουν τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης).

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει δύο μέρη:

1. Στο πρώτο μέρος επιχειρείται ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των στερεών διασπορών. Στόχος είναι η διερεύνηση της στερεάς κατάστασης του συστήματος, ο έλεγχος των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της δραστικής ουσίας και του φορέα διασποράς και ο καθορισμός της επίδρασης του φορέα και της τεχνικής παρασκευής στην κρυσταλλική μορφή των ουσιών.
2. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας μελετάται η *in vitro* αποδέσμευση των ουσιών από τα συστήματα άμεσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Στόχος είναι ο προσδιορισμός του μηχανισμού αύξησης του ρυθμού αποδέσμευσης της ουσίας για τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης και η ανάπτυξη καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Ως μέθοδος παρασκευής των στερεών διασπορών σε όλα τα στάδια της μελέτης επιλέγηκε η τεχνική της ανάμιξης τήγματος (melt mixing) εξαιτίας των σημαντικών πλεονεκτημάτων που εμφανίζει (αποφεύγεται η χρήση οργανικών διαλυτών και ελαχιστοποιούνται οι περιβαλλοντολογικές επιπτώσεις), ενώ ως πολυμερικοί φορείς χρησιμοποιήθηκαν η πολυβινυλο πυρρολιδόνη (PVP), το Poloxamer 188, Kollidon® SR και η υδροξυπροπυλομεθυλο κυτταρίνη (HPMC K100M) εξαιτίας της χαμηλής τοξικότητας και της μακροχρόνιας χρήσης τους σε τέτοιου είδους συστήματα.

I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετάται η παρασκευή *per os*¹ χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων άμεσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης με την τεχνική της στερεής διασποράς.

Γενικά, τα *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν καθιερωθεί παγκοσμίως ως η απλούστερη και ευκολότερη μέθοδος χορήγησης εξαιτίας των σημαντικών πλεονεκτημάτων που προσφέρουν, όπως αυξημένη σταθερότητα, επίτευξη ακρίβειας στη χορηγούμενη δόση, ευκολία παραγωγής κ.α. Κατά συνέπεια, οι περισσότερες από τις υπό διερεύνηση νέες φαρμακευτικές ουσίες προορίζονται (ή τουλάχιστον επιδιώκεται να καταλήξουν) για *per os* χορήγηση [1].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των νέων φαρμακευτικών μορίων είναι ουσίες δυσδιάλυτες στο νερό, γεγονός που οδηγεί στη μερική απορρόφησή τους όταν χορηγούνται από το στόμα, [2] ελαττώνοντας σημαντικά τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα [3][4]. Επιπλέον, οι περισσότερες από αυτές, παρά τη μεγάλη διαπερατότητά τους, συνήθως απορροφούνται μόνο στο πάνω μέρος του λεπτού εντέρου (παράθυρο απορρόφησης-small absorption window) [5] με αποτέλεσμα να εμφανίζουν περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα [5][6].

Οι στερεές διασπορές αποτελούν διφασικά (ή πολυφασικά) συστήματα διασποράς φαρμακευτικών ουσιών σε υδρόφιλο πολυμερές (ή μείγμα πολυμερών), που βρίσκουν εφαρμογή τόσο στη βελτίωση της αποδέσμευσης δυσδιάλυτων δραστικών ουσιών από φαρμακευτικά σκευάσματα [7] όσο και στη μορφοποίηση συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης (π.χ. ελεγχόμενη ή κατά παλμούς αποδέσμευση, επιπλέοντα συστήματα κ.α.) [8].

1.2 ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΔΥΣΔΙΑΛΥΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability) ορίζεται ως ένα μέτρο της θεραπευτικής δράσης μιας φαρμακευτικής ουσίας η οποία εισάγεται στο κυκλοφοριακό σύστημα του ασθενή και δρα μέσα σ' αυτό. Ως μία από τις σημαντικότερες φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας επηρεάζεται σημαντικά από το μηχανισμό αποδέσμευσής της, ο οποίος με τη σειρά του διαφοροποιείται ανάλογα με τη διαδικασία παρασκευής (formulation), τη διαλυτότητα της ουσίας και τη διαπερατότητά της μέσω της εντερικής μεμβράνης. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να μειωθεί λόγω αποσύνθεσης της ουσίας στο γαστρεντερικό αυλό, η οποία μπορεί να οφείλεται στο σχηματισμό μη απορροφούμενων συστημάτων, μεταβολισμό ή πρόωρη εξουδετέρωση της ουσίας. Αυτοί οι περιορισμοί επηρεάζονται σημαντικά είτε από τις συνθήκες που επικρατούν στο γαστρεντερικό αυλό, είτε από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας και την τεχνική παρασκευής των φαρμακοδομών.

Εκτιμάται ότι περίπου το 40% των νέων δραστικών ουσιών εμφανίζουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα εξαιτίας της φτωχής υδατοδιαλυτότητάς τους. Αυτό το ποσοστό αυξάνει ολοένα και περισσότερο λόγω της συνδυαστικής χημείας και των λιπόφιλων υποδοχέων [9].

¹ Με τον όρο *per os* εννοούμε τη χορήγηση σκευασμάτων δια του στόματος.

1.3 ΛΟΓΟΙ ΧΑΜΗΛΗΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ

Η διαλυτότητα μιας ουσίας εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες μορίων με παρεμφερείς λειτουργίες. Η αρχή αυτή, η οποία ονομάζεται σχέση δομής-λειτουργίας, κατατέθηκε από τους Meylan, Howard προκειμένου να εκτιμηθεί ο συντελεστής καταμερισμού (P) του συστήματος οκτανόλης-νερού και η υδατοδιαλυτότητα (S) των ουσιών. Δημιούργησαν μία βάση δεδομένων [10] απ' όπου προέκυψε η **εξίσωση 1.1**, η οποία περιγράφει την υδατοδιαλυτότητα μιας ουσίας [11]. Για την εκτίμηση του logP ανέπτυξαν μία προσέγγιση όπου συμπεριέλαβαν συντελεστές διόρθωσης (fi) (προκύπτουν από τη διαφορά μεταξύ της θεωρητικής τιμής του logP του ατόμου μεμονωμένα και της μετρούμενης τιμής του). Ανακάλυψαν ότι τόσο το σημείο τήξης (MP), όσο και ο συντελεστής καταμερισμού οκτανόλης-νερού ως παράμετροι της συμπεριφοράς κρυστάλλωσης και λιποφιλικότητας αντίστοιχα, επηρεάζουν σημαντικά τη διαλυτότητα της ουσίας.

$$\log S = -1.03 \log P - 0.011(MP - 25) + 0.34 + \sum fi$$

($n = 1450; R^2 = 0.97; fi = \text{factor}$)

Εξίσωση 1.1: Υπολογισμός της διαλυτότητας μιας ουσίας

[S:διαλυτότητα (solubility), P:συντελεστής καταμερισμού (partition coefficient), MP:σημείο τήξης, Σfi:άθροισμα όλων των συντελεστών διόρθωσης]

Η συγκέντρωση της τάξης των 10μg/ml (κρίσιμη συγκέντρωση) αποτελεί συχνά την κρίσιμη τιμή για χαμηλή υδατοδιαλυτότητα [12]. Προβλήματα στην φαρμακοκινητική είναι πιθανό να λάβουν χώρα όταν η διαλυτότητα βρίσκεται κάτω από αυτή την τιμή. Ο Schamp το 2002 ανέπτυξε μία εξίσωση για την πρόβλεψη των προβλημάτων διαλυτότητας των φαρμακευτικών ουσιών [13]. Σύμφωνα με αυτή την εξίσωση, η διαλυτότητα ελαττώνεται κάτω από την κρίσιμη συγκέντρωση εάν το άθροισμα των logP και MP/100 υπερβεί την τιμή 4,5. Μία μονάδα του logP και μία διαφορά (ΔT) θερμοκρασίας των 100K για το σημείο τήξης αντίστοιχα, τροποποιούν τη διαλυτότητα κατά 10 μονάδες.

Επίσης, η δόση της ουσίας πρέπει να λαμβάνεται σημαντικά υπόψη. Σε πολύ μικρές δόσεις η χαμηλή υδατοδιαλυτότητα της ουσίας δε φέρει πάντα αρνητικά αποτελέσματα στη βιοδιαθεσιμότητα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, είναι σημαντικό να καθορίζεται η αναλογία δόσης/διαλυτότητας (dose/C_s). Η τιμή αυτή υποδεικνύει τον απαραίτητο όγκο για την πλήρη διάλυση της ουσίας [14].

1.4 ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ

1.4.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ως στερεές διασπορές ορίζονται οι διασπορές μιας ή περισσότερων δραστικών ουσιών σε μία αδρανή μήτρα, η οποία βρίσκεται σε στερεή κατάσταση. Μπορούν να παρασκευασθούν με τη μέθοδο της τήξης, διάλυσης ή συνδυασμό και των δύο [15]. Οι στερεές διασπορές μπορούν να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες (Πίνακας 1.1) ανάλογα με τη φυσική κατάσταση της ουσίας.

	glassy solid solution	solid solution	glass suspension		eutectic	amorphous precipitation
phases	1	1	2	2	2	2
drug	molecularly dispersed	molecularly dispersed	amorphous	crystalline	crystalline	amorphous
carrier	amorphous	crystalline	amorphous	amorphous	crystalline	crystalline

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση των στερεών διασπορών σύμφωνα με τον Maegerlein [16].

Σύμφωνα με τους Chiu, Riegelman [15] ένα στερεό διάλυμα, σε αντίθεση με ένα υγρό διάλυμα, αποτελείται από μία στερεή ουσία διαλυμένη σε ένα στερεό διαλύτη. Στο υαλώδες στερεό διάλυμα τα μόρια της διαλυμένης ουσίας διασπείρονται μοριακά σε έναν άμορφο διαλύτη. Αντίθετα, στο στερεό διάλυμα τα μόρια της ουσίας διασπείρονται σε ένα κρυσταλλικό διαλύτη. Σε αυτά τα συστήματα το μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής ουσίας έχει μειωθεί στο ελάχιστο δυνατό. Οι υαλώδεις διασπορές αποτελούνται από δύο φάσεις: την άμορφη μήτρα και την ουσία (άμορφη/κρυσταλλική). Στα ευτηκτικά διαλύματα τόσο η πολυμερική μήτρα, όσο και η ουσία βρίσκονται στην κρυσταλλική κατάσταση. Όπως και στις υαλώδεις διασπορές, έτσι και στις άμορφες συναντάμε δύο φάσεις, όπου σ' αυτή την περίπτωση η ουσία είναι άμορφη και η μήτρα κρυσταλλική.

Πλαστικοποιητική δράση Δραστικών ουσιών-Νερού

Συχνά οι δραστικές ουσίες δρουν σαν πλαστικοποιητές (plasticizing effect of drugs) έναντι των πολυμερών [17]. Τα μόριά τους διευθετούνται ανάμεσα στις πολυμερικές αλυσίδες εξασθενίζοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Συνεπώς, οι αλυσίδες γίνονται πιο εύκαμπτες και το σημείο υαλώδους μετάπτωσης του πολυμερούς μειώνεται σημαντικά. Εκτός από τις δραστικές ουσίες, το νερό μπορεί επίσης να δράσει σαν πλαστικοποιητής. Ιδιαίτερα, τα πολυμερή με υδρόφιλες δραστικές ομάδες τείνουν να προσροφήσουν μεγάλη ποσότητα νερού. Επιπλέον, το νερό έχει αρνητικές συνέπειες στη σταθερότητα των άμορφων δομών. Οι δομές αυτές αντιπροσωπεύουν μετασταθή συστήματα τα οποία είναι σταθερότερα όταν εμφανίζουν υψηλό σημείο υαλώδους μετάπτωσης. Καθώς το νερό μπορεί να μειώσει το T_g , το άμορφο σύστημα τείνει να ανακρυσταλλωθεί νωρίτερα. Εξαιτίας αυτού, όχι μόνο συρρικνώνεται αρκετά ο διαθέσιμος χρόνος για την προσρόφηση της ουσίας στο γαστρεντερικό αυλό, αλλά και αποτρέπεται η βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητάς της.

1.4.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η παρασκευή στερεών διασπορών με δυσδιάλυτες φαρμακευτικές ουσίες και υδρόφιλους φορείς (drug carriers) έχει αναφερθεί ήδη από το 1960. Σήμερα η ερευνητική κοινότητα ταξινομεί τις στερεές διασπορές σε τρεις βασικές κατηγορίες [7]:

A. Στερεές διασπορές πρώτης γενιάς

Το 1961 οι Sekiguchi και Obi [18] ανέπτυξαν μια πρακτική τεχνική μορφοποίησης για την αύξηση της βιολογικής διαθεσιμότητας δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών. Τα συστήματα αυτά αργότερα ονομάστηκαν στερεές διασπορές [19]. Στην εργασία τους περιγράφεται ο σχηματισμός ευτηκτικών μιγμάτων² μέσω της τήξης των φαρμακευτικών ουσιών σε υδρόφιλους φορείς. Συγκεκριμένα, ασχολήθηκαν με την παρασκευή στερεών διασπορών της σουλφαθειαζόλης και της χλωραμφαινικόλης [18] χρησιμοποιώντας ως φορέα ουρία. Τα παραπάνω αναφερόμενα συστήματα εμφάνισαν σημαντική αύξηση στο ρυθμό αποδέσμευσης της φαρμακευτικής ουσίας και υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με τις συμβατικές μορφές χορήγησης των ίδιων ουσιών. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε στη βελτίωση της διαβρεκτικότητας και στη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων της ουσίας [20].

Ορισμένα χρόνια αργότερα, οι Levy [21] και Kaning [22] παρασκεύασαν στερεά διαλύματα (μέσω μοριακής διασποράς) φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιώντας μαννιτόλη. Η αύξηση του ρυθμού διάλυσης και της βιοδιαθεσιμότητας αποδόθηκαν στη γρήγορη διάλυση του φορέα [23].

Όλες οι παραπάνω περιπτώσεις διασπορών, οι οποίες μπορούν να χαρακτηριστούν ως στερεές διασπορές πρώτης γενιάς, παρασκευάστηκαν με τη βοήθεια κρυσταλλικών φορέων.

B. Στερεές διασπορές δεύτερης γενιάς

Στο τέλος της δεκαετίας του 1960 διαπιστώθηκε ότι το βασικό μειονέκτημα των κρυσταλλικών στερεών διασπορών (παρά τη θερμοδυναμική τους σταθερότητα) ήταν η σχετικά χαμηλή αύξηση του ρυθμού διάλυσης που προκαλούσαν [24][25][26]. Για το λόγο αυτό μια νέα κατηγορία στερεών διασπορών προέκυψε (χαρακτήριστηκαν αργότερα ως στερεές διασπορές δεύτερης γενιάς) στην οποία ο φορέας ήταν κάποιο άμορφο ή ημικρυσταλλικό πολυμερές. Στις περιπτώσεις αυτές, η φαρμακευτική ουσία διασπείρεται σε μοριακό επίπεδο και με ακανόνιστο τρόπο μέσα στον άμορφο φορέα ή το άμορφο κομμάτι του [27].

Οι πολυμερικοί φορείς που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή διασπορών 2^{ης} γενιάς μπορούν να είναι είτε πλήρως συνθετικά πολυμερή είτε φυσικά πολυμερή. Πλήρως συνθετικά πολυμερή που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP) [2][24][28][29] και η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) [30][31][32][33][34], ενώ φυσικά πολυμερή για τον ίδιο σκοπό είναι η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC) [35][36] η αιθυλοκυτταρίνη (EC) [6][35] κ.α.

Στην περίπτωση των στερεών διασπορών δεύτερης γενιάς οι υπό εξέταση φαρμακευτικές ουσίες βρίσκονται σε κατάσταση υπερκορεσμού εξαιτίας της διαλυματοποίησης μέσα στο φορέα [27][32] [37]. Τα συστήματα αυτά είναι σε θέση να μειώσουν το μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής ουσίας, να διαλύσουν ή συνδιαλύσουν την ουσία, να αυξήσουν τη διαβρεκτικότητα και να βελτιώσουν τη διασπορά της μέσα στο φορέα [19][38].

Το σημαντικότερο μειονέκτημα αυτής της κατηγορίας είναι η ανακρυστάλλωση των φαρμακευτικών ουσιών με αποτέλεσμα να παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις στο ρυθμό διάλυσης και (κατά συνέπεια) στη βιοδιαθεσιμότητα των ουσιών.

² Ένα απλό ευτηκτικό μείγμα αποτελείται από δύο συστατικά τα οποία είναι πλήρως αναμίξιμα στην υγρή φάση αλλά μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό στη στερεή κατάσταση. Ευτηκτικά μείγματα στερεής φάσης συνήθως παρασκευάζονται από τη γρήγορη ψύξη τήγματος των δύο συστατικών με σκοπό τη δημιουργία ενός φυσικού κρυσταλλικού μείγματος.

C. Στερεές διασπορές τρίτης γενιάς

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ο ρυθμός διάλυσης μιας δυσδιάλυτης φαρμακευτικής ουσίας μπορεί να βελτιωθεί εάν ο φορέας εμφανίζει επιφανειαδραστικότητα (surface activity) ή αυτογαλακτοματοποιητικές ιδιότητες (self-emulsifying). Συνεπώς, προέκυψε μια νέα κατηγορία στερεών διασπορών (3^η γενιά), στην οποία χρησιμοποιούνται ως φορείς επιφανειοδραστικές ουσίες ή μείγμα πολυμερών με επιφανειοδραστικά. Οι στερεές διασπορές αυτής της κατηγορίας έχουν ως στόχο να ξεπεράσουν τα σημαντικά προβλήματα που εμφανίζουν οι δύο παραπάνω κατηγορίες (να αυξήσουν το ρυθμό διάλυσης και να σταθεροποιήσουν τη δραστική ουσία στις στερεές διασπορές). Παραδείγματα επιφανειοδραστικών ουσιών αποτελούν η inulin, [7] η inutec SP1 [39], το compritol 888 ATO [40], το gelucire 44/14 [38] και το poloxamer 188 και 407 [41]. Βασικό μειονέκτημα των διασπορών αυτής της κατηγορίας είναι η περιορισμένη ποσότητα επιφανειοδραστικού που μπορεί γενικά να χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων.

1.4.3 ΑΥΞΗΣΗ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι στερεές διασπορές συμβάλουν σημαντικά στην αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης των φαρμακευτικών ουσιών. Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης μια δραστικής ουσίας από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα μπορεί να κατανοηθεί μελετώντας την εξίσωση των Noyes και Whitney [42]:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot (C_s - C)}{h} \quad (1.2)$$

όπου:

dC/dt: ο ρυθμός διαλυτοποίησης ($\text{g} \cdot \text{s}^{-1}$)

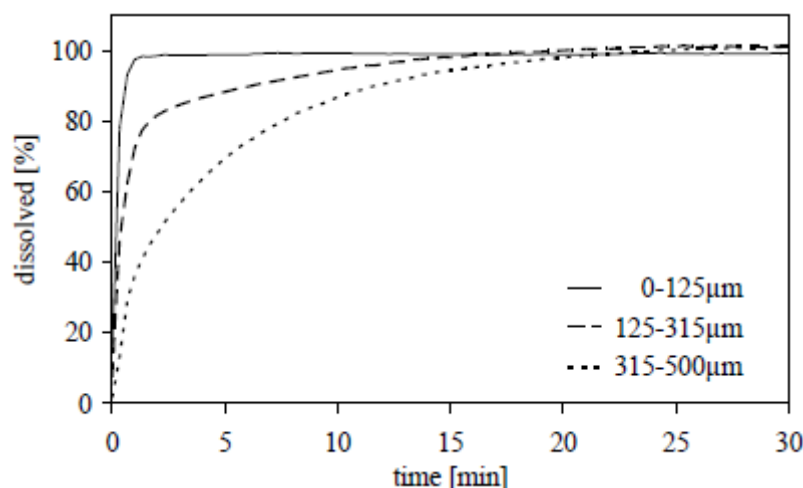
C_s και **C**: η διαλυτότητα του δραστικού συστατικού στο υγρό μέσο διάλυσης και η συγκέντρωση του συστατικού σε χρόνο *t*, αντίστοιχα ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

A: η διαθέσιμη επιφάνεια για διάλυση (m^2)

D: ο συντελεστής διάχυσης ($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)

h: το πάχος του περιοριστικού στρώματος διάχυσης στη διεπιφάνεια στερεού-υγρού (m).

Ο μικρός ρυθμός διάλυσης της δραστικής ουσίας οφείλεται κυρίως στη χαμηλή διαλυτότητά της και στην ανεπαρκή διαβρεκτικότητα του συστήματος. Ως επί το πλείστον οφείλεται στο σχηματισμό συσσωματωμάτων τα οποία συμπεριφέρονται σαν μεγαλύτερα μόρια με αντίστοιχα μικρότερη επιφάνεια. Έτσι, η επιφάνεια που διατίθεται στο μέσο διάλυσης μειώνεται. Ανάλογα με τη διαβρεκτικότητα, η διαθέσιμη επιφάνεια είναι αρκετά μικρότερη από την αναμενόμενη των μορίων [43]. Όπως είναι λογικό, η αποδέσμευση της ουσίας από τα μικρά μόρια είναι ταχύτερη έναντι των μεγαλύτερων μορίων. Αυτό συμφωνεί με τη θεωρία που υποστηρίζει ότι η ταχύτερη αποδέσμευση της ουσίας οφείλεται στην ευρύτερη ειδική επιφάνεια διάλυσης η οποία οδηγεί σε μεγαλύτερη επιφάνεια επαφής με το μέσο διάλυσης. Όπως φαίνεται και στο **σχήμα 1.1**, ο ρυθμός διάλυσης της Σετριμίδης αυξάνεται καθώς μειώνεται το μέγεθος των σωματιδίων της στερεής διασποράς. Η μείωση του μεγέθους πραγματοποιήθηκε με την τεχνική του αλέσματος (milling).



Σχήμα 1.1: Το προφίλ διάλυσης της Σερτιμίδης για διαφορετικά μεγέθη σωματιδίων της στερεής διασποράς.

Σύμφωνα με την **εξίσωση 1.2** πιθανοί τρόποι αύξησης του ρυθμού διάλυσης αποτελούν [44]:

- Η αύξηση της διαθέσιμης επιφάνειας διάλυσης με μείωση του μεγέθους των στερεών σωματιδίων.
- Η βελτίωση της διαβρεκτικότητας με σκοπό τη μείωση του πάχους του περιοριστικού στρώματος διάχυσης και συνεπώς τη διασφάλιση συνθηκών δεξαμενής (sink conditions)³ για τη διάλυση. Η προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών, η τροποποίηση της διαθέσιμης επιφάνειας διάλυσης ή η χρήση υδατοδιαλυτών πολυμερών μπορούν να συμβάλουν αναμφισβήτητα στη βελτίωση της διαβρεκτικότητας.
- Η βελτίωση της φαινόμενης διαλυτότητας C_s (apparent solubility) της υπό εξέταση ουσίας μέσω μεταπτώσεων σε υψηλότερες ενεργειακές καταστάσεις (άμορφο) ή μέσω προσθήκης εκδόχων ουσιών που βελτιώνουν τη διαλυτότητα.

Από τις παραπάνω περιπτώσεις, αλλαγές στην υδροδυναμική του συστήματος είναι δύσκολο να επιτευχθούν *in vivo*, με αποτέλεσμα η διασφάλιση των συνθηκών δεξαμενής να εξαρτάται σχεδόν πάντοτε από τη διαπερατότητα (permeability) της ουσίας στη γαστρεντερική βλεννογόνο μεμβράνη και τον όγκο/σύσταση των γαστρικών υγρών. Επίσης, παρά το σημαντικό αριθμό εργασιών που έχουν δημοσιευθεί για την αύξηση της διαπερατότητας των φαρμακευτικών μορίων με τη βοήθεια κατάλληλων εκδόχων (κυρίως επιφανειοδραστικές ουσίες), τα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

Η αύξηση του ρυθμού διάλυσης μέσω των μεθόδων της μορφοποίησης (formulation approaches) και της χημικής τροποποίησης (chemical approaches) αποτελούν τις πιο αποτελεσματικές τεχνικές μέχρι σήμερα [44]. Στον **Πίνακα 1.2** δίνονται ορισμένα παραδείγματα περιπτώσεων που ανήκουν στις δύο κατηγορίες.

³ Με τον όρο «Συνθήκες δεξαμενής» εννοούμε ότι ο όγκος του μέσου διάλυσης πρέπει να είναι τουλάχιστον πέντε φορές μεγαλύτερος από αυτόν που απαιτείται για να παρασκευάσουμε ένα κορεσμένο διάλυμα μιας ουσίας.

Πίνακας 1.2: Μέθοδοι για την αύξηση του ρυθμού διάλυσης των δραστικών ουσιών.

I. Φυσική τροποποίηση
✓ <i>Μείωση μεγέθους σωματιδίων</i> Milling Micronization \Rightarrow Βελτίωση της διαβρεκτικότητας Nanosuspensions (Rapamune [®]) \Rightarrow Αύξηση της επιφάνειας διάλυσης
✓ <i>Τροποποίηση του κρυσταλλικού πλέγματος</i> Πολυμορφισμός
✓ Ψευδοπολυμορφισμός
✓ <i>Τεχνικές διαλυματοποίησης/Δημιουργία συμπλόκων</i> Χρήση επιφανειοδραστικών ουσιών \Rightarrow Αύξηση της διαβρεκτικότητας Χρήση κυκλοδεξτρίνων (Brexidol [®] : στερεή φαρμακοδομή, Sporanox [®] : υγρή φαρμακοδομή)
✓ <i>Διασπορά των δραστικών ουσιών σε διάφορους φορείς</i> Ευτηκτικά μείγματα – Στερεές διασπορές Υγρά διαλύματα (Self-emulsifying drug delivery systems, Microemulsions)
II. Χημική τροποποίηση
✓ Ευδιάλυτα προ-φάρμακα (prodrugs)
✓ Δημιουργία ευδιάλυτων αλάτων

Όπως γίνεται κατανοητό, υπάρχουν δύο βασικές τεχνικές για τη βελτίωση της διαλυτότητας δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών.

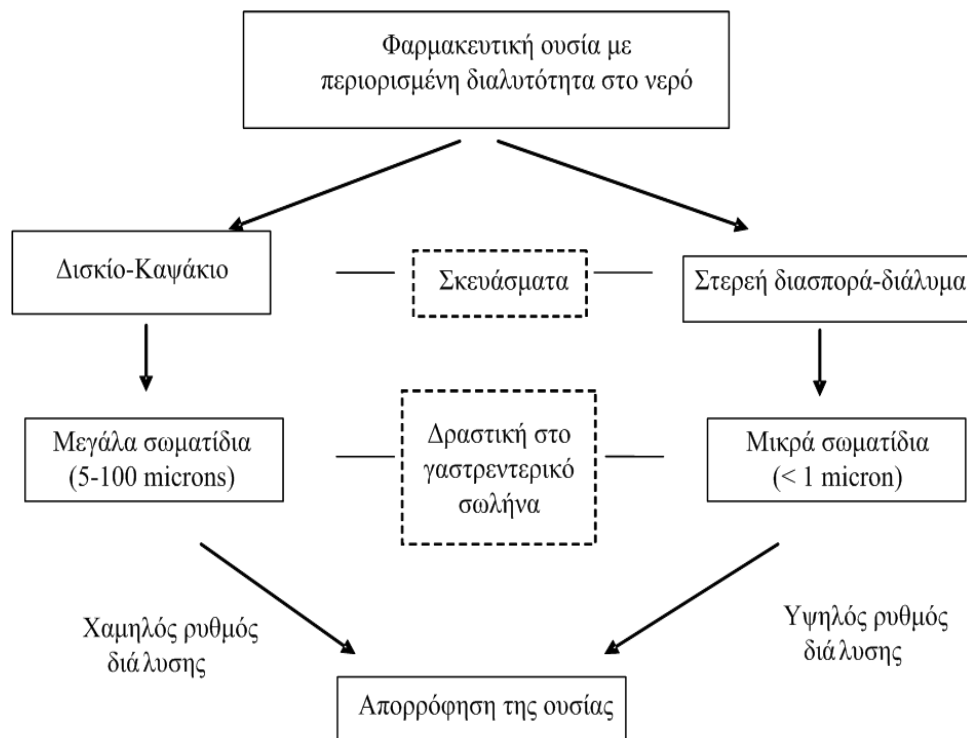
Από τη μια μεριά, η ουσία προ-διαλύεται σε ένα διάλυμα όπως σ' ένα σύστημα με αυτογαλακτωματοποιητικές ιδιότητες ή μικρογαλάκτωμα. Όταν αυτά τα συστήματα εισαχθούν στην εντερική κοιλότητα διασπείρονται σχηματίζοντας ένα γαλάκτωμα έτσι ώστε η ουσία να παραμένει σε μορφή διαλύματος. Συνεπώς, το στάδιο της διάλυσης, που συνήθως περιορίζει το ρυθμό απορρόφησης της ουσίας, μπορεί να παρακαμφθεί [45][46]. Από την άλλη μεριά, η ουσία μεταπίπτει στην άμορφη κατάσταση ή διασπείρεται σε μοριακό επίπεδο στη στερεή δομή αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια του μορίου που έρχεται σε επαφή με το μέσο διάλυσης. Ενώ η διαλυτότητα της ουσίας βελτιώνεται σημαντικά, δεν μπορούμε να εμποδίσουμε την κατακρήμνισή της.

Οι παραπάνω αναφερόμενες τεχνικές (Πίνακας 1.2) εμφανίζουν ορισμένα σημαντικά (κατά περίπτωση) μειονεκτήματα. Για παράδειγμα [44]:

- Η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων εμφανίζει περιορισμούς σχετικά με το ελάχιστο μέγεθος το οποίο μπορεί να επιτευχθεί, ενώ η χρήση των ιδιαίτερα μικρόκοκκων κόνεων μπορεί να επιφέρει επιπρόσθετα προβλήματα στη διαβρεκτικότητα των φαρμακευτικών μειγμάτων (κόνεων). Επίσης, οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις που αναπτύσσονται μεταξύ των κόκκων δημιουργούν προβλήματα στη μορφοποίηση των σκευασμάτων και το χειρισμό των υλικών. Επιπλέον, προβλήματα εμφανίζονται από την ελεύθερη ροή και διαφυγή φαρμακευτικού υλικού υπό μορφή κονιορτού στο περιβάλλον.
- Σημαντικά προβλήματα εμφανίζονται και κατά την παρασκευή αλάτων όπου ακόμα και στην περίπτωση που είναι εφικτή η δημιουργία τους, η αύξηση του ρυθμού διάλυσης στο γαστρεντερικό σωλήνα δεν μπορεί να επιτευχθεί εξαιτίας μετασχηματισμού στις αντίστοιχες μορφές των οξέων ή βάσεων.
- Η διαλυτοποίηση φαρμάκων σε οργανικούς διαλύτες ή σε υδατικά μέσα με τη χρήση γαλακτωματοποιητών (surfactants) και συνδιαλυτών (co-solvents) οδηγεί

σε υγρά σκευάσματα που είναι από εμπορικής άποψης μη επιθυμητά τόσο από τους ασθενείς όσο και από τις φαρμακευτικές εταιρίες.

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας γίνεται προσπάθεια αύξησης του ρυθμού αποδέσμευσης δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών από φαρμακευτικά σκευάσματα στερεής διασποράς. Στο **Σχήμα 1.2** συγκρίνεται η πορεία απορρόφησης μιας λιπόφιλης φαρμακευτικής ουσίας από το ανθρώπινο σώμα για σκευάσματα (δισκία) στερεής διασποράς και συμβατικά σκευάσματα. Η σημαντική διαφορά (που σε πολλές περιπτώσεις θεωρείται πλεονέκτημα των στερεών διασπορών) έγκειται στο μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής ουσίας που προκύπτει μετά τη διάλυση του σκευάσματος [47].



Σχήμα 1.2: Σύγκριση της *per os* πορείας απορρόφησης μιας φαρμακευτικής ουσίας από το ανθρώπινο σώμα για στερεές διασπορές και συμβατικά σκευάσματα.

1.4.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ

Οι βασικές μέθοδοι παρασκευής στερεών διασπορών είναι η διασπορά της δραστικής ουσίας σε τετηγμένο φορέα και η διάλυση του φορέα και της δραστικής ουσίας σε κοινό διαλύτη [7].

Μέθοδος Τήξης

Σύμφωνα με τη μέθοδο της τήξης, μετά την πλήρη τήξη του πολυμερικού φορέα η δραστική ουσία διασπείρεται στο τήγμα το οποίο εν συνεχεία ψύχεται και οδηγείται για περαιτέρω επεξεργασία (πλήρωση καψακίων, δημιουργία δισκίων κ.α.). Η διαδικασία μπορεί να εκτελεστεί και σε μείγματα φορέα-δραστικής απευθείας.

Ο τρόπος ψύξης και στερεοποίησης των τηγμένων μειγμάτων επηρεάζει την τελική στερεή κατάσταση του συστήματος, και επομένως για την ψύξη των διασπορών έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές όπως είναι: η χρήση πάγου σε λουτρό [20][29], η χρήση ανοξειδωτού υποδοχέα με ρεύμα ψυχρού αέρα [25], η στερεοποίηση σε τρυβλία τύπου Petri και θερμοκρασία περιβάλλοντος μέσα σε ξηραντήρα [40][48], η τοποθέτηση υποδοχέων από αλουμίνιο πάνω σε ξηρό πάγο [49], η καταβύθιση σε υγρό άζωτο [34] και η απλή τοποθέτηση σε ξηραντήρα [3][50].

Οι Sekiguchi και Obi ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της τήξης για την παρασκευή στερεών διασπορών θειοθειαζολίου σε διάφορους φορείς (ασκορβικό οξύ, ακεταμίδιο, νικοτιναμίδιο, νικοτινικό οξύ, και ουρία) με τήξη των μειγμάτων φαρμάκου-φορέα [18]. Σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από το ακεταμίδιο, οι θερμοκρασίες τήξης ήταν μεγαλύτερες από 110°C (πάνω από την κρίσιμη θερμοκρασία για την αποικοδόμηση της ουσίας). Υψηλές θερμοκρασίες (πάνω από 100°C) χρησιμοποιήθηκαν επίσης και από τον Goldberg και τους συνεργάτες του στο σύστημα ακεταμινοφαίνης - ουρίας, γκρισεοφουλβίνης - σουκινικού οξέος, και χλωραμφαινικόλης-ουρίας [23].

Μειονεκτήματα της μεθόδου, πέρα από τη χρήση υψηλών θερμοκρασιών [47] είναι η μερική μόνο αναμειξιμότητα μεταξύ φαρμάκου-φορέα [51] και η αδυναμία εφαρμογής της σε βιομηχανική κλίμακα παραγωγής. Για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων έχουν προταθεί αρκετές παραλλαγές της μεθόδου:

- Η τεχνική της εκβολής τήγματος (Hot Melt Extrusion): Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την εκβολή υπό θέρμανση με μεγάλες ταχύτητες περιστροφής φυσικού μείγματος φαρμάκου και φορέα για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Το προκύπτον προϊόν ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και οδηγείται σε περαιτέρω επεξεργασία [52]. Μείωση στη θερμοκρασία λειτουργίας μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση διοξειδίου του άνθρακα ως πλαστικοποιητή [53]. Στερεές διασπορές παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος – αιθυλοκυτταρίνης [54], ιντρακοναζόλης - PVP [55] και ιντρακοναζόλης – αιθυλοκυτταρίνης [53] έχουν παρασκευαστεί με αυτήν την τεχνική. (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. κεφ.3)
- Η μέθοδος Meltrex™: Το σημαντικό στοιχείο στη συγκεκριμένη τεχνολογία είναι η χρήση ενός ειδικού δικόχλιου (twin screw) εκβολέα με την προσθήκη δύο ανεξάρτητων δεξαμενών στις οποίες η θερμοκρασία μπορεί να διαφέρει κατά πολλούς βαθμούς Κελσίου. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η μείωση του χρόνου έκθεσης της δραστικής ουσίας σε υψηλές θερμοκρασίες επιτρέποντας τη συνεχή ροή του μείγματος. Μέσω της τεχνικής, αποφεύγονται προβλήματα οξειδωσης και υδρόλυσης των συστατικών [7].
- Η τεχνική της συσσωμάτωσης τήγματος (melt agglomeration): Η τεχνική επιτρέπει τη δημιουργία στερεών διασπορών σε συμβατικούς αναμεικτήρες με προσαρμοσμένα εργαλεία κοπής. Η παρασκευή των διασπορών γίνεται είτε με προσθήκη του τετηγμένου φορέα που περιέχει (διεσπαρμένη ή διαλυμένη) τη δραστική ουσία στα υπόλοιπα προθερμασμένα έκδοχα [56][57], είτε με προσθήκη του τετηγμένου φορέα στο προθερμασμένο μείγμα της δραστικής με τα υπόλοιπα έκδοχα [7], ή τέλος, με τη θέρμανση όλων των συστατικών (φορέας, δραστική, υπόλοιπα έκδοχα) κοντά ή πάνω από τη θερμοκρασία τήξης του φορέα [57].

Μέθοδος Διάλυσης

Η μέθοδος της διάλυσης για την παρασκευή στερεών διασπορών περιλαμβάνει τη συνδιάλυση του φορέα και της δραστικής ουσίας σε έναν κοινό διαλύτη με

επακολουθούμενη εξάτμισή του [30][58]. Με τη μέθοδο αυτή αποφεύγεται η θερμική αποικοδόμηση της δραστικής ουσίας, αφού συνήθως η απομάκρυνση του διαλύτη γίνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες [36].

Η βασική διεργασία για την παρασκευή στερεών διασπορών σύμφωνα με τη συγκεκριμένη τεχνική περιλαμβάνει τη διάλυση του φαρμάκου και του φορέα σε έναν κοινό διαλύτη όπως είναι η αιθανόλη [28][59], το χλωροφόρμιο [41] κ.α., ενώ τα φιλμ που προκύπτουν μετά την εξάτμιση του διαλύτη συνήθως κονιοποιούνται [30][60][61].

Σημαντικές διαφοροποιήσεις στην εν λόγω τεχνική αφορούν τον τρόπο απομάκρυνσης (εξάτμισης) του διαλύτη. Αυτό μπορεί να γίνει: υπό κενό [28][61][62], με θέρμανση σε δίσκους [6], με ελεγχόμενη εξάτμιση σε χαμηλές θερμοκρασίες [30][61] με τη βοήθεια περιστροφικών εξάτμιστήρων [63], σε ρεύμα αζώτου [31], με ξήρανση δια ψεκασμού (spray-drying) [39][58], με τη μέθοδο της λυοφιλοποίησης (freeze-drying) [2], με τη χρήση υγρών σε υπερκρίσιμες συνθήκες (supercritical fluids) [36] κ.α.

Σημαντικά μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η εύρεση κοινού διαλύτη για τη συνδιάλυση των συστατικών, η χρήση μεγάλων ποσοτήτων διαλύτη (περιβαλλοντολογικές επιπτώσεις) η χρήση σε ορισμένες περιπτώσεις θέρμανσης για την πλήρη διάλυση των συστατικών και τέλος, η παραμονή ποσότητας διαλύτη ως υπόλειμμα στο τελικό προϊόν.

1.4.5 ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ ΣΕ ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ

Οι πολυμερικοί φορείς που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή στερεών διασπορών μέσω της εκβολής θερμού τήγματος οφείλουν να πληρούν κάποιες προϋποθέσεις. Γενικά, πρέπει να είναι μη τοξικοί και φαρμακολογικά αδρανείς. Επίσης, πρέπει να εμφανίζουν φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη τήξη. Ως απαραίτητη προϋπόθεση εμφανίζεται η χημική συμβατότητα με την εκάστοτε δραστική ουσία, η αναμιξιμότητα στην τετηγμένη κατάσταση και η ικανότητα να αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα της ουσίας. Αυτά μπορούν να εξασφαλιστούν χρησιμοποιώντας υδατοδιαλυτά πολυμερή με γρήγορο ρυθμό διάλυσης. Πολυμερή με μεγάλο αριθμό χαρακτηριστικών ομάδων τείνουν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου, δυνάμεις van der Waals και ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Η χαμηλή υγροσκοπικότητα, το υψηλό ιξώδες και το υψηλό σημείο υαλώδους μετάπτωσης συμβάλλουν στη σταθερότητά τους [43].

Μέχρι σήμερα έχει προταθεί ένας μεγάλος αριθμός υλικών ως φορείς για την παρασκευή στερεών διασπορών, με πιο διαδεδομένα την πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και την πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP), ενώ αρκετά συχνά αναφέρονται και διάφορα παράγωγα της κυτταρίνης (όπως υδροξυπροπυλο κυτταρίνη, υδροξυπροπυλομεθυλο κυτταρίνη κ.α.), πολυακρυλικά και πολυμεθακρυλικά υλικά (Eudragits), ουρία, μαννιτόλη, χιτοζάνη κ.α.[44]. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν η πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP), το Poloxamer 188, το Kollidon SR και η υδροξυπροπυλομεθυλο κυτταρίνη (HPMC) ως πολυμερικοί φορείς για την παρασκευή των διασπορών.

1.4.6 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Ένα κρίσιμο σημείο που πρέπει να ξεκαθαριστεί σχετικά με τις στερεές διασπορές είναι ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται η αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης της

εκάστοτε φαρμακευτικής ουσίας. Οι Chiu και Riegelman ήταν οι πρώτοι που προσπάθησαν να δώσουν μια ερμηνεία βάσει των παρακάτω δύο μηχανισμών [19]:

- Μείωση του μεγέθους των σωματιδίων και των συσσωματωμάτων. Οι δύο αυτές περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν ως μία καθώς και οι δύο σχετίζονται με την αύξηση της διαθέσιμης για διάλυση επιφάνειας της δραστικής ουσίας. Πολλοί από τους φορείς που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή στερεών διασπορών εμφανίζουν διαβρεχτικές ιδιότητες, και συνεπώς θα ήταν λογικό να υποτεθεί ότι η βελτίωση στη διαβρεκτικότητα μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της συσσωμάτωσης και κατά συνέπεια στην αύξηση της επιφάνειας διάλυσης.
- Αύξηση της διαλυτότητας του φαρμάκου. Ορισμένοι από τους φορείς που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή στερεών διασπορών ενδεχομένως να αυξάνουν τη διαλυτότητα των υπό μελέτη φαρμακευτικών ουσιών. Η παραπάνω υπόθεση δεν βρίσκει καθολικής αποδοχής, καθώς αρκετές μελέτες διαλυτότητας έδειξαν πως στις χρησιμοποιούμενες για την παρασκευή στερεών διασπορών συγκεντρώσεις, οι εκάστοτε φορείς συνήθως οδηγούν σε πολύ μικρή αύξηση της διαλυτότητας. Στην ίδια κατηγορία μηχανισμού μπορούν να ενταχθούν και οι περιπτώσεις αλλαγής των φυσικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας (π.χ. μείωση της κρυσταλλικότητας, πολυμορφισμός κ.α.).

Παράλληλα με τις παραπάνω δύο ερμηνείες αναπτύχθηκαν εναλλακτικοί τρόποι σκέψης επιδιώκοντας την σε βάθος κατανόηση του μηχανισμού που οδηγεί στην αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης των φαρμακευτικών ουσιών από τις στερεές διασπορές:

Αποδέσμευση ελεγχόμενη από τον φορέα (Carrier-Controlled dissolution)

Πρώτος ο Corrigan διαπίστωσε ότι τόσο ο ρυθμός διάλυσης της δραστικής ουσίας στο πολυμερές όσο και του καθαρού πολυμερούς στο υγρό μέσο διάλυσης είναι πρακτικά ισοδύναμοι [64][65]. Κατά συνέπεια μπορεί να θεωρηθεί ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από την στερεή διασπορά ελέγχεται από τον εκάστοτε φορέα (carrier-controlled dissolution) [66]. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύθηκε από τη μελέτη των Dubois και Ford οι οποίοι παρατήρησαν ότι οι ρυθμοί διάλυσης στερεών διασπορών διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στον ίδιο φορέα ήταν πανομοιότυποι [67]. Εκτός αυτού, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του MB του φορέα και του ρυθμού αποδέσμευσης της ουσίας.

Για να κατανοηθεί καλύτερα ο παραπάνω μηχανισμός, ο Corrigan θεώρησε πως στο σύστημα υπάρχουν δύο ξεχωριστά συστατικά (two-component system) σύμφωνα με το μοντέλο Higuchi [64]. Όταν το σύστημα έρθει σε επαφή με το διαλύτη τα δύο συστατικά διαλύονται με ρυθμό ανάλογο προς τις ατομικές διαλυτότητές τους (Cs) και ο συντελεστής διάχυσης (D) στο υγρό μέσο διάλυσης καθορίζεται από την εξίσωση των Noyes και Whitney (Εξ. 1.2, §1.4.2). Στην συγκεκριμένη περίπτωση το μοντέλο προβλέπει ότι το στρώμα επαφής μεταξύ του διαλυόμενου μετώπου και του διαλύτη θα εξαφανιστεί για το συστατικό εκείνο που διαλύεται γρηγορότερα, δημιουργώντας ένα επιφανειακό στρώμα με μεγάλη περίσσεια του συγκεκριμένου συστατικού, μέσα στο οποίο το άλλο συστατικό διαλύεται προτού απελευθερωθεί στο υγρό. Πιο συγκεκριμένα το μοντέλο προβλέπει ότι ένα συστατικό (για παράδειγμα το συστατικό A, σε ένα σύστημα με δύο συστατικά A και B) θα σχηματίσει ένα τέτοιο επιφανειακό στρώμα όταν:

$$\frac{N_A}{N_B} > \frac{D_A C_{S_A}}{D_B C_{S_B}} \quad (1.3)$$

Όπου (A:ο πολυμερικός φορέας και B:η δραστική ουσία):

N_A και N_B : η αναλογία του συστατικού A και B αντίστοιχα (%)

D_A και D_B : ο συντελεστής διάχυσης του συστατικού A και B αντίστοιχα ($m^2 \cdot s^{-1}$)

C_{S_A} και C_{S_B} : η διαλυτότητα του συστατικού A και B αντίστοιχα ($g \cdot L^{-1}$)

Στο παραπάνω σύστημα ο ρυθμός διάλυσης για τα δύο συστατικά μπορεί να υπολογιστεί από τις εξισώσεις:

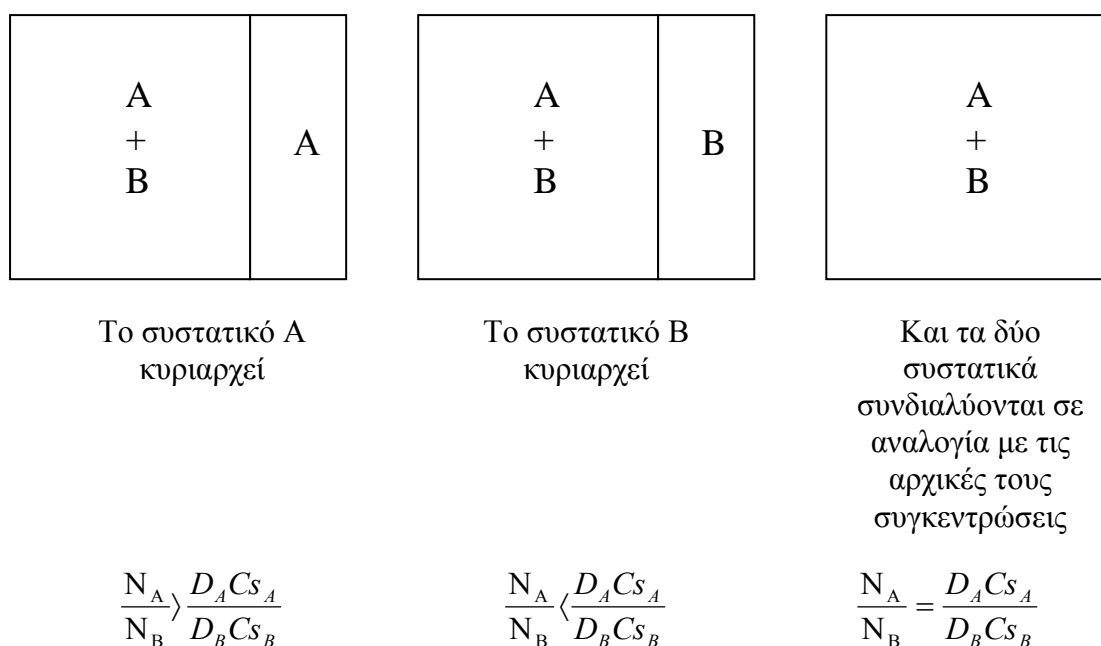
$$G_A = \frac{D_A C_{S_A}}{h} \quad \text{και} \quad G_B = \frac{N_B}{N_A} G_A \quad (1.4)$$

όπου:

G_A και G_B : ο ρυθμός διάλυσης ανά μονάδα επιφάνειας ($g \cdot L^{-1} \cdot m^{-2}$)

h: το πάχος του στρώματος διάχυσης (m)

Στο **Σχήμα 1.3** δίνεται ο μηχανισμός διάλυσης σε ένα σύστημα δύο συστατικών [66].



Σχήμα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού διάλυσης για σύστημα δύο συστατικών.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με την **Εξ. 1.3** το συγκεκριμένο μοντέλο προβλέπει ότι ο ρυθμός διάλυσης του συστατικού με την μικρότερη παρουσία στο σύστημα⁴ καθορίζεται από το ρυθμό διάλυσης του συστατικού που είναι σε περίσσεια.

Βασιζόμενοι στην παραπάνω ανάλυση ο Lloyd και οι συνεργάτες του ισχυρίστηκαν ότι όταν η διεργασία της διάλυσης ελέγχεται από τις ιδιότητες του φορέα και όχι της δραστικής ουσίας (τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις) τότε η επίδραση

⁴ Η μικρότερη παρουσία ορίζεται σύμφωνα με τους όρους της εξίσωσης 1.3 και όχι από το κλάσμα της μάζας.

της φυσικής μορφής της φαρμακευτικής ουσίας στο ρυθμό διάλυσης είναι αμελητέα. Η παραπάνω διαπίστωση βασίζεται σε δημοσιευμένη εργασία της ίδιας ομάδας, όπου βρέθηκε ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης της παρακεταμόλης από στερεές διασπορές με PEG 6000 ήταν ανεξάρτητος από το αρχικό μέγεθος των σωματιδίων και από τον τρόπο προετοιμασίας των διασπορών [30].

Αποδέσμευση ελεγχόμενη από τη δραστική ουσία (Drug-Controlled dissolution)

Σε αντίθεση με την παραπάνω ανάλυση, όπου θεωρείται ότι ο μηχανισμός αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών ελέγχεται εξολοκλήρου από τις ιδιότητες του φορέα, ένας σημαντικός αριθμός δημοσιευμένων επιστημονικών εργασιών εμφάνισε αντίθετα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, οι Sjökvist και Nyström απέδειξαν ότι η βελτίωση του ρυθμού αποδέσμευσης της γκριζεοφουλβίνης από στερεές διασπορές με PEG σχετίζεται με το μέγεθος των απελευθερωμένων σωματιδίων της δραστικής ουσίας και όχι με τον φορέα [68], ενώ σε περαιτέρω έρευνα όπου μελετήθηκε ο ρυθμός αποδέσμευσης στερεών διασπορών (σε PEG 6000) για φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στην ίδια κατηγορία (para-aminobenzoates), διαπιστώθηκε ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης των ουσιών αυτών σχετιζόνταν μόνον με τις ιδιότητες της δραστικής ουσίας [69]. Η συμπεριφορά αυτή χαρακτηρίστηκε ως μηχανισμός αποδέσμευσης ελεγχόμενος από τη δραστική ουσία (drug-controlled release) [66].

Συμπερασματικά, διαπιστώνεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται εξολοκλήρου από τις ιδιότητες του φορέα (carrier-controlled release), ενώ σε άλλες ελέγχεται από τις ιδιότητες της ουσίας (drug-controlled release)⁵ [66].

Στην πρώτη περίπτωση, η δραστική ουσία πρώτα διαλύεται γρήγορα σε ένα στρώμα διάχυσης πλούσιο σε φορέα με αποτέλεσμα ο χρόνος για την αποδέσμευση άθικτων σωματιδίων στο υγρό μέσο διάλυσης να μην είναι αρκετός (**Σχήμα 1.4. Α**)⁶. Σύμφωνα με την εξίσωση των Stokes και Einstein (**Εξ. 1.5**) το ιξώδες του στρώματος διάχυσης επιβάλλει την αργή διάχυση της ουσίας και κατά συνέπεια το περιοριστικό βήμα για τη διάλυση της φαρμακευτικής ουσίας γίνεται η διάλυση του πολυμερούς.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad (1.5)$$

όπου:

k: η σταθερά του Boltzmann ($1,3806503 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$)

T: η θερμοκρασία (K)

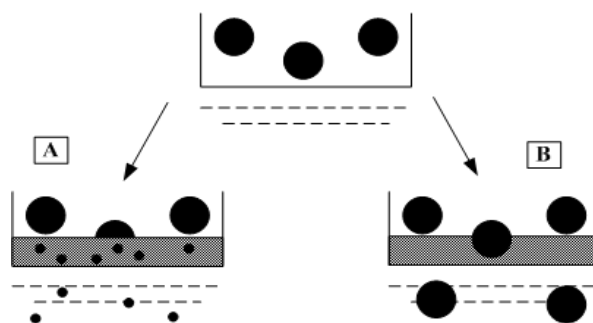
η : το ιξώδες του στρώματος διάχυσης ($\text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)

r: η ακτίνα του υπό διάχυση μορίου (m)

⁵ Ακόμα και σε περιπτώσεις όπου ο φορέας βρίσκεται σε περίσσεια σύμφωνα με την **Εξ. 1.3**.

⁶ Πρέπει να σημειωθεί ότι η προσέγγιση της διάλυσης ενός πολυμερούς μέσω ενός απλού μοντέλου διάχυσης εμπεριέχει κινδύνους, αφού τα πολυμερή αυτά δεν εμφανίζουν διαλυτότητα κορεσμού (saturation solubility) αλλά διογκώνονται με την προσρόφηση νερού δημιουργώντας ένα στρώμα μεταβλητής συγκέντρωσης. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η παραδοχή που γίνεται δεν επηρεάζει τη βάση και την ορθότητα του παραπάνω συλλογισμού [66].

Αντίθετα στην περίπτωση κατά την οποία η αποδέσμευση της ουσίας ελέγχεται μόνον από τις ιδιότητες του φαρμάκου, η διάλυσή της στο στρώμα διάχυσης του φορέα είναι τόσο αργή (σε αντίθεση με την προηγούμενη περίπτωση όπου είναι σχεδόν ακαριαία) με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται άθικτη μέσα στο υγρό μέσο διάλυσης (Σχήμα 1.4. Β).



Σχήμα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση της πορείας που ακολουθούν τα σωματίδια της υπό μελέτη δραστικής ουσίας σε ένα σύστημα στερεής διασποράς: (Α) διάλυση ελεγχόμενη από τον φορέα, (Β) διάλυση ελεγχόμενη από τη δραστική ουσία
(●) μη διαλυμένα σωματίδια δραστικής ουσίας, (•) μερικώς διαλυμένα σωματίδια δραστικής ουσίας

Συνεπώς, το κατά πόσο ο μηχανισμός αποδέσμευσης μιας φαρμακευτικής ουσίας σε ένα σύστημα στερεής διασποράς ελέγχεται από το φορέα ή τη δραστική ουσία εξαρτάται από το ρυθμό διάλυσης της ουσίας μέσα στο στρώμα διάχυσης του φορέα. Όταν ο ρυθμός αυτός είναι γρήγορος η αποδέσμευση ελέγχεται από τον φορέα, ενώ όταν είναι αργός ελέγχεται από τη δραστική [66].

1.4.7 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ

Ένα σημαντικό θέμα το οποίο καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε είναι η φυσική σταθερότητα των στερεών διασπορών είτε κατά την αποθήκευσή τους, είτε κατά τη διάρκεια της διάλυσής τους σε κάποιο ρυθμιστικό διάλυμα. Πρόκειται για άμορφα, μετασταθή συστήματα τα οποία έχοντας υψηλότερη ελεύθερη ενέργεια, τείνουν να μεταπηδήσουν σε χαμηλότερα ενεργειακά επίπεδα (κρυσταλλικές διασπορές) [70][71]. Ο ρυθμός κρυστάλλωσης αυξάνεται σημαντικά πάνω από το T_g λόγω της αυξημένης κινητικότητας των μορίων στην υπόψυκτη υγρή κατάσταση [72].

Η σταθεροποίηση της άμορφης κατάστασης μπορεί να πραγματοποιηθεί περιορίζοντας την κινητικότητα των μορίων αποθηκεύοντας τις διασπορές σε θερμοκρασίες 50K χαμηλότερες του T_g [73][74]. Επιπλέον, η ανακρυστάλλωση της άμορφης δραστικής ουσίας μπορεί να παρεμποδιστεί με την προσθήκη πολυμερών, τα οποία σχηματίζουν ένα περιοριστικό υδροδυναμικό στρώμα γύρω από τα μόριά της κατά τη διάλυσή της σε κάποιο μέσο [75]. Μία σχετική αύξηση του ιξώδους του μέσου διάλυσης γύρω από τα μόρια μειώνει σημαντικά τη διάχυσή τους και ως εκ τούτου, εμποδίζει το σχηματισμό κρυσταλλικού πλέγματος. Τέλος, η αντικατάσταση του νερού μπορεί επίσης να οδηγήσει στη σταθεροποίηση των στερεών διασπορών. Πιο συγκεκριμένα, ένα πολυμερές-σταθεροποιητής υποκαθιστά τα μόρια του νερού, τα

οποία απομακρύνονται μέσω ξήρανσης, ενώ στη συνέχεια δημιουργεί αλληλεπιδράσεις με την ουσία εμποδίζοντάς την να ανακρυσταλλωθεί [76].

Συνοψίζοντας, η θερμοκρασία και η υγρασία είναι οι παράμετροι-κλειδιά για τα περισσότερα θέματα σταθερότητας. Όλες οι δοκιμές σταθερότητας, είτε πρόκειται για μακροχρόνιες, είτε για επιταχυνόμενες συνθήκες πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της ICH (International Conference on Harmonisation).

1.4.8 ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Η εμπορική αξιοποίηση συστημάτων στερεής διασποράς είναι ακόμη και σήμερα περιορισμένη. Όπως αναφέρει ο Craig σε μια εξειδικευμένη επισκόπηση για το θέμα αυτό οφείλεται: «στην έλλειψη βασικής κατανόησης των ιδιοτήτων των συστημάτων αυτών, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής κατάστασης της ουσίας στη στερεή διασπορά, της δομής, της σταθερότητας καθώς επίσης και του μηχανισμού αποδέσμευσης» [66].

Εντούτοις σήμερα, κυκλοφορούν στην αγορά ορισμένα σκευάσματα στερεών διασπορών όπως είναι το Gris-PEG[®] (Novartis) με στερεή διασπορά της γκριζεοφουλβίνης σε PEG, το Cesamet[®] (Lilly) με στερεή διασπορά της ναβιλόνης σε PVP και το Sporanox[®] (Janssen) με διασπορά της ιτρακοναζόλης σε PEG και HPMC.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο αριθμός των σκευασμάτων που κυκλοφορεί στην αγορά είναι συγκριτικά μικρότερος από αυτόν που θα περίμενε κανείς να υπάρχει, αν αναλογισθεί τα τόσα χρόνια έρευνας και τον πολύ μεγάλο αριθμό ερευνητικών εργασιών στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία.

1.4.9 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα σημαντικότερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα φαρμακευτικά συστήματα στερεών διασπορών είναι [47]: 1) προβλήματα που σχετίζονται με την μέθοδο παρασκευής, 2) χαμηλή επαναληψιμότητα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, 3) προβλήματα που σχετίζονται με τη μορφοποίηση των συστημάτων σε αποδεκτές φαρμακοτεχνικές μορφές, 4) αδυναμία μεταφοράς σε scale up διεργασία παρασκευής και 5) προβλήματα με τη φυσική και χημική σταθερότητα της δραστικής ουσίας και του φορέα.

Για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων έχουν γίνει αρκετά βήματα με σημαντικότερα [47]:

- Την ανάπτυξη τεχνολογιών για την απευθείας πλήρωση καψακίων σκληρής ζελατίνης: Η πλήρωση καψακίων σκληρής ζελατίνης με ημιστερεά υλικά κατά την τήξη τους (με περαιτέρω ψύξη σε θερμοκρασία περιβάλλοντος) έχει παρουσιαστεί ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1970. Παρόλα αυτά, η μέθοδος δοκιμάστηκε σε φαρμακευτικά συστήματα στερεών διασπορών αρκετά χρόνια αργότερα.
- Τη χρήση φορέων με επιφανειοδραστικές ιδιότητες: Η χρήση μειγμάτων με νέα υλικά και κυρίως επιφανειοδραστικές ουσίες, δείχνει να εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα τόσο για την αύξηση του ρυθμού και του βαθμού διάλυσης (και κατά συνέπεια της βιοδιαθεσιμότητας) όσο και για την αποφυγή της ανακρυστάλλωσης των φαρμακευτικών ουσιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ
«ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ»

2.1 ΓΕΝΙΚΑ

Σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια στη θεραπευτική, παρόλο που σχετικά με την περιγραφή και την ονομασία τους επικρατεί σύγχυση. Βιβλιογραφικά έχουν προταθεί πολλές ονομασίες βάσει του μηχανισμού αποδέσμευσης ή δράσης όπως: Slow (βραδείας), Gradual (σταδιακής), Prolonged (παρατεταμένης), Sustained (σταθεροποιημένης), timed (χρονο-ρυθμιζόμενης) κ.α. Σε γενικές γραμμές οι όροι που έχουν επικρατήσει για την περιγραφή αυτών των συστημάτων είναι: συστήματα «Ελεγχόμενης» ή «Παρατεταμένης» αποδέσμευσης. Αν και οι δύο όροι μπορούν να θεωρηθούν ταυτόσημοι, η διαφορά τους έγκειται στο ότι κατά την παρατεταμένη αποδέσμευση επιτυγχάνεται σταθερή απελευθέρωση της ουσίας με το χρόνο, ενώ κατά την ελεγχόμενη αποδέσμευση επιδιώκεται επιπλέον και η διατήρηση σταθερών επιπέδων της ουσίας στο αίμα ή στους ιστούς [77]. Σημειώνεται ότι στην παρούσα διπλωματική εργασία επιλέχθηκε η χρήση του όρου «συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης».

Οι λόγοι για τους οποίους κατασκευάζονται φαρμακευτικά σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι κυρίως: α) η μείωση στη συχνότητα χορήγησης, β) η απλούστευση στη χρήση των σκευασμάτων και γ) η σταθεροποίηση μιας αναγκαίας θεραπευτικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο αίμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ανάλογα με την οδό χορήγησης, διακρίνονται σε: 1) συστήματα χορηγούμενα από το στόμα (*per os* συστήματα) 2) διαδερμικά συστήματα, 3) συστήματα χορηγούμενα δια των βλεννογόνων (στόματος-ορθού-μήτρας-οφθαλμού) και 4) εμφυτεύματα [78].

Στην παρούσα μελέτη εξετάζονται *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά δισκία στερεής διασποράς ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

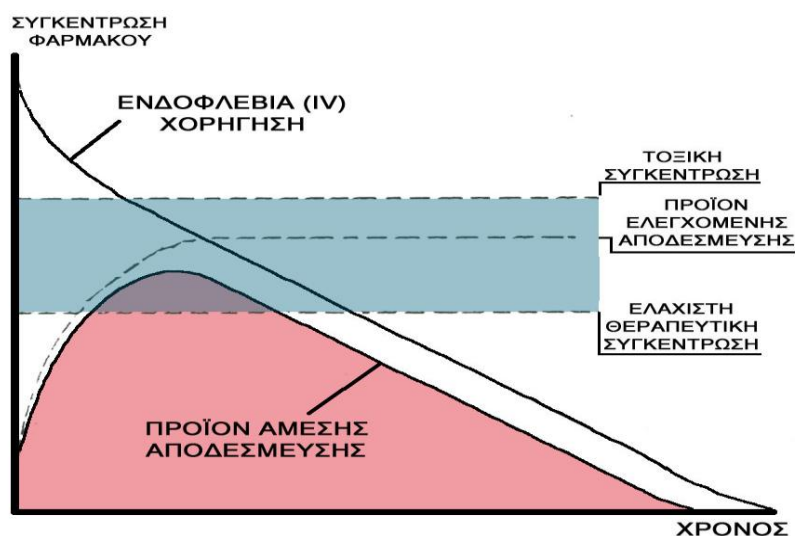
Η ευρεία χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης οδήγησε και στην καλύτερη αξιολόγησή τους.

Πλεονεκτήματα σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης

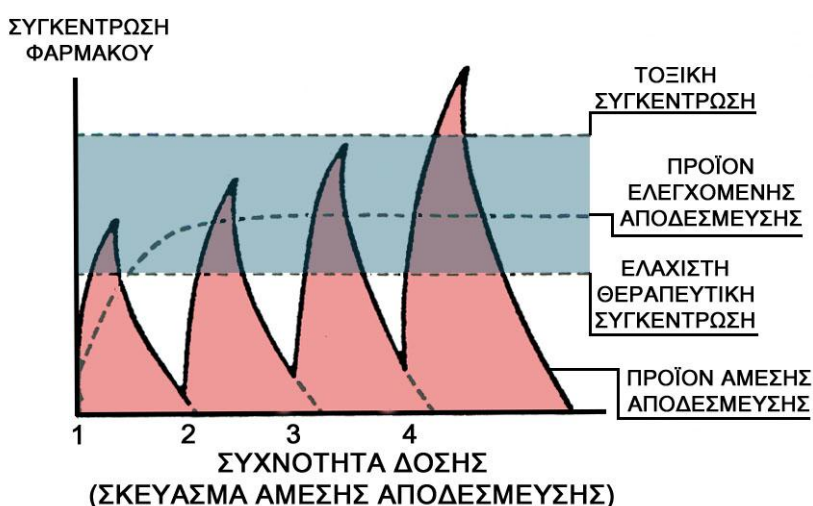
Με τη χρήση των σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης αυξάνεται η διάρκεια της δράσης της φαρμακευτικής ουσίας και επομένως αποφεύγονται οι αλλεπάλληλες χορηγήσεις δόσεων ελαχιστοποιώντας τη συμμετοχή του ασθενούς στη θεραπεία, μειώνοντας τυχόν προβλήματα απειθαρχίας στη λήψη της αγωγής. Το γεγονός αυτό έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συμμόρφωση των ασθενών σχετικά με την τήρηση του θεραπευτικού σχήματος: όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των δόσεων ημερησίως, τόσο μικρότερη είναι η ορθή εφαρμογή του από τους ασθενείς. Σημαντικό κρίνεται το εν λόγω πλεονέκτημα κατά τις νυχτερινές ώρες όπου ο ασθενής δεν υποχρεούται σε

αφύπνιση προκειμένου να λάβει την απαιτούμενη δόση. Επιπλέον, το συνολικό κόστος θεραπείας μειώνεται, επιτυγχάνοντας βελτιωμένες σχέσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για τα συγκεκριμένα σκευάσματα.

Επίσης, σημαντικό πλεονέκτημα των εν λόγω σκευασμάτων είναι και η αποφυγή αυξομειώσεων της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο αίμα (σχήμα 2.1), μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης τοξικών παρενεργειών που μπορεί να παρουσιαστούν με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ δόσεων, οπότε η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα αυξομειώνεται με τη γνωστή «πριονωτή μορφή» (σχήμα 2.2). Κατ' επέκταση, υπάρχει η δυνατότητα επίτευξης βελτιωμένων θεραπευτικών αποτελεσμάτων με τη χορήγηση μικρότερων ημερήσιων δόσεων. Είναι προφανές ότι τα οφέλη είναι εκτός από θεραπευτικά και οικονομικά.



Σχήμα 2.1: Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο αίμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, χορήγηση προϊόντος άμεσης αποδέσμευσης και χορήγηση προϊόντος ελεγχόμενης αποδέσμευσης [77].



Σχήμα 2.2: Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο αίμα μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσεων συμβατικών φαρμακευτικών μορφών άμεσης αποδέσμευσης («πριονωτό» σχήμα) και ενός προϊόντος ελεγχόμενης αποδέσμευσης [77].

Τέλος, πλεονεκτήματα που προκύπτουν με τη χρήση των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι: η αποφυγή ερεθισμών του γαστρεντερικού σωλήνα, η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ορισμένων δραστικών ουσιών, η αύξηση της δραστικότητας σε φαρμακευτικά σκευάσματα με χαμηλό χρόνο ημίσειας ζωής κ.α. [77].

Μειονεκτήματα σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα, τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης παρουσιάζουν μια σειρά μειονεκτημάτων, με σημαντικότερα [77][79]:

- i. Την πιθανότητα της ατελούς απορρόφησης της δραστικής ουσίας, όταν η διέλευση της φαρμακοτεχνικής μορφής από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι γρηγορότερη από τη χρονική διάρκεια της αποδέσμευσης ή όταν εμφανίζεται «παράθυρο απορρόφησης» της δραστικής ουσίας.
- ii. Τον κίνδυνο συσσώρευσης της δραστικής ουσίας.
- iii. Τη δυσκολία αντιμετώπισης των πιθανών παρενεργειών.
- iv. Την πιθανότητα καθυστέρησης της έναρξης του θεραπευτικού αποτελέσματος.
- v. Την εμφάνιση περιορισμών σχετικά με τη χρήση των δραστικών που μπορούν να μορφοποιηθούν σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Οι περιοριστικοί παράγοντες εστιάζονται κυρίως:
 - Στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας, όπως ο χρόνος ημιζωής (2-6 ώρες περίπου), ο μηχανισμός απορρόφησης της, και το θεραπευτικό της εύρος (συνήθως απαιτείται μεγάλο εύρος προκειμένου να αντιμετωπιστούν παρενέργειες, οφειλόμενες στις διακυμάνσεις της απορρόφησης, μεταβολισμού και απέκκρισης)
 - Σε ιδιότητες του σκευάσματος και της δραστικής, που αφορούν στην ποσότητα της δόσης (μεγάλες δόσεις δύσκολα μπορούν να μορφοποιηθούν σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης) και στην υδατοδιαλυτότητα της δραστικής ουσίας.

Τα παραπάνω μειονεκτήματα μπορούν σήμερα να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά ή και να εξαλειφθούν μέσω σωστού σχεδιασμού και της εφαρμογής κατάλληλων υλικών για την παρασκευή των φαρμακοτεχνικών μορφών που θα χρησιμοποιηθούν ως φορείς διάθεσης.

2.3 ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Το σημαντικότερο βήμα για την ανάπτυξη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι η διεκρίνιση στο κατά πόσο είναι σκόπιμη η τροποποίηση στην αποδέσμευση μιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής ουσίας.

Κατά συνέπεια, φαρμακευτικά σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης συνήθως παρασκευάζονται για δραστικές ουσίες με βιολογική ημιζωή από 4-6 ώρες (ουσίες που εμφανίζουν ημιζωή πάνω από 8 ώρες ή μικρότερη από 1 συνήθως δεν χορηγούνται μέσω τέτοιων συστημάτων), ενώ μεγάλες δόσεις χορήγησης είναι απαγορευτικές για τη δημιουργία τέτοιων συστημάτων εξαιτίας των προβλημάτων μορφοποίησης που προκαλούν (ο συνολικός όγκος του σκευάσματος ξεπερνά τον μέγιστο δυνατό όγκο κατάποσης).

Τέλος, οι υποψήφιες δραστικές ουσίες πρέπει να εμφανίζουν ένα σχετικά μεγάλο θεραπευτικό εύρος για την αποφυγή παρενεργειών που σχετίζεται με τη χορήγησή τους,

ενώ εξαιρετικά σημαντική είναι και η γνώση της ικανότητας απορρόφησης της ουσίας στις διάφορες περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα⁷ [78].

2.4 ΒΑΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Οι βασικές μέθοδοι για τη δημιουργία συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης διακρίνονται σε βιολογικές, χημικές και φαρμακοτεχνικές.

Οι βιολογικές μέθοδοι βασίζονται στην τροποποίηση του βιολογικού περιβάλλοντος στο οποίο πρόκειται να δράσει η ουσία, και για το λόγο αυτό μετά τη δόση του σκεύασματος χορηγείται ένα δεύτερο σκεύασμα με σκοπό να παρατείνει τη δράση του πρώτου. Το μειονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο σε περιορισμένη κλίμακα υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.

Οι χημικές μέθοδοι βασίζονται στην τροποποίηση του δραστικού χημικού μορίου με αποτέλεσμα να προκύπτει μια νέα φαρμακευτική ουσία με ενδεχομένως διαφορετικές φαρμακολογικές και θεραπευτικές ιδιότητες. Το πρόβλημα της χημικής μεθόδου είναι ότι δημιουργεί ένα καινούργιο φαρμακευτικό μόριο το οποίο πρέπει να περάσει από όλα τα χρονοβόρα και δαπανηρά στάδια της ανάπτυξης και του ελέγχου προτού εμφανιστεί στην αγορά.

Τέλος, οι φαρμακοτεχνικές μέθοδοι βασίζονται στην παρατεταμένη και σταδιακή αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από το φαρμακευτικό σκεύασμα. Στη κατηγορία αυτή κατατάσσονται όλες εκείνες οι περιπτώσεις κατά τις οποίες η παρασκευή και η χρήση των συστημάτων αποδέσμευσης έγινε μέσω της χρήσης διαφόρων εκδόχων τα οποία είναι σε θέση να ελέγξουν την αποδέσμευση μιας ουσίας, χωρίς να τροποποιήσουν το βιολογικό περιβάλλον ή τη χημική δομή της. Τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης που προκύπτουν με τη χρήση φαρμακοτεχνικών μεθόδων είναι σε θέση να τροποποιήσουν είτε το χρόνο αποδέσμευσης της ουσίας είτε την κατεύθυνσή της προς ένα συγκεκριμένο σημείο στόχο (drug targeting).

Όλες οι μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να αποδεσμεύουν μικρές ποσότητες της δραστικής ουσίας σε προκαθορισμένα διαστήματα με σκοπό τη ρύθμιση του ρυθμού απορρόφησης [77]. Η αποδέσμευση της ουσίας μπορεί να ελεγχθεί με ακρίβεια μόνον εφόσον είναι γνωστές οι ιδιότητες των πολυμερών και προσδιοριστεί ο μηχανισμός αποδέσμευσής της. Μόνον η καλή γνώση των παραπάνω επιτρέπει την επιστημονική ανάπτυξη εξειδικευμένων δοσολογικών μορφών, τη χρήση σχετικών δοκιμασιών ελέγχου, την αποτίμηση και βελτίωση της *in vivo* συμπεριφοράς και τη δυνατότητα *in vitro-in vivo* συσχέτισης.

⁷ Για παράδειγμα αν η δραστική ουσία αποδεσμεύεται σταθερά από ένα *per os* φαρμακευτικό σκεύασμα αλλά δεν απορροφάται από τα εσωτερικά τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, τότε το σκεύασμα είναι αναποτελεσματικό.

2.5 ΒΑΣΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΟΡΦΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Με τις φαρμακευτικές μεθόδους τροποποιούμε τον ρυθμό διαλυτοποίησης ή διαχύσεως ενός δραστικού συστατικού σε μια φαρμακοτεχνική μορφή, τροποποιώντας έτσι και τον ρυθμό αποδέσμευσής του από τη μορφή αυτή.

Τα βασικά συστήματα μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης που προκύπτουν με τις φαρμακοτεχνικές μεθόδους είναι [77]:

- i. Συστήματα ελεγχόμενης διαλυτοποίησης (μέσω διαλυτοποίησης μίας επικάλυψης ή μίας μήτρας που περιέχει το φάρμακο. Η μήτρα μπορεί να είναι παρασκευασμένη από λιπαρά ή κηρώδη υλικά, καθώς και από πολυμερή).
- ii. Συστήματα ελεγχόμενης διαχύσεως (τύπου δεξαμενής και τύπου αδρανούς μήτρας).
- iii. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση ρυθμίζεται μέσω διάχυσης και διαλυτοποίησης (αποτελούν συνδυασμό των δύο προηγούμενων).
- iv. Ωσμωτικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης.
- v. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση ρυθμίζεται από τη δημιουργούμενη υδροδυναμική πίεση.
- vi. Συστήματα στα οποία η ελεγχόμενη αποδέσμευση επιτυγχάνεται μέσω σχηματισμού συμπλόκου φαρμάκου-ρητίνης.
- vii. Επιπλέοντα και βιοπροσκολλητικά συστήματα.

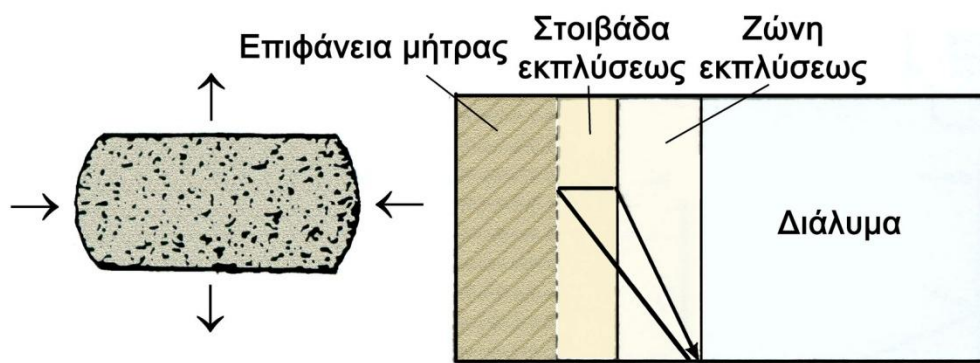
Τα βασικά συστήματα με τα οποία ασχολείται η φαρμακευτική τεχνολογία ανήκουν στις τρεις πρώτες κατηγορίες, με πλέον διαδεδομένα και μελετημένα τα ακόλουθα:

- i. Συστήματα τύπου μήτρας.
- ii. Συστήματα τύπου δεξαμενής.

2.5.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ (Matrix Systems) [77]

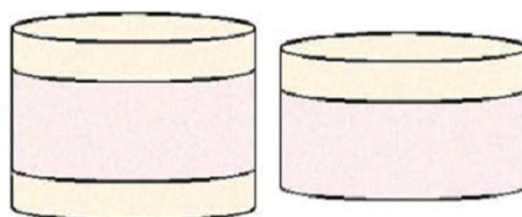
Στα συστήματα αυτά έχουμε ενσωμάτωση της ουσίας στη μάζα ενός πολυμερούς, οπότε και ο ρυθμός αποδέσμευσής της καθορίζεται από την επακόλουθη διάχυση της ουσίας διαμέσου της σχηματιζόμενης μήτρας ή/και από την διάλυση της μήτρας (διάβρωση). Τα έκδοχα που ρυθμίζουν το ρυθμό της αποδέσμευσης είναι υδρόφιλα ή υδρόφοβα, με τα δεύτερα να διακρίνονται σε διαλυτά και αδιάλυτα. Η ενσωμάτωση της δραστικής ουσίας στα πολυμερικά αυτά συστήματα μπορεί να γίνει είτε με μηχανική πίεση (πχ δισκιοποίηση), είτε με πολυμερισμό των μονομερών του πολυμερικού φορέα γύρω από τα μόρια της ουσίας. Ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο και τα πολυμερή που επιλέγουμε προκύπτουν μήτρες με διαφορετικές ιδιότητες και συμπεριφορά όσον αφορά στην αποδέσμευση της ουσίας. Οι τρεις βασικότερες μορφές μήτρας που παράγονται με τη μέθοδο της ενσωμάτωσης είναι:

- i. Ομοιόμορφα δισκία, τα οποία διακρίνονται σε:
 - Δισκία από λιπαρά και κηρώδη υλικά, εντός των οποίων ενσωματώνεται η ουσία. Η αποδέσμευση γίνεται με έκπλυση ή με υδρόλυση-διάβρωση της μήτρας λόγω της επίδρασης των ενζύμων ή του pH (σχήμα 2.3).



Σχήμα 2.3: Σχηματική παράσταση ομοιογενούς μήτρας στην οποία η αποδέσμευση του δραστικού συστατικού γίνεται με έκπλυση ή διάβρωση-καταθρυμματισμό της μήτρας.

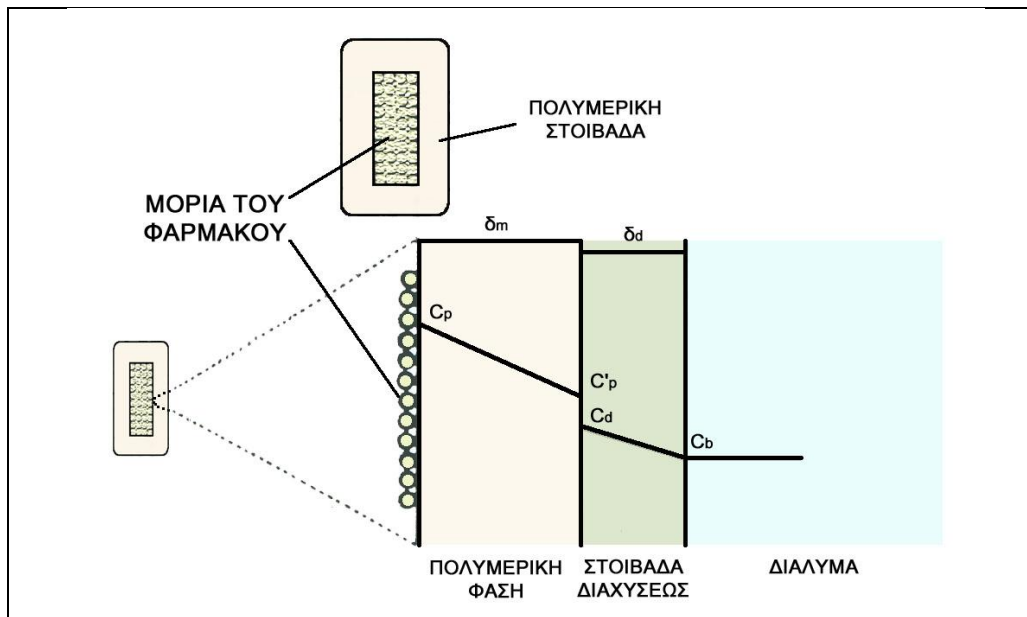
- Δισκία από μη διογκούμενα πολυμερικά υλικά: το φάρμακο ενσωματώνεται σε πολυμερή ή μείγματα πολυμερών (πιθανώς και με άλλα έκδοχα) διαφορετικού pH ή/και διαλυτότητας. Η αποδέσμευση γίνεται μέσω καταθρυμματισμού της μήτρας ή διαμέσου πόρων που δημιουργούνται στη μάζα του δισκίου από την είσοδο του υγρού διαλυτοποίησης, την παραλαβή της δραστικής ουσίας και την έξοδό της από τη μήτρα.
- ii. Δισκία από υδρόφιλα διογκούμενα υλικά: (βλ. §2.6 ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΜΕ ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΜΗΤΡΑ)
- iii. Δισκία πλαστικού τύπου: η ουσία ενσωματώνεται σε μήτρες τύπου σπόγγου και απελευθερώνεται μέσω της διαλυτοποίησής της από τα υγρά που διεισδύουν διαμέσου των πόρων της μήτρας. Τα δισκία αυτά παραμένουν πρακτικά αναλλοίωτα κατά την παραμονή τους στο γαστρεντερικό σύστημα.
- iv. Δισκία πολλαπλών στοιβάδων ή δισκία που προκύπτουν από συμπίεση διαφορετικών ειδών κόκκων: συνήθως παρασκευάζονται για να τροποποιηθεί η αποδέσμευση μιας ουσίας (**σχήμα 2.4**).



Σχήμα 2.4: Σχηματική παράσταση δισκίων πολλαπλών στοιβάδων. Οι στοιβάδες μπορεί να αποτελούνται από τα ίδια ή από διαφορετικά συστατικά και να περιέχουν το δραστικό συστατικό ή να είναι αδρανείς..

2.5.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΛΕΞΑΜΕΝΗΣ (Reservoir Systems) [77][79]

Στα συστήματα αυτά το δραστικό συστατικό είναι μορφοποιημένο εντός ενός τύπου δεξαμενής φορέα που περιβάλλεται από μεμβράνη πολυμερούς (**σχήμα 2.5**), οπότε ο ρυθμός αποδέσμευσης καθορίζεται από την ικανότητα και ταχύτητα διαπέρασης της ουσίας από τα τοιχώματα της πολυμερικής μεμβράνης.



Σχήμα 2.5: Απόδοση της πορείας αποδέσμευσης του φαρμάκου από ένα σύστημα τύπου δεξαμενής.

Τα στάδια της αποδέσμευσης ενός φαρμάκου από ένα σύστημα δεξαμενής, είναι:

- i. Διαλυτοποίηση ή διάχυση στο υλικό διασποράς της δεξαμενής
- ii. Διάχυση μεταξύ του μέσου διασποράς και της μεμβράνης
- iii. Διάχυση εντός της μεμβράνης
- iv. Διάχυση μεταξύ μεμβράνης και διαλυτικού μέσου που την περιβάλλει
- v. Απομάκρυνση από την επιφάνεια του συστήματος προς το διάλυμα

Τα συστήματα τύπου δεξαμενής προκύπτουν με επικάλυψη ενός πυρήνα που περιέχει το δραστικό συστατικό με πολυμερή τα οποία καθορίζουν το ρυθμό της αποδέσμευσης. Ο ρυθμός αποδέσμευσης εξαρτάται κυρίως από:

- i. Το πάχος της επικάλυψης (της ημιπερατής μεμβράνης): όσο αυξάνεται το πάχος τόσο μειώνεται ο ρυθμός της αποδέσμευσης.
- ii. Τη σκληρότητα της μεμβράνης, κατά παρόμοιο τρόπο με το πάχος.
- iii. Την περιεκτικότητα του πολυμερούς στην επικάλυψη.

2.6 ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΜΕ ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΜΗΤΡΑ

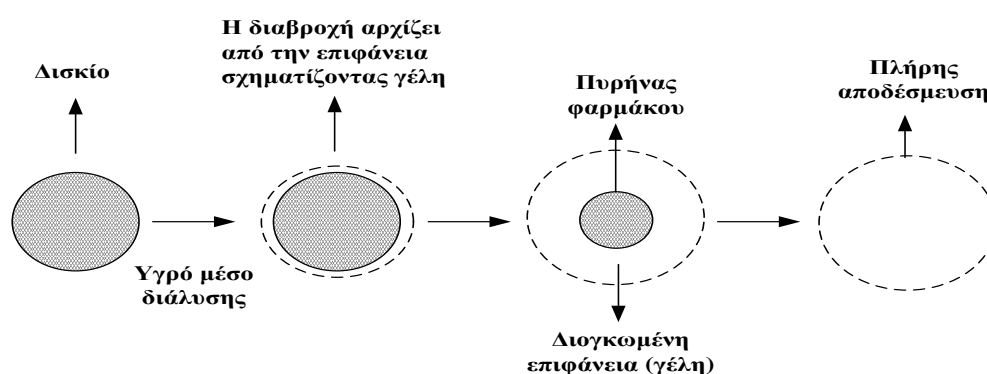
Στην παρούσα μελέτη οι στερεές διασπορές τόσο της άμεσης, όσο και της ελεγχόμενης αποδέσμευσης παρασκευάζονται μέσω της ευρύτατα διαδεδομένης τεχνικής της ενσωμάτωσης της δραστικής ουσίας σε υδρόφιλες μήτρες.

Τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης με υδρόφιλη μήτρα παρασκευάζονται με ανάμειξη του δραστικού συστατικού και μη-αφομοιούμενων υδρόφιλων πολυμερών. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται διογκώνονται εύκολα σχηματίζοντας γέλη⁸ (gel) μετά την επαφή τους με βιολογικά υγρά. Αμέσως μετά τη χορήγηση των συστημάτων αυτών

⁸ Οι γέλες είναι συστήματα ημιστερεής σύστασης, πλούσια σε υγρό συστατικό, των οποίων η φάση που είναι διεσπαρμένη αποτελείται από ενυδατωμένους κόκκους που συνδέονται στενά με τη συνεχή υδατική φάση [80].

συνήθως παρατηρείται μια σχετικά μεγάλη διάλυση της ουσίας από την επιφάνεια. Στη συνέχεια, όταν η διαβροχή και η ζελατινοποίηση του πολυμερούς στη μεσεπιφάνεια σκευάσματος/υγρού προχωρήσει, σχηματίζεται ένας φραγμός από ιξώδη πηκτή με αποτέλεσμα η περιεχόμενη ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας να αποδεσμεύεται με βραδύτερο ρυθμό [78].

Ο ρυθμός της αποδέσμευσης (γρηγορότερος ή βραδύτερος) επηρεάζεται από την περιεκτικότητα και την ποιότητα του χρησιμοποιούμενου εκδόχου καθώς επίσης και από τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας. Τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται συνήθως για την παρασκευή υδρόφιλων συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι τα παράγωγα της κυτταρίνης (π.χ. υδροξυπρόπυλομεθυλοκυτταρίνη), τα συνθετικά υδατοδιαλυτά πολυμερή (π.χ. πολυβινυλική αλκοόλη, οξείδιο του πολυαιθυλενίου, πολυβινυλοπυρρολιδόνη) και κόμμεα (π.χ. καραγεννάνες, xanthan gum). Ο γενικός μηχανισμός αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών από μήτρες υδρόφιλων πολυμερών περιγράφεται στο Σχήμα 2.6 [77].



Σχήμα 2.6: Μηχανισμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από φαρμακευτικά σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης με διογκούμενα πολυμερή.

Τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης με υδρόφιλα πολυμερή μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο τύπους ανάλογα με τον μηχανισμό αποδέσμευσης [77]: 1) εκείνα που διογκώνονται κατά την επαφή τους με το νερό και οδηγούν στη δημιουργία στρώματος υψηλού ιξώδους και περιορισμένης διαλυτότητας και 2) εκείνα που διογκώνονται αργά, με χαμηλό επίπεδο ιξώδους και τείνουν να διαλύονται γρηγορότερα (διάβρωση).

Σε συστήματα που εμφανίζουν υψηλό ιξώδες το δραστικό συστατικό διαχέεται σταδιακά από την μήτρα δια μέσου της στοιβάδας γέλης που σχηματίζεται στην επιφάνεια της μήτρας ως αποτέλεσμα της διόγκωσης.

Η διόγκωση, δηλαδή το πάχος της στοιβάδας γέλης που σχηματίζεται, επηρεάζει σημαντικά τη συμπεριφορά του συστήματος. Μέχρις ενός βαθμού η διαδικασία αποδέσμευσης επισκιάζεται και από τη σταδιακή διάβρωση-διάλυση του υλικού. Ένας επιπλέον σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τον ρυθμό της αποδέσμευσης είναι και ο συντελεστής διάχυσης, οποίος μεγαλώνει ή μικραίνει ανάλογα με την ποσότητα του υγρού που προσροφάται από το πολυμερές.

Οι υδρόφιλες μήτρες ταξινομούνται γενικά σε δύο κατηγορίες:

- Μη πορώδεις ή ομοιογενείς υδρόφιλες μήτρες, ή αλλιώς μονολιθικές διατάξεις: Τα συστήματα αυτά στερούνται πόρων εξαιτίας της μεθόδου παρασκευής τους.
- Πορώδεις υδρόφιλες μήτρες: Είναι συστήματα τα οποία παρουσιάζουν πόρους μεταξύ των τεμαχιδίων των συστατικών τους.

Στην παρούσα διπλωματική μελετώνται πορώδεις υδρόφιλες μήτρες.

2.6.1 ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ (Π.Υ.Μ.)

2.6.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

Ως πορώδεις χαρακτηρίζονται οι υδρόφιλες μήτρες που παρουσιάζουν διάκενα (πόρους) μεταξύ των τεμαχιδίων των συστατικών τους. Σε αυτή τη κατηγορία εντάσσονται σκευάσματα κυρίως σε δισκία ή καψάκια που παρασκευάζονται από μίγματα δραστικής και πολυμερών. Τα δισκία, τα οποία παρουσιάζουν και το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, δύνανται να παρασκευασθούν είτε με απλή ανάμειξη και στη συνέχεια άμεση συμπίεση, είτε μετά από κοκκοποίηση. Κατά την κοκκοποίηση καλό είναι να αποφεύγονται υδατικοί διαλύτες, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν διόγκωση στο πολυμερές. Συνήθως, ενδείκνυνται αλκοολικοί διαλύτες (αιθανόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη). Για τη παρασκευή των Π.Υ.Μ. συνήθως χρησιμοποιούνται 3 ομάδες πολυμερών :

- α) **Παράγωγα της κυτταρίνης:** Εδώ συγκαταλέγονται κυρίως οι ημισυνθετικοί αιθέρες της κυτταρίνης, οι οποίοι συναντώνται σε ένα μεγάλο αριθμό μοριακών βαρών, άρα και ιξώδους. Τέτοια πολυμερή είναι η υδροξυ-προπυλομεθυλο κυτταρίνη (HPMC), η υδροξυπροπυλο κυτταρίνη (HPC), η αιθυλ κυτταρίνη (EC), η μεθυλ κυτταρίνη (MC), η υδροξυ αιθυλο κυτταρίνη (HEC), η νατριούχος καρβοξυ μεθυλο κυτταρίνη (NaCMC) κ.λ.π.[81]
- β) **Μη κυτταρινικοί πολυσακχαρίτες:** Πρόκειται για παράγωγα φυτικών κόμμεων είτε τα ίδια τα κόμμεα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα εδώ είναι οι καραγεννάνες και κυρίως τα άλατα με Na ή K του αλγινικού οξέος [78][81].
- γ) **Συνθετικά υδατοδιαλυτά πολυμερή:** Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η πολυβινυλο αλκοόλη (χωρίς διαμοριακές συνδέσεις) και η πολυβινυλο πυρρολιδόνη [78][81]. Οι κύριοι όμως εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας των Π.Υ.Μ. είναι τα ανιονικά πολυμερή του πολυακρυλικού οξέος με τις εμπορικές ονομασίες Carbopol ή Carbomer.

2.6.1.2 ΚΙΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ

Η *in vitro* αποδέσμευση μιας φαρμακευτικής ουσίας αποτελεί σημαντικό κριτήριο για την ανάπτυξη και το σχεδιασμό ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Ένας μεγάλος αριθμός κινητικών προτύπων έχει προταθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία για την περιγραφή αυτής της διεργασίας.

Κινητικό πρότυπο μηδενικής τάξης

Η κινητική της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από φαρμακευτικά σκευάσματα που δεν καταθρυμματίζονται και είναι σε θέση να αποδεσμεύουν την ουσία αργά, μπορεί να περιγραφεί από την παρακάτω εξίσωση [82]:

$$W_0 - W_t = Kt \quad (2.1)$$

όπου:

W_0 : η αρχική ποσότητα της δραστικής ουσίας στο σκεύασμα (g)

W_t : η ποσότητα της δραστικής ουσίας στο σκεύασμα μετά από χρόνο t (g)

K: η σταθερά διάλυσης ($\text{g}\cdot\text{sec}^{-1}$)

t: ο χρόνος της αποδέσμευσης της ουσίας (sec)

Η παραπάνω εξίσωση μπορεί να απλοποιηθεί διαιρώντας όλους τους όρους με την αρχική ποσότητα της δραστικής ουσίας στο σκεύασμα (W_0):

$$f_t = K_0 t \quad (2.2)$$

όπου:

f_t : το κλάσμα της διαλυμένης ουσίας σε χρόνο t ($f_t = 1 - (W_t / W_0)$),

K_0 : η σταθερά αποδέσμευσης μηδενικής τάξεως (sec^{-1}).

Από την παραπάνω σχέση διαπιστώνεται ότι η γραφική απεικόνιση του κλάσματος της διαλυμένης ουσίας ως προς το χρόνο, σύμφωνα με το κινητικό πρότυπο μηδενικής τάξης είναι μια ευθεία γραμμή με κλίση K_0 . Το συγκεκριμένο κινητικό πρότυπο βρίσκει εφαρμογή στην περιγραφή του ρυθμού αποδέσμευσης σε διάφορα είδη φαρμακευτικών σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης όπως διαδερμικά συστήματα, δισκία με λιπόφιλες φαρμακευτικές ουσίες, ωσμωτικές αντλίες κ.α. [82][83]

Κινητικό πρότυπο πρώτης τάξης

Η εφαρμογή του κινητικού προτύπου πρώτης τάξης έγινε για πρώτη φορά από τους Gibaldi και Feldman [84] και λίγο αργότερα από τον Wagner [85]. Το πρότυπο βασίζεται στην εξίσωση διάλυσης των Noyes-Whitney (Εξ. 1.2, §1.4.2). Οι Hixson και Crowell προσάρμοσαν τη συγκεκριμένη σχέση ως εξής:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C) \quad (2.3)$$

όπου:

W: η ποσότητα της διαλυμένης δραστικής ουσίας στο διάλυμα (g),

K: η σταθερά διάλυσης ($K=D/h$ με D ο συντελεστής διάχυσης και h το πάχος του περιοριστικού στρώματος διάχυσης),

S: η επιφάνεια του στερεού που έρχεται σε επαφή με το υγρό μέσο διάλυσης (m^2),

C_s και C: η διαλυτότητα του συστατικού στο υγρό μέσο διάλυσης και η συγκέντρωσή του σε χρόνο t, αντίστοιχα ($\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

Η παραπάνω εξίσωση μπορεί να μετασχηματιστεί, λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο του υγρού μέσου διάλυσης, με την προϋπόθεση ότι κατά τη διεξαγωγή της μέτρησης εξασφαλίζονται συνθήκες δεξαμενής (sink conditions):

$$W = VC_s(1 - \exp(-kt)) \quad (2.4)$$

όπου:

V: ο συνολικός όγκος του υγρού μέσου διάλυσης, (m³).

Η **Εξ. 2.4** αποτελεί τη μαθηματική μορφή του κινητικού προτύπου πρώτης τάξης. Οι διάφορες μορφές της εξίσωσης που συνήθως εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι [82]:

$$Q_t = Q_0 \exp(-K_1 t) \quad \text{ή} \quad \ln\left(\frac{Q_t}{Q_0}\right) = -K_1 t \quad \text{ή} \quad \ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t \quad (2.5)$$

όπου:

Q_t και Q₀: η ποσότητα της ουσίας που αποδεσμεύεται σε χρόνο t, και η αρχική ποσότητα στο σκεύασμα, αντίστοιχα (g),

K₁: η σταθερά αποδέσμευσης πρώτης τάξης (g·sec⁻¹).

Σύμφωνα με το κινητικό πρότυπο πρώτης τάξης η δραστική ουσία αποδεσμεύεται με τρόπο ανάλογο ως προς την ποσότητα που απομένει στο εσωτερικό του συστήματος, έτσι ώστε η ποσότητα της αποδεσμευμένης ουσίας στη μονάδα του χρόνου να ελαττώνεται. Το συγκεκριμένο κινητικό πρότυπο βρίσκει εφαρμογή σε φαρμακευτικά σκευάσματα υδατοδιαλυτών φαρμακευτικών ουσιών σε πορώδεις μήτρες [86].

Κινητικό πρότυπο τετραγωνικής ρίζας (Higuchi)

Ο Higuchi ήταν ο πρώτος που πρότεινε τη συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας της ουσίας που αποδεσμεύεται (dQ) και της κίνησης του μετώπου αποδέσμευσης (dh)⁹ [87]:

$$dQ = Cdh - \frac{1}{2}(C_s dh) \quad (2.6)$$

Συνδυάζοντας την παραπάνω εξίσωση με τον πρώτο νόμο του Fick¹⁰ προκύπτει:

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (2.7)$$

Η εξίσωση αυτή αρχικά είχε προταθεί για την περιγραφή της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από διαδερμικά σκευάσματα, αλλά σύντομα διαπιστώθηκε η εφαρμογή της και σε σκευάσματα διαφορετικού τύπου.

Σήμερα η εξίσωση που συνήθως χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του ρυθμού αποδέσμευσης φαρμακευτικών σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης σύμφωνα με το κινητικό πρότυπο της τετραγωνικής ρίζας είναι:

⁹ Η διάλυση, σύμφωνα με τους Noyes-Whitney, συνίσταται αρχικά από τη διαφυγή μορίων από την επιφάνεια ενός στερεού και στη συνέχεια μεταφορά των διαλυμένων μορίων στο κυρίως διάλυμα. Μια λεπτή στοιβάδα κορεσμένου διαλύματος περιβάλλει τα στερεά σωματίδια και ο ρυθμός διάλυσης ρυθμίζεται από τη μεταφορά της διαλυμένης ουσίας από την κορεσμένη ομοιογενή στοιβάδα προς το διάλυμα. Το πάχος της λεπτής στοιβάδας του κορεσμένου διαλύματος ονομάζεται μέτωπο αποδέσμευσης και συμβολίζεται συνήθως με το γράμμα h.

¹⁰ Η μαθηματική σχέση για τον πρώτο νόμο του Fick είναι: $\frac{\partial Q}{\partial t} = D \frac{C_s}{h}$.

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (2.8)$$

όπου:

K_H : η σταθερά αποδέσμευσης κατά Higuchi (sec^{-1}).

Σύμφωνα με αυτό το πρότυπο, όταν η υδρόφιλη μήτρα βρεθεί στο μέσο διάλυσης, λαμβάνουν χώρα οι ακόλουθες διεργασίες :

- i. Αρχικά παρατηρείται μια γρήγορη αποδέσμευση της δραστικής, πριν τη διόγκωση του πολυμερούς και το σχηματισμό ενός εξωτερικού στρώματος γέλης.
- ii. Στη συνέχεια και αφού σχηματισθεί η επιφανειακή γέλη ακολουθεί η διείσδυση του ύδατος, ενυδατώνοντας το πολυμερές και διαλύοντας τη δραστική ουσία, η οποία διαχέεται προς τα έξω [88]. Σε περιπτώσεις περιορισμένης διαλυτότητας της δραστικής η διάχυση ξεκινά από ένα κεκορεσμένο διάλυμα.

Είναι φανερό ότι ο Higuchi περιγράφει την αποδέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών ως μια διαδικασία διάχυσης βασιζόμενη στο νόμο του Fick. Το κινητικό πρότυπο της τετραγωνικής ρίζας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από διάφορους τύπους σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, όπως είναι δισκία [89] και διαδερμικά συστήματα [82].

Κινητικό πρότυπο κυβικής ρίζας (Hixson-Crowell)

Οι Hixson και Crowell (βασιζόμενοι στη διαπίστωση ότι η επιφάνεια ενός σωματιδίου είναι ανάλογη στην κυβική ρίζα του όγκου του) παρουσίασαν στις αρχές της δεκαετίας του 1930 μια νέα σχέση για την περιγραφή του μηχανισμού αποδέσμευσης των φαρμακευτικών ουσιών [90]:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_{HC} t \quad (2.9)$$

όπου:

W_0 και W_t : η αρχική ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας στο σκεύασμα, και η εναπομένουσα ποσότητα της ουσίας στο σκεύασμα σε χρόνο t , αντίστοιχα (g),

K_{HC} : η σταθερά αποδέσμευσης κατά Hixson και Crowell ($\text{g}^{1/3} \cdot \text{sec}^{-1}$).

Το παραπάνω κινητικό πρότυπο αποδέσμευσης βρίσκει εφαρμογή σε φαρμακευτικά σκευάσματα όπου η αποδέσμευση συμβαίνει με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε το αρχικό γεωμετρικό σχήμα να παραμένει σταθερό σε όλο το διάστημα της διάλυσης[82].

Κινητικό πρότυπο Krosmever-Peppas

Ο Crank παρουσίασε το 1975 μια εξίσωση διάλυσης βασισμένη στο δεύτερο νόμο του Fick¹¹ για την αποδέσμευση δραστικών ουσιών από συστήματα σε σχήμα χαρτιού, πάχους δ , υπό τέλειες συνθήκες δεξαμενής (perfect sink conditions):

¹¹ Η μαθηματική σχέση του δεύτερου νόμου του Fick είναι: $\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} = a t^{1/2} \quad (2.10)$$

όπου:

M_t/M_∞ : το κλάσμα αποδέσμευσης της φαρμακευτικής ουσίας,
 δ : το πάχος του συστήματος με σχήμα επίπεδου χαρτιού (m),
 a : σταθερά αποδέσμευσης ($\text{sec}^{-1/2}$).

Στην περίπτωση κατά την οποία η διάχυση αποτελεί το βασικό μηχανισμό αποδέσμευσης από το φαρμακευτικό σύστημα, σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, η γραφική παράσταση της ποσότητας της φαρμακευτικής ουσίας που αποδεσμεύεται σε συνάρτηση με την τετραγωνική ρίζα του χρόνου δίνει μια ευθεία γραμμή με κλίση a . Οι Krosmeier και Peppas διαπίστωσαν ότι κάτω από συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από το φαρμακευτικό σύστημα αποκλίνει από τον νόμο του Fick, ακολουθώντας μία «ανώμαλη» συμπεριφορά (*non-Fickian*) [91]. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι χρησιμότερο ο προσδιορισμός της αποδέσμευσης της ουσίας να προκύψει από μια εξίσωση με δύο ανεξάρτητες μεταβλητές:

$$f_t = kt^n \quad (2.11)$$

όπου:

n : ο εκθέτης του μηχανισμού αποδέσμευσης,
 k : η σταθερά αποδέσμευσης κατά Krosmeier-Peppas (sec^{-1}).

Οι τιμές του εκθέτη n χαρακτηρίζουν τον τύπο του μηχανισμού αποδέσμευσης. Στον Πίνακα 2.1 δίνεται ο τύπος της αποδέσμευσης ανάλογα με την τιμή του εκθέτη n και το σχήμα του υπό εξέταση συστήματος.

Πίνακας 2.1: Συσχέτιση του μηχανισμού αποδέσμευσης με τον εκθέτη n και το σχήμα του υπό εξέταση συστήματος για το πρότυπο των Krosmeier-Peppas.

Εκθέτης n ανάλογα με το σχήμα			ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ
ΕΠΙΠΕΔΟ	ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ	ΣΦΑΙΡΙΚΟ	
0,5	0,45	0,43	Διάχυση κατά Fick
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Ανώμαλη συμπεριφορά
1	0,89	0,85	Μεταφορά 2 ^{ου} τύπου (Case II)
$n > 1$	$n > 0,89$	$n > 0,89$	Μεταφορά υπερ-2 ^{ου} τύπου (Super Case II)

Μια τροποποιημένη μορφή της παραπάνω εξίσωσης έχει προταθεί με σκοπό να εισαγάγει την επίδραση του νεκρού χρόνου (l) από την έναρξη της διάλυσης της δραστικής ουσίας [92] ή την επίδραση του φαινομένου έκρηξης (*burst effect*) (b) [93]:

$$f_{(t-l)} = k(t-l)^n \quad \text{ή} \quad f_t = kt^n + b \quad (2.12)$$

Μία εναλλακτική μορφή των παραπάνω εξισώσεων, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί στο αρχικό κομμάτι της καμπύλης διάλυσης (μέχρι 60%) έχει προταθεί από τους Peppas και Sahlin [94]:

$$f_{(t)} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (2.13)$$

όπου:

k_1 και k_2 : σταθερές διάλυσης (σε sec^{-m} και sec^{-2m} , αντίστοιχα).

Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση το ποσοστό της φαρμακευτικής ουσίας που αποδεσμεύεται λόγω διάχυσης (Fickian mechanism (F)) μπορεί να υπολογιστεί από τη παρακάτω εξίσωση:

$$F = \frac{1}{1 + dt^m} \quad (2.14)$$

όπου:

d : μια παράμετρος προσδιορισμού της διάχυσης ($=\text{abs}(k_2)/\text{abs}(k_1)$).

Θεωρητικό κινητικό πρότυπο διάχυσης

Η επίδραση της διάχυσης στο τελευταίο κομμάτι της αποδέσμευσης (πάνω από 60%) μπορεί να προσδιορισθεί με τη χρήση ενός θεωρητικού κινητικού προτύπου διάχυσης που πρότειναν ο Charlier και οι συνεργάτες του [95]:

$$f_{(t)} = A \sqrt{\frac{\exp(k_e t) - 1}{k_e}} \quad (2.15)$$

όπου:

A : παράμετρος που σχετίζεται με τη διάχυση ($\text{sec}^{-1/2}$),

k_e : παράμετρος που σχετίζεται με τη διάβρωση (sec^{-1}).

2.6.2 ΜΗ ΠΟΡΩΔΕΙΣ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται συστήματα που περιέχουν τη δραστική ουσία διαλυμένη ή απαιωρημένη μέσα σε μια υδρογέλη (βλ. §5.5). Η υδρογέλη αυτή χορηγείται είτε στην διογκωμένη (ελαστομερή) κατάσταση, είτε στην ξηρή (υαλώδη) κατάσταση. Οι οδοί χορήγησης τέτοιων συστημάτων μπορούν να είναι είτε δια του στόματος, είτε μέσω εμφύτευσης. Συνήθως, για την παρασκευή τέτοιων συστημάτων, χρησιμοποιούνται συνθετικά πολυμερή κυρίως πολυβινυλο-αλκοόλη και πολυ-(2 υδροξυαιθυλο μεθακρυλικό οξύ) (PHEMA), καθώς και συμπολυμερή τους με άλλα μονομερή. Η παρασκευή τους γίνεται κυρίως με 2 τρόπους:

α) Πολυμερισμός κατάλληλων μονομερών με τη βοήθεια ελευθέρων ριζών, ως καταλύτες και ενός μέσου διαμοριακής σύνδεσης (cross-linking agent). Οι τεχνικές που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι πολυμερισμός σε διάλυμα (bulk/solution Polymerization) και πολυμερισμός σε εναιώρημα (suspension Polymerization).

β) Σχηματισμός διαμοριακών δεσμών σε γραμμικά πολυμερή με τη βοήθεια μικρών ποσοτήτων μέσων διαμοριακής σύνδεσης [96].

Η δραστική εισάγεται στα συστήματα αυτά συνήθως μετά από διόγκωση της μήτρας και στη συνέχεια απομάκρυνση του διαλύτη. Τα συστήματα που παρασκευάζονται με αυτόν τον τρόπο συνήθως φέρονται σε ποικίλα σχήματα και μεγέθη, όπως σφαιρίδια, υμένα ή και κυλίνδρους.

Η κινητική και οι μηχανισμοί αποδέσμευσης από «μονολιθικές διατάξεις» παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με αυτά των «πορωδών μητρών» και σχετίζονται με τα φαινόμενα διάγκωσης και διάχυσης δίδοντας αντίστοιχα κατά Fick (Fickian) αποδέσμευση αλλά έως και την ακραία περίπτωση της μεταφοράς δεύτερου τύπου (case II transport). Η συνηθέστερη περίπτωση είναι μια ενδιάμεση κατάσταση, η οποία ονομάζεται «ανώμαλη» ή μη Fick διάχυση (non-Fickian diffusion). Οι τρεις παραπάνω καταστάσεις δύνανται να περιγραφούν από την εκθετική εξίσωση των Krosmejer-Perppas και συνεργατών του:

$$f_t = kt^n \quad (2.11)$$

Όπου:

f_t : το % ποσοστό της αποδεσμευθείσας ουσίας

k : η σταθερά του ρυθμού αποδέσμευσης,

t : ο χρόνος αποδέσμευσης της ουσίας (sec)

n : εκθέτης που καθορίζει το μηχανισμό της αποδέσμευσης και παίρνει τιμές από 0,5 έως 1, για αποδέσμευση από μια μόνο επιφάνεια.

2.7 ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΟΥ ΕΛΛΑΤΟΥΜΕΝΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα σχετικά με τους μηχανισμούς αποδέσμευσης και τα πρότυπα που τους περιγράφουν διαπιστώνουμε τα εξής. Εκτός ελαχίστων περιπτώσεων όπου περιγράφεται προσέγγιση σε μηδενολογική αποδέσμευση, στις περισσότερες εξισώσεις αντιστοιχεί μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης με το χρόνο.

Το γεγονός αυτό είναι σαφώς ανεπιθύμητο γιατί είναι πιθανό να οδηγήσει σε μείωση του χρόνου παραμονής της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο πλάσμα εντός των θεραπευτικών ορίων. Έτσι παρατηρείται επιβάρυνση του οργανισμού με τη δραστική ουσία χωρίς αντίστοιχο φαρμακολογικό αποτέλεσμα.

Ωστόσο, είναι πολύ πιθανόν μέρος της δραστικής να μην προλάβει να απορροφηθεί κατά τη διέλευση από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Το πρόβλημα του ελατούμενου ρυθμού αποδέσμευσης είναι εντονότερο στις περιπτώσεις όπου ο κύριος μηχανισμός που λαμβάνει χώρα κατά την αποδέσμευση είναι αυτός της διάχυσης. Σε αυτήν τη περίπτωση η ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης με το χρόνο οφείλεται κυρίως στην αύξηση με το χρόνο του πάχους της «στοιβάδας γέλης», που αντιστοιχεί σε αύξηση της απόστασης που πρέπει να διανύσει με διάχυση η δραστική ουσία ώστε να αποδεσμευτεί τελικά από τη φαρμακοτεχνική μορφή [97]. Από τα προαναφερθέντα φαίνεται σαφώς το συγκριτικό πλεονέκτημα των υδρόφιλων έναντι των υδρόφοβων μητρών, αφού στις τελευταίες η αποδέσμευση γίνεται αποκλειστικά με μηχανισμό διάχυσης και όπως είναι φυσικό το πρόβλημα του ελατούμενου ρυθμού αποδέσμευσης είναι σαφώς εντονότερο. Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να συντελέσει σημαντικά στην «ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης» είναι οι φυσικοχημικές ιδιότητες της ίδιας της δραστικής.

Πιο συγκεκριμένα, αρκετές δραστικές ουσίες είναι ασθενείς βάσεις. Αυτές οι ουσίες, όπως είναι φυσικό, παρουσιάζουν αυξημένη διαλυτότητα στο όξινο περιβάλλον του στομάχου. Κατά τη μετάβαση όμως από το στομάχι προς το δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο παρατηρείται δραματική μείωση της διαλυτότητάς τους λόγω των ουδέτερων έως ελαφρά αλκαλικών συνθηκών που επικρατούν εκεί. Η μείωση αυτή της διαλυτότητας οδηγεί φυσικά σε σημαντική μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης.

2.8 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗΣ L-TARTRATE

Οι σημαντικές διακυμάνσεις που παρουσιάζονται στο χρόνο ημίσειας ζωής της ουσίας όταν χορηγείται σε μορφή καψακίων ή δισκίων, οδήγησαν στην ανάπτυξη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Ορισμένα παραδείγματα τέτοιων συστημάτων από τη διεθνή βιβλιογραφία παρατίθενται στη συνέχεια:

1. Προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα χορήγησης της ουσίας (διατηρώντας παράλληλα σταθερή τη δόση) το ενδιαφέρον στράφηκε στη διαδερμική χορήγηση με τη βοήθεια νανο-συστημάτων όπως τα μικρογαλακτώματα [propylene glycol:isotonic phosphate buffer pH=7.4 (1:1) και Transcutol:oleic acid (1:1)]. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της ουσίας αυξήθηκε σημαντικά παρατείνοντας τη δράση της στο γαστρεντερικό σύστημα [98].
2. Σε γυναίκες με έντονα συμπτώματα συχνουρίας χορηγήθηκαν καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης προκειμένου να αντιμετωπίσουν αυτή την ανεπιθύμητη δυσλειτουργία. Η ουσία έδρασε αποτελεσματικά σε γυναίκες που είτε έπασχαν από ακράτεια, είτε εμφάνιζαν μη φυσιολογικά επίπεδα στρες, βελτιώνοντας έτσι σημαντικά το επίπεδο ζωής τους (QOL) [99].

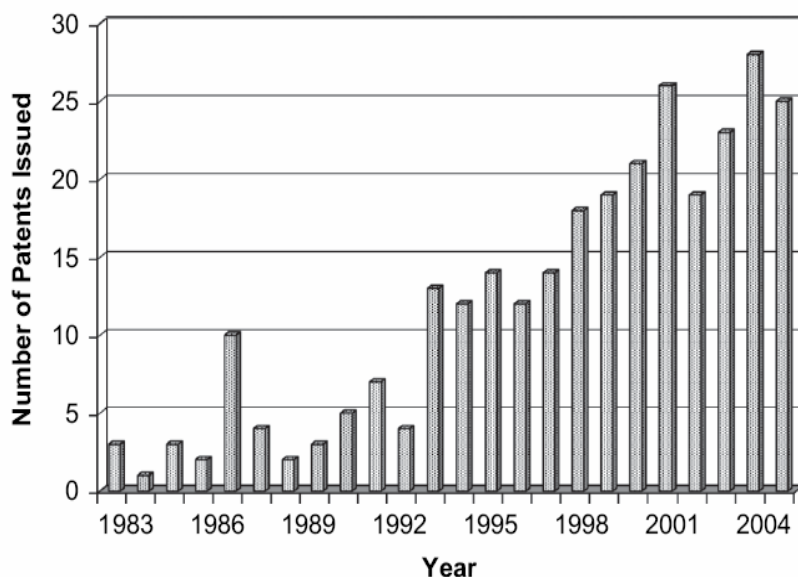
3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ως εκβολή θερμού τήγματος (Hot Melt Extrusion) ορίζεται η διαδικασία μεταφοράς ενός φυσικού μίγματος δραστικής ουσίας και πολυμερικού φορέα μέσω ενός κατάλληλα προσαρμοσμένου περιστρεφόμενου εκβολέα στο θερμαινόμενο τμήμα ενός κυλίνδρου. Εν συνεχεία, το μίγμα τήκεται και οδηγείται σε ένα καλούπι όπου παίρνει συγκεκριμένη μορφή [100]. Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στη βιομηχανία των πλαστικών στα μέσα του 19^{ου} αιώνα στην εφαρμογή πολυμερικών μονωτικών στρωμάτων σε ηλεκτρικά καλώδια [101]. Η πρώτη εφαρμογή της ΗΜΕ ως παρασκευαστικό μέσο στο φαρμακευτικό τομέα πραγματοποιήθηκε από τον Doelker το 1971 [102].

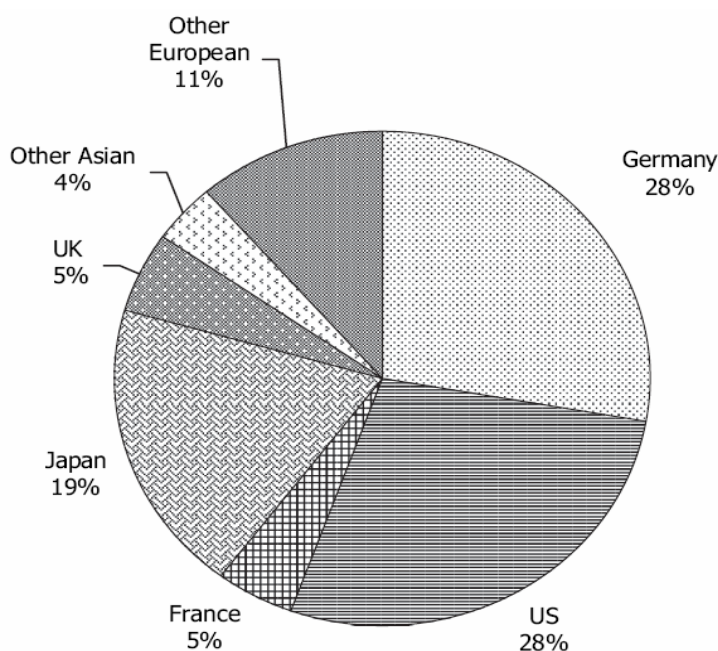
Μέχρι σήμερα αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αναδείξει την ΗΜΕ ως μία προσιτή μέθοδο στη παρασκευή συστημάτων στερεών διασπορών [44][100] επειδή πλεονεκτεί έναντι άλλων μεθόδων. Πιο συγκεκριμένα, συνιστά μία γρήγορη, συνεχούς ροής διαδικασία δίχως να απαιτείται επιπλέον ξήρανση ή διαδικαστικά στάδια. Η υψηλή ευελιξία που εμφανίζουν οι διάφορες παράμετροι (θερμοκρασία θέρμανσης, ταχύτητα περιστροφής κοχλία κ.α.) καθιστούν εφικτή την παραγωγή μονο- και πολυσωματιδιακών στερεών διασπορών. Ωστόσο, έντονη ανησυχία επικρατεί για πιθανή θερμική αποικοδόμηση των δραστικών ουσιών καθώς αρκετές από αυτές είναι θερμικά ευαίσθητες σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες του σημείου τήξης τους [54]. Γι' αυτό το λόγο, αξίζει να τονίσουμε ότι η θερμοκρασία της μεθόδου μπορεί να μειωθεί χρησιμοποιώντας πλαστικοποιητές [100], συμπίεμένο αέρα [54][103] ή εκδηλώνοντας τις πλαστικοποιητικές ιδιότητες της ουσίας στον πολυμερικό φορέα [17]. Ο εκβολέας παρέχει όχι μόνο υψηλές διατμητικές τάσεις, αλλά και έντονη ανάμιξη. Αυτός είναι και ο κυριότερος λόγος που μπορεί να μορφοποιήσει μεγάλες ποσότητες δραστικών ουσιών [104]. Στο εμπόριο διατίθενται μονοκόχλιοι και δικόχλιοι εκβολείς. Ο μονοκόχλιος εκβολέας συνιστά το ευρύτερα χρησιμοποιημένο σύστημα εκβολής παγκοσμίως και έχει το πλεονέκτημα της υψηλής πίεσης και μηχανικής ενέργειας προκειμένου να μορφοποιηθεί κατάλληλα το προϊόν. Οι δικόχλιοι εκβολείς οδηγούν σε ποικίλες διαμορφώσεις και επιτρέπουν διαφορετικές συνθήκες σε όλες τις ζώνες του εκβολέα. Σε αυτά τα συστήματα οι κοχλίες περιστρέφονται είτε με την ίδια φορά (ομόστροφοι), είτε με αντίθετη φορά (ετερόστροφοι). Οι ετερόστροφοι δικόχλιοι εκβολείς ενδείκνυνται στην περίπτωση υψηλών διατμητικών τάσεων. Καθώς το μίγμα διέρχεται από το κενό που σχηματίζουν μεταξύ τους οι κοχλίες, εκτίθεται σε υψηλές διατμητικές δυνάμεις. Επιπλέον, η διάταξη αυτή ευνοεί ιδιαίτερα τη διασπορά σωματιδίων σε ένα μίγμα. Μειονεκτήματα της εν λόγω διάταξης συνιστούν ο πιθανός εγκλωβισμός αέρα, μικρές ταχύτητες περιστροφής κοχλίων και μέτρια απόδοση. Από την άλλη πλευρά, οι ομόστροφοι δικόχλιοι εκβολείς είναι αναμφισβήτητα η πιο διαδεδομένη διάταξη στη βιομηχανία. Μπορούν να λειτουργήσουν με υψηλές ταχύτητες περιστροφής του κοχλία οδηγώντας έτσι σε υψηλές αποδόσεις, εξασφαλίζοντας παράλληλα ικανοποιητική ανάμιξη.

3.2 Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ

Ο αριθμός των πατεντών που αφορούν φαρμακευτικές εφαρμογές έχει αυξηθεί σημαντικά από το 1983 (Σχήμα 3.1). Ο μεγαλύτερος όγκος προέρχεται από τη Γερμανία και τις ΗΠΑ (Σχήμα 3.2).



Σχήμα 3.1: Ο αριθμός των πατεντών που αφορούν την εφαρμογή της ΗΜΕ στη φαρμακευτική από το 1983 έως το 2006 [101].



Σχήμα 3.2: Το ποσοστό των πατεντών που προέρχεται από κάθε χώρα από το 1983 και αφορούν φαρμακευτικές εφαρμογές [101].

Ο υψηλός αριθμός των πατεντών που έχουν κατατεθεί τα τελευταία χρόνια μαρτυρά το έντονο ενδιαφέρον απέναντι στη ΗΜΕ σε φαρμακευτικές εφαρμογές.

3.3 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΒΟΛΗΣ

Η ΗΜΕ καθορίζεται κυρίως από το σχήμα του κοχλία, το θερμοκρασιακό προφίλ του κυλίνδρου στη ζώνη συμπίεσης, το ρυθμό τροφοδοσίας του φυσικού μίγματος, την ταχύτητα περιστροφής του κοχλία και το σχέδιο του καλουπιού.

Η επιρροή της ταχύτητας περιστροφής του κοχλία και της θερμοκρασίας λειτουργίας στο ρυθμό διάλυσης της δραστικής ουσίας μπορεί να μελετηθεί μέσα από την εξίσωση των Noyes-Whitney (εξίσωση 1.2 §1.4.3). Εάν η θερμοκρασία ανάμιξης αυξηθεί, τόσο ο συντελεστής διάχυσης, όσο και η συγκέντρωση της ουσίας στο υγρό μέσο θα αυξηθούν. Και οι δύο αυτοί παράγοντες οδηγούν στη βελτίωση του ρυθμού διάλυσης στο γαστρεντερικό περιβάλλον. Επιπλέον, εάν αυξηθεί η ταχύτητα περιστροφής του κοχλία, θα βελτιωθεί η ανάμιξη μέσα στον κύλινδρο και συνεπώς θα βελτιωθεί η ομοιογένεια του τήγματος. Παράλληλα, το πάχος του περιοριστικού στρώματος θα μειωθεί οδηγώντας εκ νέου σε αύξηση του ρυθμού διάλυσης της ουσίας [42].

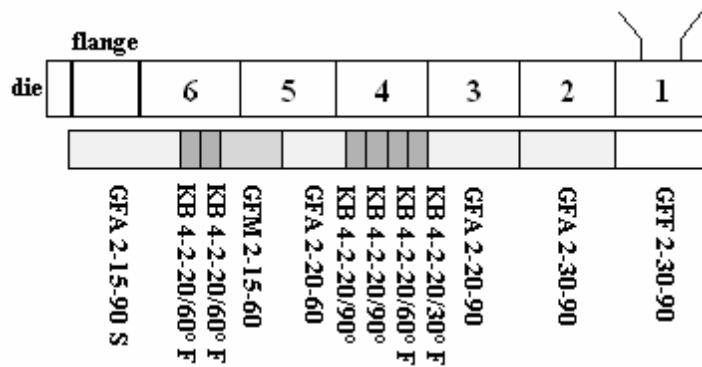
Πρόσφατες έρευνες του Nakamichi [105] έδειξαν ότι ιδιαίτερα το σχήμα του κοχλία παίζει σημαντικό ρόλο στη ανάπτυξη κρυσταλλικότητας και στις ιδιότητες διάλυσης της στερεής διασποράς. Δείγματα τα οποία προετοιμάστηκαν με τη βοήθεια στοιχείων ανάμιξης (kneading elements) και με γωνία προώθησης 60° (advance angle) ήταν διαυγή και εκδήλωσαν υπερκορεσμό στις δοκιμασίες διάλυσης. Αποσπώντας τα εν λόγω στοιχεία από τον κοχλία και λειτουργώντας μόνο με στοιχεία τροφοδοσίας (feed screw elements), η κρυσταλλικότητα μειώθηκε και ο ρυθμός διάλυσης έναντι του φυσικού μίγματος αυξήθηκε, αλλά δεν παρουσιάστηκε υπερκορεσμός.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία ανάμιξης οδηγηθήκαμε σε ένα διαυγές προϊόν και ένα βελτιωμένο προφίλ διάλυσης ανεξάρτητα από την ταχύτητα περιστροφής του κοχλία. Ωστόσο, στην περίπτωση που οι κοχλίες λειτούργησαν μόνο με στοιχεία τροφοδοσίας, η φυσικοχημική κατάσταση και το προφίλ διάλυσης των δειγμάτων ήταν τελείως διαφορετικά. Καθώς τα στελέχη τροφοδοσίας στο μόνο που εξυπηρετούν είναι η μεταφορά του υλικού, μικρότερη ταχύτητα του εκβολέα εξασφαλίζει μεγαλύτερο χρόνο παραμονής του μίγματος στη θερμαινόμενη ζώνη, οδηγώντας έτσι στην ικανοποιητική διασπορά της ουσίας στην πολυμερική μήτρα. Αυτό συνεπάγεται εξασθενημένη κρυσταλλική κατάσταση και υψηλότερο ρυθμό διάλυσης.

Επίσης, ο Yoshinaga [106] ανέφερε ότι είναι απαραίτητη η ικανοποιητική ανάμιξη και ότι τα στελέχη ανάμιξης έχουν σημαντικά αποτελέσματα στο χρόνο παραμονής, ενώ παράλληλα διευκολύνουν αρκετά τη διασπορά της ουσίας στον πολυμερικό φορέα.

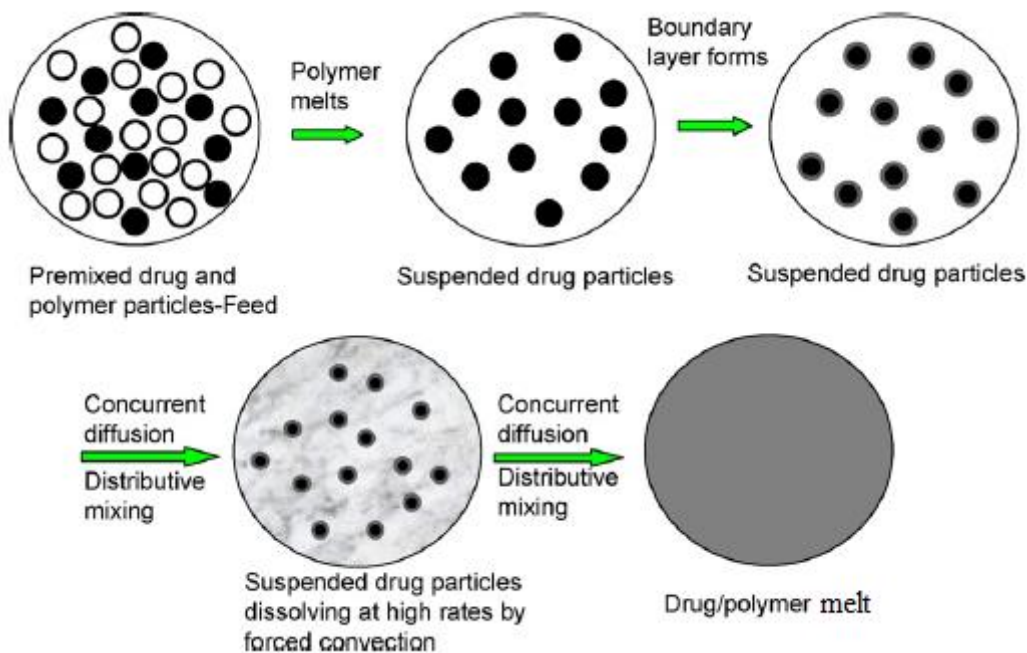
Έχοντας υπόψη τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω μελετών, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο του κοχλία για την παρασκευή των στερεών διασπορών. Εκτός από τα στελέχη τροφοδοσίας προστέθηκαν στον κοχλία και στοιχεία ανάμιξης.

Στο **σχήμα 3.3** αναπαριστάται ο εκβολέας ο οποίος αποτελείται από στοιχεία μεταφοράς και ανάμιξης. Τα στοιχεία μεταφοράς στην αρχή και στο τέλος αναλαμβάνουν την τροφοδοσία του μίγματος στον κύλινδρο και τη μεταφορά του τήγματος στο καλούπι. Τα στοιχεία ανάμιξης στη μέση, τα οποία αναπτύσσουν διατμητικές τάσεις και συνεπώς μηχανικό ενεργειακό απόθεμα, υποστηρίζουν την τήξη και συμβάλουν στην ομογενοποίηση του τήγματος. Το ανυψωμένο στοιχείο ανάμιξης (combing mixer element) και το μικρότερο στοιχείο ανάμιξης (kneading block) στο τέλος του κοχλία διατηρούν το ομογενοποιημένο τήγμα προτού εισέλθει στο καλούπι. Γενικά, στοιχεία ανάμιξης με μεγάλη γωνία προώθησης έχουν υψηλότερες ιδιότητες ανάμιξης και διάτμησης από τα υπόλοιπα. Ως εκ τούτου, η πρώτη μονάδα ανάμιξης αποτελείται από τέσσερα στοιχεία με τρεις αυξανόμενες γωνίες περιστροφής 30° , 60° και 90° , τα οποία βελτιστοποιούν την ανάμιξη και διάτμηση του μίγματος.



Σχήμα 3.3: Εκβολέας, διάταξη του κοχλία και θέση των στοιχείων.
 GFF & GFA: στοιχεία μεταφοράς, GFM: ανυψωμένο στοιχείο ανάμιξης,
 KB: μονάδα ανάμιξης

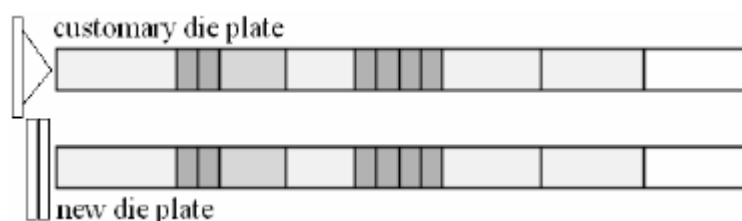
Ο κύλινδρος του εκβολέα έχει μήκος 30 φορές της διαμέτρου του κοχλία (30D). Ο κύλινδρος αποτελείται από έξι ξεχωριστές θερμαινόμενες ζώνες και ένα θερμαινόμενο καλούπι. Η πρώτη ζώνη (**σχήμα 3.3**) δε μπορεί να θερμανθεί και συνεπώς λειτουργεί ως τροφοδότης του μίγματος. Η δεύτερη και τρίτη ζώνη δεν θερμαίνονται σε υψηλές θερμοκρασίες επειδή είναι πολύ κοντά στη ζώνη τροφοδοσίας. Εάν το μίγμα τακεί προτού εισαχθεί στον κύλινδρο η ζώνη τροφοδοσίας μπλοκάρει. Καθώς η τροφοδοσία κινείται κατά μήκος του κυλίνδρου, αναπτύσσεται θερμική ενέργεια λόγω διάτμησης η οποία οφείλεται στην περιστροφή των κοχλιών καθώς επίσης και στις ηλεκτρικές θερμαινόμενες ζώνες του κυλίνδρου. Η μέγιστη θερμοκρασία επιτυγχάνεται στην τέταρτη και πέμπτη ζώνη. Σε συνδυασμό με τις διατμητικές δυνάμεις των στοιχείων ανάμιξης το μίγμα τήκεται (**σχήμα 3.4**), ακόμα και αν η θερμοκρασία της ζώνης είναι χαμηλότερη του σημείου τήξης του. Η έκτη ζώνη λειτουργεί σαν γέφυρα που οδηγεί στη φλάντζα και το καλούπι. Το ιξώδες του τήγματος στο σημείο εξόδου από το καλούπι μπορεί να ρυθμιστεί με τη βοήθεια της θερμοκρασίας που χαρακτηρίζει τη φλάντζα.



Σχήμα 3.4: Πορεία σχηματισμού τήγματος στον εκβολέα [107].

Κατά τη διάρκεια της εκβολής η θερμοκρασία της τέταρτης και πέμπτης ζώνης αυξάνεται μέχρι να προκύψει ένα διαυγές εξώθημα. Εν συνεχεία, η θερμοκρασία της φλάντζας μειώνεται μέχρις ότου το εξώθημα αποκτήσει το κατάλληλο ιξώδες προκειμένου να οδηγηθούμε σε μη κολλώδη, ημι-στερεά προϊόντα. Τόσο η παραγωγή των προϊόντων, όσο και η πίεση στο καλούπι συνδέονται άμεσα με το ρυθμό τροφοδοσίας του φυσικού μίγματος.

Το συνηθέστερο καλούπι που χρησιμοποιείται στην ΗΜΕ, αποτελείται από την πλάκα του καλουπιού και έναν κώνο ο οποίος εξυπηρετεί ως συνδετικός κρίκος με τον κοχλία (σχήμα 3.5). Ο κώνος αυτός είναι υπεύθυνος για την κατανομή του τήγματος στο καλούπι. Ένα σύνθετο πρόβλημα που συναντάται στο καλούπι είναι η ύπαρξη «νεκρών περιοχών», σημείων δηλαδή όπου αποθηκεύεται τήγμα και δεν εκβάλλεται.

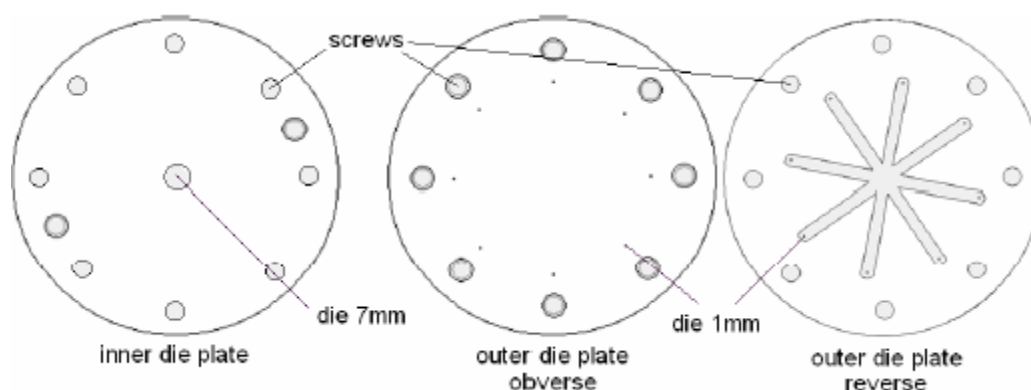


Σχήμα 3.5: Διάταξη του συνηθέστερου και του νεότερου καλουπιού

Λόγω αυτής της συσσώρευσης το καλούπι μπλοκάρει και το τήγμα ανακρυσταλλώνεται. Για να αποφύγουμε αυτή τη δυσάρεστη κατάληξη, έχουν σχεδιαστεί ειδικά καλούπια.

Η νεότερη διάταξη αποτελείται από δύο πλάκες καλουπιών (σχήμα 3.6). Η πρώτη έχει μόνο ένα καλούπι στο κέντρο. Έχει διάμετρο 7mm και συλλέγει το τήγμα από το κύλινδρο παράγοντας ένα μόνο εξώθημα. Λόγω του επίπεδου σχεδιασμού της πλάκας δεν εμφανίζονται «νεκρές περιοχές». Έτσι, το προϊόν δεν ανακρυσταλλώνεται πριν αποχωριστεί το καλούπι. Η μεγάλη διάμετρος εμποδίζει το μπλοκάρισμα επειδή η αντίσταση που δέχεται από την πλάκα είναι πολύ μικρή.

Η δεύτερη πλάκα διαθέτει μία αστεροειδής εσοχή στο εξωτερικό τμήμα με οχτώ καλούπια του 1mm στις άκρες. Το τήγμα που διέρχεται από την πρώτη πλάκα εισάγεται στο κέντρο της δεύτερης και στη συνέχεια κατανέμεται μέσω της εσοχής στα καλούπια. Με αυτή τη διάταξη το τήγμα εκβάλλεται σε ημιστερεά κατάσταση. Ο αριθμός των «νεκρών περιοχών» ελαχιστοποιείται σημαντικά, ενώ παράλληλα αποφεύγεται το μπλοκάρισμα των καλουπιών.



Σχήμα 3.6: Η διάταξη του νεότερου καλουπιού.

Το σχήμα των καλουπιών καθορίζει το σχήμα των προϊόντων. Καθώς εκβάλλονται από το καλούπι, η διασταυρωμένη σύνδεση των εξωθημάτων αυξάνεται ανάλογα με τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες των πολυμερών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «διόγκωση καλουπιού» και παρουσιάζεται σε όλες τις συνθέσεις [101]. Αυτό το εντροπικό φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί όταν μεμονωμένες πολυμερικές αλυσίδες αναδιευθετούνται ύστερα από την παραμόρφωση που έχουν υποστεί λόγω της περιστροφής των κοχλιών.

Τα εξωθήματα που συλλέγονται από το καλούπι ψύχονται σε θερμοκρασία δωματίου και με τη βοήθεια μαχαιριών κοπής σπάνε σε μικρότερα κομμάτια. Λόγω της «διόγκωσης καλουπιού» και του τρόπου συλλογής των εξωθημάτων, η διάμετρός τους ποικίλει από σύνθεση σε σύνθεση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ
« ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ - ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate »

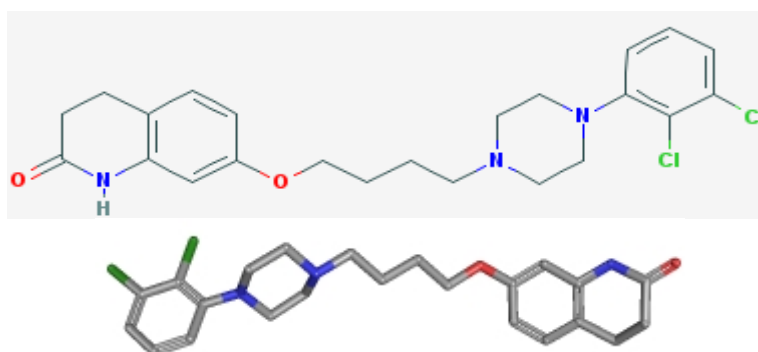
4.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ως πρότυπες φαρμακευτικές ουσίες (model drugs) στην παρούσα διπλωματική εργασία για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη φαρμακευτικών σκευασμάτων με την τεχνική της στερεής διασποράς, επιλέχθηκαν η Αριπιπραζόλη και η Τολτεροδίνη L-tartrate. Στο κεφάλαιο που ακολουθεί περιγράφονται οι φυσικοχημικές, φαρμακολογικές, φαρμακο-δυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ουσιών.

4.2 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

4.2.1. ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ

Η Αριπιπραζόλη έχει χημική ονομασία (κατά IUPAC) 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, ο χημικός τύπος είναι $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, ενώ ο στερεοχημικός και ο συντακτικός τύπος παρατίθεται στο **Σχήμα 4.1** [108]. Από την στοιχειακή ανάλυση του φαρμάκου συμπεραίνεται πως η Αριπιπραζόλη αποτελείται από 61,61% C (23 άτομα), 6,07% H (27 άτομα), 9,37% N (3 άτομα), 7,14% O (2 άτομα) και 15,81% Cl (2 άτομα) [109]. Το μοριακό βάρος της είναι 448.385 g/mol ενώ το μονοϊσοτοπικό βάρος της εκτιμάται στα 447.148 Da. Το σημείο τήξης της ουσίας εντοπίζεται στους 137°C-141 °C [108].



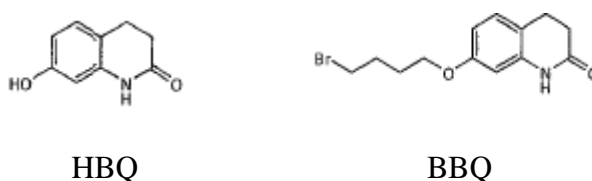
Σχήμα 4.1: Στερεοχημικός και συντακτικός τύπος της Αριπιπραζόλης [110]

Όπως φαίνεται από το **σχήμα 4.1**, η Αριπιπραζόλη δεν έχει ασύμμετρα άτομα άνθρακα. Επομένως, δεν εμφανίζει στερεοϊσομέρεια [108]. Η ουσία είναι μία άσπρη κρυσταλλική σκόνη πρακτικά αδιάλυτη στο νερό ενώ διαλύεται στο διχλωρομεθάνιο, στη διμεθυλο-φορμαμίδη και στο κρυσταλλικό οξικό οξύ [111]. Η διαλυτότητά της εξαρτάται έντονα από το pH [112]. Ενδεικτικά στο νερό, στους 25°C, η διαλυτότητα εκτιμάται 7,77 mg/L (εξαιρετικά δυσδιάλυτη σε όλα τα υδατικά μέσα). Στο μόριο υπάρχουν 4 δέκτες και ένας μόνο δότης υδρογόνου [113]. Επιπλέον, η λογαριθμική σταθερά διάστασης της ουσίας είναι $pK_b=7.29$, ο συντελεστής καταμερισμού (partition coefficient, logD) είναι 5.6 και η αληθής πυκνότητα ανέρχεται στα

1,263g/cm³ στους 20°C [114]. Το μεγαλύτερο πρόβλημα κατά τη μορφοποίηση εντοπίζεται στην έντονη λιποφιλία του μορίου. Η χαμηλή διαλυτότητα στο νερό σε συνδυασμό με την υψηλή διαπερατότητα που εμφανίζει κατατάσσουν το μόριο στην κατηγορία II (class II) του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης (Biopharmaceutical Classification System, BCS).

Η Αριπιπραζόλη εμφανίζει πολυμορφισμό [111]. Συγκεκριμένα έχουν βρεθεί τέσσερα πολύμορφα της ουσίας: η μορφή I η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για την εμπορευματοποίηση της ουσίας (σ.τ.: 141°C) [108][112], η μορφή II με σημείο τήξης στους 135°C, η μορφή III με σημείο τήξης στους 124°C και η μορφή IV με σημείο τήξης στους 147.6°C (και τα τέσσερα πολύμορφα εμφανίζουν ενδόθερμη κορυφή τήξης στο DSC διάγραμμα). Οι διαφορετικές φυσικές ιδιότητες που εμφανίζουν τα τέσσερα αυτά πολύμορφα της ουσίας πηγάζουν από τον διαφορετικό προσανατολισμό και τις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις των γειτονικών μορίων (συμπλεγμάτων) στο στερεό υλικό. Όσον αφορά τη μέθοδο παρασκευής τους, η ακατέργαστη Αριπιπραζόλη σε συνδυασμό με διάφορους διαλύτες (π.χ. ισοβουτυλικός εστέρας, ακετόνη, αιθανόλη) αποτελούν τα βασικά υλικά, τα οποία μέσω κατάλληλων τεχνικών οδηγούν στα εν λόγω πολύμορφα [111].

Η ουσία εμφανίζει εξαιρετική σταθερότητα σε επιταχυνόμενες συνθήκες, όπως σε οξεία, βάσεις, φως, αντιδράσεις οξειδωσης, φωτολυτικές αποσυνθέσεις και υγρασία [115]. Συνεπώς, δεν εμφανίζονται προσμίξεις (impurities) λόγω αποσύνθεσής της. Παρόλαυτα, οι προσμίξεις HBQ και BBQ, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της ουσίας, οφείλονται αποκλειστικά και μόνο στην πειραματική διαδικασία. Το μοριακό τους βάρος είναι 163.17g/mol και 298.18 g/mol αντίστοιχα. Στο **σχήμα 4.2** φαίνονται οι συντακτικοί τους τύποι [108].

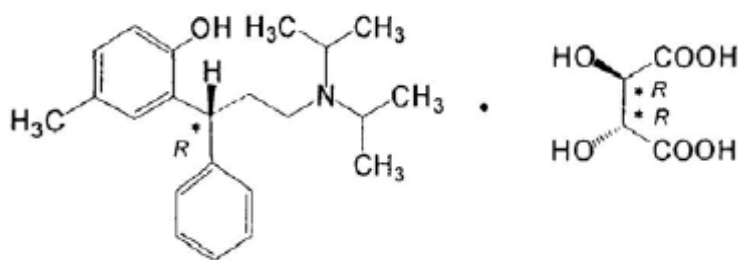


Σχήμα 4.2: Οι προσμίξεις HBQ και BBQ της Αριπιπραζόλης.

Αξίζει να υπογραμμίσουμε ότι η θερμική αποικοδόμηση της ουσίας πραγματοποιείται σε σχετικά υψηλές θερμοκρασίες (220°C) [116]. Αυτό δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας στερεών διασπορών με τη μέθοδο της τήξης χρησιμοποιώντας υλικά όπως είναι η πολυβινυλο πυρρολιδόνη (PVP) με σημείο υαλώδους μετάπτωσης κοντά στους 160°C.

4.2.2. ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate

Η Τολτεροδίνη L-tartrate έχει χημική ονομασία (κατά IUPAC) (*R*)-*N,N*-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine L-hydrogen tartrate, ο εμπειρικός τύπος είναι C₂₆H₃₇NO₇, ενώ ο συντακτικός παρατίθεται στο **Σχήμα 4.3**. Από την στοιχειακή ανάλυση του φαρμάκου συμπεραίνεται πως η Τολτεροδίνη L-tartrate αποτελείται από 65,66% C (26 άτομα), 7,84% H (37 άτομα), 2,95% N (1 άτομο) και 23,55% O (7 άτομα). Το μοριακό βάρος της είναι 475.57 g/mol ενώ το μονοϊσοτοπικό βάρος της εκτιμάται στα 475.26 Da.. Το σημείο τήξης της ουσίας εντοπίζεται στους 206°C-212°C [117].



Σχήμα 4.3: Ο συντακτικός τύπος της Τολτεροδίνης L-tartrate[117].

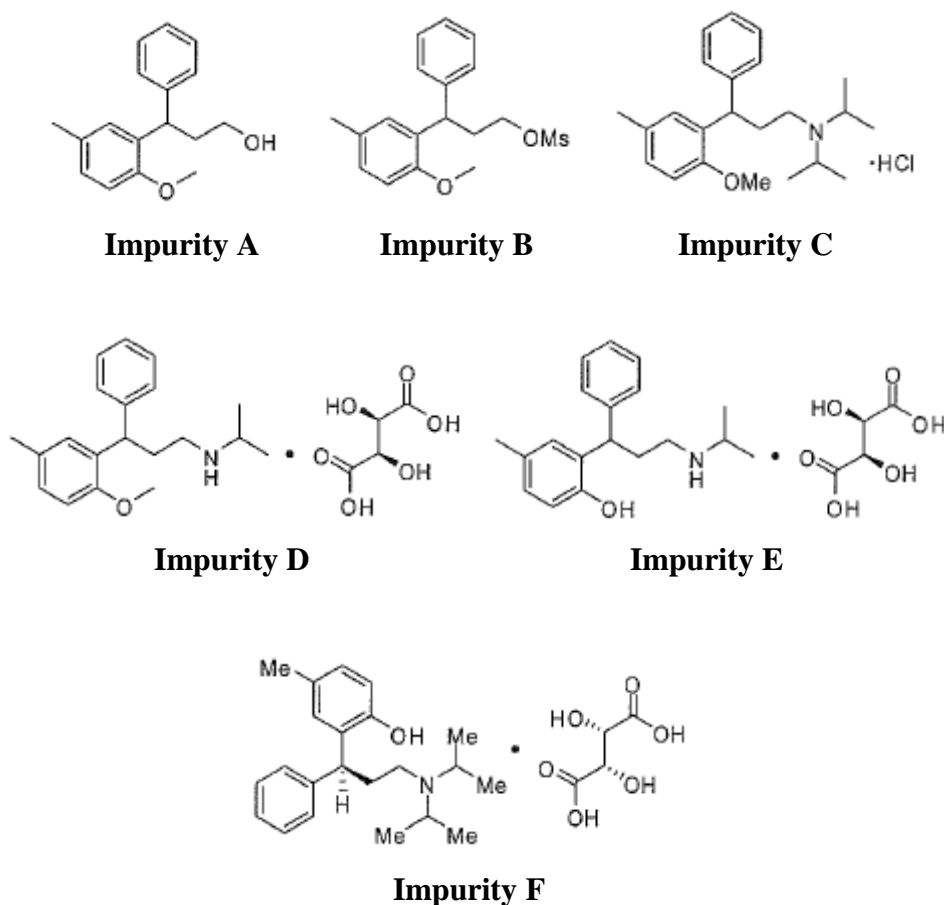
Πρόκειται για μία άσπρη κρυσταλλική σκόνη πρακτικά αδιάλυτη στο τολουένιο, ελαφρώς διαλυτή στην αιθανόλη, ενώ διαλύεται αμέσως στη μεθανόλη. Η διαλυτότητά της στο νερό, στους 25°C εκτιμάται 12mg/L (υδατοδιαλυτή). Στο μόριο υπάρχουν 2 δέκτες και ένας μόνο δότης υδρογόνου. Επιπλέον, η λογαριθμική σταθερά διάστασης της ουσίας είναι $pK_a=9.87$, ο συντελεστής καταμερισμού (partition coefficient, logD) μεταξύ του νερού και της n-οκτανόλης είναι 1.83 στο $pH=7,3$ [118]. Η θανατηφόρος δόση προκειμένου να εξοντωθεί το 50% του πληθυσμού για τις γάτες έχει εκτιμηθεί στα 10-20mg ουσίας/kg (LD_{50})[119]. Επίσης, το μέγεθος των σωματιδίων της ουσίας είναι μικρότερο από 75 μm [117]. Το pH των υδατικών διαλυμάτων της κυμαίνεται από 3.0-4.5 (σε περιεκτικότητα 1% m/v). Η υψηλή υδατοδιαλυτότητα σε συνδυασμό με την υψηλή διαπερατότητα που εμφανίζει κατατάσσουν την εν λόγω δραστική ουσία στην κατηγορία I (class I) του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης (Biopharmaceutical Classification System, BCS).

Η Τολτεροδίνη L-tartrate εμφανίζει εξαιρετική σταθερότητα και σπάνια συμβαίνει κάποιος επικίνδυνος πολυμερισμός της. Ωστόσο, μπορεί να αντιδράσει με οξειδωτικούς παράγοντες κατά το στάδιο της αποθήκευσης και να οδηγηθούμε σε επικίνδυνες ουσίες [119]. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι δε συναντώνται προβλήματα σταθερότητας σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τη βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας [120].

Η ουσία εμφανίζει έξι προσμίξεις, τα κύρια χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον **πίνακα 4.1**. Οι συντακτικοί τους τύποι φαίνονται στο **σχήμα 4.4**.

Προσμίξεις Τολτεροδίνης L-tartrate	Χημικός τύπος	Μοριακό βάρος (g/mol)
(A). 3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-ol	$C_{17}H_{20}NO_2$	256.34
(B). 3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropyl methanesulfonate	$C_{18}H_{22}O_4S$	334.43
(C). N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine hydrochloride	$C_{23}H_{34}ClNO$	375.98
(D). N-Isopropyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine L-tartrate	$C_{24}H_{33}NO_7$	447.52
(E). N-Isopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine L-tartrate	$C_{23}H_{31}NO_7$	433.49
(F). (S)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine-D-hydrogen tartrate [(S)-Tolterodine D-tartrate]	$C_{26}H_{37}NO_7$	475.57

Πίνακας 4.1: Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των προσμίξεων της Τολτεροδίνης L-tartrate[117].



Σχήμα 4.4: Οι προσμίξεις A,B,C,D,E και F της Τολτεροδίνης L-tartrate [117].

Η Τολτεροδίνη L-tartrate εμφανίζει πολυμορφισμό. Τα κρυσταλλικά πολύμορφα στα οποία μπορεί να μεταπηδήσει το μόριο της ουσίας είναι η μορφή I (το οποίο εμφανίζει σ.τ. στους 206-212°C), II, III και IV (Τα σημεία τήξης των υπολοίπων πολύμορφων δεν είναι γνωστά στη διεθνή βιβλιογραφία καθώς ο χαρακτηρισμός τους γίνεται συνήθως με τη βοήθεια XRD μεθόδου). Χρησιμοποιούνται διάφοροι διαλύτες στη διαδικασία παραγωγής των μορφών αυτών (π.χ. αιθανόλη, ακετονιτρίλιο, ταρταρικό οξύ, αιθυλικός εστέρας), ενώ έχουν υιοθετηθεί διάφορες τεχνικές για την απομόνωσή τους από τα διαλύματα (π.χ. διήθηση, φυγοκέντρηση, λυοφιλοποίηση) [121].

Συνοψίζοντας, οι σημαντικότερες χημικές ιδιότητες των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν, φαίνονται στον **πίνακα 4.2**.

Πίνακας 4.2: Οι κυριότερες χημικές ιδιότητες της Αριπιπραζόλης και της Τολτεροδίνης L-tartrate.

	Αριπιπραζόλη	Τολτεροδίνη L-tartrate
MW (g/mol)	448.39	475.57
Σημείο τήξης (°C)	137-141	206-212
T _g (°C)	35	-
logP	4.5	5.6
pK _a	7.60a (in 20% aqueous ethanol)[122] /7.29b	9.87a
Δέκτες υδρογόνου	4	2
Δότες υδρογόνου	1	1
Διαλυτότητα στο νερό στους 25 °C	7,77 mg/L (δυσδιάλυτη)	12,00mg/L (υδατοδιαλυτή)

Η Αριπιπραζόλη έχει τον μικρότερο pK_a, επομένως εμφανίζει εντονότερο όξινο χαρακτήρα. Σύμφωνα με το σημείο τήξης, οι κρύσταλλοι της Τολτεροδίνης L-tartrate τήκονται σε πολύ υψηλότερες θερμοκρασίες από εκείνους της Αριπιπραζόλης.

4.3 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

4.3.1 ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ

Η Αριπιπραζόλη ανήκει στη χημική ομάδα των παραγώγων της βενζεσοξαζόλης¹². Εντάσσεται στην κατηγορία των αντιψυχωτικών φαρμάκων καθώς χορηγείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, έχει πρόσφατα εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία μανιακών επεισοδίων που οφείλονται σε διπολικές διαταραχές¹³, ενώ αρκετές είναι και οι μελέτες που έχουν αποδείξει ότι ενδείκνυται πλέον και για την αντιμετώπιση του αυτισμού. Η φαρμακευτική δράση της ουσίας έγκειται στη μερικώς ανταγωνιστική συμπεριφορά που εμφανίζει απέναντι στον υποδοχέα D₂ (τύπος 2 της ντοπαμίνης). Επιπλέον, ανταγωνίζεται μερικώς και τον υποδοχέα 5-HT_{1A}. Παράλληλα, όπως όλα τα υπόλοιπα αντιψυχωτικά φάρμακα, η Αριπιπραζόλη επιδεικνύει έντονο ανταγωνιστικό προφίλ στον 5-HT_{2A} υποδοχέα (τύπος 2 της σεροτονίνης). Αντίθετα, εμφανίζει μερική μόνο συγγένεια ως προς τους α-αδρεναλινοενεργηθείς και ισταμινικούς υποδοχείς, ενώ δεν απευθύνεται καθόλου στους χολινεργικούς μουςκαρινικούς υποδοχείς.

¹² Η βενζεσοξαζόλη είναι μία αρωματική οργανική ένωση με μοριακό τύπο C₇H₅NO. Άτομα αζώτου και οξυγόνου έχουν υποκαταστήσει άτομα υδρογόνου στο βενζολικό δακτύλιο. Αποτελεί δομικό συστατικό για αρκετές θεραπευτικές ουσίες [123].

¹³ Ως διπολική διαταραχή (Bipolar disorder) ή διπολική συναισθηματική διαταραχή, ιστορικά γνωστή ως μανιακή-καταθλιπτική διαταραχή, ορίζεται η ψυχιατρική διάγνωση που περιγράφει μία κατηγορία διαταραχών της διάθεσής μας και περιλαμβάνει την εμφάνιση ενός ή περισσοτέρων μη φυσιολογικών επεισοδίων αυξημένων ενεργειακών επιπέδων, γνώσης και διάθεσης συνοδευόμενα ή απουσία ενός ή περισσοτέρων καταθλιπτικών επεισοδίων. Τα αυξημένα επίπεδα διάθεσης ορίζονται κλινικά ως αλλοφροσύνη/μανία ή αν πρόκειται για πιο ήπια εκδήλωση, ως υπομανία. Τα άτομα που πάσχουν από μανιακά επεισόδια εμφανίζουν επίσης συμπτώματα κατάθλιψης [124].

Η αντιψυχωτική δράση της ουσίας οφείλεται στο συνδυασμό της ανταγωνιστικής συμπεριφοράς έναντι των D₂ υποδοχέων στη μεσολιμβική οδό και των 5HT_{2A} υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό. Ο ανταγωνισμός απέναντι στους D₂ επιφέρει θετικά συμπτώματα, ενώ απέναντι στους 5HT_{2A} οδηγεί σε αρνητικά συμπτώματα σχιζοφρένειας [113].

4.3.2 ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate

Πρόκειται για άλας της Τολτεροδίνης. Η Τολτεροδίνη L-tartrate ανήκει στην οικογένεια των αντισπασμωδικών και αντιχολινεργικών φαρμάκων. Χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από συχνοουρία, ακράτεια και συνεχή εκροή σάλιου. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω ουσία περιορίζει επαρκώς τις συστολές ή σπασμούς της ουροδόχου κύστης [125]. Πρόκειται για έναν ανταγωνιστή των μουςκαρινικών υποδοχέων¹⁴ (με M₂ και λιγότερο με M₃ υποστρώματα) [126]. Η ουσία παρουσιάζει στενή συγγένεια με τους εν λόγω υποδοχείς in vitro, ενώ εμφανίζει εκλεκτικότητα ως προς την ουροδόχο κύστη έναντι του σιελογόνου αδένου in vivo [127].

4.4 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

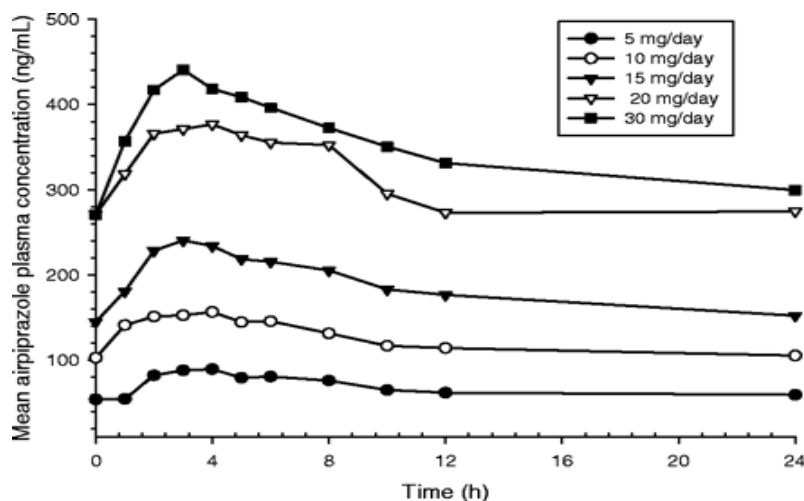
4.4.1 ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ

Η καθημερινή χορήγηση 0,5mg Αριπιπραζόλης για δύο εβδομάδες σε εθελοντές οδήγησε σε κατοχή του 40% των D₂ και D₃ υποδοχέων. Επίσης, η καθημερινή χορήγηση 30mg της ουσίας για το ίδιο χρονικό διάστημα συνέβαλε στη δέσμευση του 95% των υποδοχέων [128]. Τόσο το CYP3A4 όσο και το CYP2D6 ένζυμο ευθύνονται για το μεταβολισμό του μορίου της Αριπιπραζόλης.

Η ουσία μεταβολίζεται επαρκώς στον ανθρώπινο οργανισμό με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου στις 60 ώρες (κυμαίνεται από 48-68 ώρες ανάλογα τη δόση) [129]. Έχοντας αυτό υπόψη, μία ημερήσια δόση φαίνεται να είναι επαρκής. Η φαρμακοκινητική της ουσίας είναι ανάλογη της δόσης, η οποία κυμαίνεται από 5mg έως 30mg ανά δόση [130].

Σταθερές συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μετά από δύο εβδομάδες φαρμακευτικής αγωγής. Για την εκτίμηση της σταθερής κατάστασης εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε 20 εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν όλες οι δυνατές δόσεις της ουσίας (5mg-30mg/day). Όπως φαίνεται στο **σχήμα 4.5**, σταθερή συγκέντρωση ανιχνεύθηκε σχεδόν σε όλους τους εθελοντές με το πέρας της 14^{ης} ημέρας. Οι υπόλοιποι εμφάνισαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο 90% της σταθερής κατάστασης με το τέλος της μελέτης.

¹⁴ Οι χολινεργικοί μουςκαρινικοί υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τις συστολές της ουροδόχου κύστης και τη δημιουργία του σάλιου.



Σχήμα 4.5: Το 24ωρο προφίλ της μέσης συγκέντρωσης της Αριπιπραζόλης στο πλάσμα για όλες τις δυνατές δοσολογίες [131].

Έχει διαπιστωθεί ότι περίπου 3-5 ώρες (t_{max}) μετά την *per os* χορήγηση η συγκέντρωση της ουσίας φτάνει στα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, δηλαδή η C_{max} κυμαίνεται από 98 μέχρι 452 ng/mL. Επίσης, η μέση τιμή της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα για 24 ώρες (AUC_{0-24}) για την περίπτωση της *per os* χορήγησης, κυμαίνεται από 1633 μέχρι 8360 ng/mL·h ανάλογα με την εκάστοτε δοσολογία (5mg-30mg αντίστοιχα). Επιπλέον, ο μέσος χρόνος απορρόφησης της ουσίας εκτιμήθηκε 1-2 ώρες για όλες τις δόσεις [131].

Ο κύριος μεταβολίτης, η δυο-υδρο-Αριπιπραζόλη, απευθύνεται στους D_2 υποδοχείς και ευθύνεται για το 40% της δράσης της ουσίας στο πλάσμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την εξουδετέρωση της ουσίας εκτιμάται στις 75 ώρες για την Αριπιπραζόλη και 94 ώρες για τη δυο-υδρο-Αριπιπραζόλη. Η ουσία απορροφάται επαρκώς και η βιοδιαθεσιμότητα για την περίπτωση της *per os* χορήγησης φτάνει στο 87%. Υπάρχει έντονη εξωαγγειακή κατανομή. Υπό κανονική δοσολογία, τόσο η ουσία, όσο και ο κύριος μεταβολίτης είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%).

Ο μεταβολισμός της Αριπιπραζόλης πραγματοποιείται στο συκώτι. Τα βασικά στάδια μεταβολισμού είναι η αποϋδρογόνωση, η υδροξυλίωση και η N-αποαλκυλίωση. Τα CYP3A4 και CYP2D6 ένζυμα συντελούν στις πρώτες δύο διεργασίες, ενώ το CYP3A4 ένζυμο καταλύει την τρίτη μεταβολική διεργασία. Το 8% των Καυκασιανών είναι ασθενείς μεταβολίτες, εμφανίζοντας περίπου 60% υψηλότερη αποδέσμευση της ουσίας. Αυτό επιμηκύνει το χρόνο ημίσειας ζωής για την εξουδετέρωση σε 146 ώρες. Η ουσία εκκρίνεται στα κόπρανα και στα ούρα.

Η εξουδετέρωση της ουσίας είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους. Η χρονική στιγμή της ημερήσιας δοσοληψίας και η λήψη ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά δε φαίνεται να τροποποιούν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ουσίας [130]. Συνοπτικά, οι κυριότερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ουσίας, φαίνονται στον **πίνακα 4.3:**

Πίνακας 4.3: Οι κυριότερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Αριπιπραζόλης [112].
V_{ss}: ο όγκος κατανομής της ουσίας¹⁵ σε συνθήκες σταθερής συγκέντρωσης, **PK:** φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Bioavailability	Oral: 87% - IM: 101%
T_{1/2} – T_{max-ss}	75h to 146h (extensive and poor CYP2D6 metabolisers) - T _{max} 3-5h
C_{max} - AUC	AUC _{0-∞} ≈ 3500 µgh/L – C _{max} ≈ 55 µg/L for 15 mg single dose
Linearity	Linear PK between 5-30mg for 7 days Accumulation index: 2.8 at steady state (14 days)
Effect of food	No interaction
Distribution	V _{ss} =4.94L/kg; protein binding >99%
Metabolism	CYP3A4 and CYP2D6 (substrate) Main metabolites: OPC-14857 (active), OPC-3373, DM-1452 & DCPD
Elimination	Total radioactivity: 27% in urine and 60% in faeces Unchanged aripiprazole <1% in urine and ≈ 18% in faeces Total body clearance 0.7 ml/min/kg, primarily hepatic
Special populations	No evidence of effects in renal and hepatic impaired patients
Gender/age effect	No significant effects

4.4.2. ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate

Η ουσία απορροφάται γρήγορα (περισσότερο από 77% απορροφάται από το γαστρεντερικό αυλό) [132], ενώ παράλληλα παρατηρείται μία αναλογική αύξηση της ποσότητας στον ορό του αίματος με μέγιστα επίπεδα στη μία ώρα μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής εκτιμάται στις 1-2 ώρες στην περίπτωση χορήγησης δισκίων (άμεσης αποδέσμευσης) ή 2-6 ώρες στην περίπτωση καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης [133]. Ο όγκος κατανομής της ουσίας σε συνθήκες σταθερής συγκέντρωσης υπολογίζεται στα 113±26.7L [127]. Η per os βιοδιαθεσιμότητα ποικίλει από 10% έως 74% και εξαρτάται από την ικανότητα του ασθενή να μεταβολίζει την ουσία [133]. Η τροφή ενδέχεται να αυξήσει την per os βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων. Ωστόσο, κλινικές έρευνες έχουν αποδώσει δευτερεύουσα σημασία σε αυτόν τον παράγοντα. Αντιθέτως, η τροφή δε φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης [134].

Κατά την per os χορήγηση, η ουσία μεταβολίζεται στο συκώτι από το CYP2D6 ένζυμο οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό της 5-υδροξυμεθυλ-Τολτεροδίνης (5-HMT) που αποτελεί τον κυριότερο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της [127]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μεταβολισμός αυτός παρατηρείται μόνο στα άτομα με εκτεταμένο οξειδωτικό φαινότυπο. Στα άτομα που έχουν φτωχό οξειδωτικό φαινότυπο ο μεταβολισμός της ουσίας πραγματοποιείται από το CYP3A4 ένζυμο και οδηγεί σε N-αποαλκυλιωμένη Τολτεροδίνη (μη δραστικός μεταβολίτης) [134]. Πιο συγκεκριμένα, ο μεταβολισμός της ουσίας συνίσταται στην υδροξυλίωση της 5-μεθυλομάδας με τη βοήθεια του CYP2D6 ενζύμου και στο σχηματισμό της 5-HMT, η οποία με τη σειρά της μεταβολίζεται στο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ [127]. Η 5-HMT παρουσιάζει ομοίως αντιμουςκαρινική δραστηριότητα συνεισφέροντας σημαντικά στη θεραπευτική δράση της ουσίας. Τόσο η ουσία, όσο και ο μεταβολίτης της επιδεικνύουν εξαιρετική συνάφεια ως προς τους μουςκαρινικούς υποδοχείς καθώς

¹⁵ Ο όγκος κατανομής μιας ουσίας, V_d (volume of distribution) αποτελεί παράμετρο συσχέτισης ανάμεσα στη συγκέντρωση του πλάσματος και στην ποσότητα της ουσίας στο ανθρώπινο σώμα. Μεγάλες τιμές V_d μαρτυρούν την έντονη λιποφιλία που παρουσιάζει η ουσία.

και οι δύο παρουσιάζουν μειωμένη έλξη απέναντι σε άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών [135].

Η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα (AUC) είναι ανάλογες της δόσης για όλες τις πιθανές δόσεις της ουσίας, από 1mg έως 4mg. Η AUC για τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 4mg ημερησίως είναι ισοδύναμη με εκείνη των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης. Η C_{max} και η C_{min} της Τολτεροδίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι περίπου 75% και 150% για την περίπτωση της άμεσης αποδέσμευσης αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος παρατηρούνται 2-6 ώρες μετά τη χορήγηση για την ελεγχόμενη αποδέσμευση της ουσίας [135].

Όσον αφορά την per os χορήγηση, περίπου το 77% και 17% της χορηγούμενης δόσης εκκρίνεται μέσα σε επτά ημέρες στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα [134].

Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την εξουδετέρωση της ουσίας ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, παρουσιάζεται στον **πίνακα 4.4**. Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η ουσία παρουσιάζει υψηλή ανεκτικότητα σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων [127].

Το κύριο αποτέλεσμα της χορήγησης 6.4mg της ουσίας (υπερδοσολογία) είναι η αύξηση του χρόνου παραμονής οδηγώντας έτσι στην ημιτελή εκκένωση της ουροδόχου κύστης και στη μείωση της πίεσης του κυριότερου μυ (Detrusor urinae muscle)¹⁶. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την αντιμουςκαρινική δράση στον κατώτερο ουροποιητικό αυλό [136].

Πίνακας 4.4: Χρόνος ημίσειας ζωής για την εξουδετέρωση της Τολτεροδίνης L-tartrate ανάλογα με τη χορηγούμενη φαρμακοτεχνική μορφή. (N/A: δεν έχει προσδιοριστεί) [132][134].

Φαρμακοτεχνική μορφή	Ουσία ή Μεταβολίτης	Χρόνος για άτομα με εκτεταμένο οξειδωτικό φαινότυπο	Χρόνος για άτομα με φτωχό οξειδωτικό φαινότυπο
Δισκία άμεσης αποδέσμευσης	Τολτεροδίνη L-tartrate	2-2.4 h	6.5-9.6 h
	5-HMT	2.9-3.1 h	N/A
Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Τολτεροδίνη L-tartrate	6.9-8.4 h	13h
	5-HMT	8.8-9.9 h	N/A

Η ουσία είναι στενά συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την α1-οξύ γλυκοπρωτεΐνη. Η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης ουσίας ανέρχεται μόλις στο 3.7% ± 0.13%. Η 5-HMT δεν παρουσιάζει την ίδια συμπεριφορά με αποτέλεσμα η αντίστοιχη συγκέντρωση να ανέρχεται στο 36% ± 4.0%. Η αναλογία αίματος/ορού για την ουσία και το μεταβολίτη της είναι 0.6 και 0.8 αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι οι εν λόγω ουσίες δεν κατανομούνται στα ερυθρά αιμοσφαίρια [135].

¹⁶ Πρόκειται για τον βασικό μυ του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης.

Συνοψίζοντας, οι κυριότερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Τολτεροδίνης L-tartrate ελεγχόμενης αποδέσμευσης και του ενεργού μεταβολίτη της, παρουσιάζονται στον **πίνακα 4.5**.

Πίνακας 4.5: Οι κυριότερες (\pm Τυπική Απόκλιση) Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Τολτεροδίνης L-tartrate ελεγχόμενης αποδέσμευσης 4mg και του ενεργού μεταβολίτη της (5-HMT) σε υγιείς εθελοντές. EM: άτομα με εκτεταμένο οξειδωτικό φαινότυπο, PM: άτομα με φτωχό οξειδωτικό φαινότυπο [135].

	Tolterodine				5-hydroxymethyl metabolite			
	t _{max} † (h)	C _{max} (μg/L)	C _{avg} (μg/L)	t _{1/2} (h)	t _{max} † (h)	C _{max} (μg/L)	C _{avg} (μg/L)	t _{1/2} (h)
Single dose 4 mg*								
EM	4 (2 - 6)	1.3 (0.8)	0.8 (0.57)	8.4 (3.2)	4 (3 - 6)	1.6 (0.5)	1.0 (0.32)	8.8 (5.9)
Multiple dose 4 mg								
EM	4 (2 - 6)	3.4 (4.9)	1.7 (2.8)	6.9 (3.5)	4 (2 - 6)	2.7 (0.90)	1.4 (0.6)	9.9 (4.0)
PM	4 (3 - 6)	19 (16)	13 (11)	18 (16)	-- ‡	--	--	--

*Parameter dose-normalized from 8 to 4 mg for the single-dose data.

C_{max} = Maximum serum concentration; t_{max} = Time of occurrence of C_{max};

C_{avg} = Average serum concentration; t_{1/2} = Terminal elimination half-life.

†Data presented as median (range).

‡ = not applicable.

4.5 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

4.5.1. ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ

Όπως κάθε φαρμακευτική αγωγή, έτσι και η Αριπιπραζόλη είναι δυνατόν να προκαλέσει κάποιες παρενέργειες στους ασθενείς. Παρόλο που η εν λόγω ουσία απορροφάται επαρκώς από τους περισσότερους ανθρώπους, όταν εκδηλωθούν παρενέργειες, τότε είτε είναι δευτερεύουσας σημασίας, είτε μπορούν να αντιμετωπιστούν τόσο από τον ίδιο τον ασθενή, όσο και από τον φαρμακοποιό.

Μερικές από τις παρενέργειες περιλαμβάνουν ενδείξεις διαβήτη (όπως υψηλά επίπεδα ζαχάρου στο αίμα, αυξημένη δίψα, συχνή διούρηση και/ή υπερβολική πείνα), απότομη απώλεια βάρους, αυτοκτονικές τάσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), ζάλη, πριαπισμό και σπασμωδικές μυϊκές κινήσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι πρόσφατες κλινικές έρευνες έδειξαν ότι το 27% των ασθενών που τους χορηγείται η ουσία υποφέρουν από έντονους πονοκεφάλους [137]. Επιπλέον, όσον αφορά το έντονο αίσθημα υπνηλίας το οποίο προκαλεί η χορήγηση της ουσίας, αυτό οφείλεται στην ανταγωνιστική συμπεριφορά που εμφανίζει απέναντι στους ισταμινικούς υποδοχείς H1 [113].

Κατά τη χορήγηση της ουσίας απαγορεύεται αυστηρά η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες εκδήλωσης παρενεργειών, όπως η υπνηλία και η χαμηλή αρτηριακή πίεση. Τέλος, δεν συνιστάται η παράλληλη χορήγηση αντιβιοτικών και αντιμυκητιακών φαρμάκων αφού είναι πιθανόν να αυξηθούν τα επίπεδα Αριπιπραζόλης στο αίμα και να οδηγηθούμε εκ νέου σε ανεπιθύμητες παρενέργειες. Σ' αυτήν την περίπτωση προτείνεται η μείωση της χορηγούμενης δόσης [137].

4.5.2. ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate

Η ουσία δε φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία των CYP1A1, 2D6, 2C9, 2C19 ή 3A4 ενζύμων. Ωστόσο, μπορεί να αναστείλει τη λειτουργία των ηπατικών μικροσωμικών ενζύμων, CYP2D6 και CYP3A4, σε υψηλές συγκεντρώσεις [132]. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι δημιουργούνται αλληλεπιδράσεις με αντιχολινεργικές ουσίες (ατροπίνη, σκοπολαμίνη), άλλες αντισπασμωδικές φαρμακευτικές αγωγές (προπανθελίνη), συγκεκριμένες ουσίες για τη θεραπεία του Parkinson (βενζετροπίνη), τη μελλαντόνα, τα ακλαλοϊδή, δισκία/καψάκια καλίου, συγκεκριμένα αντιβιοτικά (σιμετιδίνη, ερυθρομυκίνη) κ.α.

Μερικές από τις σημαντικότερες παρενέργειες της ουσίας είναι η ξήρανση της στοματικής κοιλότητας, η ξήρανση των οφθαλμών, πονοκέφαλοι, δυσκοιλιότητα, στομαχικοί πόνοι, ζαλάδα, έντονο αίσθημα κοπώσεως και θολή όραση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών που τους χορηγείται η εν λόγω ουσία δεν εμφανίζουν σημαντικά συμπτώματα ή ακόμα και αν υπάρχουν τέτοιες πιθανότητες δεν τίθεται λόγος ανησυχίας. Δεν είναι πιθανό να προκληθεί κάποια σοβαρή αλλεργική αντίδραση αλλά ακόμα και αν αυτό συμβεί, θα εκδηλωθεί ως εξάνθημα ή πρήξιμο ή φαγούρα τα οποία καταπολεμούνται άμεσα και αποτελεσματικά [138].

4.6 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

4.6.1 ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ

Η δόση της Αριπιπραζόλης που χορηγείται στον εκάστοτε ασθενή ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, τη σοβαρότητα της κατάστασης και τυχόν άλλες φαρμακευτικές αγωγές που πιθανόν να ακολουθεί ο ασθενής.

Η ουσία μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα (υπό μορφή δισκίων) σε δόσεις μέχρι 30 mg μία φορά την ημέρα. Η εμπορική ονομασία του σκευάσματος είναι ABILIFY® με 2mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg και 30mg της ουσίας [137].



Τα δικαιώματα κυκλοφορίας του φαρμάκου τα έχει αποκλειστικά η Bristol-Myers Squibb σε συνεργασία με την Otsuka America [111].

Παράλληλα η Αριπιπραζόλη χορηγείται και σε δισκία τα οποία αποσαθρώνονται γρήγορα στο στόμα (Orally Disintegrating Tablets, ODT) με την επωνυμία Abilify Discmelt® tablets με 10mg και 15mg της ουσίας. Δεν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη

κατανάλωση νερού. Οφείλουμε να υπογραμμίσουμε ότι η λήψη της δόσης πρέπει να γίνεται κάθε μέρα την ίδια χρονική στιγμή προκειμένου να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα της ουσίας στο αίμα.

Η συνιστώμενη δόση για έναν ενήλικα που πάσχει από σχιζοφρένεια είναι 10mg ή 15mg ημερησίως, ενώ για εφήβους 13-17 ετών περιορίζεται στα 10mg ημερησίως. Αποφεύγεται ρητά η αύξηση της χορηγούμενης δόσης πριν τις δύο εβδομάδες καθώς έχει αποδειχθεί ότι με το πέρασ αυτού του διαστήματος αποκαθίστανται σταθερά επίπεδα της ουσίας στο ανθρώπινο σώμα [137].

Επιπλέον, η χορήγηση της ουσίας μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω διαλύματος (1mg/ml), είτε μέσω ενδομυϊκής ένεσης η οποία συνιστάται στην περίπτωση ασθενών που πάσχουν από αστάθεια (αποτελεί παρενέργεια σχιζοφρένειας ή διπολικής μανίας). Η συνιστώμενη δόση ορίζεται στα 9,75mg. Αν πρόκειται για ήπιας μορφής πάθηση συνιστώνται δόσεις των 5,25mg μέχρι 15mg, ενώ αν η κατάσταση είναι ανησυχητική προτείνεται η χορήγηση περισσότερων δόσεων μέχρι το όριο των 30mg ημερησίως. Παρακάτω (πίνακας 4.6) φαίνεται η αντιστοιχία της ποσότητας της ουσίας-όγκου υγρού για την ενδομυϊκή ένεση [139].

Single-Dose	Required Volume of Solution
5.25 mg	0.7 mL
9.75 mg	1.3 mL
15 mg	2 mL

Πίνακας 4.6: ABILIFY[®] ενδομυϊκή ένεση-συνιστώμενες ποσότητες ανά δόση [139].

4.6.2. ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-tartrate

Οι διαθέσιμες φαρμακοτεχνικές μορφές της ουσίας που κυκλοφορούν στην αγορά είναι per os επικαλυμμένα δισκία και καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η per os χορήγηση δεν συνοδεύεται απαραίτητα από κάποιο γεύμα [132]. Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγούνται με αρκετή ποσότητα νερού και να καταπίνονται ολόκληρα [134].

Η εμπορική ονομασία της ουσίας είναι DETROL^{®17}, DETRUSITOL SR[®], DETRUSITOL XL[®], DETRUSITOL Neo[®], DETRUSITOL Retard[®] και τα δικαιώματα κυκλοφορίας τα έχει αποκλειστικά η PFIZER Inc. [118]



¹⁷ Πολλές φορές συναντάται ως DETROL[®] LA το οποίο αναφέρεται αποκλειστικά στα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Για ασθενείς που πάσχουν από συχνοουρία συνιστάται η δόση των 4mg ημερησίως ή 2mg δύο φορές ημερησίως (per os δισκία), ενώ μπορεί να μειωθεί στο 1mg ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του κάθε ασθενή [132]. Στην περίπτωση των καψακίων, χορηγούνται 4mg ημερησίως όπου μπορεί στη συνέχεια να μειωθούν στα 2mg της ουσίας [134].

Για ασθενείς με υπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, στους οποίους χορηγούνται ουσίες που είναι αναστολείς του CYP3A4 ενζύμου, η ενδεικνυόμενη δόση περιορίζεται στο 1mg άλατος Τολτεροδίνης δύο φορές ημερησίως [118]. Παρά το σχετικά σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής τόσο της ουσίας, όσο και του μεταβολίτη της, ενδείκνυται η χορήγηση δύο φορές ημερησίως λόγω των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων που επιφέρουν στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης [127].

Η υπερβολική λήψη της ουσίας (overdose) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά αντιχολινεργικά προβλήματα τα οποία πρέπει άμεσα να αντιμετωπιστούν. Σε κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί τόσο σε υγιείς εθελοντές, όσο και σε ασθενείς, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ δύο συνεχόμενων δόσεων και αφορά δόσεις έως και 8mg. Βέβαια, κάτι τέτοιο έχει αποδειχτεί μόνο στην περίπτωση της άμεσης αποδέσμευσης της ουσίας [118].

4.7 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕ ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ ΚΑΙ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ L-TARTRATE

Προκειμένου να απελευθερωθεί άμεσα η Αριπιπραζόλη σε περιπτώσεις παρεντερικής χορήγησης, έχουν παρασκευασθεί συστήματα βιοαποικοδομήσιμων μικροσφαιριδίων της ουσίας με πολύ-λακτικό οξύ (ως φορέας). Ως μέθοδος παρασκευής επιλέχθηκε η διάλυση σε διχλωρο μεθυλένιο και ακολούθησε η εξάτμιση του διαλύτη. Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι αλλαγές στην αναλογία του πολυμερούς, των σταθεροποιητών και του παράγοντα πλυσίματος (χλωριούχο νάτριο) επηρεάζουν άμεσα το ρυθμό απελευθέρωσης της ουσίας. Η δυνατότητα «εγκλωβισμού» μορίων δραστικής ουσίας των συστημάτων αυτών αυξάνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του PVP και αποκτά τη μέγιστη τιμή της (62.35%) για 4% w/w σε PVP. Μόρια με εξαιρετικές ιδιότητες επιφάνειας παρασκευάστηκαν σε αναλογία ουσίας:πολυμερούς 1:10 [140].

Πολυμερικές μήτρες με ι-, κ- και λ-καραγεννάνες καθώς επίσης και τα αντίστοιχα μίγματά τους έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την ανάπτυξη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate. Ως μέθοδος παρασκευής έχει προταθεί είτε η απλή ανάμιξη (φυσικά μίγματα), είτε η διάλυση και εν συνεχεία η εξάτμιση του διαλύτη (solvent evaporation). Φυσικές μέθοδοι ανάλυσης (XRD, FT-IR, SEM) έδειξαν ότι παρόλο που οι караγεννάνες ήταν μη αναμίξιμες σε συγκεκριμένες αναλογίες, δημιούργησαν σύμπλοκα με τη δραστική ουσία μέσω δεσμών υδρογόνου. Στις στερεές διασπορές αν και η ουσία διαλύθηκε αμέσως (λόγω της άμορφης κατάστασης), μία ποσότητα παρέμεινε απορροφημένη στη μήτρα και ως εκ τούτου δεν αποδεσμεύθηκε. In-vivo μελέτες διάλυσης έδειξαν ότι μόνο στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ως φορέας η λ-καραγεννάνη έχουμε ικανοποιητική ελεγχόμενη αποδέσμευση της ουσίας [141].

Επιπλέον, στερεές διασπορές της εν λόγω φαρμακευτικής ουσίας συναντώνται και με τη μορφή σφαιριδίων (pellets). Πρόκειται για σφαιρίδια επικαλυμμένα (τέσσερα στρώματα επικάλυψης) με κάποιο παράγωγο κυτταρίνης (κυρίως HPMC) τα οποία περιέχουν εκτός της δραστικής, σουκρόζη, άμυλο, αιθυλική κυτταρίνη, HPMC τριγλυκερίδια (μεσαιάς αλυσίδας), ολεϊκό οξύ, υδροξείδιο του αμμωνίου κ.α.


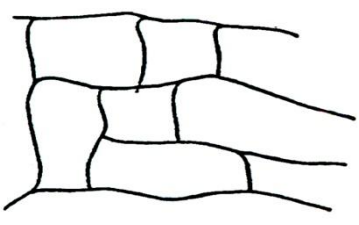

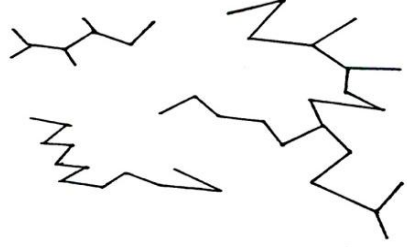
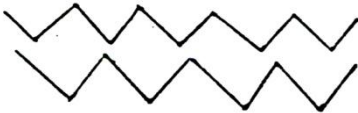
Παρατηρήθηκε ότι η διαφορά στην οσμωτική πίεση των σφαιριδίων και του μέσου διάλυσης επηρεάζει σημαντικά την απελευθέρωση της ουσίας από τα συστήματα αυτά. Ως βασικός μηχανισμός διαλυτοποίησης ορίστηκε η διάχυση [142].

5.1 ΓΕΝΙΚΑ

Τα πολυμερή κατέχουν ιδιαίτερα σημαντική θέση στην Φαρμακευτική τεχνολογία και ειδικότερα στον τομέα των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Όπως είναι γνωστό τα πολυμερή είναι ενώσεις μεγάλου ΜΒ που προκύπτουν από την συνένωση (πολυμερισμό) πολλών μικρότερων ενώσεων, των μονομερών. Επίσης, υπάρχουν και τα συμπολυμερή τα οποία αποτελούνται από 2 ή περισσότερα διαφορετικά μονομερή. Ανάλογα με τη διεύθυνση των μονομερών στο μόριο διακρίνονται σε διάφορους τύπους.

5.2 ΔΟΜΗ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

Τα πολυμερή ανάλογα με τη δομή τους διακρίνονται στις κατηγορίες που απεικονίζονται στο **σχήμα 5.1**^[77]:

	
Γραμμικά	Δικτυωτά
	
Διακλαδισμένα	Μη κρυσταλλικά
	
Κρυσταλλικά	

Σχήμα 5.1: Οι κατηγορίες των πολυμερών ^[77].

5.3 ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

Οι σημαντικότερες ιδιότητες των πολυμερών είναι:

- i. Το Μοριακό βάρος (Μ.Β.): οι ιδιότητες των πολυμερών επηρεάζονται σημαντικά από το Μ.Β. τους, ενώ μπορεί να εμφανίζονται ακόμη και σε διαφορετικές μορφές
- ii. Διαλυτότητα: διακρίνονται σε διαλυτά (υδρόφιλα) και αδιάλυτα (υδρόφοβα) στο νερό.
- iii. Παρουσιάζουν αυτό-οργάνωση, που σημαίνει ότι δύο υλικά μπορούν να οργανωθούν με συγκεκριμένες δομές χωρίς την επίρεια εξωτερικών παραγόντων.

- iv. Ιξώδες-Σχηματισμός γέλης: οι ιδιότητες του διαλύματος ενός πολυμερούς εξαρτώνται από τη δομή των μορίων, οι οποίες μεταβάλλονται εφόσον υπάρχει αλληλεπίδραση των μορίων του πολυμερούς με τα μόρια του διαλύτη. Οι ιδιότητες του διαλύτη μπορούν να διαμορφώσουν τη δομή της πολυμερικής αλύσου, η οποία εμφανίζει διαφορετικά σχήματα ανάλογα με το μέσο διάλυσης. Τα κορεσμένα διαλύματα των πολυμερών εμφανίζουν υψηλό ιξώδες λόγω των παραπάνω αλληλεπιδράσεων, οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό ενός δικτυωτού συστήματος που ονομάζεται γέλη. Οι γέλες διακρίνονται σε αντιστρεπτές και μη αντιστρεπτές με την επίδραση της θερμότητας και σε ανόργανες ή οργανικές.
- v. Συναίρεση-διόγκωση.
- vi. Κρυσταλλικότητα
- vii. Θερμοκρασία υαλώδους μεταπτώσεως T_g : αποτελεί μία στενή περιοχή θερμοκρασιών στην οποία οι ιδιότητές τους μεταβάλλονται σε μεγάλο βαθμό. Όταν η θερμοκρασία προσεγγίσει αυτήν την περιοχή τότε τα πολυμερή παύουν να έχουν τις ιδιότητες της υάλου καθώς μεταβάλλονται η επιμήκυνση, η σκληρότητα, η διαπερατότητα και άλλα βασικά χαρακτηριστικά τους. Το φαινόμενο αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη κατά το σχεδιασμό των φαρμακοτεχνικών δομών στις οποίες περιέχονται πολυμερή υλικά.
- viii. Ικανότητα διάχυσης (diffusivity)
- ix. Μικροδομή των πολυμερών

5.4 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ένα πολυμερές σε ένα σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης θα πρέπει να παρουσιάζει τις ακόλουθες ιδιότητες [77]:

- i. Να έχει κατάλληλο MB.
- ii. Οι χημικές ιδιότητες και η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T_g) πρέπει να έχουν κατάλληλες τιμές ώστε να διευκολύνουν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας.
- iii. Θα πρέπει να είναι συμβατό με τη φαρμακευτική ουσία που θα περιέχεται στο σκεύασμα. Είναι προφανές ότι οι χαρακτηριστικές ομάδες του δεν θα πρέπει να αντιδρούν με το φάρμακο.
- iv. Τόσο το πολυμερές όσο και τα προϊόντα διάσπασής του δεν θα πρέπει να δίνουν τοξικές αντιδράσεις.
- v. Το πολυμερές θα πρέπει να μένει ανέπαφο και να μην διασπάται πριν την πλήρη αποδέσμευση της ουσίας.
- vi. Θα πρέπει να εμφανίζει πρακτικά και οικονομικά πλεονεκτήματα, όπως η εύκολη παρασκευή, το χαμηλό κόστος, η εύκολη προμήθεια κλπ.

5.5 ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ

Η κατάταξη των πολυμερών που βρίσκουν εφαρμογή σε μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει ως εξής [77]:

5.5.1 Πολυμερή ως υλικά επικάλυψης

Η επικάλυψη δισκίων με συγκεκριμένα πολυμερή οδηγεί σε τροποποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Τα πολυμερή που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι το Shellac και διάφορα παράγωγα κυτταρίνης, όπως η Υδρόξυ-πρόπυλο-μεθυλοκυτταρίνη, η Αιθυλοκυτταρίνη, η Μέθυλο-υδρόξυ-αιθυλοκυτταρίνη, η Υδρόξυ-προπυλοκυτταρίνη, η Νατριούχος καρβόξυ-μεθυλοκυτταρίνη, η Οξεϊκή φθαλική κυτταρίνη και το Eudragit. (συμπολυμερές του μεθακρυλικού / πολυακρυλικού εστέρα).

5.5.2 Πολυμερή ως συστατικά συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης

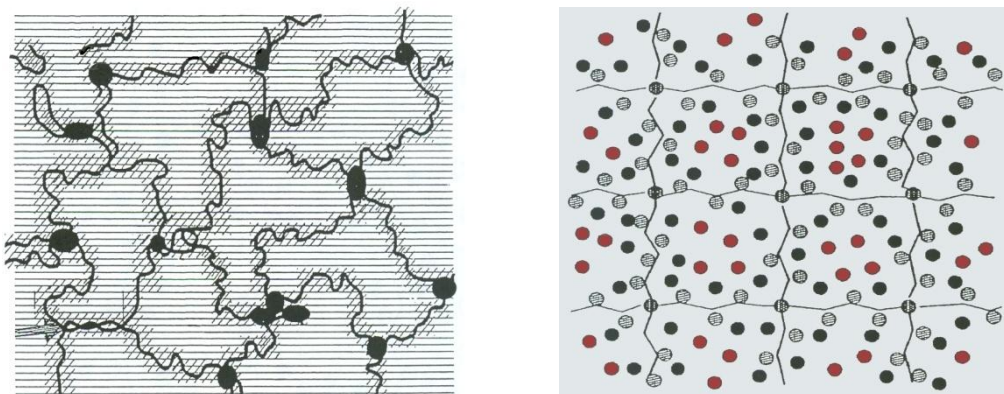
Σε αυτά τα συστήματα, τα πολυμερή λειτουργούν ως ένας φραγμός που παρεμποδίζει την άμεση διέλευση ολόκληρης της ποσότητας της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας από το σύστημα προς το περιβάλλον. Παράλληλα, επιτυγχάνεται ελεγχόμενη αποδέσμευση, καθώς ρυθμίζεται η αποδέσμευση της ουσίας από τα εν λόγω συστήματα. Ανάλογα με την προέλευσή τους τα πολυμερή που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης διακρίνονται σε:

- i. **Φυσικά πολυμερή:** Μεθυλοκυτταρίνη, Υδρόξυ-προπυλοκυτταρίνη, Νατριούχος καρβόξυ-μεθυλοκυτταρίνη, Shellac, Κηροί, Αιθυλοκυτταρίνη, Ζελατίνη.
- ii. **Συνθετικά πολυμερή:** Πολυβινυλοαλκοόλη, Πολυαιθυλένιο, Πολυπροπυλένιο, Πολυστυρένιο, Πολυακρυλικό.
- iii. **Συνθετικά ελαστομερή:** Πολυβουταδιένιο, Νεοπρένιο, Πολυσιλοξάνια, Χλωροπρένιο.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, η κυριότερη εφαρμογή των παραπάνω είναι στα **συστήματα τύπου μήτρας**, όπου η αποδέσμευση της ουσίας περιλαμβάνει αρχικά την διάχυση των μορίων του διαμέσου του πολυμερούς, που παίζει ουσιαστικά το ρόλο φραγμού, την μεταφορά υγρού από το περιβάλλον, την διάχυση διαμέσου του υγρού και του πολυμερικού υλικού και τέλος την μεταφορά της ουσίας από το σύστημα στο περιβάλλον. Η αποδέσμευση από μήτρες που έχουν παρασκευαστεί με τα υλικά αυτά επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, με σημαντικότερους τους ακόλουθους:

- i. Η ποσότητα του πολυμερούς μέσα στη μήτρα, ή ακριβέστερα, η αναλογία ουσίας-πολυμερούς μέσα στη μήτρα.
- ii. Το μέγεθος της μήτρας, το πάχος του δισκίου, η δύναμη συμπίεσης κλπ.
- iii. Το μέγεθος των σωματιδίων της ουσίας, το ιξώδες και το pH του πολυμερούς, η παρουσία άλλων εκδόχων και ιδιαίτερα επιφανειοδραστικών ουσιών κλπ.

5.5.3 Υδρογέλες (Hydrogels)



Σχήμα 5.2: Πλέγμα διογκώσιμου πολυμερούς (αριστερά) και απεικόνιση των μορίων ύδατος σε ένα διογκωμένο πολυμερές (δεξιά).

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3=\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{R}_2 \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{H} \\ \text{R}_1 \end{array} $	R_1	R_2	ΟΝΟΜΑΣΙΑ	
	OH	H		HEMA
	OCH_3	H		MEMA
	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H		MEEMA
	$ \begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	H		EGDMA
	$ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	H		TEGDMA

Σχήμα 5.3: Σημαντικοί τύποι υδρογελών και η δομή τους.

Πρόκειται για πολυμερή τα οποία έχουν την ικανότητα να απορροφήσουν μεγάλες ποσότητες ύδατος (>20%) χωρίς να διαλυτοποιούνται. Χάρη σε αυτήν την ιδιότητα μπορούν να κορεστούν με φαρμακευτικές ουσίες και να λειτουργήσουν ως συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, με εξαιρετική συμβατότητα με το βιολογικό περιβάλλον. Ο σημαντικότερος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι τα πολυ(υδροξυ-αιθυλο μεθακρυλικά) ή polyHEMA. Εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα (σταθερά, με μεγάλο φάσμα υδροφιλικότητας και διαπερατότητας, συμβατότητα με τους ιστούς), γεγονός που εξηγεί τις πολυάριθμες εφαρμογές τους σε συστήματα αποδέσμευσης τόσο υδρόφοβων, όσο και υδρόφιλων ουσιών (προγεστερόνη, ενώσεις φθορίου, αντιβιοτικά κλπ).

5.5.4 Υδρόφοβα Πολυμερή

Τα σημαντικότερα πολυμερή της κατηγορίας αυτής που έχουν χρησιμοποιηθεί ως φορείς φαρμακευτικών ουσιών, είναι:

- i. Πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, σε τρεις τύπους και σκληρότητες ανάλογα με την κατεργασία. Χρησιμοποιείται σε ενδομητρικά συστήματα στεροειδών, συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης ινδομεθακίνης, μορφίνης, ναλοξόνης κλπ.

- ii. Αιθυλενο-βινυλοοξεϊκά, όπως το Ocuserit που είναι δεξαμενή πιλοκαρπίνης για τον οφθαλμό.
- iii. Πολυουρεθάνιο: πρόκειται για πολυμερές το οποίο θεωρείται εξαιρετικά συμβατό με το αίμα. Έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε ενδομητρικά συστήματα στεροειδών.

5.5.5 Βιοδιασπώμενα πολυμερή (Biodegradable polymers)

Πρόκειται για πολυμερή που διασπώνται στον οργανισμό σε μη τοξικές διαλυτές ουσίες, οι οποίες στη συνέχεια απομακρύνονται εύκολα από τον οργανισμό.

Ταξινομούνται στα :

- i. Υδατοδιαλυτά υλικά: πχ οι εστέρες κυτταρίνης
- ii. Βιοπολυμερή: όπως το κολλαγόνο, η λυσοζύμη και η αλβουμίνη.
- iii. Πολυαμίδια, Πολυουρεθάνες και Αλειφατικοί πολυεστέρες.

5.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΟΥΣ

Στην παρούσα μελέτη δοκιμάζονται συστήματα τύπου μήτρας, οπότε είναι σημαντική η παρουσίαση των παραγόντων που εξαρτώνται από τα χρησιμοποιούμενα πολυμερή και που επηρεάζουν τη διάχυση της φαρμακευτικής ουσίας μέσω του φραγμού του πολυμερούς. Αυτοί είναι:

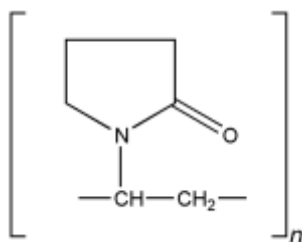
- i. Η κινητικότητα της αλυσίδας του πολυμερούς και η μηχανική αλληλοεμπλοκή της.
- ii. Η πυκνότητα και οι διασταυρούμενοι δεσμοί (crosslinking).
- iii. Η ισορροπία και το ποσοστό διόγκωσης
- iv. Το πορώδες και η κρυσταλλικότητα του πολυμερούς.
- v. Η διαλυτότητα της ουσίας μέσα στη μάζα του πολυμερούς.
- vi. Η παρουσία πλαστικοποιητών - επιφανειοδραστικών ουσιών

5.7 ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑ

Για την παρασκευή των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης χρησιμοποιήθηκαν Πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP) και Poloxamer 188, ενώ για τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate χρησιμοποιήθηκαν Kollidon SR και Υδροξυπροπυλο μεθυλο κυτταρίνη (HPMC).

5.7.1 ΠΟΛΥΒΙΝΥΛΟ-ΠΥΡΡΟΛΙΔΟΝΗ (POVIDONE[®], PVP) [96]

Περιγράφεται ως ένα συνθετικό πολυμερές που αποτελείται κυρίως από γραμμικές 1-βινυλ-πυρρολιδονομάδες του οποίου η ποικιλία του βαθμού πολυμερισμού οδηγεί σε πολυμερή διαφόρων μοριακών βαρών. Ο συντακτικός τύπος της φαίνεται στο **σχήμα 5.4**.



Σχήμα 5.4: Ο συντακτικός τύπος της πολυβινυλοπυρρολιδόνης.

Εμφανίζεται ως λεπτόκοκκη, λευκή, άοσμη ή σχεδόν άοσμη, εξαιρετικά υγροσκοπική σκόνη. Ο χημικός της τύπος είναι $(C_6H_9NO)_n$ ενώ το μοριακό της βάρος κυμαίνεται από 2500-3000000 g/mol. Διακρίνονται διάφορα είδη πολυβινυλοπυρρολιδόνης ανάλογα με το ιξώδες που εμφανίζει σε υδατικό διάλυμα. Η σταθερά K είναι αυτή που υποδεικνύει το ιξώδες και κυμαίνεται από 10 έως 120, όπως φαίνεται στο **σχήμα 5.5**. Χρησιμοποιείται ως αποσαθρωτικό, βελτιωτικό διάλυσης, παράγοντας διασποράς ή συγκολλητικό στοιχείο σε δισκία (tablet binder). Είναι εξαιρετικά διαλυτή σε οξέα, χλωροφόρμιο, αιθανόλη, κετόνες, μεθανόλη και νερό, ενώ είναι πρακτικά αδιάλυτη σε αιθέρα, υδρογονάνθρακες και ορυκτό έλαιο.

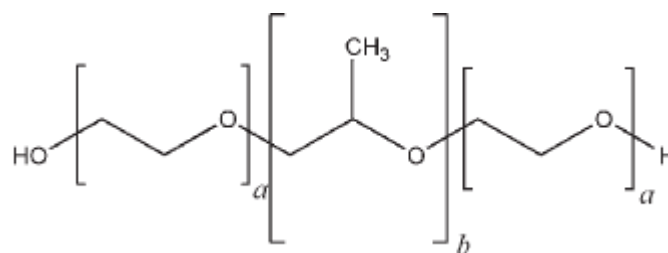
K-value	Approximate molecular weight
12	2 500
15	8 000
17	10 000
25	30 000
30	50 000
60	400 000
90	1 000 000
120	3 000 000

Σχήμα 5.5: Διαφορετικά είδη PVP ανάλογα με το ιξώδες και το MB.

Παρόλο που χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία φαρμακευτικών δομών, η χρήση της περιορίζεται κυρίως σε μορφές σταθερής δόσης. Στην παρασκευή δισκίων, τα διαλύματα πολυβινυλο-πυρρολιδόνης χρησιμοποιούνται ως υλικά σύνδεσης σε διαδικασίες υγρής κοκκοποίησης. Επίσης, προστίθεται σε μείγματα σκόνης σε στεγνή μορφή και κοκκοποιούνται στη φυσική θέση με την προσθήκη νερού, οινοπνεύματος και υδροοινοπνευματικών διαλυμάτων. Χρησιμοποιείται για αύξηση της διαλυτότητας σε στοματικές και παρεντερικές δομές και έχει δείξει ότι αυξάνει τη διάλυση των δυσδιάλυτων φαρμάκων από δομές στερεής διασποράς.

5.7.2 POLOXAMER 188 (LUTROL[®] F 68/MICRO 68)

Πρόκειται για ένα συμπολυμερές αιθυλενοξειδίου-προπυλενοξειδίου με χημικό τύπο $HO(C_2H_4O)_{80}(C_3H_6O)_{27}(C_2H_4O)_{80}H$ και μοριακό βάρος 7680-9510 g/mol. Στο **σχήμα 5.6** φαίνεται ο συντακτικός τύπος του. Συναντάται ως μία λευκή, άοσμη και άγευστη σκόνη, ενώ οφείλουμε να τονίσουμε τις άριστες ρεολογικές του ιδιότητες. Είναι ευδιάλυτο στο νερό και σε υδατικά διαλύματα αιθανόλης 95%.



Σχήμα 5.6: Ο συντακτικός τύπος του Poloxamer 188, όπου $a=80$ και $b=27$ [96].

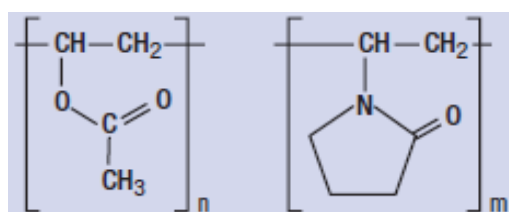
Το Poloxamer 188 είναι ένα μη ανιοντικό συμπολυμερές που χρησιμοποιείται στη φαρμακευτική κυρίως ως πλαστικοποιητής ή παράγοντας γαλακτωματοποίησης. Η πολυ-οξυ-αιθυλενική ομάδα είναι υδρόφιλη, ενώ η πολυ-οξυ-προπυλενική υδρόφοβη. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως γαλακτωματοποιητής σε φθοριούχες ανθρακικές ενώσεις οι οποίες συνιστούν τεχνικά υποκατάστατα αίματος και στην προετοιμασία συστημάτων στερεής διασποράς. Παράλληλα, έχει χορηγηθεί μέσω του στόματος ως παράγοντας ενυδάτωσης και λιπαντικό για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας [96].

Η μικρόκοκκη δομή του εν λόγω πολυμερούς (LUTROL[®] Micro 68) ενδείκνυται για απευθείας συμπίεση, συμπίεση με κυλινδρόμυλο (roller compaction), υγρή κοκκοποίηση και εκβολή θερμού τήγματος. Η ευρεία αυτή γκάμα εφαρμογών οφείλεται στο εξαιρετικά μικρό μέγεθος των σωματιδίων (περίπου 50μm) το οποίο τους χαρίζει συμβατότητα με αρκετές δραστικές ουσίες και άλλα έκδοχα [143].

5.7.3 KOLLIDON[®] SR

Πρόκειται για ένα φυσικό μίγμα πολυβινυλικού εστέρα (80% w/w) και πολυβινυλο πυρρολιδόνης (19% w/w), ενώ το υπόλοιπο 1% w/w αποτελείται από σταθεροποιητές, SLS (0.8% w/w) και διοξειδίο του πυριτίου (0.2% w/w). Ο συντακτικός του τύπος φαίνεται στο **σχήμα 5.7**. Συναντάται ως μία άσπρη ή υποκίτρινη, λεπτόκοκκη σκόνη. Αποτελείται τόσο από υδρόφιλες καρβονυλικές ομάδες, όσο και από λιπόφιλες ανθρακικές αλυσίδες. Οι καρβονυλικές ομάδες αποτελούν τις δραστικές ομάδες οι οποίες μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου στις πολυφαινόλες και ως εκ τούτου αλληλεπιδράσεις με φαινολικές ΟΗ-ομάδες [43].

Πρακτικά είναι αδιάλυτο στο νερό (λόγω του εστέρα), ενώ αντίθετα διαλύεται πολύ εύκολα στη Ν-μεθυλο πυρρολιδόνη (NMP). Το μέσο μοριακό βάρος του ορίζεται με μία σταθερά K , όπως και στην περίπτωση της PVP, η οποία εκτιμάται 60-65 (1% σε τετραϋδροφουράνιο). Το μέσο μέγεθος των ατόμων έχει εκτιμηθεί στα 100μm. Επίσης, η θερμοκρασία ναλώδους μετάπτωσης της άνυδρης ένωσης είναι 35°C.



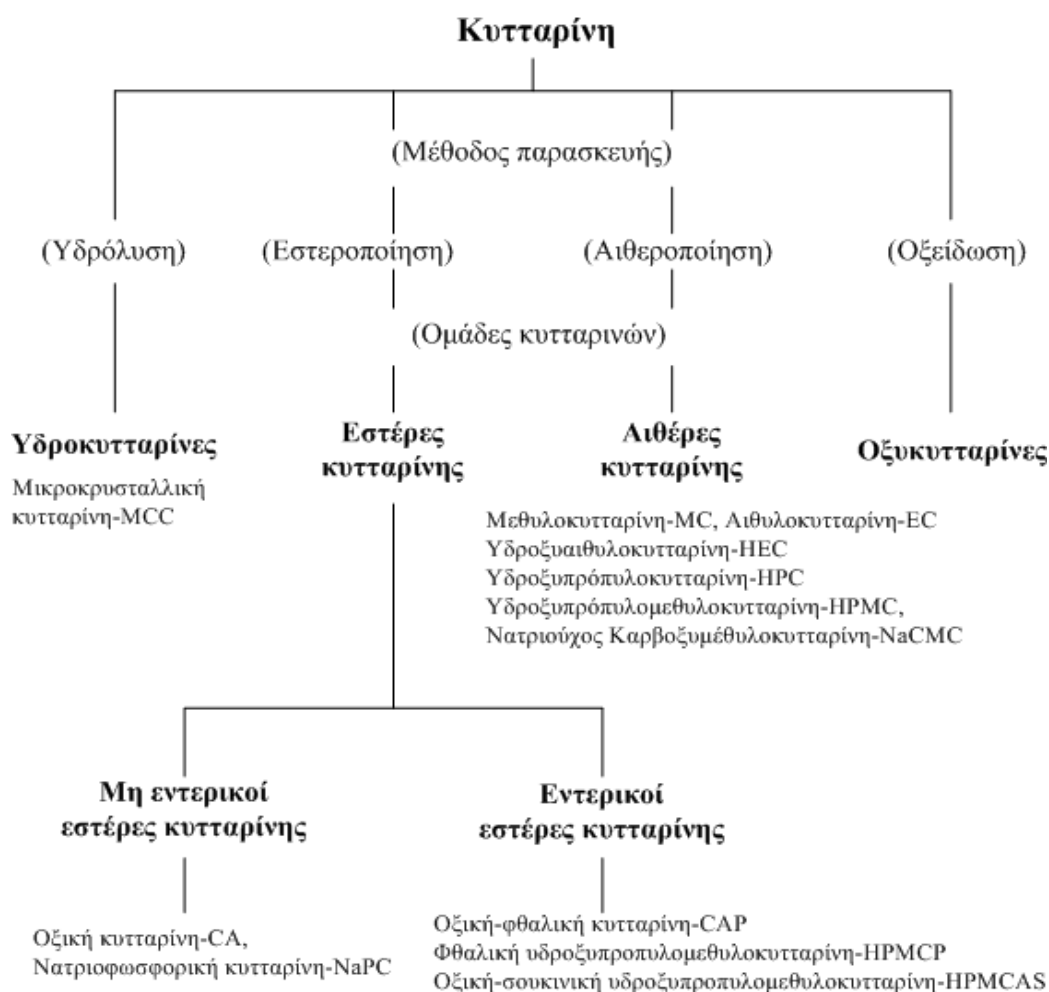
Σχήμα 5.7: Ο συντακτικός τύπος του Kollidon[®] SR [144].

Ενδείκνυται για την παρασκευή φορέων ελεγχόμενης αποδέσμευσης ανεξαρτήτως του pH του μέσου διάλυσης με τη βοήθεια διαφόρων τεχνικών, όπως η απευθείας

συμπίεση και η εκβολή. Ο πολυ βινυλικός εστέρας είναι ένα πλαστικό πολυμερές που χαρίζει συνεκτικότητα στη μήτρα ακόμα και υπό μικρές δυνάμεις συμπίεσης. Όταν τα δισκία εισέρχονται στα γαστρεντερικά υγρά, η υδατοδιαλυτή PVP σχηματίζει πόρους μέσω των οποίων η δραστική ουσία διαχέεται προς το περιβάλλον. Το Kollidon® SR περιέχει ανιοντικές ομάδες και ως εκ τούτου, είναι αδρανές ως προς τις δραστικές ουσίες. Το προφίλ ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι ανεξάρτητο των ιόντων και των αλάτων. Η απαιτούμενη ποσότητα του εν λόγω πολυμερούς στο δισκίο εξαρτάται από τη διαλυτότητα της δραστικής ουσίας [144].

5.7.4 ΥΔΡΟΞΥ-ΠΡΟΠΥΛΟ ΜΕΘΥΛΟ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗ (METHOCEL®, HPMC)

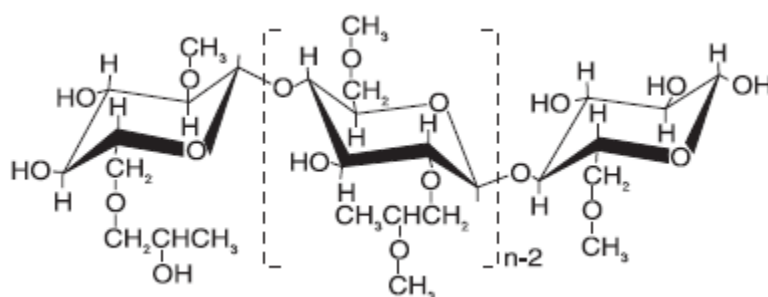
Η χρήση συνθετικών ή ημι-συνθετικών πολυμερών, όπως είναι τα χημικώς τροποποιημένα παράγωγα της κυτταρίνης, αποτελεί μια ευρέως διαδομένη επιλογή για την παρασκευή φαρμακευτικών συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Τα διάφορα παράγωγα της κυτταρίνης, που χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων μπορούν να χωριστούν σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τη μέθοδο παρασκευής τους (Σχήμα 5.8)[145].



Σχήμα 5.8: Κατάταξη των χημικά τροποποιημένων παραγώγων κυτταρίνης.

Η HPMC αποτελεί μια μερικώς O-μεθυλιωμένη και O-2-υδροξυπροπυλιωμένη κυτταρίνη. Η μεθοξυλομάδα θεωρείται υδρόφοβη και πιστεύεται ότι δε συνεισφέρει στην υδροφιλικότητα του πολυμερούς (και κατ' επέκταση στο ρυθμό ενυδάτωσης και διάγκωσής του). Στην Αμερικανική Φαρμακοποιία (USP) τα διάφορα είδη HPMC κατατάσσονται με τη βοήθεια τεσσάρων αριθμών, ανάλογα με την εκατοστιαία αναλογία των μεθόξυ- (οι δύο πρώτοι αριθμοί) και υδροπροπόξυ- (οι δύο τελευταίοι αριθμοί) ομάδων [146]. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι HPMC είναι: το HPMC 2208 (ή αλλιώς K), HPMC 2906 (ή αλλιώς F) και HPMC 2910 (ή αλλιώς E). Εναλλακτικά, κατά την Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία (EP) οι τύποι της METHOCEL[®] παρουσιάζονται κατά τρόπο που να περιγράφεται ο τύπος της HPMC και το ιξώδες (σε mPas) που εμφανίζει σε υδατικό διάλυμα 2% στους 20°C. Για παράδειγμα, στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η HPMC K 100MP CR, όπου το γράμμα K (ή E, ή F, ανάλογα με το σημείο σχηματισμού γέλης σε 2% διάλυμα) δηλώνει τον τύπο της κυτταρίνης και ο αριθμός 100 το ιξώδες της, πολλαπλασιασμένο κατά τον αριθμό που υποδηλώνει το γράμμα που ακολουθεί (M=x1000, C=x100). Μπορεί να εμφανίζονται και οι χαρακτηρισμοί P=Premium, CR=Controlled Release, LV=Low Viscosity, LH που υποδηλώνουν χαμηλή περιεκτικότητα σε υδροξυπροποξυλομάδες, ή EP που υποδηλώνει συμμόρφωση με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Η σειρά υδροφιλικότητας και η ταχύτητα ενυδάτωσης των HPMC είναι η εξής: K > E > F. Το μοριακό βάρος των HPMC κυμαίνεται από 10.000 έως 1.500.000 g·mol⁻¹, ενώ ο χημικός τους τύπος δίνεται στο Σχήμα 5.9.



Σχήμα 5.9: Χημικός τύπος της HPMC K.[147]

Οι HPMC δεν εμφανίζουν σημαντικά προβλήματα σταθερότητας όταν χρησιμοποιούνται σε μορφή σκόνης, ενώ διαλύματα της ουσίας είναι σταθερά σε ένα μεγάλο εύρος pH (από 3 έως 11). Επιπλέον, εμφανίζουν ικανοποιητικές ρεολογικές ιδιότητες, οι οποίες τους επιτρέπουν να χρησιμοποιούνται σε συνθέσεις για άμεση δισκιοποίηση.

Η εκτεταμένη χρήση των HPMC για την παρασκευή υδρόφιλων μητρών σε φαρμακευτικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης βασίζεται στα σημαντικά τους πλεονεκτήματα [148] όπως: 1) ευρεία χρήση για πολλά χρόνια στη φαρμακευτική (στην επικάλυψη δισκίων, στη δημιουργία κρεμών/gel κλπ), 2) έλλειψη τοξικότητας (έχουν αναγνωριστεί ως γενικά ασφαλή (GRAS-Generally Recognised As Safe) από τον FDA), 3) χαμηλό κόστος παρασκευής, καθώς παρασκευάζονται ημισυνθετικά από την κυτταρίνη, μία άφθονη και φθηνή πρώτη ύλη, 4) εμφανίζουν συνδεδεμένες ιδιότητες που ευνοούν συστήματα δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 5) συμπεριφορά ανεξάρτητη από το pH του περιβάλλοντος που βρίσκονται. Για την επίτευξη ελεγχόμενης αποδέσμευσης απαιτείται η χρησιμοποίηση μίας ελάχιστης ποσότητας πολυμερούς στη μήτρα, ώστε να μπορεί να δημιουργηθεί φραγμός στην αποδέσμευση κατά την ενυδάτωσή της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

**«ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΟ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ»**

6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να παρατεθούν οι αρχές λειτουργίας των πιο περίπλοκων φυσικοχημικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για το χαρακτηρισμό των συστημάτων. Οι μέθοδοι που περιγράφονται είναι οι ακόλουθες:

1. Περίθλαση ακτίνων X κόνεως (PXRD)
2. Φασματοσκοπία υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier (FTIR)
3. Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC)
4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM)

Δεδομένου ότι όλα τα συστήματα της παρούσας εργασίας είναι πολυμερικά, δίδεται ιδιαίτερη έμφαση σε εφαρμογές των μεθόδων στα πολυμερή.

6.2 ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ X ΚΟΝΕΩΣ (Powder-XRD)

Με τον όρο περίθλαση ακτίνων X χαρακτηρίζεται μία οικογένεια μη καταστροφικών αναλυτικών τεχνικών που παρέχουν πληροφορίες για την κρυσταλλογραφική δομή, τη χημική σύσταση και τις φυσικές ιδιότητες υλικών και λεπτών υμενίων. Οι τεχνικές βασίζονται στη καταγραφή της σκεδαζόμενης έντασης μίας δέσμης ακτίνων X που βομβαρδίζει ένα δείγμα ως συνάρτηση της γωνίας πρόσπτωσης και σκέδασης, της πόλωσης και της ενέργειας ή του μήκους κύματος. Όταν οι ακτίνες X αλληλεπιδράσουν με ένα κρυσταλλικό συστατικό λαμβάνεται ένα διάγραμμα περίθλασης το οποίο (όπως και στην περίπτωση της φασματοσκοπίας υπερύθρου) αποτελεί ένα είδος δακτυλικού αποτυπώματος [149].

6.2.1 ΘΕΩΡΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Όταν άτομα ή μόρια σε στερεή κατάσταση διατάσσονται στο χώρο κατά τρόπο που να εμφανίζουν περιοδικότητα, σε έκταση μερικών τουλάχιστον ατομικών διαμέτρων, τότε η κατάσταση της ύλης αναφέρεται ως κρυσταλλική. Στην αντίθετη περίπτωση τα υλικά χαρακτηρίζονται άμορφα. Τα όρια μεταξύ άμορφης και κρυσταλλικής κατάστασης δεν είναι αυστηρώς προσδιορισμένα.

Στον **Πίνακα 6.1** δίνονται τα κρυσταλλικά συστήματα και οι θεμελιώδεις δείκτες διεύθυνσής τους [150].

Πίνακας 6.1: Τα επτά κρυσταλλικά συστήματα και δείκτες κρυσταλλογραφικού επιπέδου.

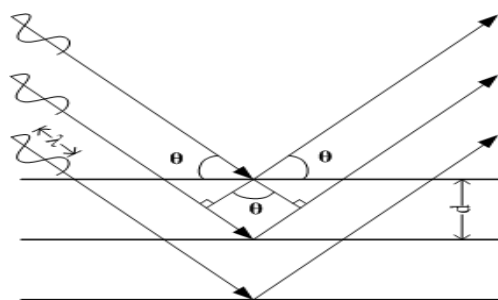
Γωνίες μεταξύ των αξόνων	Μήκος των αξόνων	Ονομασία Κρυσταλλικού Συστήματος	Θεμελιώδεις Δείκτες Διεύθυνσης
$u = v = w = 90^\circ$	$a = b = c$	Κυβικό	(100), (111), (110)
$u = v = w = 90^\circ$	$a = b \neq c$	Τετραγωνικό ή Πυραμοειδές	(001), (100), (110)
$u = v = w = 90^\circ$	$a \neq b \neq c$	Ορθορομβικό ή Ρομβικό	(100), (010), (001)
$u = v = 90^\circ \neq w$	$a \neq b \neq c$	Μονοκλινές	(010)
$u \neq v \neq w \neq 90^\circ$	$a \neq b \neq c$	Τρικλινές	Ακαθόριστη
$u = v = w \neq 90^\circ$	$a = b = c$	Τριγωνικό ή Ρομβοεδρικό	(111), (110), (112)
τρεις 60° , μία 90°	$a = b = c \neq d$	Εξαγωνικό	(001), (110), (100)

Οι ακτίνες X (ή ακτίνες Röntgen) είναι άρατες ακτίνες ηλεκτρομαγνητικής φύσεως με πολύ μικρό μήκος κύματος που κυμαίνεται από 1 μέχρι 120 Å. Τις ανακάλυψε το 1895 ο Γερμανός φυσικός Wilhelm Conrad Röntgen κάνοντας πειράματα πάνω στις καθοδικές ακτίνες. Οι ακτίνες X παράγονται κατά το βομβαρδισμό μιας μεταλλικής επιφάνειας με ηλεκτρόνια που κινούνται με μεγάλη ταχύτητα. Η μεταλλική επιφάνεια είναι κατασκευασμένη κατά κανόνα από βολφράμιο. Όταν τα ηλεκτρόνια χτυπήσουν την επιφάνεια του βολφραμίου η ταχύτητά τους μηδενίζεται. Ακολουθώντας, σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ενέργειας η κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων μετατρέπεται κατά το μεγαλύτερο μέρος της σε θερμότητα ενώ ένα μικρό μέρος μετατρέπεται σε ακτινοβολία X [149].

Ο Max von Laue το 1911 διατύπωσε την ιδέα ότι επειδή η ακτίνες X ήταν κυματικής φύσεως θα πρέπει να παρατηρούνται φαινόμενα περίθλασης κατά τη διόδό τους από τους κρυστάλλους. Πειραματικά η παραπάνω ιδέα αποδείχθηκε από τους Friedrich και Knipping χρησιμοποιώντας κρυστάλλους θειικού χαλκού σε μια διάταξη γνωστή σήμερα ως μέθοδος Laue.

Όταν μια δέσμη ακτίνων X πέσει επάνω σε έναν κρύσταλλο διεγείρει τα άτομα του. Τα κύματα που εκπέμπονται συμβάλλουν μεταξύ τους μόνο προς ορισμένες εκλεκτικές διευθύνσεις [149]. Το φαινόμενο αυτό καλείται περίθλαση ακτίνων X από κρύσταλλο και σχετίζεται με την αλληλεπίδραση των ακτίνων X με την ύλη [150].

Η περίθλαση (ή αλλιώς η ενισχυτική συμβολή των κυμάτων) συμβαίνει μόνον όταν η διαφορά της απόστασης που διανύουν δύο όμοια περιθλώμενα κύματα είναι ένας ακέραιος αριθμός του μήκους κύματος, έτσι ώστε τα δύο κύματα να βρίσκονται στην ίδια φάση. Στο **σχήμα 6.1** οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν οριζόντια επίπεδα με διεπιπεδική απόσταση d [151]. Τα άτομα στα επίπεδα αυτά αντιπροσωπεύουν τα κέντρα σκέδασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας.



Σχήμα 6.1: Σχηματική αναπαράσταση της περίθλαση των ακτίνων-X.

Η συνολική διαφορά των διανυόμενων αποστάσεων για τις δύο ακτίνες που παρουσιάζονται στο σχήμα είναι ίση με $2d(\sin\theta)$. Συνεπώς η εξίσωση που περιγράφει τις συνθήκες κάτω από τις οποίες συμβαίνει η περίθλαση (γνωστή και ως Νόμος του Bragg) είναι:

$$n\lambda = 2d(\sin\theta) \quad (6.1)$$

όπου:

n: η τάξη της ανάκλασης,

λ: το μήκος κύματος της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας (nm),

d: η ισαπόσταση των δικτυωτών επιπέδων ($h k l$) που προκαλούν την ανάκλαση (m),

θ: η γωνία Bragg.

Στον Νόμο του Bragg η τάξη της ανάκλασης μπορεί να πάρει τις τιμές ενός ακέραιου αριθμού. Από φυσικής άποψης η εξίσωση εκφράζει το γεγονός ότι για να είναι παρατηρήσιμα τα αντίστοιχα μέγιστα ακτινοβολίας περίθλασης, οι ποσότητες λ, d, και θ πρέπει να έχουν τέτοιες τιμές ώστε εάν αντικατασταθούν στην παραπάνω εξίσωση να δίνουν ακέραιες τιμές στο n. Συνεπώς, η εξίσωση Bragg εκφράζει τη συνθήκη που πρέπει να πληρούνται για να προκύψει ανάκλαση, με τον ακέραιο αριθμό n να συμβολίζει την τάξη της ανάκλασης.

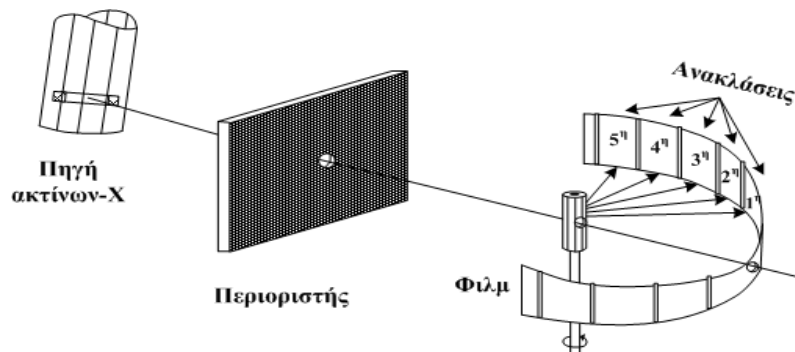
Η περίθλαση ακτίνων X βρίσκει εφαρμογές σε μονοκρυσταλλικά υλικά ή σε πολυκρυσταλλικά συστήματα (περίθλαση ακτίνων X κόνεως). Η περίθλαση κόνεως χρησιμοποιείται κυρίως για την ταυτοποίηση (κάθε διάγραμμα περίθλασης αποτελεί “δακτυλικό αποτυπώμα” του υλικού) διαφόρων στερεών υλικών. Στην πολυκρυσταλλική περίθλαση είναι σημαντικό το δείγμα να έχει λεία επίπεδη επιφάνεια, έτσι ώστε να εκτεθούν στην προσπίπτουσα ακτινοβολία όλοι οι δυνατοί προσανατολισμοί του κρυστάλλου [150]. Για το λόγο αυτό το δείγμα σχεδόν πάντα λειοτριβείται πριν την ανάλυση.

Υπάρχουν δύο τρόποι για την περιστροφή του δείγματος (μεταβάλλοντας την προσπίπτουσα γωνία θ) για να προκύψουν όλες οι πιθανές ανακλάσεις:

- Γωνιόμετρο θ-2θ: Η λυχνία ακτίνων X παραμένει σταθερή ενώ το δείγμα στρέφεται κατά μία γωνία θ και ο ανιχνευτής κινείται συγχρόνως κατά μία γωνία 2θ. Σε υψηλές τιμές θ υπάρχει πιθανότητα μικρά ή χαλαρά συμπιεσμένα δείγματα να έχουν την τάση να πέσουν από τον δειγματοδόχο.
- Γωνιόμετρο θ-θ: Το δείγμα παραμένει ακίνητο σε οριζόντια θέση ενώ η λυχνία ακτίνων-X και ο ανιχνευτής κινούνται συγχρόνως κατά την ίδια γωνία θ πάνω στον κύκλο εστιασμού. Σε αυτήν την περίπτωση αποφεύγεται η απώλεια δείγματος λόγω βαρύτητας.

6.2.2 ΜΕΘΟΔΟΣ Debye-Scherrer

Μια ευρέως διαδεδομένη μέθοδος για τη λήψη ακτινογραφημάτων από πολυκρυσταλλικά υλικά αποτελεί η μέθοδος των Debye-Scherrer. Η αρχή της μεθόδου συνίσταται στην πρόσπτωση μονοχρωματικής παράλληλης δέσμης ακτίνων X επάνω στο δείγμα το οποίο συνήθως είναι πολυκρυσταλλική σκόνη κατάλληλα διαμορφωμένη σε λεπτό κυλινδρικό παρασκεύασμα ή σύρμα (Σχήμα 6.2) [150].

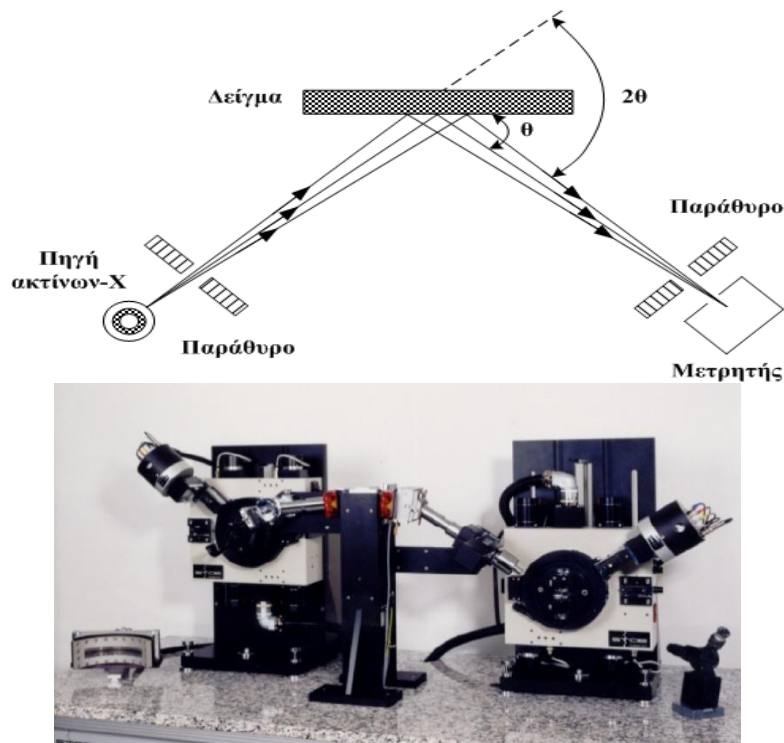


Σχήμα 6.2: Διάταξη λήψης διαγραμμάτων XRD κόνεως με την αρχή της μεθόδου Debye-Scherrer.

Κάθε ανάκλαση αντιστοιχεί σε μια ορισμένη τιμή d . Όσο πιο μεγάλο είναι το πλήθος των κρυσταλλιτών του δείγματος (λεπτόκοκκο παρασκεύασμα) τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να βρίσκονται σε θέση ανάκλασης τα δικτυωτά του επίπεδα. Η πιθανότητα αυξάνεται με την περιστροφή του δείγματος. Οι ανακλώμενες δέσμες προσπίπτουν πάνω σε στενή λωρίδα κυλινδρικού φωτογραφικού φιλμ και αποτυπώνονται σε αυτό με μορφή καμπύλων τόξων, συμμετρικών γύρω από το σημείο πρόσπτωσης της πρωτογενούς δέσμης των ακτίνων X. Οι καμπύλες αυτές ονομάζονται γραμμές DEBYE ή ανακλάσεις. Οι γραμμές που προέρχονται από κώνους με ημίανοιγμα $2\theta < 90^\circ$, ονομάζονται γραμμές εμπρόσθιας ανάκλασης, ενώ αυτές που προέρχονται από κώνους με $2\theta > 90^\circ$ ονομάζονται γραμμές παλίνδρομης ανάκλασης.

6.2.3 ΜΕΘΟΔΟΣ Bragg-Brentano

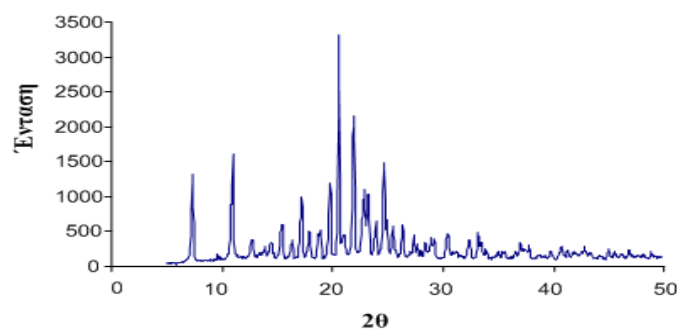
Μια άλλη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η μέθοδος Bragg-Brentano. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί αποκλίνουσα δέσμη που ανακλώμενη από το δείγμα εστιάζεται σε κάποιο σημείο έτσι ώστε να πληρούται ο Νόμος του Bragg. Στο σημείο αυτό φέρεται αυτόματα ο μετρητής υπακούοντας στον κανόνα θ - 2θ (όπου θ είναι η γωνία της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και του επιπέδου του δείγματος, και 2θ η γωνία που σχηματίζεται από την ανακλώμενη δέσμη και την προσπίπτουσα) (Σχήμα 6.3) [150].



Σχήμα 6.3: Σχηματική αναπαράσταση ενός γωνιομέτρου Bragg-Brentano δύο κύκλων $\theta:2\theta$ με κοινό άξονα στροφής, τον άξονα του περιθλασίμετρου (επάνω). Αυτόματο περιθλασίμετρο σκόνης Bragg-Brentano δύο κύκλων $\theta:2\theta$ STADI P της εταιρείας STOE (κάτω), το οποίο συνδυάζει και περιθλασίμετρο διερχόμενης δέσμης (transmission diffractometer).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η μέθοδος Bragg-Brentano χρησιμοποιείται κυρίως στις περιπτώσεις όπου: 1) εξετάζονται υλικά με ισχυρή απορρόφηση, 2) απαιτείται χρησιμοποίηση πολλών δειγμάτων και 3) δεν είναι επιτρεπτή η καταστροφή του προς εξέταση υλικού

Σε ένα τυπικό διάγραμμα περίθλασης ακτίνων-X απεικονίζονται οι ανακλώμενες εντάσεις έναντι της γωνίας 2θ ή θ του ανιχνευτή, ανάλογα με τη διάταξη του γωνιομέτρου (**Σχήμα 6.4**).



Σχήμα 6.4: Τυπικό διάγραμμα περιθλασίμετρου ακτίνων X.

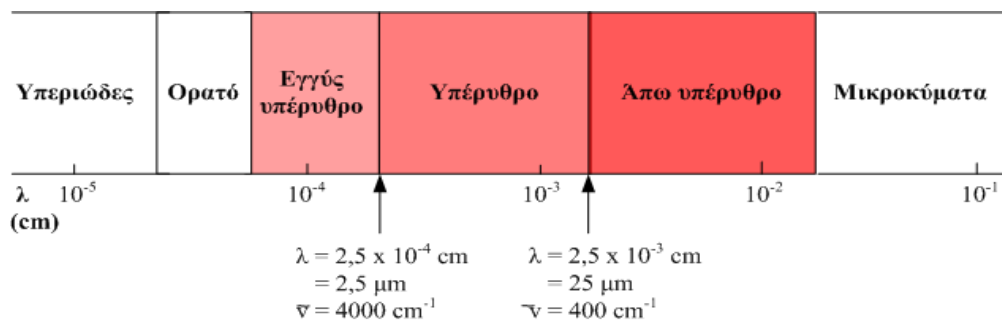
Με τη βοήθεια των ακτίνων X μπορούν να προσδιορισθούν [149]: η κρυσταλλική κατάσταση της ύλης, ο προσανατολισμός και το μέγεθος των κρυσταλλιτών, οι σταθερές της κυψελίδας, η παραμένουσα τάση στο υλικό, η πιθανή ύπαρξη σφαλμάτων-ατελειών και η χημική σύσταση των υπό μελέτη υλικών

6.3 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)

Η φασματοφωτομετρία υπέρυθρου (Infrared, IR) είναι μία από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές για τη διερεύνηση της μοριακής σύνταξης και ταυτοποίησης φαρμακευτικών μορίων (και γενικά οργανικών ενώσεων). Βρίσκει ευρεία εφαρμογή εκτός από τη Φαρμακευτική, στους κλάδους της Οργανικής Χημείας, Επιστήμης των Πολυμερών κ.α. [152]

6.3.1 ΘΕΩΡΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η περιοχή της υπέρυθρης ακτινοβολίας εκτείνεται από το ορατό μέχρι τα μικροκύματα, (0,75-1000 μm). Για το χαρακτηρισμό του υπέρυθρου χρησιμοποιούνται είτε μονάδες μήκους κύματος, είτε συχνότητας. Η περιοχή της υπέρυθρης ακτινοβολίας υποδιαιρείται στο εγγύς υπέρυθρο (0,75-2,5 μm , 13300-4000 cm^{-1}) τη θεμελιώδη περιοχή ή απλώς υπέρυθρο (2,5-25 μm , 4000-400 cm^{-1}) που είναι και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη στη φαρμακευτική και το άπω υπέρυθρο (25-1000 μm , 400-10 cm^{-1}) (Σχήμα 6.5).



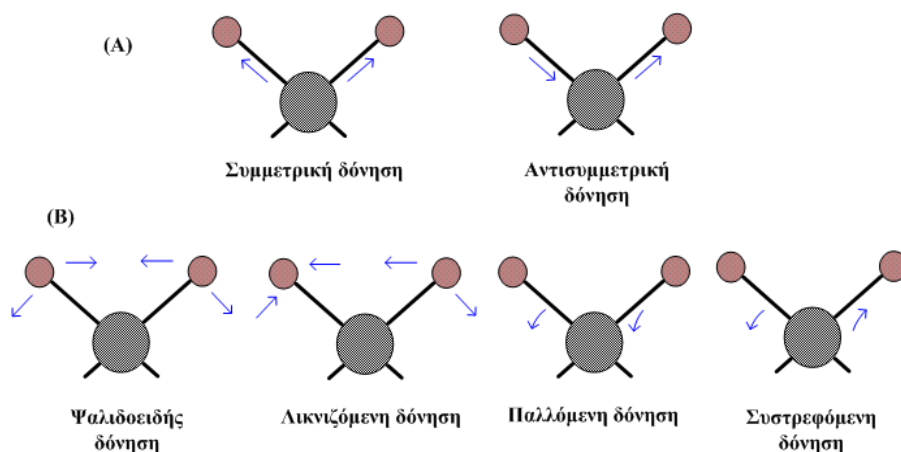
Σχήμα 6.5: Η υπέρυθρη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος.

Η απορρόφηση ακτινοβολίας στην περιοχή του υπέρυθρου εξαρτάται από την αύξηση της ενέργειας δόνησης και περιστροφής που συνδέεται με ένα ομοιοπολικό δεσμό, καθώς η αύξηση αυτή οδηγεί σε μεταβολή της διπολικής ροπής του μορίου [153]. Αυτό σημαίνει πως όλα σχεδόν τα μόρια που περιέχουν ομοιοπολικούς δεσμούς θα εμφανίσουν σε κάποιο βαθμό εκλεκτική απορρόφηση στο IR και συνεπώς κάθε φαρμακευτική ένωση θα εμφανίζει ένα χαρακτηριστικό φάσμα υπέρυθρου ως δακτυλικό αποτύπωμα.

Ένα μόριο θα απορροφήσει υπέρυθρη ακτινοβολία μόνον εφόσον η διπολική ροπή του μορίου μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της δόνησης, διαφορετικά η δόνηση θεωρείται ανενεργή στο υπέρυθρο. Όσο μεγαλύτερη είναι η μεταβολή της διπολικής ροπής τόσο ισχυρότερη είναι η απορρόφηση. Οι ταινίες που παρατηρούνται σε ένα φάσμα απορρόφησης κανονικά πρέπει να αντιστοιχούν στο θεωρητικό αριθμό των βασικών δονήσεων ενός μορίου. Στην πράξη όμως ο αριθμός των παρατηρούμενων ταινιών είναι διαφορετικός από το θεωρητικό αριθμό. Αυτό συμβαίνει, είτε επειδή ορισμένες δονήσεις είναι ανενεργές, είτε επειδή δύο δονήσεις είναι δυνατόν να έχουν την ίδια ακριβώς συχνότητα λόγω συμμετρίας οπότε ταυτίζονται (εκφυλισμένες δονήσεις), είτε επειδή μία ταινία απορρόφησης είναι δυνατόν να βρίσκεται έξω από την περιοχή λειτουργίας του οργάνου, είτε τέλος επειδή οι συχνότητες δύο δονήσεων διαφέρουν τόσο λίγο μεταξύ τους ώστε το όργανο να μη μπορεί να τις διαχωρίσει. Είναι

όμως δυνατόν να εμφανίζονται και πρόσθετες ταινίες απορρόφησης όπως για παράδειγμα υπερτονικές ταινίες και ταινίες συνδυασμού.

Οι δονήσεις ενός μορίου διακρίνονται σε δονήσεις τάσεως (ή εκτατικές) και δονήσεις κάμψεως [152]. Στις δονήσεις τάσεως (συμβολίζονται με ν) η δόνηση γίνεται κατά το μήκος του χημικού δεσμού που συνδέει τα δονούμενα άτομα με αποτέλεσμα να αλλάζει η απόσταση μεταξύ τους. Οι δονήσεις αυτού του τύπου μπορεί να είναι συμμετρικές ή ασύμμετρες. Στις δονήσεις κάμψεως (συμβολίζονται με δ) αλλάζει η γωνία μεταξύ δύο δεσμών, και η δόνηση μπορεί να είναι ψαλιδοειδής (scissoring), λικνιζόμενη (rocking), παλλόμενη (wagging) ή συστρεφόμενη (twisting). Στο **σχήμα 6.6** δίνονται οι διαφορετικές μορφές δονήσεων για το CH_2 .

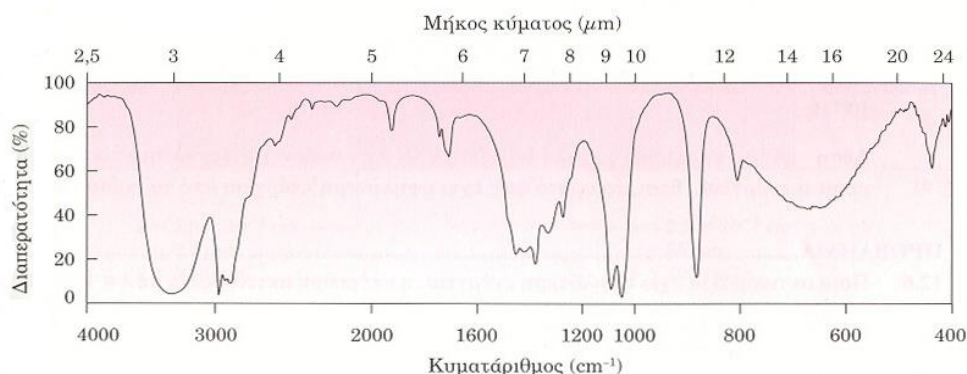


Σχήμα 6.6: Οι διαφορετικές μορφές δονήσεων για το CH_2 : (A) δονήσεις τάσεως και (B) δονήσεις κάμψεως.

Η ποσότητα ενέργειας που περιλαμβάνει ένα μόριο δεν μεταβάλλεται κατά συνεχή τρόπο αλλά είναι κβαντισμένη. Στην πραγματικότητα, οι δεσμοί συνεχώς δονούνται και κάμπτονται, με συνέπεια το μήκος τους να αυξάνεται και να μειώνεται. Έτσι, ένας τυπικός δεσμός C-H, με μέσο μήκος $1,10 \text{ \AA}$, στην πραγματικότητα πάλλεται με ορισμένη συχνότητα και διαδοχικά εκτείνεται και συμπιέζεται (σαν να συνέδεε τα δύο άτομα ένα ελατήριο).

Συσχέτιση συχνότητας-δομής

Στο φάσμα του υπερύθρου απεικονίζονται γραφικώς οι μεταβολές της εκατοστιαίας διαπερατότητας (ή απορρόφησης) συναρτήσει του κυματαριθμού (ή του μήκους κύματος) [153]. Η γραμμή βάσης, που αντιστοιχεί σε απορρόφηση 0% (ή διαπερατότητα 100%), βρίσκεται στην άνω πλευρά του γραφήματος (**Σχήμα 6.7**). Διαπερατότητα 100% σημαίνει ότι όλη η ενέργεια διέρχεται από το δείγμα, ενώ χαμηλότερη διαπερατότητα σημαίνει ότι κάποιο ποσοστό ενέργειας απορροφάται. Έτσι, η δημιουργία μιας κορυφής προς τα κάτω σημαίνει ότι σ' αυτό το μήκος κύματος έλαβε χώρα απορρόφηση ενέργειας.



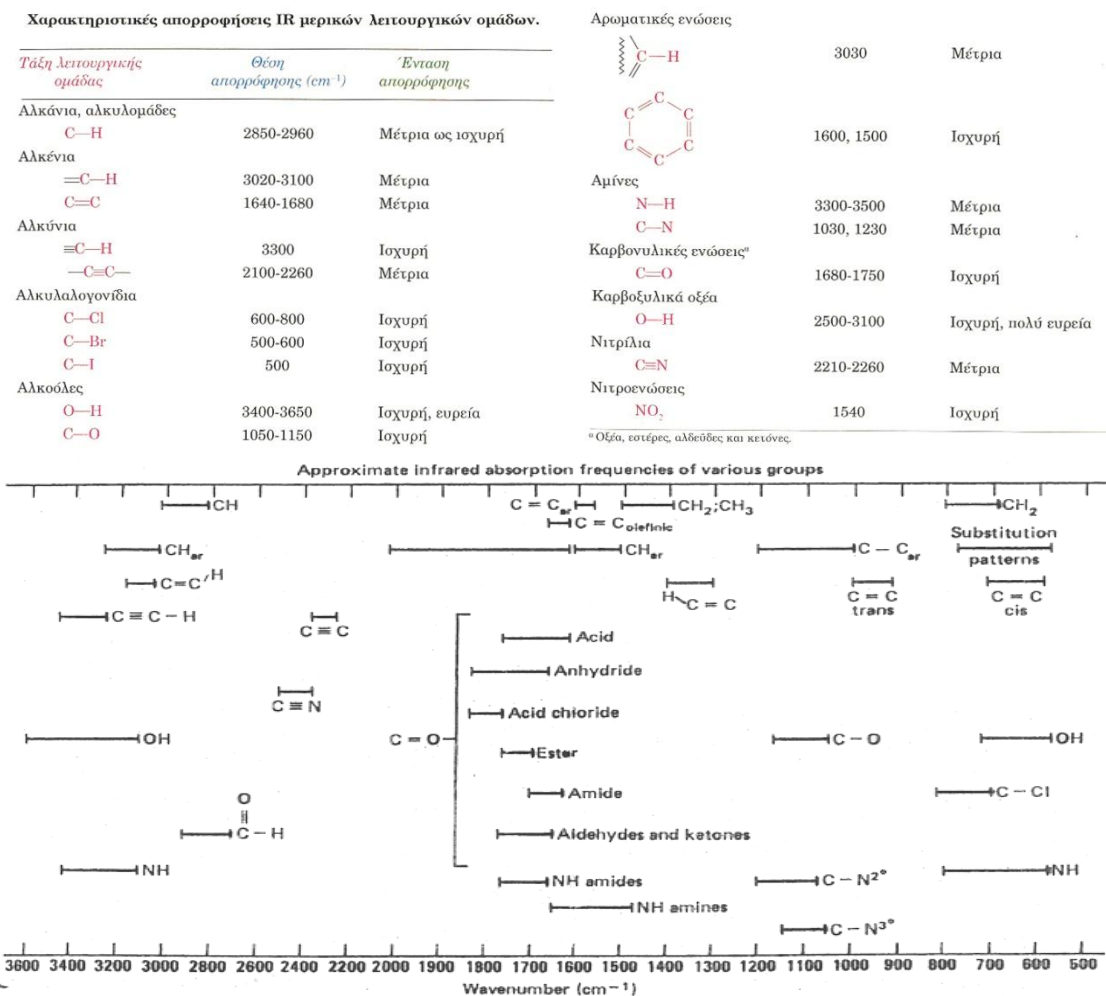
Σχήμα 6.7: Το φάσμα απορρόφησης υπερύθρου της αιθυλικής αλκοόλης.

Η πλήρης ερμηνεία ενός φάσματος IR είναι δύσκολη επειδή τα περισσότερα οργανικά μόρια είναι τόσο μεγάλα, ώστε εμφανίζουν δεκάδες μορφές επιμήκυνσης και κάμψης. Παρόλα αυτά η χαρακτηριστική δόνηση ενός δεσμού μεταξύ δύο ατόμων ή ομάδων επηρεάζεται αλλά όχι έντονα, από αλλαγές στο μοριακό περιβάλλον. Οι μετατοπίσεις που παρατηρούνται στις χαρακτηριστικές συχνότητες των δραστικών ομάδων οφείλονται σε ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις μέσα στο μόριο που προέρχονται από φαινόμενα συζυγίας, επαγωγικά φαινόμενα ή φαινόμενα συντονισμού και στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Το φάσμα υπερύθρου μπορεί να χωριστεί στις παρακάτω περιοχές με βάση τα άτομα ή τις ομάδες των οποίων οι δονήσεις προκαλούν την απορρόφηση [152]:

- Περιοχή τάσεως υδρογόνου (4000-2500 cm⁻¹): Η απορρόφηση στην περιοχή αυτή προκαλείται από δονήσεις τάσεως των δεσμών C-H, O-H, N-H και S-H. Η συχνότητα της απορρόφησης εξαρτάται από το άτομο με το οποίο είναι ενωμένο το υδρογόνο.
- Περιοχή τάσεως τριπλού δεσμού (2500-2000 cm⁻¹): Στην περιοχή αυτή απορροφούν οι τριπλοί δεσμοί άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-αζώτου, καθώς επίσης και οι δύο διπλοί δεσμοί στη σειρά (π.χ. C=C=C και N=C=O).
- Περιοχή τάσεως διπλού δεσμού (2000-1600 cm⁻¹): Υπεύθυνες για την απορρόφηση στην περιοχή αυτή είναι οι δονήσεις των δεσμών C=C, C=O και C=N.
- Περιοχή τάσεως και κάμψεως απλού δεσμού (1500-400 cm⁻¹): **Περιοχή δακτυλικού αποτυπώματος.** Στην περιοχή αυτή εμφανίζονται πολλές απορροφήσεις, όπως π.χ. οι δονήσεις κάμψεως των δεσμών C-H και οι δονήσεις τάσεως και κάμψεως που συνδέουν ομάδες μεθυλενίου, μεθυλίου και αμινομάδες.

Στο σχήμα που ακολουθεί (**Σχήμα 6.8**) δίνονται οι απορροφήσεις για ορισμένες βασικές λειτουργικές ομάδες.



Σχήμα 6.8: Χαρακτηριστικές απορροφήσεις μερικών λειτουργικών ομάδων και περιοχές του φάσματος υπέρυθρου.

6.3.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ-ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ FOURIER (FT-IR)

Στις συσκευές FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), η υπέρυθη ακτινοβολία υφίσταται το φαινόμενο της συμβολής με τη βοήθεια ενός συμβολόμετρου Michelson (ιντερφερόμετρο). Το συμβολόμετρο αποτελείται από ένα διαιρέτη ακτινοβολίας και δύο κάτοπτρα κάθετα μεταξύ τους, από τα οποία το ένα είναι ακίνητο ενώ το άλλο κινείται με τη βοήθεια εμβόλου. Στη διάταξη αυτή η φωτεινή δέσμη προσπίπτει σε ένα διαχωριστή δέσμης ο οποίος μεταδίδει ένα μέρος του φωτός και ένα άλλο μέρος το ανακλά [153]. Πλεονεκτήματα της τεχνικής FT-IR είναι [152]:

1. Η δυνατότητα χρήσης της άπω-υπέρυθρης περιοχής (όπου η ενέργεια των φωτονίων είναι μικρή)
2. Ο αυξημένος λόγος σήματος προς θόρυβο και η υψηλή ευαισθησία
3. Η μεγάλη διακριτική ικανότητα
4. Η ταχεία σάρωση και καταγραφή του φάσματος
5. Συνεχόμενη βαθμονόμηση μέσω εσωτερικής ακτινοβολίας λέιζερ He-Ne.
6. Δυνατότητα ενσωμάτωσης των δεδομένων.

7. Με τη δυνατότητα συλλογής πολλών συμβολογραφημάτων (10 ή 100) και εξαγωγή του μέσου όρου πριν τον μετασχηματισμό βελτιώνεται η ποιότητα του φάσματος.
8. Μπορούν να αναλυθούν αδιαφανή δείγματα <1% διαπερατότητα

Τα βασικότερα μειονεκτήματα της εν λόγω μεθόδου είναι:

1. Η δυσκολία στην ερμηνεία των λαμβανόμενων φασμάτων
2. Ενεργά υπέρυθρες ενώσεις είναι μόνο αυτές των οποίων τα μόρια εμφανίζουν κατά την δόνησή τους διαρκή διπολική ροπή. Μπορούν, λοιπόν, να μελετηθούν όλες οι οργανικές ενώσεις, όχι όμως και όλες οι ανόργανες ενώσεις, πολλές από τις οποίες δεν εμφανίζουν έντονη διαφορά πολικότητας μεταξύ των ατόμων
3. Κατά την ανάλυση στερεών τη διαδικασία επηρεάζει η κοκκομετρία καθώς και η ομοιογένεια του δείγματος

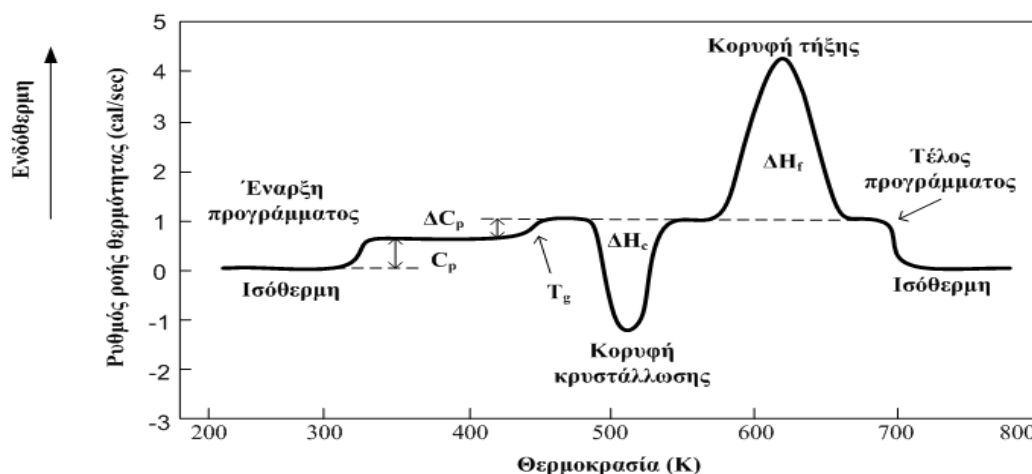
6.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)

Η έννοια της θερμικής ανάλυσης περιλαμβάνει εκείνες τις θερμοαναλυτικές μεθόδους των οποίων όλες οι μετρήσεις των φυσικοχημικών μελετών ενός δείγματος είναι κοινές όταν αυτό υποβάλλεται σε θέρμανση. Γενικά, η μελέτη φαρμακευτικών ουσιών και σκευασμάτων με τη θερμική ανάλυση εξασφαλίζει τον ορθολογικό σχεδιασμό και την πλήρη κατανόηση των ιδιοτήτων των υπό εξέταση συστημάτων [154]. Η θερμική ανάλυση είναι ένα σύνολο μεθόδων με τις οποίες μετρούνται και καταγράφονται οι ενδόθερμες ή οι εξώθερμες μεταβολές ενός συστήματος σε συνάρτηση με το χρόνο. Τέτοιες είναι η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC), η διαφορική θερμική ανάλυση (DTA), η θερμοσταθμική ανάλυση (TGA), η θερμομηχανική ανάλυση (TMA), κ.ά. Από όλες αυτές τις τεχνικές, η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry - DSC) είναι αυτή που χρησιμοποιείται περισσότερο στη φαρμακευτική τεχνολογία. Με τη συγκεκριμένη τεχνική μπορούν να πραγματοποιηθούν αρκετές μελέτες όπως η μελέτη αντιδράσεων διάσπασης, η κατασκευή διαγραμμάτων φάσεων, ο προσδιορισμός της κινητικής των αντιδράσεων, η θερμική σταθερότητα, η οξειδωτική σταθερότητα, ο προσδιορισμός της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης κ.ά.

6.4.1 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης βασίζεται στη μέτρηση της θερμότητας που απαιτείται για να διατηρηθεί η θερμοκρασία του δείγματος και της ουσίας αναφοράς σταθερή, ενώ αμφότερα θερμαίνονται ή ψύχονται με καθορισμένη ταχύτητα και σε μια συγκεκριμένη ατμόσφαιρα (αδρανή ή οξειδωτική). Ως ουσία αναφοράς συνήθως χρησιμοποιείται ένα καψίδιο σφραγισμένο με το κάλυμμά του. Το όργανο της διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης μετράει τη θερμότητα η οποία προσφέρεται (ή αποδίδεται) στο (ή από το) δείγμα. Η θερμότητα αυτή είναι ανάλογη του ρυθμού θέρμανσης, του βάρους του δείγματος και της ειδικής θερμότητάς του.

Στο **σχήμα 6.9** δίνεται ένα τυπικό διάγραμμα DSC. Η λανθάνουσα θερμότητα μιας μετάβασης πρώτης τάξης¹⁸ (π.χ. τήξη) προσδιορίζεται με ολοκλήρωση της προσφοράς της θερμότητας σε όλη τη διάρκεια του φαινομένου από το εμβαδόν της καμπύλης τήξης [154].



Σχήμα 6.9: Τυπικό διάγραμμα θερμοκρασίας-ροής θερμότητας DSC.

Ως πρότυπες ουσίες για τη διακρίβωση της συσκευής (calibration) προτείνεται μία σειρά ενώσεων με γνωστή θερμοκρασία και θερμότητα τήξης όπως το ίνδιο και ο ψευδάργυρος. Η θερμική μελέτη με DSC μπορεί να γίνει σε μη πτητικά δείγματα ή υλικά που δεν εκλύουν υπερβολικά ποσά πτητικών προϊόντων. Εάν είναι ανάγκη να μελετηθεί ένα πτητικό δείγμα τότε θα πρέπει να εγκλωβισθεί σε ειδικά αεροστεγή καψίδια. Η περιοχή θερμοκρασιών στα συνήθη όργανα κυμαίνεται μεταξύ 100°C και 600°C (κοντά στο σημείο τήξης του αλουμινίου 658.5 °C από το οποίο συνήθως κατασκευάζονται τα καψίδια). Για υψηλότερες θερμοκρασίες χρησιμοποιούνται ειδικά καψίδια από χαλκό, χρυσό ή ακόμη και γραφίτη [154].

6.4.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

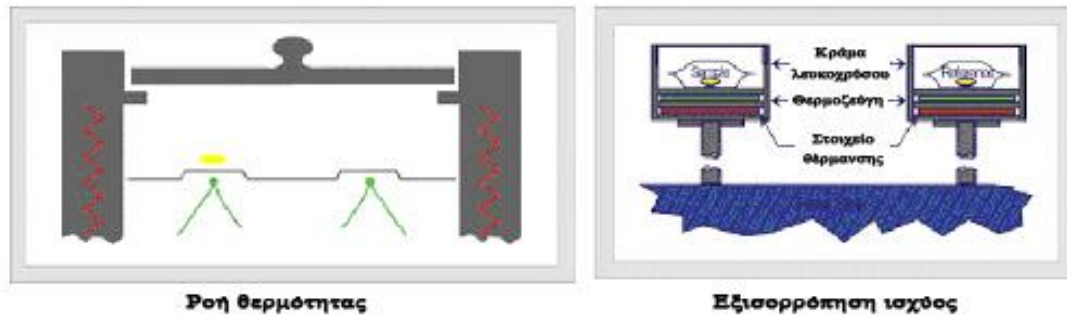
Μία οποιαδήποτε συσκευή διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) αποτελείται συνήθως από τα εξής μέρη [154]:

1. Το κυρίως τμήμα του διαφορικού θερμιδόμετρου σάρωσης στο οποίο εισάγεται το δείγμα, και το οποίο περιλαμβάνει την μονάδα θέρμανσης του δείγματος και το θερμοστοιχείο.
2. Τη μονάδα ψύξης.
3. Το δοχείο αποθήκευσης της ψυκτικής ουσίας.
4. Το ηλεκτρικό τμήμα, το οποίο περιλαμβάνει το αυτόψυκτο κύκλωμα ελέγχου-ρύθμισης της μονάδας θέρμανσης του δείγματος, τον ενισχυτή του λαμβανόμενου σήματος, τον αναλογικό-ψηφιακό μετατροπέα, την κεντρική μονάδα επεξεργασίας και τη μνήμη του ηλεκτρονικού υπολογιστή.

¹⁸ Μετάβαση που χαρακτηρίζεται από μία ασυνέχεια της πρώτης παραγώγου της ελεύθερης ενέργειας σε σχέση με τη θερμοκρασία ή από μία ασυνέχεια των εκτατικών ιδιοτήτων όπως η ενθαλπία, η εντροπία και ο όγκος μίας ουσίας.

5. Το τμήμα ελέγχου, το οποίο περιλαμβάνει την οθόνη και το ηλεκτρολόγιο του ηλεκτρονικού υπολογιστή καθώς και τα κουμπιά για την ισοστάθμιση του οργάνου.

Οι διάφορες συσκευές δύναται να λειτουργούν κατά δύο τρόπους: 1) με την αρχή της εξισορρόπησης της ισχύος ή 2) με την αρχή της εξισορρόπησης της ροής θερμότητας (σχήμα 6.10).



Σχήμα 6.10: Αρχή εξισορρόπησης ισχύος και ροής θερμότητας.

Με την αρχή της εξισορρόπησης ισχύος, το δείγμα και το υλικό αναφοράς βρίσκονται σε ξεχωριστό ατομικό θερμιδόμετρο, με το δικό του στοιχείο θέρμανσης το καθένα. Όταν μία εξώθερμη ή μία ενδόθερμη μεταβολή πραγματοποιείται στο δείγμα, ισχύς ή ενέργεια εφαρμόζεται ή αφαιρείται από τα θερμιδόμετρα ώστε να εξισορροπηθεί η μεταβολή ενέργειας. Το σύστημα διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης εξισορρόπησης ενέργειας παραμένει σε “θερμικά μηδενική” κατάσταση συνεχώς. Το ποσό της ισχύος που απαιτείται για να παραμείνει το σύστημα σε συνθήκες ισορροπίας είναι απ’ ευθείας ανάλογο της μεταβολής της ενέργειας που πραγματοποιείται στο δείγμα. Έτσι, παρέχεται μια πραγματική μέτρηση των θερμικών ιδιοτήτων του δείγματος από τη στιγμή που η βασική μέτρηση της εξισορρόπησης ισχύος είναι η μέτρηση της ροής ενέργειας. Αντίθετα, στα πιο συνηθισμένα διαφορικά θερμιδόμετρα σάρωσης ροής θερμότητας, το δείγμα και η ουσία αναφοράς βρίσκονται σε έναν φούρνο. Τα θερμοζεύγη μετρούν τη διαφορετική θερμοκρασία και όχι τη διαφορετική ενέργεια μεταξύ του δείγματος και της ουσίας αναφοράς. Σε τέτοιες συσκευές μετριέται άμεσα η διαφορά θερμοκρασίας και όχι η ροή ενέργειας. Η μετατροπή της διαφοράς θερμοκρασίας σε ροή ενέργειας γίνεται μέσω μαθηματικών εξισώσεων, και έτσι η προσέγγιση είναι έμμεση σε σχέση με αυτή των συσκευών εξισορρόπησης ισχύος [154].

6.5 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)

Η ηλεκτρονική μικροσκοπία (EM) περιλαμβάνει αρκετές διαφορετικές τεχνικές όπως είναι η τυπική ηλεκτρονική μικροσκοπία διερχόμενης δέσμης (Transmission Electron Microscopy, TEM), η υψηλής ανάλυσης ηλεκτρονική μικροσκοπία (High-Resolution Electron Microscopy, HREM), η αναλυτική ηλεκτρονική μικροσκοπία (Analytical Electron Microscopy, AEM) κ.ά. Στην παρούσα εργασία για την ανάλυση των στερεών διασπορών χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (Scanning Electron Microscopy, SEM).

6.5.1 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η αρχή λειτουργίας του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου στηρίζεται στην πρόταση του de Broglie ότι ένα κινούμενο στοιχειώδες σωματίδιο αντιστοιχεί με ένα υλοκύμα [155]. Ο de Broglie απέδειξε ότι το μήκος αυτού του κύματος δίνεται από τη **σχέση 6.1**:

$$\lambda = h/(mu) \quad (6.1)$$

όπου:

h: η σταθερά του Planck ($6.626068 \times 10^{-34} \text{ m}^2 \text{ kg sec}^{-1}$)

m: η μάζα του σωματιδίου (g)

u: η ταχύτητα του σωματιδίου ($\text{m}\cdot\text{sec}^{-1}$)

Αν η παραπάνω σχέση χρησιμοποιηθεί για ένα ηλεκτρόνιο που επιταχύνεται από μια διαφορά δυναμικού μερικών kV προκύπτει ότι το μήκος κύματος με το οποίο ισοδυναμεί είναι της τάξης των nm.

Παρόλο που ένα κοινό οπτικό μικροσκόπιο επιτρέπει τη μεγέθυνση εκατοντάδων φορών ενός δείγματος, η ελάχιστη λεπτομέρεια που μπορεί να διακριθεί είναι περίπου 200 nm (όριο το οποίο το θέτει η κυματική φύση του ορατού φωτός και το ελάχιστο μήκος κύματος του). Αντίθετα, ένα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εκμεταλλεύεται την κυματική φύση των ηλεκτρονίων σε μήκη κύματος πολύ μικρότερα. Συνεπώς, για ηλεκτρόνια ενέργειας 3600 eV (και σύμφωνα με τον παραπάνω τύπο) το μήκος κύματος ισούται με 0,02 nm. Βέβαια η τελική μέγιστη ανάλυση είναι μικρότερη καθώς υπεισέρχονται περιορισμοί από την κατασκευή του οργάνου.

Η διακριτική ικανότητα ενός SEM εξαρτάται από τη διάμετρο της δέσμης που προσπίπτει στο δείγμα, το ρεύμα της δέσμης, τη μεγέθυνση του ειδώλου, τον τύπο των ηλεκτρονίων που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση και τα σφάλματα του φακού. Με τη χρήση νήματος βολφραμίου η διακριτική ικανότητα είναι της τάξεως των λίγων nm. Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση πηγών τύπου FEG η βέλτιστη διακριτική ικανότητα προσεγγίζει τα 0,5 nm.

Κατά την ανάλυση με SEM, μία δέσμη ηλεκτρονίων που εκπέμπεται από ένα θερμό νήμα επιταχύνεται από μια ορισμένη διαφορά δυναμικού και στη συνέχεια με τη βοήθεια κατάλληλων μαγνητικών ή ηλεκτρικών πεδίων (μαγνητικοί ή ηλεκτρικοί φακοί) εστιάζεται στην επιφάνεια του υπό παρατήρηση δείγματος. Κατά την πρόσπτωση της δέσμης ηλεκτρονίων στο δείγμα προκαλούνται διάφορα φαινόμενα όπως απορρόφηση, ανάκλαση, ελαστική και ανελαστική σκέδαση ηλεκτρονίων, εκπομπή ακτίνων X κ.α. [155] Από τα φαινόμενα αυτά, τα ανακλώμενα και τα ελαστικά σκεδαζόμενα ηλεκτρόνια παράγουν τη φωτεινή εικόνα του SEM, ενώ οι εκπεμπόμενες ακτίνες X αξιοποιούνται για τη μικροανάλυση του δείγματος με χρήση του φασματομέτρου ενεργειακής διασποράς.

Οι εικόνες που παράγονται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης μπορούν να ερμηνευθούν άμεσα, γιατί περιέχουν φως και σκιά κατά τρόπο όμοιο με τις καθημερινές εικόνες που είναι οικείες στο ανθρώπινο μάτι. Ο τρόπος με τον οποίο σχηματίζεται η εικόνα μπορεί να είναι ριζικά διαφορετικός από τον τρόπο με τον οποίο το ανθρώπινο μάτι δέχεται μια εικόνα. Μια εμφανής διαφορά είναι ότι δεν υπάρχει “δίοδος ακτίνων” μεταξύ του αντικειμένου και της εικόνας, γεγονός που εξηγεί τη σημασία των ηλεκτρονικών στο χειρισμό και την επίδειξη της εικόνας πριν να μετατοπιστεί στο σωλήνα καθοδικών ακτίνων. Μια ακόμα σημαντική διαφορά είναι ότι το μάτι ευαισθητοποιείται σε όλα τα σημεία μιας εικόνας ταυτόχρονα, ενώ το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σχηματίζει μια εικόνα σημείο προς σημείο.

Ο πιο διαδεδομένος τρόπος απεικόνισης σε ένα SEM είναι αυτός με τη χρήση των δευτερογενών ηλεκτρονίων (δηλαδή των ηλεκτρονίων τα οποία εκπέμπονται από το δείγμα λόγω της πρόσπτωσης της ηλεκτρονικής δέσμης). Λιγότερο διαδεδομένος είναι ο τρόπος απεικόνισης με τη χρήση των οπισθοσκεδαζόμενων ηλεκτρονίων (BSE) (δηλαδή ηλεκτρονίων της αρχικής δέσμης τα οποία σκεδάζονται προς τα πίσω με γωνίες σκέδασης μεταξύ 90° και 180°). Ένα σαρωτικό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποτελείται από δύο τμήματα [155]:

- Το ηλεκτρονικό-οπτικό τμήμα: Μια δέσμη ηλεκτρονίων παράγεται από μια πηγή, επιταχύνεται με τάση 500V-30kV και στη συνέχεια εστιάζεται στο δείγμα.
- Το σύστημα σάρωσης, επεξεργασίας και απεικόνισης: Με το σύστημα αυτό η ηλεκτρονική δέσμη σαρώνει με τη βοήθεια του συστήματος πηνίων μια περιοχή δείγματος διαστάσεων $B \times B$ με συγκεκριμένη ταχύτητα. Η απόκριση κάθε «σημείου» της περιοχής που σαρώνεται, δηλαδή τα εκπεμπόμενα ηλεκτρόνια συλλέγονται από κατάλληλο ανιχνευτή, ενισχύονται και οδηγούνται σε οθόνη (καθοδικός σωλήνας).

Το όλο σύστημα βρίσκεται υπό κενό ($\cong 10^{-5}$ Pa). Οι δύο δέσμες των ηλεκτρονίων είναι απόλυτα συγχρονισμένες μεταξύ τους, έτσι ώστε όταν η προσπίπτουσα δέσμη βρίσκεται σε ένα «σημείο» του δείγματος, η δεύτερη δέσμη να βρίσκεται στο αντίστοιχο σημείο της οθόνης. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται και καταγράφεται ένα μεγεθυμένο είδωλο του δείγματος διαστάσεων $A \times A$ (μεγέθυνση A/B). Η καταγραφή γίνεται είτε σε φωτογραφικό φιλμ, είτε στη μνήμη ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Οι εικόνες που παράγονται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης μπορούν να ερμηνευθούν άμεσα, γιατί περιέχουν φως και σκιά κατά τρόπο όμοιο με τις καθημερινές εικόνες που είναι οικείες στο ανθρώπινο μάτι. Ο τρόπος με τον οποίο σχηματίζεται η εικόνα μπορεί να είναι ριζικά διαφορετικός από τον τρόπο με τον οποίο το ανθρώπινο μάτι δέχεται μια εικόνα. Μια εμφανής διαφορά είναι ότι δεν υπάρχει «δίοδος ακτινών» μεταξύ του αντικειμένου και της εικόνας, γεγονός που εξηγεί τη σημασία των ηλεκτρονικών στο χειρισμό και την επίδειξη της εικόνας πριν να μετατοπιστεί στο σωλήνα καθοδικών ακτινών. Μια ακόμα σημαντική διαφορά είναι ότι το μάτι ευαισθητοποιείται σε όλα τα σημεία μιας εικόνας ταυτόχρονα, ενώ το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σχηματίζει μια εικόνα σημείο προς σημείο.

II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, περιγράφονται τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία. Οι πρότυπες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν, είναι:

1. Αριπιπραζόλη (ARIPIRAZOLE) καθαρότητας 100%, η οποία αγοράστηκε από την εταιρία WELDING GmbH & Co. Kg (Hamburg, Germany) και παραχωρήθηκε από την εταιρεία Pharmathen S.A. (Παλλήνη, Αθήνα, Ελλάδα).
2. Τολτεροδίνη L-tartrate (TOLTERODINE L-TARTRATE) καθαρότητας 100,3% επί ξηρής βάσης, με μέγεθος σωματιδίων 55µm, D(v, 0.9), η οποία αγοράστηκε από την εταιρία POLPHARMA S.A. Pharmaceutical works (Starogard Gdański, Πολωνία) και παραχωρήθηκε από την εταιρεία Pharmathen S.A. (Παλλήνη, Αθήνα, Ελλάδα).

Για την παρασκευή των στερεών διασπορών άμεσης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω πολυμερή:

- Πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP) τύπου Kollidon K30 με μοριακό βάρος 50.000 έως 55.000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ της εταιρείας BASF Co (Ludwigshafen, Γερμανία).
- Poloxamer 188 τύπου Lutrol micro 68 με μοριακό βάρος 8261 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ και 80,5% σε πολυ-οξυ-αιθυλενική ομάδα. Παρασκευάζεται από την εταιρεία BASF Co (Ludwigshafen, Γερμανία), ενώ προμηθεύεται στην Ελλάδα από την ΡΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ Α.Ε. (Νέα Φιλαδέλφεια, Αθήνα, Ελλάδα).

Για την παρασκευή των στερεών διασπορών ελεγχόμενης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω πολυμερή:

- Kollidon[®] SR το οποίο εμφανίζει pH=4,6 όταν βρίσκεται σε διασπορά 10% w/v σε νερό. Παρασκευάζεται από την εταιρεία BASF Co (Ludwigshafen, Γερμανία).
- Ένα κλάσμα υδροξυ προπυλομεθυλο κυτταρίνης (HPMC) τύπου K100M με μεθόξυ- περιεχόμενο 19-24 % hhg(w/w) και ιξώδες μεταξύ 80.000 και 120.000 cps της εταιρείας Dow Chemical Company (Midland, MI, ΗΠΑ).

Για την in vitro μελέτη αποδέσμευσης των συστημάτων και την ανάλυση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω αντιδραστήρια, διαλύτες:

- HCl πυκνότητας 37% αναλυτικής καθαρότητας (HPLC-grade) με μοριακό βάρος 36,46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ της εταιρείας Fischer Scientific (Loughborough, Leicestershire, Μεγάλη Βρετανία).
- KH_2PO_4 με μοριακό βάρος 136,08 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ της εταιρείας Merck Chemicals (Darmstadt, Γερμανία).
- K_2HPO_4 με μοριακό βάρος 174,18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ της εταιρείας Scharlab S.L. (Barcelona, Spain).
- NaCl το οποίο είναι στερεό και άχρωμο με μοριακό βάρος 58,44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ και σημείο τήξης στους 801°C. Προμηθεύεται από την εταιρεία Scharlab S.L. (Barcelona, Spain).

- Ακετονιτρίλιο (ACN), μεθανόλη (METOH) και νερό αναλυτικής καθαρότητας (HPLC-grade) της εταιρείας Fischer Scientific (Loughborough, Leicestershire, Μεγάλη Βρετανία).
- Τριαιθυλαμίνη (TEA) $C_6H_{15}N$, με μοριακό βάρος $101,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ και πυκνότητα $0,726\text{-}0,728\text{g/ml}$. Προμηθεύεται από την εταιρεία Merck Chemicals (Darmstadt, Γερμανία).

Τόσο οι διασπορές άμεσης αποδέσμευσης (Αριπιπραζόλη), όσο και της ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Τολτεροδίνη L-tartrate) τοποθετήθηκαν σε καψάκια σκληρής ζελατίνης της εταιρείας Capsugel (Βέλγιο). Για την Αριπιπραζόλη χρησιμοποιήθηκαν καψάκια No 00 χρώματος κόκκινου, ενώ για την Τολτεροδίνη L-tartrate No 1 χρώματος κίτρινου.

8.1 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ

Η δημιουργία στερεών διασπορών επιλέγηκε για την ανάπτυξη των συστημάτων της παρούσας εργασίας. Η επιλογή στηρίχθηκε στα πλεονεκτήματα των εν λόγω συστημάτων σε σχέση με τα φυσικά μίγματα (μεγαλύτερη αύξηση στο ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας και λιγότερα προβλήματα φυσικής σταθερότητας).

Το επόμενο κρίσιμο στάδιο κατά την ανάπτυξη των συστημάτων είναι η επιλογή των κατάλληλων πολυμερικών φορέων. Η επιλογή του φορέα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τεχνική παρασκευής που επιλέγεται (μέθοδος τήξης ή διάλυσης). Η μέχρι και πριν από λίγα χρόνια εμφανής δυσκολία μετάβασης σε βιομηχανική κλίμακα μαζικής παραγωγής καθώς και ο περιορισμένος αριθμός ικανών υλικών για εφαρμογή, οδήγησαν σε περιορισμό των συστημάτων στερεής διασποράς με τη μέθοδο της τήξης. Τα τελευταία χρόνια όμως, η αυξημένη ευαισθητοποίηση σε περιβαλλοντολογικά θέματα (αποφυγή χρήσης μεγάλων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών) και η παραμονή σημαντικών ποσοτήτων διαλύτη ως υπόλειμμα στο τελικό προϊόν κατά την παρασκευή διασπορών με τη μέθοδο της διάλυσης, καθώς επίσης και η εφαρμογή νέων τεχνολογιών μαζικής παραγωγής (εκβολή τήγματος) στον τομέα της φαρμακευτικής τεχνολογίας, έστρεψε ξανά το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στην ανάπτυξη συστημάτων στερεής διασποράς με τη μέθοδο της τήξης. Κατά συνέπεια στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως φορείς:

- α) η **PVP** : άμορφη και εξαιρετικά υδρόφιλη. Βελτιώνει σημαντικά το ρυθμό αποδέσμευσης δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών.
- β) το **Poloxamer 188** : δρα σαν πλαστικοποιητής και έτσι η εκβολή μπορεί να λάβει χώρα σε χαμηλότερες θερμοκρασίες.
- γ) το **Kollidon® SR**: λόγω του πολυβινυλικού εστέρα καθυστερείται η άμεση αποδέσμευση της ουσίας.
- δ) η **HPMC K100M**: εμφανίζει άριστες συνδετικές ιδιότητες στα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης και συμβάλλει στην ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στο μέσο διάλυσης δημιουργώντας ένα υδροδυναμικό περιοριστικό στρώμα γύρω από τα μόριά της.

Εκτός των όσων προαναφέρθηκαν, η επιλογή των συγκεκριμένων πολυμερών βασίστηκε στη μακροχρόνια πλέον χρήση τους στον τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας και στην έλλειψη τοξικότητας που τα χαρακτηρίζει.

Συγκεκριμένα, για την παρασκευή των στερεών διασπορών άμεσης αποδέσμευσης προετοιμάζεται ένα φυσικό μίγμα PVP/Poloxamer 188/ARIPRAZOLE σε συγκεκριμένες αναλογίες. Στον **πίνακα 8.1** φαίνεται οι αναλογίες των πολυμερών και της δραστικής ουσίας στα δείγματα άμεσης αποδέσμευσης που παρασκευάστηκαν.

Πίνακας 8.1: Δείγματα άμεσης αποδέσμευσης που παρασκευάστηκαν με τη ΗΜΕ.

Solid dispersion	Περιεκτικότητες % w/w
PVP/Poloxamer 188/ ARIPIPRAZOLE	95/5/0, 95/5/5, 95/5/10, 95/5/20
	90/10/0, 90/10/5, 90/10/10, 90/10/20

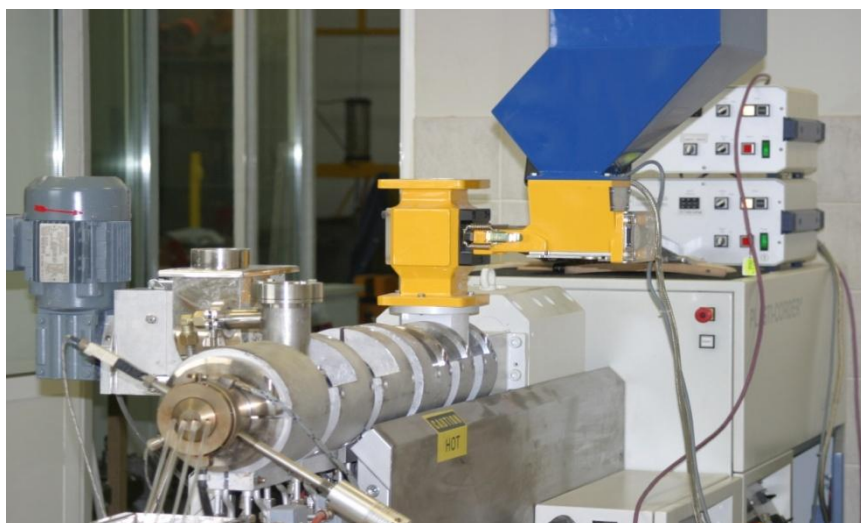
Στη συνέχεια, το μίγμα εισέρχεται σε δικόχλιο εκβολέα όπου μετατρέπεται σε τήγμα και πραγματοποιείται ουσιαστικά η διασπορά της δραστικής ουσίας στον πολυμερικό φορέα. Το προϊόν εξέρχεται από τη μήτρα με τη μορφή κορδονιού και ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με ρεύμα ψυχρού αέρα. Για τη μορφοποίηση των διασπορών σε δισκία και την πλήρωση καψακίων, τα δείγματα λειοτριβούνται με τη βοήθεια μύλου. Έτσι, οδηγούμαστε σε λεπτόκοκκη σκόνη η οποία επεξεργάζεται πλέον πολύ εύκολα.

Για την παρασκευή στερεών διασπορών ελεγχόμενης αποδέσμευσης ακολουθήθηκε ακριβώς η ίδια διαδικασία με την προαναφερθήσασα. Οι αναλογίες των πολυμερών και της δραστικής ουσίας που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον **πίνακα 8.2**.

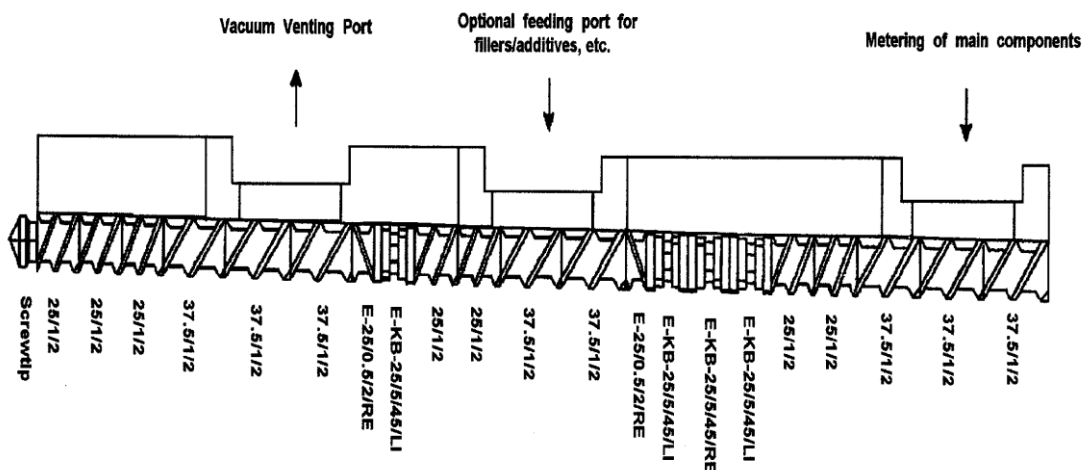
Πίνακας 8.2: Δείγματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης που παρασκευάστηκαν με τη ΗΜΕ.

Solid dispersion	Περιεκτικότητες % w/w
Kollidon SR/HPMC/ TOLTERODINE L-tartrate	100/0/0, 97.5/0/2.5, 95/0/5, 90/0/10
	80/20/0, 80/20/2.5, 80/20/5, 80/20/10
	60/40/0, 60/40/2.5, 60/40/5, 60/40/10

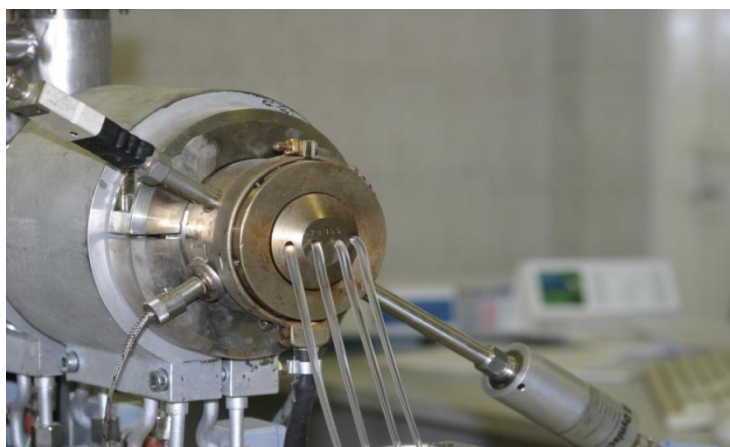
Ο εκβολέας ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή των στερεών διασπορών ήταν δικόχλιος, ομόστροφος (twin screw extruder) της εταιρείας Brabender GmbH & Co. KG (Γερμανία) τύπου DSC Φ25/32D και φαίνεται στο **σχήμα 8.1**. Στο **σχήμα 8.2** φαίνεται η διάταξη των κοχλιών του εκβολέα, ενώ στο **σχήμα 8.3** φαίνεται η εκβολή των διασπορών υπό μορφή κορδονιών από το καλούπι του εκβολέα. Το θερμοκρασιακό προφίλ που ακολουθήθηκε κατά την εκβολή των διασπορών φαίνεται στο **σχήμα 8.4**. Η ταχύτητα ανάμιξης στον εκβολέα ρυθμίστηκε στις 225rpm.



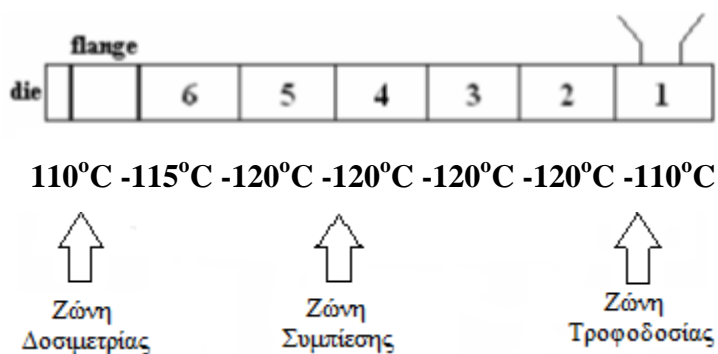
Σχήμα 8.1: Δικόχλιος εκβολέας της εταιρείας Brabender που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή των στερεών διασπορών.



Σχήμα 8.2: Διάταξη των κοχλιών του δικόχλιου εκβολέα που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή των στερεών διασπορών.



Σχήμα 8.3: Εκβολή των στερεών διασπορών από το καλούπι του δικόχλιου εκβολέα.



Σχήμα 8.4: Το θερμοκρασιακό προφίλ που ακολουθήθηκε κατά την εκβολή των στερεών διασπορών.

Τα αντίστοιχα φυσικά μείγματα των συστημάτων παρασκευάστηκαν εργαστηριακά με τη βοήθεια ιγδίου και ύπερου.

8.2 ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TGA)

Η αποικοδόμηση τόσο των δραστικών ουσιών, όσο και των πολυμερών που χρησιμοποιούνται μελετάται με τη μέθοδο της θερμοσταθμικής ανάλυσης (Thermogravimetric analysis-TGA). Δείγματα των 5mg υποβάλλονται σε θερμοκρασιακό πρόγραμμα 25°C-550°C με ρυθμό θέρμανσης 5°C/min σε περιβάλλον αζώτου. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μία φορά καθώς τα διαγράμματα ήταν αρκετά σαφή εξ αρχής.

8.3 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)

Η θερμική ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια διαφορικού θερμιδόμετρου σάρωσης (differential scanning calorimeter, DSC) της εταιρίας Shimadzu (DSC-50, Shimadzu Co. Ιαπωνία). Δείγματα βάρους 3 με 5 mg, επακριβώς ζυγισμένων, τοποθετούνται σε καψίδια αλουμινίου και θερμαίνονται μέχρι τους 130°C με ρυθμό 20°C/min. Τα δείγματα παραμένουν στη θερμοκρασία αυτή για 15min προκειμένου να απομακρυνθούν οποιαδήποτε ίχνη υγρασίας. Κατόπιν, τα δείγματα ψύχονται μέχρι τους 0°C και επαναθερμαίνονται μέχρι τους 200°C με ρυθμό 10°C/min. Από αυτή τη δεύτερη καταγραφή προσδιορίστηκαν η θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης (T_g), η θερμοκρασία τήξης (T_m), καθώς και η θερμότητα τήξης (ΔH_m). Οι μετρήσεις έγιναν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου (ροή 20ml·min⁻¹), ενώ η βαθμονόμηση του οργάνου έγινε με ίνδιο.

8.4 ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ΚΟΝΕΩΣ (PXRD)

Η ανάλυση XRD κόνεως διεξήχθη σε τυχαία προσανατολισμένα δείγματα. Για την ετοιμασία των δειγμάτων το υλικό λειοτριβήθηκε σε ιγδίο από αχάτη μέχρι πλήρους κονιοποίησης. Στην περίπτωση που το υλικό δεν κονιοποιούνταν διαμορφώθηκαν δείγματα σε επίπεδο φύλλο (film), ή πλακίδιο μικρού πάχους. Η ανίχνευση γινόταν για 2θ γωνίες από 5°-55° με τη χρήση οργάνου Rigaku Miniflex II (Rigaku, Texas, ΗΠΑ) με γεωμετρία (θ, 2θ) Bragg-Brentano και πηγή ακτινοβολίας CuKα. Χρησιμοποιήθηκε slit 0,625°, ενώ η ακρίβεια ήταν της τάξης του ± 0,02° και η ταχύτητα σάρωσης τέθηκε ίση με 1°/min.

8.5 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ FOURIER (FT-IR)

Ο φασματοσκοπικός έλεγχος υπερύθρου FT-IR διεξήχθη με τη χρήση φασματοφωτομέτρου IR-Prestige-21 της εταιρίας Shimadzu (Shimadzu Co. Ιαπωνία) και κυψελίδα με σύστημα εξασθενημένης ολικής ανάκλασης MKII Golden GateTM της εταιρείας Specac (Specac Ltd. Slough, UK). Η λειτουργία των παραπάνω συστημάτων έγινε με βοήθεια λογισμικού προγράμματος IR-Solutions (Shimadzu Co. Ιαπωνία). Για

κάθε φάσμα ελήφθησαν 32 διαδοχικές σαρώσεις με ανάλυση 4 cm^{-1} και το τελικό φάσμα προήλθε από το μέσο όρο αυτών.

8.6 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)

Η μορφολογία των στερεών διασπορών καθώς επίσης και των αρχικών υλικών εξετάστηκαν με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (scanning electron microscope, SEM). Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά μικροσκόπια λόγω μηχανικής βλάβης του πρώτου.

Αρχικά για την ανάλυση των διασπορών της Τολτεροδίνης L-tartrate χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της εταιρίας JEOL (JMS 840A, Ιαπωνία) εφοδιασμένου με μικροαναλυτικό σύστημα Oxford βασιζόμενου στην ενέργεια-διασποράς των ακτίνων X (ISIS 3000, UK). Για την ανάλυση των στερεών διασπορών της Αριπιπραζόλης χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο Quanta 200 (Hillsboro, Or, USA), όπως φαίνεται στο **σχήμα 8.5**.

Για την εξέταση των συστημάτων στερεής διασποράς χρησιμοποιήθηκαν οι τομές από τα παραγόμενα φιλμ οι οποίες προήλθαν κατόπιν θραύσης αυτών. Όλες οι μελετώμενες επιφάνειες καλύφθηκαν με λεπτό στρώμα άνθρακα για να αποκτήσουν αγωγιμότητα και να αποφευχθεί η φόρτιση (charging) της δέσμης ηλεκτρονίων.

Συμπληρωματικά της ανάλυσης SEM, έγινε στοιχειακή ανάλυση ακτίνων X με διασπορά ενέργειας (X-ray EDS).



Σχήμα 8.5: Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης Quanta 200

8.7 ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ

Για την παρασκευή των δισκίων μήτρας άμεσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκαν κυλινδρικά έμβολα. Πρόκειται για καψάκια πολλαπλών πυρήνων. Η συνολική ποσότητα αποδέσμευσης είναι: 30mg για την Αριπιπραζόλη και 4mg για την Τολτεροδίνη L-tartrate. Στον **πίνακα 8.3** φαίνεται ο αριθμός των πυρήνων που πλήρωσαν τα καψάκια ανά δείγμα.

Πίνακας 8.3: Οι πυρήνες αποδέσμευσης ανά δείγμα.

Δείγμα	Αριθμός πυρήνων	Ποσότητα δραστικής ουσίας ανά πυρήνα (mg)	Διάμετρος πυρήνα αποδέσμευσης (mm)	Βάρος πυρήνα αποδέσμευσης (mg)
PVP/Polox 90/10, 95/5 w/w με 5%wt. ARIP	3	10	8	200
PVP/Polox 90/10, 95/5 w/w με 10%wt. ARIP	2	15	7	300
PVP/Polox 90/10, 95/5 w/w με 20%wt. ARIP	1	30	6	150
Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC 60/40, 80/20 w/w με 2.5%wt. TOLT L-tart.	4	1	6	40
Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC 60/40, 80/20 w/w με 5%wt. TOLT L-tart.	2	2	6	40
Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC 60/40, 80/20 w/w με 10%wt. TOLT L-tart.	1	4	6	40

Στην περίπτωση της Αριπιπραζόλης τα δισκία συμπιέζονται σε χειροκίνητη υδραυλική πρέσα της εταιρείας Specac (Grase-By, Specac Ltd. Slough, UK) εφαρμόζοντας δύναμη συμπίεσης 800 kg για 5 sec, ενώ στην περίπτωση της Τολτεροδίνης L-tartrate συμπιέζονται σε αυτόματη μονοέμβολη πρέσα της ίδιας εταιρείας εφαρμόζοντας δύναμη 1000kg για τον ίδιο χρόνο.

8.8. IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η αποδέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών από τα συστήματα στερεής διασποράς μελετήθηκε με τη χρήση συσκευής διαλυτοποίησης δισκίων τύπου II (apparatus II) της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με πτερύγια (puddles). Τα πειράματα διεξήχθησαν με συσκευή Distek (2100C, North Brunswick, NJ, ΗΠΑ), σε θερμοκρασία $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Οι επιμέρους παράμετροι που επιλέχθηκαν για τη μελέτη αποδέσμευσης (**in house** μέθοδοι) της κάθε ουσίας ξεχωριστά, φαίνονται στον **πίνακα 8.4**.

Πίνακας 8.4: Οι παράμετροι της «μεθόδου αποδέσμευσης» (dissolution method) της κάθε ουσίας ξεχωριστά.

Dissolution parameters	<i>Αριπιπραζόλη</i>	<i>Τολτεροδίνη L-tartrate</i>
Ταχύτητα περιστροφής πτερυγίων	60RPM	100RPM
Αναπλήρωση μέσου διάλυσης	YES	NO
Όγκος συλλογής δείγματος	3ml	3ml
Όγκος μέσου διάλυσης	900ml Buffer	500ml Buffer pH=1,2 + 500ml Buffer pH=9,0 after sampling of 2hours
pH ρυθμιστικού διαλύματος στο οποίο μελετήθηκε η αποδέσμευση	pH=1,2 (gastric fluids) pH=4,5 [156]	pH=1,2 (for 2hours) pH=6,8 (final pH) [156]
Φίλτρο δειγμάτων	0,45 μm, PVDF, Whatman nylon membrane filters	0,45 μm, PTFE Millipore Low protein binding membrane filters

Τα δείγματα αφού φιλτραριστούν αναλύονται σε συσκευή υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε με τη βοήθεια συστήματος αντλιών (Syringe Pump) και αυτόματου δειγματολήπτη (Evolution 4300 dissolution sampler) της εταιρείας Distek (North Brunswick, NJ, ΗΠΑ). Για κάθε σύστημα διασποράς μελετήθηκαν 6 δείγματα.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών κατασκευάστηκαν καμπύλες βαθμονόμησης πρότυπων διαλυμάτων (standard solutions).

8.9 ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ (HPLC)

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ουσιών ακολουθήθηκε διαφορετική μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) για την κάθε δραστική ουσία. Η HPLC που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρείας Agilent Technologies (RRLC 1200 Series), αποτελούμενη από απαερωτή (Model G1379B), αντλία (Model G1312B), αυτόματο δειγματολήπτη (Model G1367C), UV–vis ανιχνευτή (Model G1315C) και φούρνο στήλης (Model G1316B). Η ανάλυση της Αριπιπραζόλης έγινε σε στήλη BDS Hypersil C₁₈ (250mm x 4.6mm x 5μm) της εταιρείας Thermo Fisher Scientific, ενώ της Τολτεροδίνης L-tartrate με Symmetry C18 (150mm x 3.9mm x 5μm) της εταιρείας Waters Ireland Ltd. Για τον έλεγχο όλου του συστήματος χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα ChemStation, version: B.03.01 SR1 (Agilent Technologies). Ο όγκος της έγχυσης ήταν σταθερός και ίσος με 30 μl για την Αριπιπραζόλη και 50 μl για την Τολτεροδίνη L-tartrate. Χρησιμοποιήθηκε λουτρό υπερήχων (ultrasonic bath) της εταιρείας NEY (type 300, Yucaipa, CA, ΗΠΑ).

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

«ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ»**9.1 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΕΡΕΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ**

Όσον αφορά τα στερεά συστήματα διασποράς, τα τελευταία έτη υπάρχουν δύο άριστες επισκοπήσεις σχετικές με τις μεθόδους προετοιμασίας, τη μελέτη των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, του μηχανισμού της απελευθέρωσης των φαρμάκων, της αύξησης της διαλυτότητας αυτών, καθώς και των μελλοντικών προοπτικών τέτοιων φαρμακοτεχνικών συστημάτων [157][158]. Τα συστήματα στερεής διασποράς χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακευτική [159][160] αποσκοπώντας στη βελτιστοποίηση του ρυθμού και κατά συνέπεια και της συνολικής ποσότητας διάλυσης δυσδιάλυτων φαρμάκων [161]. Τα συστήματα αυτά μπορούν να παρασκευαστούν τόσο με την τεχνική της συνδιάλυσης σε κοινό διαλύτη όσο και με την τεχνική της ανάμιξης τήγματος. Επίσης τα τελευταία χρόνια αρχίζει να αναπτύσσεται η τεχνική της προσρόφησης σε κάποιο έκδοχο ή σε ανόργανο πορώδες υλικό όπως είναι το CaCO_3 και το SiO_2 . Ωστόσο οι τεχνικές αυτές εμφανίζουν κάποια μειονεκτήματα όπως η χρήση τοξικών ή μη αποδεκτών διαλυτών, καθώς και η πιθανότητα αποσύνθεσης των ευαίσθητων φαρμάκων κατά τη θερμική επεξεργασία. Επιπλέον, ειδικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εξάτμιση του διαλύτη, όπως η λυοφιλοποίηση, εμφανίζουν δυσκολίες ένταξης σε παραγωγικές διεργασίες μεγάλης κλίμακας και υψηλό κόστος παραγωγής.

Προκειμένου να αποφευχθούν τέτοια προβλήματα η παρούσα εργασία εστιάζεται στη χρήση συμβατικών υλικών με ευρεία χρήση στη φαρμακευτική καθώς και αποδεκτών διαδικασιών για την παρασκευή των στερεών μορφών αποδέσμευσης.

Στόχος ήταν η παρασκευή στερεών διασπορών για άμεση και ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών.

Πολυμερή όπως η Πολυβινυλοπυρρολιδόνη, το Kollidon[®] SR, η HPMC και το Poloxamer 188 είναι σήμερα ευρέως αποδεκτά και χρησιμοποιούνται εκτεταμένα ως μήτρες για την παρασκευή συστημάτων στερεών διασπορών. Ιδιαίτερα με την Πολυβινυλοπυρρολιδόνη μπορούν να παραχθούν άμορφες φαρμακευτικές διασπορές [66]. Η άμορφη φάση εξαρτάται από την αναλογία ουσίας/πολυμερούς ενώ αυξάνοντας το ποσοστό του πολυμερούς συνήθως αυξάνεται και ο ρυθμός αποδέσμευσης της ουσίας.

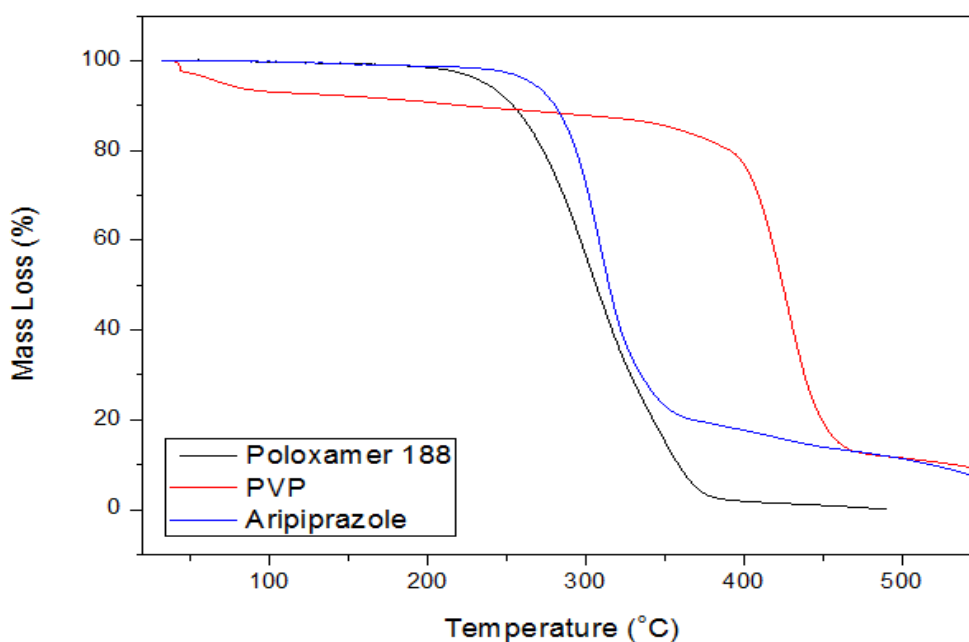
Αμέσως μετά την παρασκευή των δειγμάτων προσδιορίστηκε η περιεκτικότητα τους σε Αριπιπραζόλη και Τολτεροδίνη L-tartrate και βρέθηκε ότι η είναι μεταξύ 98%-101% και 96%-101% του θεωρητικού ποσού της δραστικής ουσίας αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αποδεκτά για τις φαρμακευτικές παρασκευές, οι οποίες αντιστοιχούν συνήθως σε μια περιεκτικότητα φαρμάκου μεταξύ 95% και 105% του θεωρητικού ποσού, σύμφωνα πάντα με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία (EP).

Οι δραστικές ουσίες από μόνες τους παρουσιάζουν ανύπαρκτη συμπίεστικότητα. Αντίθετα οι στερεές διασπορές παρουσιάζουν άριστη συμπίεστικότητα και μάλιστα σε περιοχή χαμηλών έως μετρίων δυνάμεων συμπίεσης 250Kp-1500Kp.

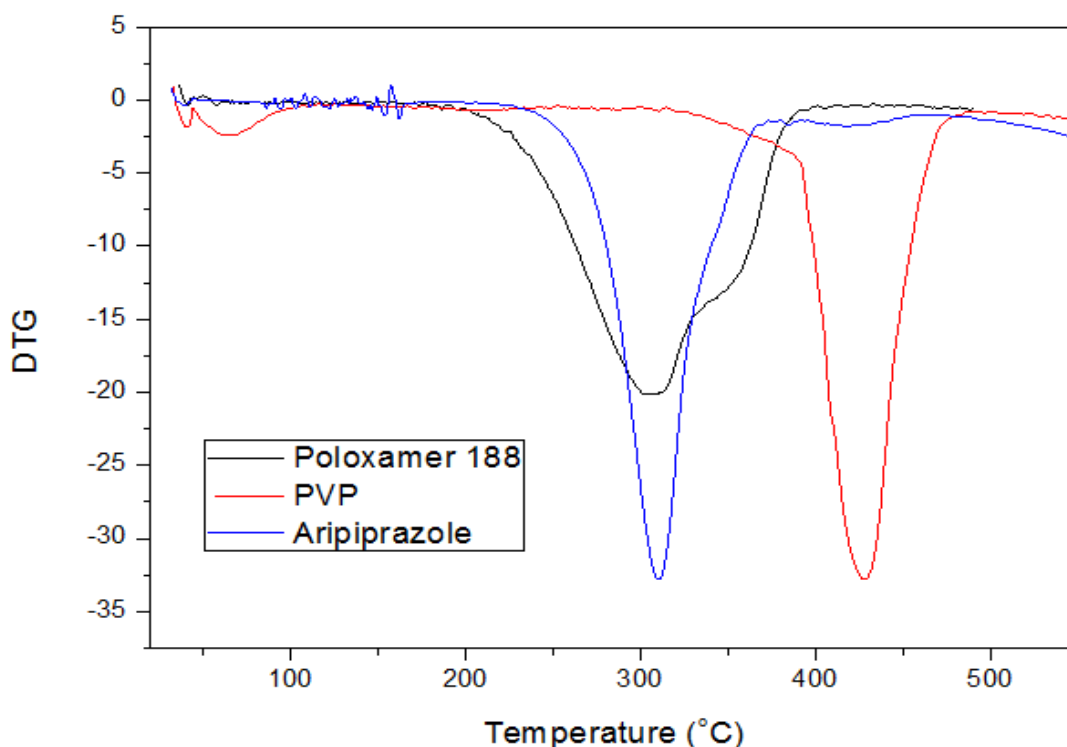
9.2 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΩΝ

9.2.1 ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TGA)

Για να προσδιοριστεί το θερμοκρασιακό εύρος αποικοδόμησης των χρησιμοποιούμενων πολυμερών και φαρμακευτικών ουσιών εφαρμόστηκε θερμοσταθμική ανάλυση. Επίσης, τα αποτελέσματα αυτής θεωρούνται ότι θα μας δώσουν πληροφορίες σχετικά με την σταθερότητα των χρησιμοποιούμενων πολυμερών καθώς και των δραστικών ουσιών. Αυτό είναι απαραίτητο να γίνει ώστε κατά τη διάρκεια εξώθησης να χρησιμοποιηθούν θερμοκρασίες χαμηλότερες από αυτές της διάσπασης. Στα **σχήματα 9.1** και **9.2** παρουσιάζονται το διάγραμμα θερμοσταθμικής ανάλυσης (Thermogravimetry analysis, TGA) και η πρώτη παράγωγός του για την καθαρή Αριπιπραζόλη (ARIP), το PVP και το Poloxamer 188.



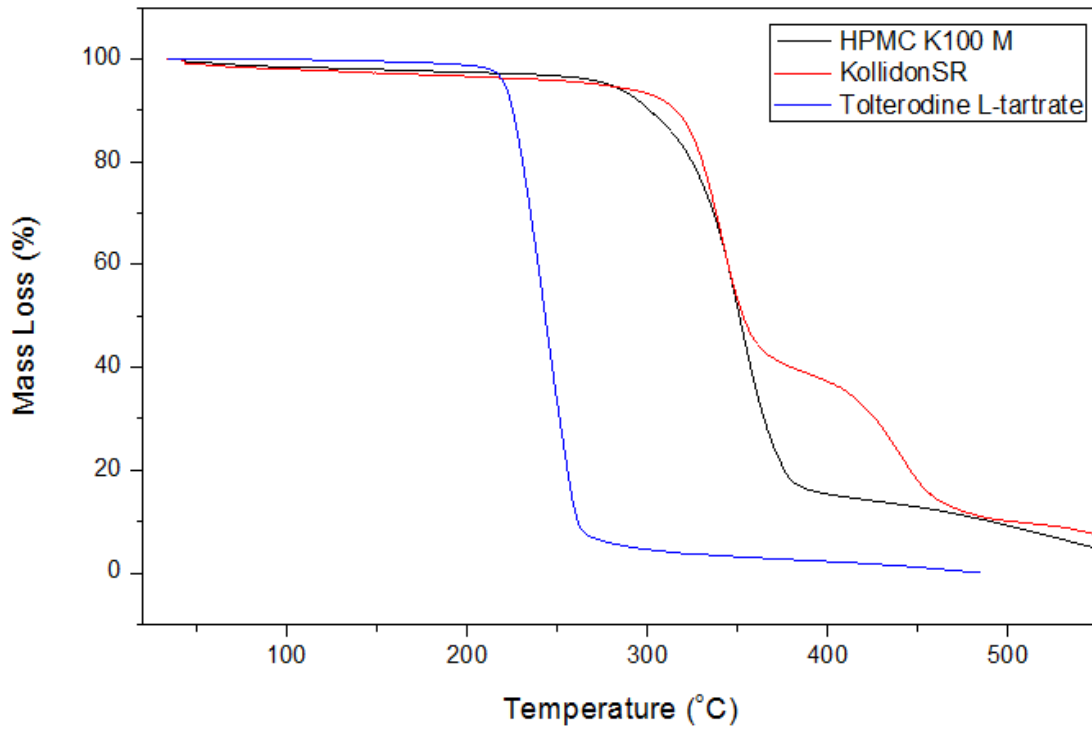
Σχήμα 9.1: Θερμοδιάγραμμα TGA για την καθαρή Αριπιπραζόλη, το PVP και το Poloxamer 188.



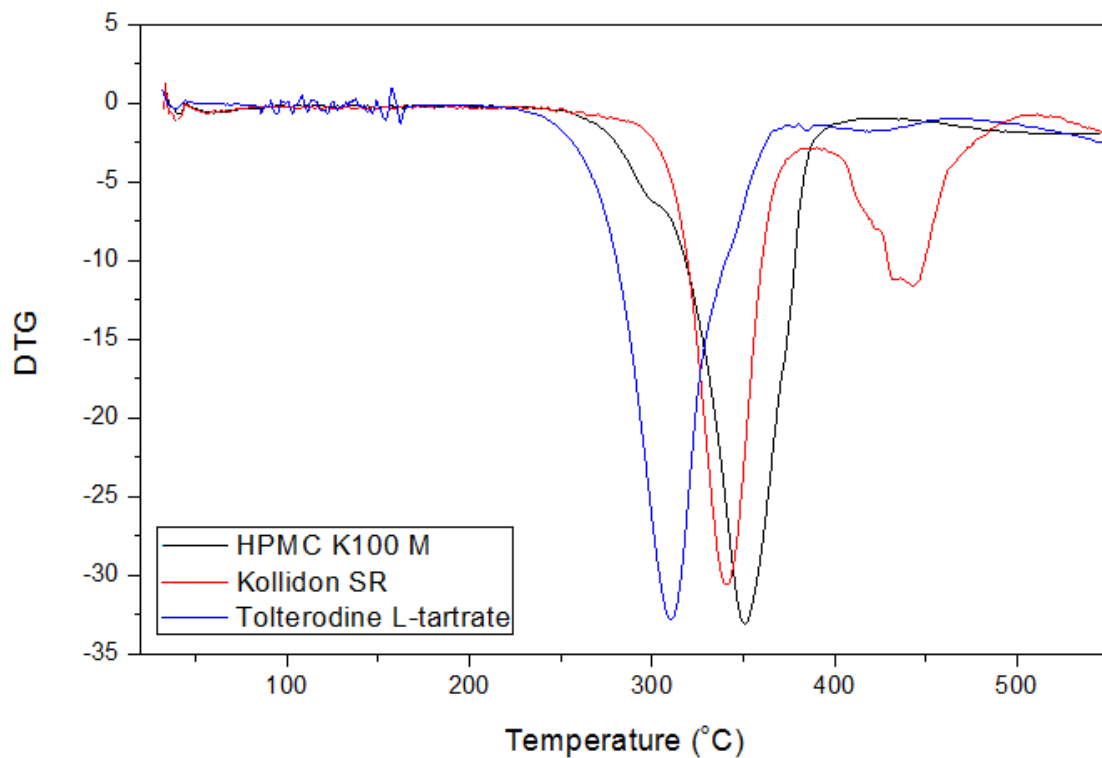
Σχήμα 9.2: Πρώτη παράγωγος θερμοδιαγράμματος TGA για την καθαρή Αριπιπραζόλη, το PVP και το Poloxamer 188.

Αρχικά, πρέπει να τονιστεί ότι η ARIP και το Poloxamer 188 στερούνται υγρασίας, ενώ αντίθετα το PVP, ως έντονα υδρόφιλο πολυμερές, παρουσιάζει υγρασία 12,5%. Η αποικοδόμηση και των τριών συστατικών πραγματοποιείται σε ένα μόνο στάδιο. Η θερμική αποικοδόμηση της ARIP πραγματοποιείται στους 310 °C (με θερμοκρασία έναρξης στους 220°C), του PVP στους 428 °C (ξεκινάει στους 325 °C) και του Poloxamer 188 στους 305 °C (ξεκινάει στους 195 °C). (**σχήμα 9.2**) Η απώλεια μάζας για της ARIP προσδιορίζεται στο 93%, γεγονός που υποδεικνύει την πλήρη αποικοδόμηση του μορίου της και συνεπώς την πλήρη καταστροφή του κρυστάλλου. Για το PVP η απώλεια μάζας ανέρχεται στο 91%, ενώ για το Poloxamer 188 στο 100% (**σχήμα 9.1**).

Στα **σχήματα 9.3** και **9.4** παρουσιάζονται το διάγραμμα θερμοσταθμικής ανάλυσης και η πρώτη παράγωγός του για την καθαρή Τολτεροδίνη L-tartrate (TOLT L-tart), το Kollidon SR και την HPMC K100 M.



Σχήμα 9.3: Διάγραμμα TGA για την καθαρή Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR και την HPMC K100 M.



Σχήμα 9.4: Πρώτη παράγωγος διαγράμματος TGA για την καθαρή Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR και την HPMC K100 M.

Από τα διαγράμματα διαπιστώνεται ότι η θερμική αποικοδόμηση της TOLT L-tart και της HPMC K100 M πραγματοποιείται σε ένα στάδιο, ενώ του Kollidon SR σε δύο διαδοχικά στάδια. Αυτό δικαιολογείται καθώς το Kollidon SR αποτελεί φυσικό μίγμα δύο επι μέρους πολυμερών, του πολυ βινυλικού εστέρα και του PVP (§ 5.7.3). Συνεπώς, στο θερμοδιάγραμμα αποτυπώνεται η αποικοδόμηση και των δύο πολυμερών. Από το **σχήμα 9.3** συμπεραίνεται ότι και τα τρία συστατικά εμφανίζουν μηδενική υγρασία. Η απώλεια μάζας για την TOLT L-tart είναι 100%, για το Kollidon SR είναι 96,5% και για την HPMC K100 M είναι 95,4% (**σχήμα 9.3**). Η θερμική αποικοδόμηση της TOLT L-tart ξεκινάει στους 220 °C και κορυφώνεται στους 310 °C, του Kollidon SR στους 275 °C και 340 °C όσον αφορά τον πολυ (βινυλικό εστέρα και στους 395 °C και 440 °C (όσον αφορά το PVP) και τέλος της HPMC K100 M στους 250 °C και 350 °C αντίστοιχα (**σχήμα 9.4**).

Συνοπτικά, οι πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν από τα TGA και DTG (πρώτη παράγωγος του TGA) διαγράμματα παρουσιάζονται στον **πίνακα 9.1**.

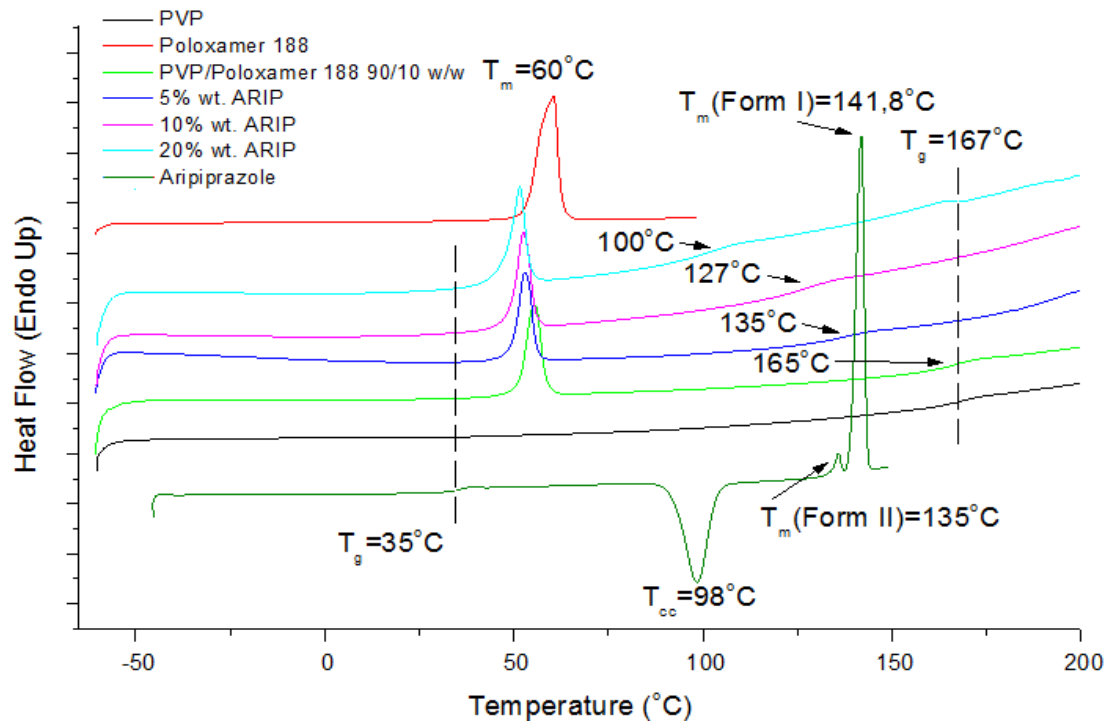
Πίνακας 9.1: Τα στάδια θερμικής αποικοδόμησης, η θερμοκρασία έναρξης αποικοδόμησης, η θερμοκρασία αποικοδόμησης και η % απώλεια μάζας για την ARIP, PVP, Poloxamer 188, TOLT L-tart, Kollidon SR και HPMC K100 M.

Συστατικό	Στάδια θερμικής αποικοδόμησης	Θερμοκρασία έναρξης αποικοδόμησης (°C)	Θερμοκρασία αποικοδόμησης (°C)	% απώλεια μάζας
ARIP	1	220	310	93
PVP	1	325	428	91
Poloxamer 188	1	195	305	100
TOLT L-tart	1	220	310	100
Kollidon SR	2	275 (polyvinyl acetate) 395 (PVP)	340 (polyvinyl acetate) 440 (PVP)	96,5
HPMC K100 M	1	250	350	95,4

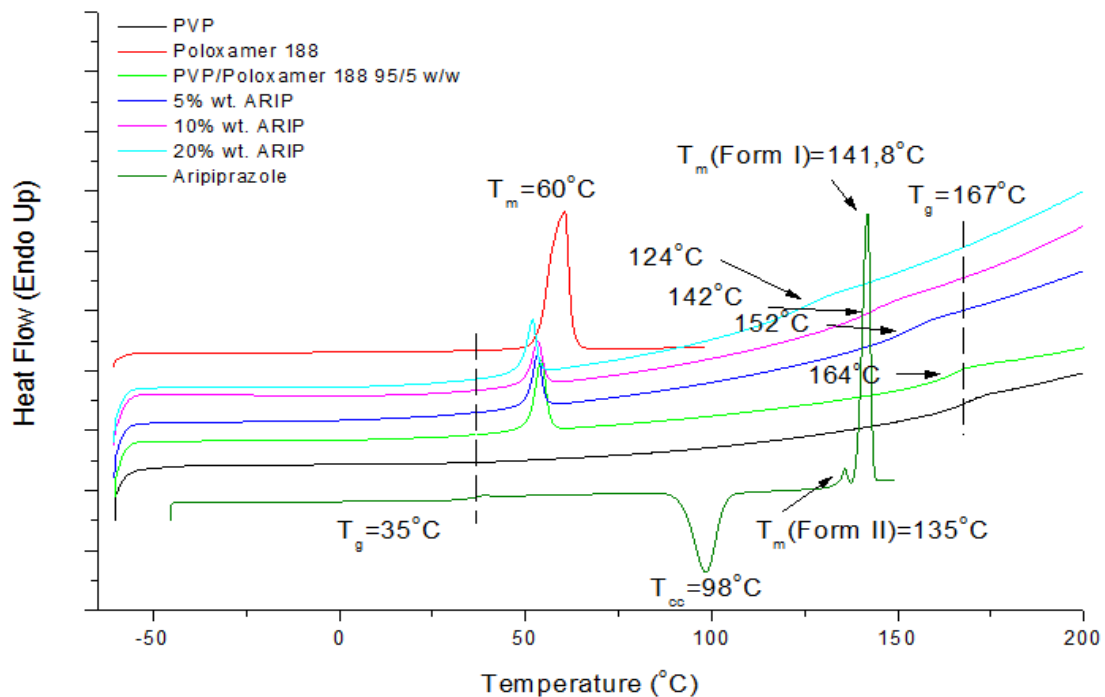
Αξίζει να τονιστεί ότι η αποικοδόμηση των χρησιμοποιούμενων πολυμερών και δραστικών ουσιών σε τόσο υψηλές θερμοκρασίες εξασφαλίζει τη σταθερότητα/ακεραιότητά τους κατά τη διάρκεια της εκβολής θερμού τήγματος, όπου η θερμοκρασία ανέρχεται στους 120°C.

9.2.2 ΘΕΡΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)

Οι στερεές διασπορές, οι φαρμακευτικές ουσίες και τα αντίστοιχα πολυμερή που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν με τη χρήση διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry, DSC). Στα **σχήματα 9.5, 9.6** δίνονται τα θερμοδιαγράμματα για την καθαρή Αριπιπραζόλη, το PVP, το Poloxamer 188 και τις στερεές διασπορές με περιεκτικότητα δραστικής ουσίας από 5 έως 20% wt για αναλογίες πολυμερούς/πλαστικοποιητή 90/10 w/w και 95/5 w/w αντίστοιχα.



Σχήμα 9.5: Θερμοδιάγραμμα DSC για την Αριπιπραζόλη, το PVP, το Poloxamer 188 και τις διασπορές με δραστική ουσία από 5, 10, 20% wt σε αναλογίες πολυμερούς/πλαστικοποιητή 90/10 w/w.



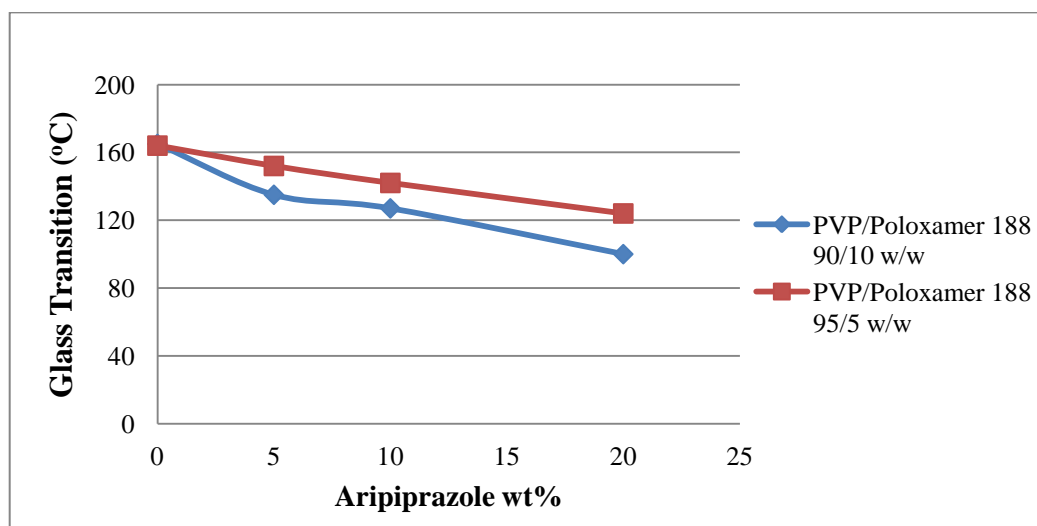
Σχήμα 9.6: Θερμοδιάγραμμα DSC για την Αριπιπραζόλη, το PVP, το Poloxamer 188 και τις διασπορές με δραστική ουσία 5, 10, 20% wt σε αναλογίες πολυμερούς/πλαστικοποιητή 95/5 w/w.

Η Αριπιπραζόλη εμφανίζει μία ενδόθερμη κορυφή τήξης στους 142°C, ένδειξη για την ύπαρξη κρυσταλλικού πολύμορφου I (Form I), ενώ συνυπάρχει και το πολύμορφο II (Form II) με σημείο τήξης στους 135°C. Ένα μέρος της ουσίας είναι άμορφο με T_g στους 35°C, ενώ εμφανίζεται και μια εξώθερμη κορυφή κρυστάλλωσης (T_{cc}) στους 98°C. Η Πολυβινυλοπυρρολιδόνη είναι άμορφη με $T_g=167^\circ\text{C}$, ενώ αντίθετα το Poloxamer 188 είναι κρυσταλλικό με $T_m=60^\circ\text{C}$.

Από τα αποτελέσματα των θερμοδιαγραμμάτων διαπιστώνεται ότι η T_g των διασπορών εξαρτάται όχι τόσο από την περιεκτικότητα σε πλαστικοποιητή (Poloxamer 188) αλλά από την περιεκτικότητα σε ARIP. Αυτό γίνεται φανερό εάν συγκρίνουμε την θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης στα καθαρά μίγματα PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w χωρίς την ύπαρξη δραστικής ουσίας. Όπως φαίνεται από τα παραπάνω διαγράμματα και στα δύο μίγματα η T_g είναι σταθερή στους 164-165 °C. Υπάρχει μόνο μία μικρή μείωση (2-3°C) σε σχέση με την T_g του καθαρού PVP υποδηλώνοντας μικρή μόνο αναμιξιμότητα των δύο υλικών. Πιθανόν γιατί το Poloxamer 188 κρυσταλλώνεται κατά την ψύξη των στερεών διαπορών μετά την έξοδο αυτών από την συσκευή εξώθησης και δεν μπορεί να παρθεί άμορφο. Αυτό είναι αναμενόμενο αφού το Poloxamer 188 περιέχει ελάχιστες ακραίες υδροξυλικές ομάδες οι οποίες δεν μπορούν να σχηματίσουν ισχυρές αλληλεπιδράσεις, δεσμούς υδρογόνου, με τις καρβονυλικές ομάδες του PVP. Η ύπαρξη του σημείου τήξης του Poloxamer 188 και στα δύο μίγματα μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για διφασικά συστήματα αποτελούμενα από κρυσταλλικές (Poloxamer 188) και άμορφες (PVP) περιοχές. Το γαλακτώδες χρώμα που έχουν οι στερεές διασπορές αποτελεί επίσης μία πρόσθετη επιβεβαίωση της ύπαρξης διφασικού συστήματος. Παράλληλα, εμφανής είναι η καταγραφή της T_m του Poloxamer 188 και στις δύο αναλογίες διασπορών όπου προστεθεί και η δραστική ουσία. Το Poloxamer 188 εξακολουθεί να παραμένει στην κρυσταλλική του κατάσταση και μετά την εκβολή θερμού τήγματος και στα συστήματα αυτά. Η συμπεριφορά αυτή μαρτυρά την απόχλη του εν λόγω πολυμερούς από οποιαδήποτε αλληλεπίδραση μπορεί να αναπτυχθεί με τη δραστική ουσία και την αποκλειστική του χρήση ως πλαστικοποιητικού στοιχείου. Η μικρή μετατόπιση που παρατηρείται στην κορυφή τήξης του σε χαμηλότερες θερμοκρασίες, σε σχέση με το καθαρό Poloxamer 188, είναι αναμενόμενη καθώς τόσο το PVP, όσο και η ARIP λειτουργούν ως «προσμίξεις» απέναντί του. Μάλιστα φαίνεται ότι όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα των διασπορών σε δραστική ουσία τόσο μεγαλύτερη είναι αυτή η μετατόπιση.

Ωστόσο, το πιο χαρακτηριστικό των στερεών διασπορών είναι ότι καταγράφεται μόνο μία T_g σε όλες τις στερεές διασπορές, η οποία κυμαίνεται μεταξύ εκείνης της πολυμερικής μήτρας (PVP/Poloxamer 188) και της καθαρής δραστικής ουσίας. Αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι η ARIP είναι αναμίξιμη με την πολυμερική μήτρα (είτε πρόκειται για αναλογίες PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w, είτε για PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w) οδηγώντας σε ομοιογενείς διασπορές. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται επίσης από τη μεταβολή της T_g , όπου, σε όλες τις διασπορές αυξανόμενης της περιεκτικότητας σε ARIP μειώνεται σταδιακά η T_g (Σχήμα 9.7). Στις διασπορές με PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w παρατηρείται πτώση μέχρι και 65°C, ενώ στις διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w πτώση 40°C. Αυτό είναι λογικό καθώς όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της ουσίας, τόσο εντονότερες αλληλεπιδράσεις αναπτύσσονται ανάμεσα στη δραστική ουσία και τη μήτρα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές θα γίνουν φανερές και με την FT-IR ανάλυση. Συνεπώς, μπορεί να γίνει μία αρχική εκτίμηση ότι παρασκευάστηκαν διφασικά συστήματα, αφού καταγράφεται τόσο το σημείο τήξης του Poloxamer 188 όσο και μία θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης, αλλά η ARIP πιθανόν να είναι πλήρως αναμίξιμη μόνο με την πολυμερική μήτρα του PVP.

Στην περίπτωση αυτή όμως η T_g των στερεών διασπορών θα έπρεπε να μεταβάλλεται με παρόμοιο τρόπο και στα 2 μίγματα PVP/Poloxamer 188 (90/10 και 95/5 w/w) και να μην παρατηρούνται διαφορές στις θερμοκρασίες υαλώδους μετάβασης. Κάτι τέτοιο όμως δεν ισχύει και στο μίγμα PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w η πτώση της θερμοκρασίας μετάβασης των στερεών διασπορών είναι μεγαλύτερη από το αντίστοιχο μίγμα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w. Συγκεκριμένα, αυξάνοντας την περιεκτικότητα της ARIP αυξάνεται η πτώση της T_g των στερεών διασπορών (Σχήμα 9.7).



Σχήμα 9.7: Η μεταβολή της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης για τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w συναρτήσει της περιεκτικότητας σε ARIP.

Η διαφοροποίηση αυτή μεταξύ των δύο μιγμάτων μπορεί να οφείλεται σε δύο πιθανούς λόγους. Ο πρώτος και ίσως ο επικρατέστερος είναι ότι πιθανόν να υπάρχει μία ασθενής αλληλεπίδραση μεταξύ της δραστικής ουσίας και της κρυσταλλικής φάσης του Poloxamer 188. Όπως φαίνεται και από το θερμοδιάγραμμα της ARIP, η ουσία έχει θερμοκρασία T_g στους 35°C, η οποία είναι κατά πολύ χαμηλότερη από τη θερμοκρασία τήξης του Poloxamer 188 (60°C). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κατά την διάρκεια τήξης και ανάμιξης των επιμέρους συστατικών ένα μέρος της ARIP να αλληλεπιδρά, εκτός από το PVP, με το τήγμα του Poloxamer 188 δρώντας ως πλαστικοποιητής. Έτσι κατά την ψύξη και κρυστάλλωση των στερεών διασπορών το Poloxamer 188 δεν κρυσταλλώνεται πλήρως αλλά ένα μέρος του μεταβαίνει στην άμορφη φάση του PVP/ARIP. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δρα ως πλαστικοποιητής μειώνοντας παραπέρα τη θερμοκρασία T_g των στερεών διασπορών. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι επειδή η θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης των στερεών διασπορών καταγράφεται σε θερμοκρασίες πολύ μεγαλύτερες από τη θερμοκρασία τήξης του Poloxamer 188, αυτό να είναι αναμίξιμο με το σύστημα PVP/ARIP ή να δρα ως πλαστικοποιητής. Και τα δύο θα έχουν ως αποτέλεσμα να μειώνεται η θερμοκρασία T_g περισσότερο στα μίγματα με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε Poloxamer 188.

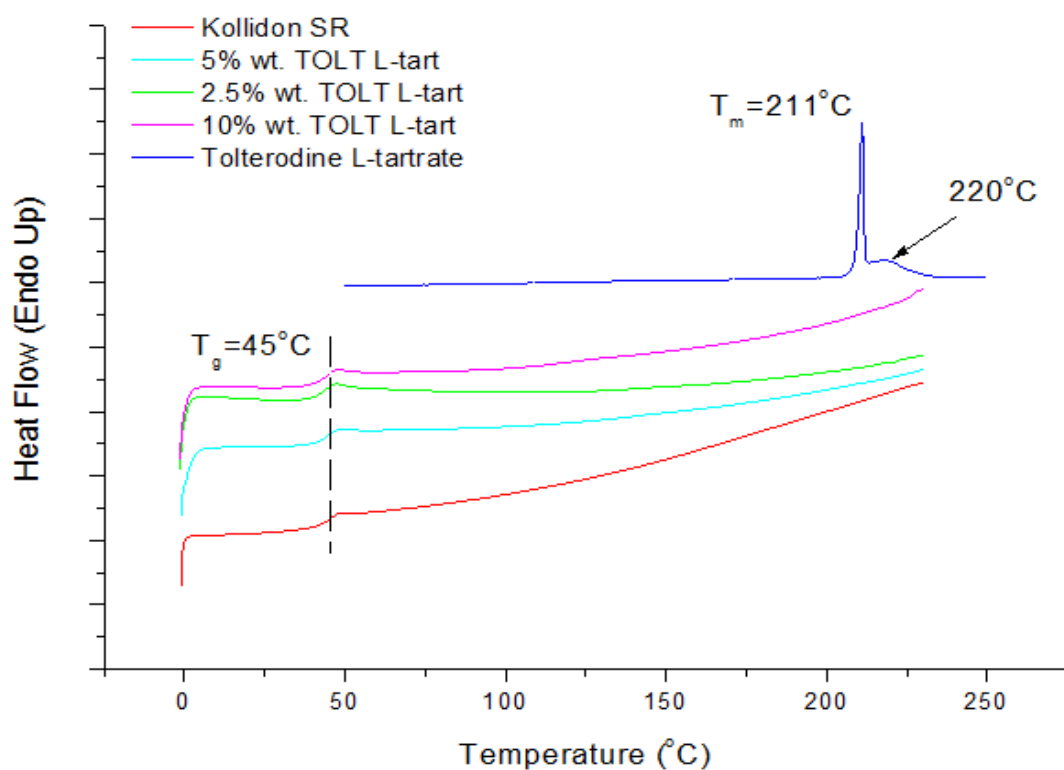
Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι σε καμία διασπορά δεν υπάρχουν ενδείξεις κρυστάλλωσης της δραστικής ουσίας καθώς δεν παρατηρούνται ενδόθερμες κορυφές (Form I, II) κοντά στο σημείο τήξης της. Έτσι θα μπορούσαμε να πούμε ότι η Αριπιπραζόλη έχει αμορφοποιηθεί πλήρως. Ωστόσο, έχει αναφερθεί και στην βιβλιογραφία ότι η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης δεν αποτελεί μία ασφαλή τεχνική

για να μελετηθεί η φυσική κατάσταση μίας στερεής διασποράς [162]. Η απουσία κορυφής τήξης μπορεί να οφείλεται σε έναν από τους παρακάτω λόγους:

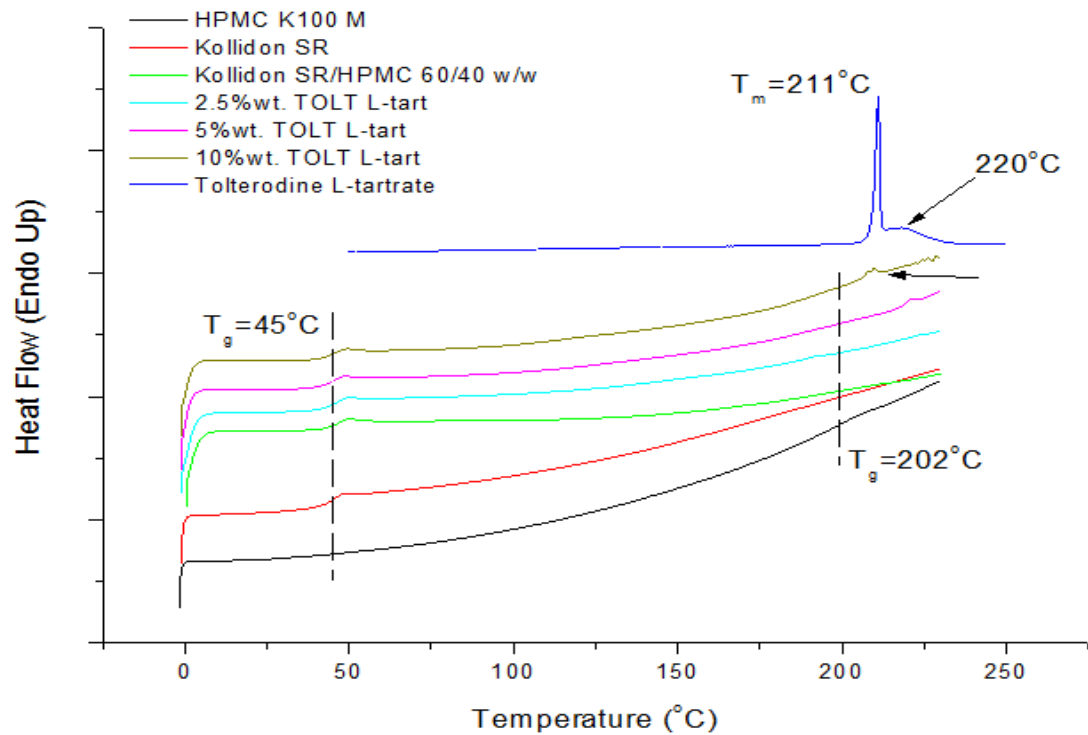
1. Το Poloxamer 188 τήκεται σε χαμηλότερη θερμοκρασία ($T_m=60^\circ\text{C}$) από την αντίστοιχη θερμοκρασία τήξης της ARIP. Συνεπώς, μεγάλη ποσότητα δραστικής ουσίας ενδέχεται να διαλύεται στην τετηγμένη μήτρα κατά τη διεξαγωγή της ανάλυσης, δίνοντας την εντύπωση αμορφοποίησής της στο σύστημα. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αυτή η παρατήρηση (αδυναμία ανάλυσης της κρυσταλλικότητας με DSC) δεν αποδεικνύει *ex officio* την ύπαρξη κρυσταλλικής ή άμορφης ARIP στις διασπορές. Για τον λόγο αυτό τα δείγματα θα πρέπει να μελετηθούν και με XRD.
2. Η ARIP ενδέχεται να έχει διασπαρθεί σε κλίμακα nm (διασπορές σε νανο κλίμακα), την οποία η αναλυτική ικανότητα της μεθόδου αδυνατεί να εντοπίσει. Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα θα δοθεί από την ανάλυση SEM.

Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η αναστολή της κρυστάλλωσης της ARIP στις διασπορές οφείλεται κυρίως στη δράση της πολυβινυλοπυρρολιδίνης. Παρόλαυτα, τονίζεται ότι η κρυσταλλική φύση του πλαστικοποιητή μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο επανακρυστάλλωσης της ARIP, λειτουργώντας ως πυρήνας κρυστάλλωσης.

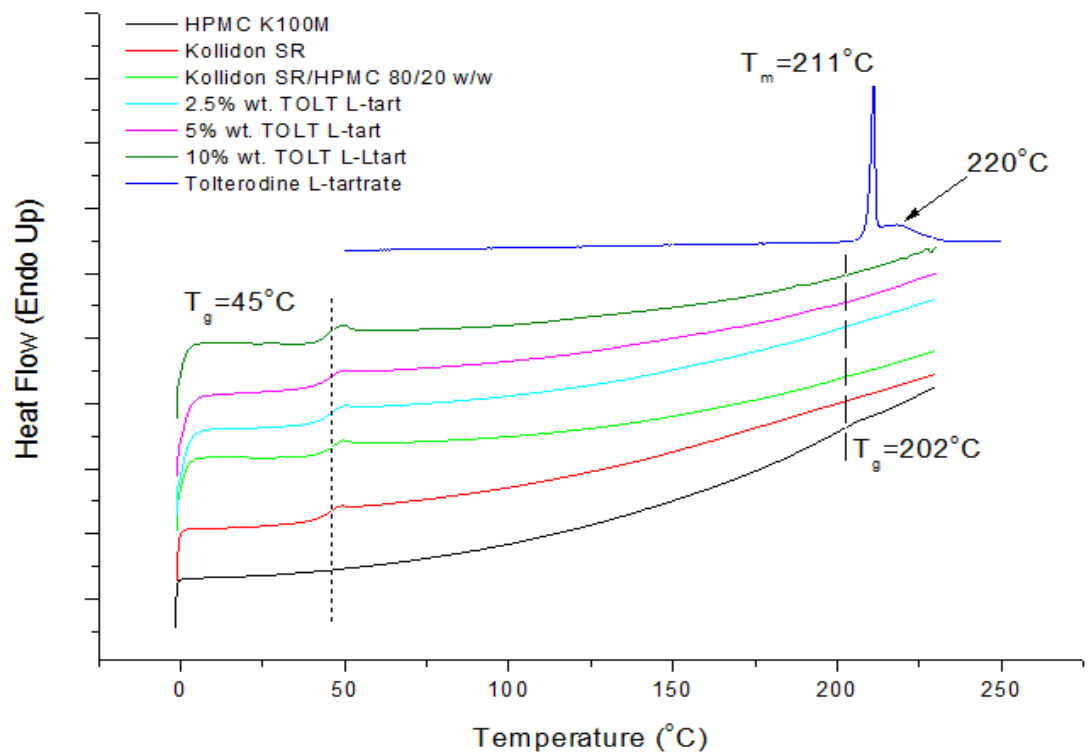
Στα **σχήματα 9.8, 9.9** και **9.10** παρουσιάζονται τα θερμοδιαγράμματα DSC της Τολτεροδίνης L-tartrate, των πολυμερών που χρησιμοποιήθηκαν και των στερεών διασπορών που παρασκευάστηκαν για ποσότητες δραστικής από 2,5 έως 10% wt.



Σχήμα 9.8: Θερμοδιάγραμμα DSC για την Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR και τις στερεές διασπορές που παρασκευάστηκαν.



Σχήμα 9.9: Θερμοδιάγραμμα DSC για την Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR, την HPMC K100M και τις στερεές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w με δραστική ουσία 2.5, 5, 10% wt.



Σχήμα 9.10: Θερμοδιάγραμμα DSC για την Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR, την HPMC K100M και τις στερεές διασπορές Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w με δραστική ουσία 2.5, 5, 10% wt.

Η TOLT L-tart εμφανίζει κρυσταλλικό πολύμορφο I (Form I) με σημείο τήξης στους 211°C. Η ευρεία ενδόθερμη κορυφή που εντοπίζεται στους 220 °C σηματοδοτεί την αποικοδόμηση της ουσίας, όπως έχει παρατηρηθεί στο TGA διάγραμμα (§9.2.1). Το Kollidon SR και η HPMC K100M είναι άμορφα και εμφανίζουν T_g στους 45°C και 202°C, αντίστοιχα.

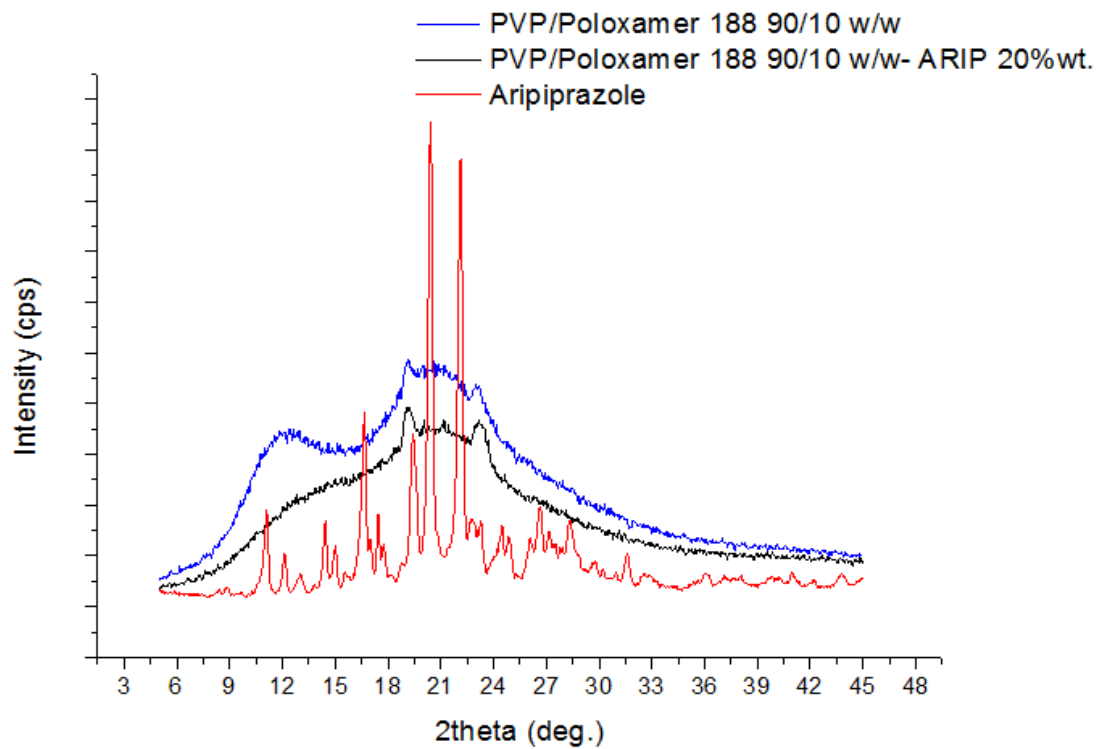
Από τα θερμοδιαγράμματα των διασπορών με Kollidon SR (σχήμα 9.8) διαπιστώνεται ότι η TOLT L-tart πιθανόν να είναι άμορφη καθώς σε “καμία” διασπορά δεν παρατηρείται κάποια ενδόθερμη κορυφή κοντά στο σημείο τήξης της. Ωστόσο, η έλλειψη κορυφής πιθανόν να οφείλεται στην μικρή περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας στις αντίστοιχες διασπορές ή και στο ότι η ουσία μπορεί να διαλύεται στο τήγμα της πολυμερικής μήτρας του Kollidon SR αφού αυτό έχει χαμηλή θερμοκρασία T_g (45°C). Το γεγονός ότι η θερμοκρασία αυτή παραμένει σταθερή σε όλες τις στερεές διασπορές μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι δύο ενώσεις δεν είναι αναμίξιμες μεταξύ τους. Διαφορετικά θα έπρεπε να υπάρχει μία μεταβολή αυτής.

Αντίστοιχα είναι και τα συμπεράσματα που παρατηρούνται στις διασπορές όπου χρησιμοποιήθηκε μίγμα Kollidon SR/HPMC με περιεκτικότητες 60/40 και 80/20 w/w (σχήματα 9.9 και 9.10). Όλες οι διασπορές εμφανίζουν μία και μόνο σταθερή θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης η οποία συμπίπτει με εκείνη του Kollidon SR. Σε καμία διασπορά δεν παρατηρείται μετάπτωση κοντά στην T_g της HPMC, γεγονός που μαρτυρά την ανάπτυξη χημικών δεσμών με την TOLT L-tart. Παρόλο που και το HPMC K100M είναι άμορφο και με T_g στους 202°C, αυτό δεν καταγράφεται στα μίγματα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στο εσφαλμένο συμπέρασμα ότι οι δύο ενώσεις (Kollidon SR και HPMC) είναι αναμίξιμες μεταξύ τους και σχηματίζουν μία μόνο φάση. Κάτι τέτοιο όμως δεν φαίνεται να ισχύει αφού η θερμοκρασία T_g του Kollidon SR παραμένει αμετάβλητη στους 45°C. Στην περίπτωση των αναμίξιμων μιγμάτων αυτή θα έπρεπε να αυξάνεται αυξανόμενης της περιεκτικότητας σε HPMC. Έτσι τα μίγματά μας θα πρέπει να θεωρηθούν ως μη αναμίξιμα και απλώς υπάρχει μία δυσκολία καταγραφής της θερμοκρασίας T_g του HPMC με το DSC.

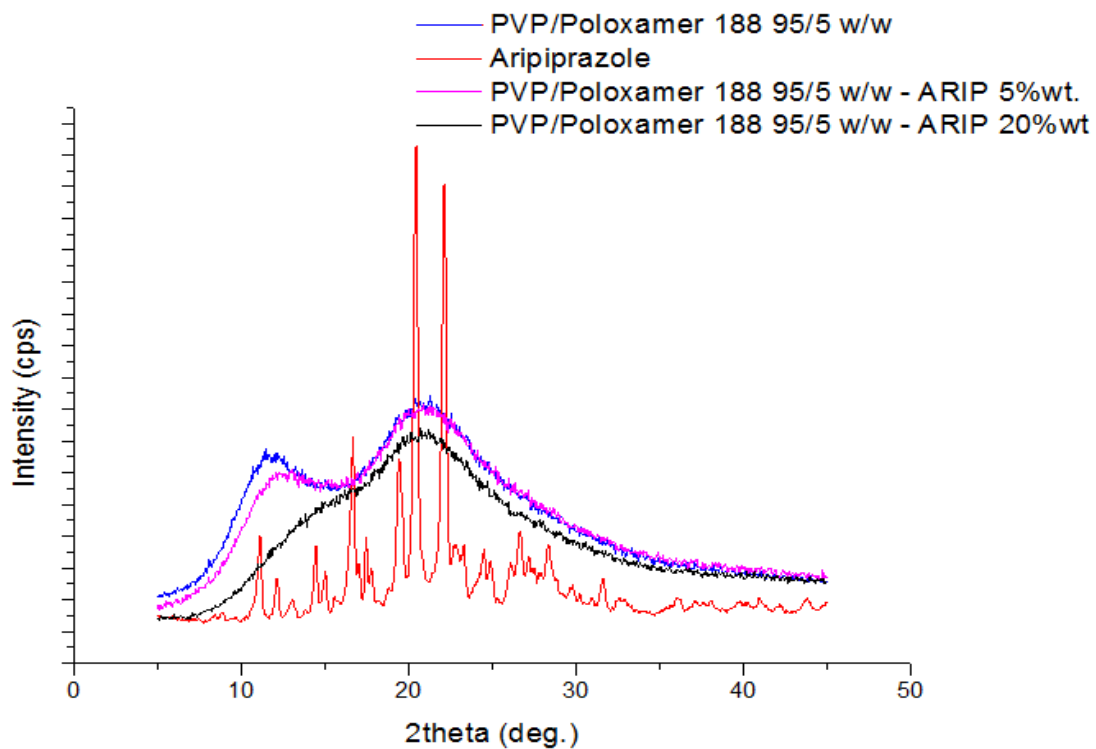
Η ύπαρξη μιας μόνο T_g στις διασπορές υποδηλώνει πιθανόν την αναμιξιμότητα της TOLT L-tart (είτε πρόκειται για Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w, είτε για 60/40 w/w) οδηγώντας σε ομοιογενείς διασπορές. Ως εκ τούτου, μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι η δραστική ουσία και σ’ αυτήν την περίπτωση διασπείρεται σε μοριακό επίπεδο. Ωστόσο, στη διασπορά με Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 10% TOLT L-tart παρατηρείται μία μικρή ενδόθερμη κορυφή ελαφρώς μετατοπισμένη από το σημείο τήξης της δραστικής ουσίας. Ενδείξεις για επανακρυστάλλωση της TOLT L-tart (Σχήμα 9.9). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό και με την ύπαρξη μίας αλλά σταθερής θερμοκρασίας T_g σε όλες τις στερεές διασπορές μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανόν να έχουμε διφασικά συστήματα αλλά αυτά δεν μπορούν να μελετηθούν και να αποκαλυφθούν με το DSC.

9.2.3 ΠΕΡΙΘΛΑΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ X ΚΟΝΕΩΣ (PXRD)

Προκειμένου να ελεγχθούν τα αποτελέσματα του DSC και για να αποσαφηνιστεί η δυνατότητα ύπαρξης δραστικής ουσίας σε κρυσταλλική ή άμορφη κατάσταση στις στερεές διασπορές, τα συστήματα μελετήθηκαν με περίθλαση ακτίνων-X κόνεως. Στα σχήματα 9.11, 9.12 παρουσιάζονται ενδεικτικά ακτινοδιαγράμματα της καθαρής ARIP και των στερεών διασπορών με PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και 95/5 w/w.



Σχήμα 9.11: Ακτινοδιάγραμμα PXRD για την Αριπιπραζόλη, την πολυμερική μήτρα PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και την στερεή διασπορά PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w με 20% wt. ARIP.



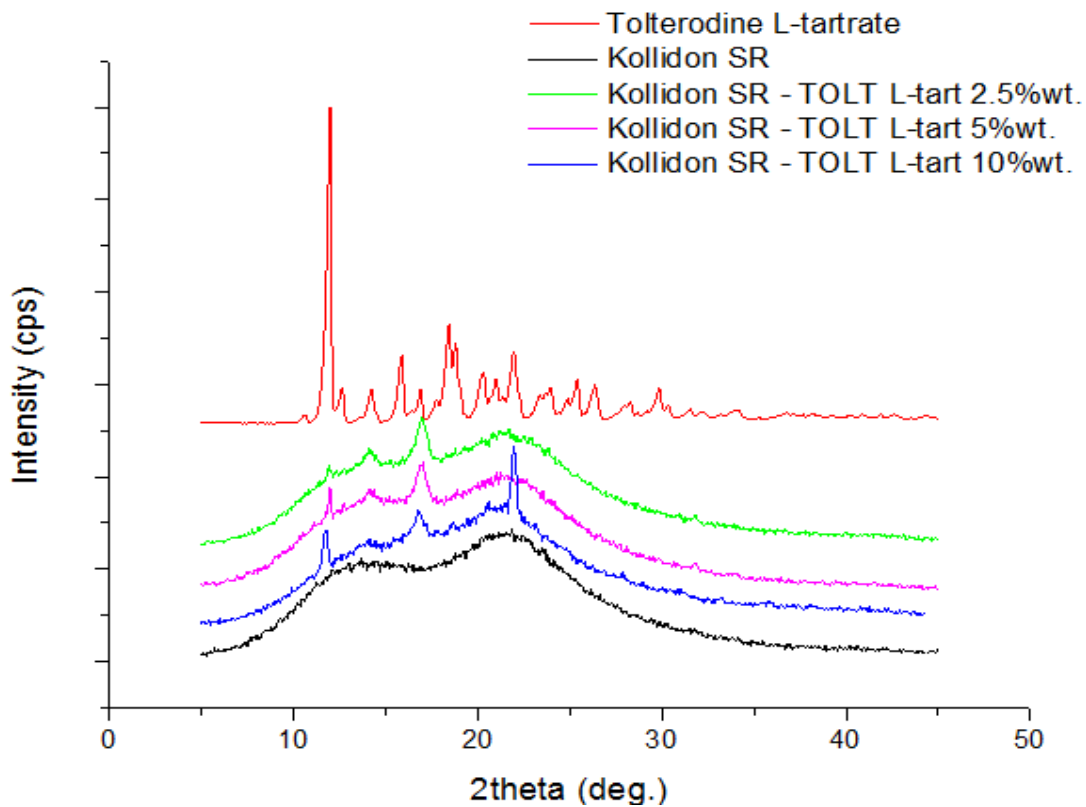
Σχήμα 9.12: Ακτινοδιάγραμμα PXRD για την Αριπιπραζόλη, την πολυμερική μήτρα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w και τις στερεές διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με 5, 20% wt. ARIP.

Από τα παραπάνω ακτινοδιαγράμματα φαίνεται χαρακτηριστικά ότι η καθαρή Αριπιπραζόλη είναι κρυσταλλική με κορυφές σε $2\theta = 11.1^\circ, 16.6^\circ, 19.4^\circ, 20.4^\circ, 22.1^\circ$. Στις στερεές διασπορές παρατηρούνται δύο ευρείες κορυφές χαρακτηριστικές ενός άμορφου υλικού (άμορφη άλως) οι οποίες αντιστοιχούν στην πολυ βινυλοπυρρολιδόνη η οποία είναι εντελώς άμορφη. Ωστόσο, στη διασπορά PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w παρατηρούνται και δύο οξείες κορυφές σε $2\theta = 19^\circ$ και 23° οι οποίες οφείλονται στην παρουσία του Poloxamer 188 (πρόκειται για κρυσταλλικό πολυμερές). Αντιθέτως, στη διασπορά PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w οι κορυφές αυτές απουσιάζουν. Από τα θερμοδιαγράμματα όμως DSC διαπιστώνεται ότι και στα δείγματα αυτά το Poloxamer 188 εμφανίζει κορυφή τήξης, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι κρυσταλλικό. Η απουσία όμως των αντίστοιχων κορυφών στα ακτινοδιαγράμματα XRD οφείλεται στους περιορισμούς των δυνατοτήτων της συγκεκριμένης μεθόδου. Έτσι επειδή η περιεκτικότητα του Poloxamer 188 είναι πολύ μικρότερη οι κορυφές αυτού δεν μπορούν να καταγραφούν.

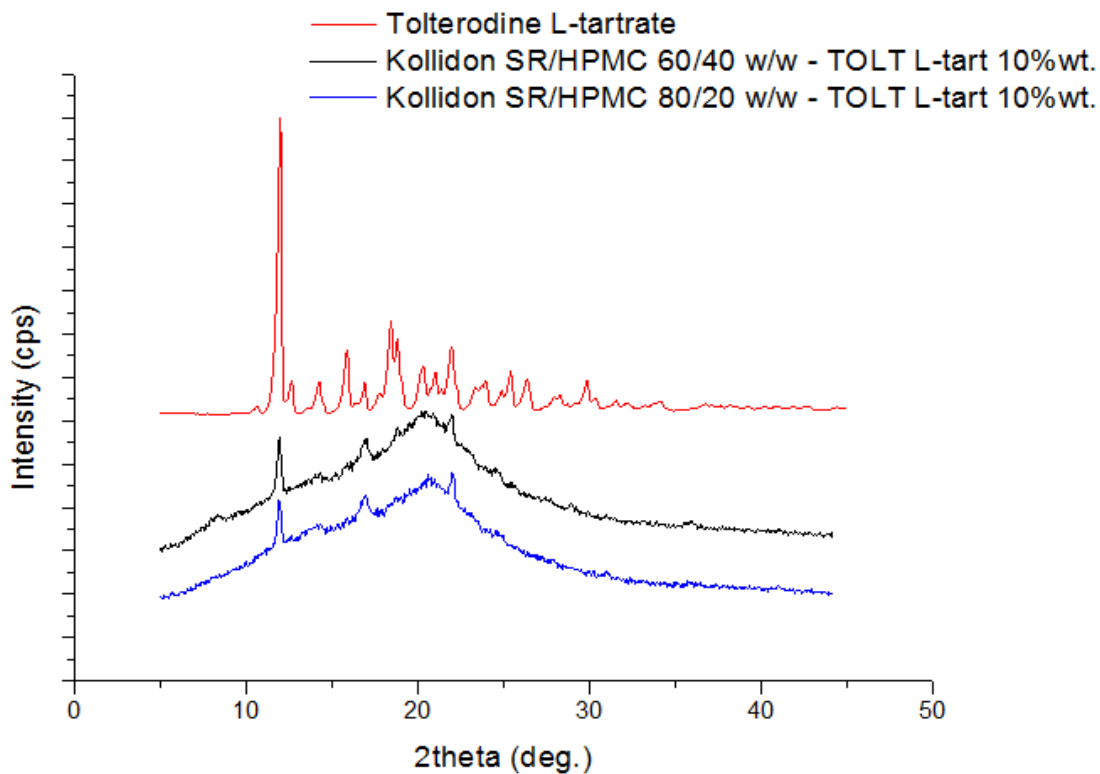
Από την ανάλυση των παραπάνω διαγραμμάτων αποδεικνύεται η παραμονή της ARIP στην άμορφη κατάσταση σε όλες τις στερεές διασπορές. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει ότι η κρυσταλλική δομή της ARIP καταστράφηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής των στερεών διασπορών και συμφωνεί απόλυτα με τα αποτελέσματα της θερμικής ανάλυσης. Σημειώνεται ακόμα ότι κρυσταλλικό υλικό με περιεκτικότητες περίπου 1-5% w/w θα μπορούσε με ακρίβεια να καταγραφεί μέσω του XRD [162].

Αυξάνοντας την περιεκτικότητα σε δραστική ουσία παρατηρείται μερική αλλοίωση των κορυφών της μήτρας. Πιο συγκεκριμένα, στις διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με 5% και 20% wt ARIP παρατηρείται έντονη διαφοροποίηση του διαγράμματος αυξανόμενης της περιεκτικότητας σε ARIP. Το γεγονός αυτό μαρτυρά τις ενδεχομένως έντονες αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται ανάμεσα στην ARIP και τη μήτρα όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές θα γίνουν φανερές με την FT-IR ανάλυση.

Στα **σχήματα 9.13, 9.14** παρουσιάζονται ενδεικτικά ακτινοδιαγράμματα της καθαρής TOLT L-tart και των στερεών διασπορών με Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w με 2.5, 5, 10% wt. σε δραστική ουσία.



Σχήμα 9.13: Ακτινοδιάγραμμα PXRD για την Τολτεροδίνη L-tartrate, το Kollidon SR και τις αντίστοιχες στερεές διασπορές με δραστική ουσία 2.5, 5, 10% wt.



Σχήμα 9.14: Ακτινοδιάγραμμα PXRD για την Τολτεροδίνη L-tartrate, και τις στερεές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w με 10% wt. σε δραστική ουσία.

Από τα παραπάνω ακτινοδιαγράμματα φαίνεται χαρακτηριστικά ότι η καθαρή Τολτεροδίνη L-tartrate είναι κρυσταλλική με κορυφές σε $2\theta = 11.9^\circ, 14.2^\circ, 15.9^\circ, 16.9^\circ, 18.8^\circ, 20.3^\circ, 22^\circ, 23.9^\circ, 25.4^\circ, 26.3^\circ, 29.8^\circ$. Είναι ξεκάθαρο ότι η δραστική ουσία παραμένει στην κρυσταλλική κατάσταση κατά το στάδιο της παρασκευής των στερεών διασπορών. Στις διασπορές του Kollidon SR (σχήμα 9.13) παρατηρούνται έντονες οξείες κορυφές ίδιες με εκείνες που εμφανίζει η καθαρή TOLT L-tart. Αναμφισβήτητα, αυτό αποτελεί ένδειξη κρυσταλλικής κατάστασης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί:

1. Στην πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε (HME). Υπάρχουν υποψίες ότι δεν ενδείκνυται πάντα ως προτεινόμενη μέθοδος προκειμένου να αμορφοποιηθεί η δραστική ουσία (λόγω χαμηλής θερμοκρασίας λειτουργίας κ.α.).
2. Στη χρησιμοποιηθείσα πολυμερική μήτρα. Αν και επανειλημμένα το PVP έχει αποδειχτεί ένας ικανός αναστολέας κρυστάλλωσης, το Kollidon SR περιέχει τον πολυ(βινυλικό εστέρα) ο οποίος ενδέχεται να λειτουργεί ως υπόστρωμα κρυστάλλωσης της δραστικής ουσίας.

Από τα διαγράμματα παρατηρούνται επίσης όλο και εντονότερες κορυφές όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της TOLT L-tart στις στερεές διασπορές του Kollidon SR. Αυτό είναι λογικό καθώς αυξάνοντας την περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας περισσότερες χαρακτηριστικές ομάδες παραμένουν ελεύθερες και στερούνται αλληλεπιδράσεων (π.χ. δεσμούς υδρογόνου) με την πολυμερική μήτρα. Οι παρατηρήσεις αυτές έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της θερμικής ανάλυσης, όπου υπάρχουν ενδείξεις αμορφοποίησης της δραστικής ουσίας.

Όσον αφορά τις στερεές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w 10% wt. σε TOLT L-tart παρατηρείται παραμονή της TOLT L-tart στην κρυσταλλική κατάσταση (σχήμα 9.14). Η παρατήρηση αυτή έρχεται εν μέρει σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της θερμικής ανάλυσης καθώς μόνο στη διασπορά Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w με 10%wt.TOLT L-tart υπήρχαν ενδείξεις ανακρυστάλλωσης της ουσίας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι και στις δύο διασπορές παρατηρείται η ίδια ένταση κορυφών της TOLT L-tart. Συνεπώς, η περιεκτικότητα της HPMC K100 M στην πολυμερική μήτρα φαίνεται να μην επηρεάζει την κρυστάλλωση της δραστικής ουσίας.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι εάν θέλουμε να μελετήσουμε με ακρίβεια την φυσική κατάσταση των στερεών διασπορών θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά και οι δύο τεχνικές όπως DSC και XRD. Όπως φαίνεται οι τεχνικές αυτές παρουσιάζουν τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα. Τα περισσότερα από αυτά έχουν να κάνουν με την ευαισθησία και τους περιορισμούς των μεθόδων ιδιαίτερα στα όρια ανίχνευσης.

9.2.4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ FOURIER (FT-IR)

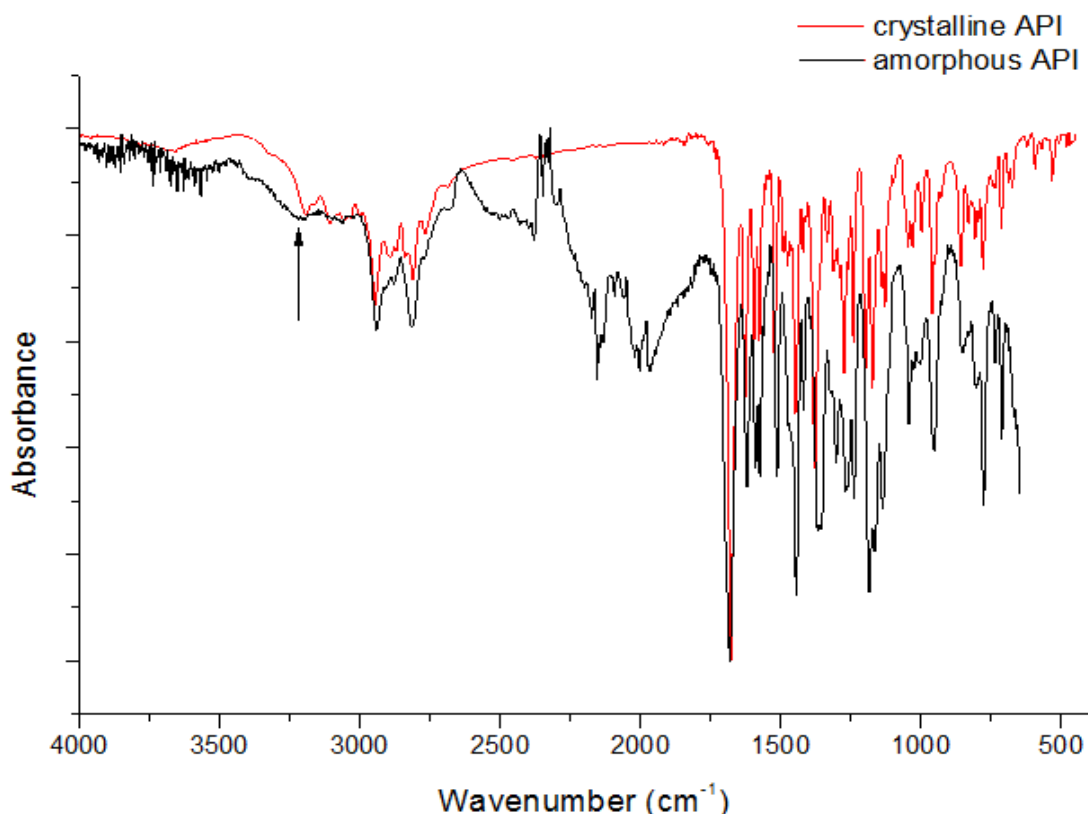
Η υπέρυθη φασματοσκοπία μετασχηματισμού Fourier (FT-IR) αποτελεί μία από τις καταλληλότερες τεχνικές για την μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ δραστικών ουσιών και πολυμερικών φορέων. Υπάρχουν διάφορα χαρακτηριστικά όπως η θέση, η μορφή και η ένταση των κορυφών που παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για το είδος και την έκταση των διαμοριακών δυνάμεων. Εξάλλου, όπως έχει ήδη αναφερθεί και στο θεωρητικό μέρος, το φάσμα μιας ουσίας στο IR αποτελεί ένα είδος “δακτυλικού αποτυπώματος”.

Για να διερευνηθούν οι τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δραστικών ουσιών (ARIP, TOLT L-tart) και των επιμέρους φορέων (PVP/Poloxamer 188, Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC) στα συστήματα στερεών διασπορών, πρέπει πρώτα να μελετηθούν τα φάσματα των καθαρών συστατικών και κυρίως των δραστικών ουσιών.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΑΣΜΑΤΩΝ FT-IR ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗΣ

Η φασματοσκοπία IR χρησιμοποιείται ευρέως για τη διερεύνηση της ύπαρξης δεσμών υδρογόνου εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας των κορυφών του φάσματος που αντιστοιχούν σε δονήσεις από ομάδες ικανές να λειτουργήσουν ως δότες (X-H) ή δέκτες ηλεκτρονίων (Y) σε μεταβολές της έκτασης της σύνδεσης. Οι μη δεσμευμένοι πιθανοί δότες X-H δίνουν συνήθως κορυφές στο IR αρκετά ευκρινείς και οξείες (sharp), σε αντίθεση με τις περιπτώσεις σχηματισμού δεσμού υδρογόνου (X-H ... Y) όπου οι κορυφές μετατοπίζονται σε χαμηλότερα μήκη κύματος και γίνονται πιο ευρείες (wide). Αυτή η μετατόπιση των κορυφών αποδίδεται στην αύξηση του μήκους του δεσμού X-H κατά το σχηματισμό του δεσμού υδρογόνου. Κατά συνέπεια, ένας ισχυρός δεσμός υδρογόνου οδηγεί σε περαιτέρω επιμήκυνση του δεσμού X-H (ο δεσμός υδρογόνου X-H ... Y μικραίνει) μεταφέροντας την κορυφή του φάσματος σε χαμηλότερα μήκη κύματος [163].

Στα **Σχήμα 9.15**, δίνεται το φάσματα για την κρυσταλλική και άμορφη ARIP..



Σχήμα 9.15: Φάσμα FT-IR για την κρυσταλλική και άμορφη Αριπιπραζόλη.

Για το φάσμα της κρυσταλλικής ουσίας οι κορυφές που εμφανίζονται στα 3192cm^{-1} και 3107cm^{-1} προκύπτουν από τη δόνηση τάσης της αμινομάδας, $\nu(\text{N-H})$, ενώ η οξεία κορυφή στα 1674cm^{-1} στη δόνηση τάσης του καρβονυλίου, $\nu(\text{C=O})$. Μερικές

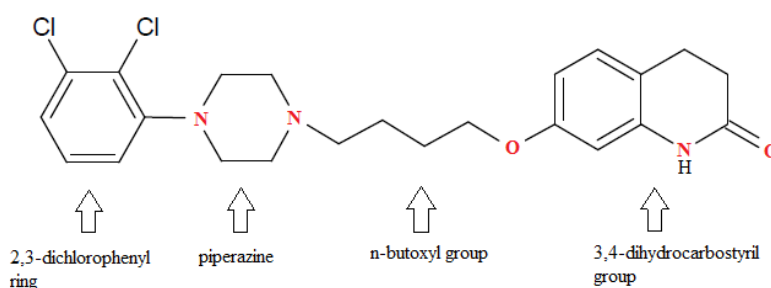
ακόμα χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος της Αριπιπραζόλης, φαίνονται στον **πίνακα 9.2** [108].

Πίνακας 9.2: Οι χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος FT-IR της Αριπιπραζόλης.

Κυματαριθμοί (cm ⁻¹)	Είδος δόνησης	Χαρακτηριστική ομάδα
2945, 2811, 1595	ν (C-H)	Βενζολικός δακτύλιος
1627	ν (C-H)	≥C-H
1576	γ (N-H)	>NH
1522	ν (C-N)	>C-N<
1475, 1447	γ (C-H) (ασύμμετρο)	-CH ₂ -
1377	δ (C-H)	-CH ₂ -
1274	γ (C-O) (συμμετρικό)	>C-O
1198-958	ν (C-H)	-CH ₂ -
857	γ (C-H)	Βενζολικός δακτύλιος
778	γ (C-H)	=C-H Βενζολικού δακτυλίου
712	γ (C-Cl)	≥C-Cl

Στο φάσμα της άμορφης ARIP οι κορυφές που αντιστοιχούν στις δονήσεις της αμινομάδας (>NH) έχουν αλλοιωθεί. Η πρώτη κορυφή (σημειώνεται με βέλος στο φάσμα) μετατοπίζεται προς τα αριστερά (μεγαλύτερο μήκος κύματος) κατά 14cm⁻¹ σε σχέση με την κρυσταλλική (3206cm⁻¹ για την άμορφη και 3192cm⁻¹ για την κρυσταλλική). Η δεύτερη κορυφή εκλείπει. Επιπλέον, εμφανίζεται μεταβολή και στην κορυφή που αντιστοιχεί στο καρβονύλιο καθώς στην άμορφη ARIP αποτυπώνεται οξεία κορυφή στα 1681cm⁻¹, ενώ στην κρυσταλλική στα 1674cm⁻¹. Για την ερμηνεία και την καλύτερη κατανόηση των φασμάτων της καθαρής δραστικής ουσίας και των στερεών διασπορών κρίνεται αναγκαία μια προσεκτική διερεύνηση της κρυσταλλική κατάστασης της ουσία.

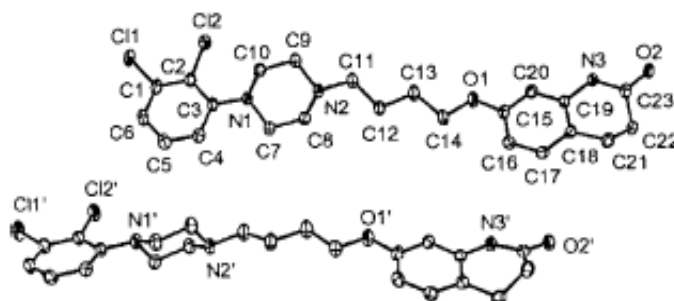
Το μόριο της Αριπιπραζόλης αποτελείται από τέσσερα τμήματα: έναν άκαμπτο 2,3 διχλωροφαινυλικό δακτύλιο, μία ομάδα πιπεραζινυλίου (piperazinyl) στην σταθερή αλυσίδα η οποία συνδέεται ισοδύναμα με τις γειτονικές ομάδες μέσω των δύο ατόμων αζώτου (N1, N2), μία n-butoxyl ομάδα και μία dihydrocarbostyryl ομάδα (**σχήμα 9.16**)



Σχήμα 9.16: Το μόριο της Αριπιπραζόλης και τα βασικά τμήματά του.

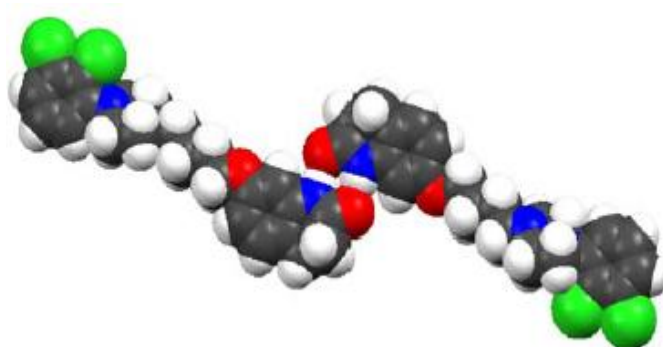
Η αμινομάδα -NH-CO- φέρει έναν ισχυρό δότη και έναν ισχυρό δέκτη πρωτονίου με αποτέλεσμα το μόριο να εμφανίζει ισχυρό ενδομοριακό δεσμό υδρογόνου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο σχηματισμό διμερών συγκροτημάτων όμοια με εκείνα των καρβοξυλικών οξέων [164]. Η αιθερική ομάδα (O1) έχει πολύ μικρή τάση για να συμμετάσχει σε δεσμούς υδρογόνου. Οι τριτοταγείς αμίνες, όπως τα άζωτα του πιπεραζινυλίου (N1, N2), αποτελούν ισχυρούς δέκτες πρωτονίου. Στην παρούσα φάση,

αυτό αφορά μόνο το N1 και όχι το N2 άτομο, καθώς το μη δεσμευμένο ζεύγος ηλεκτρονίων του δεύτερου είναι μερικώς μετατοπισμένο στον γειτονικό διγλωροφαινυλικό δακτύλιο. Στο **σχήμα 9.17** δίνεται η αρίθμηση των ατόμων του μορίου της Αριπιπραζόλης που χρησιμοποιήθηκε. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μόριο εμφανίζει κατοπτρικό είδωλο [165].

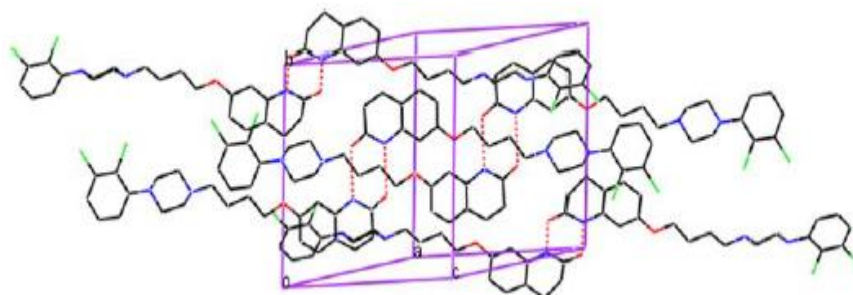


Σχήμα 9.17: Το μόριο της Αριπιπραζόλης και το κατοπτρικό του είδωλο. Προς διευκόλυνση έχουν παραλειφθεί τα άτομα υδρογόνου. Τα άτομα N, O και Cl αναπαριστώνται με μαύρες κουκίδες [165].

Η ισχυρή τάση που εμφανίζει η αμινομάδα να αναπτύξει δεσμό υδρογόνου ανάμεσα στα μόρια της Αριπιπραζόλης, οδηγεί όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στο σχηματισμό διμερών συγκροτημάτων. Πρόκειται για έναν κυκλικό δεσμό υδρογόνου τεσσάρων ατόμων, όπως φαίνεται στο **σχήμα 9.18** [165]. Ο δεσμός αυτός αποτελεί μία ισχυρή ενδομοριακή αλληλεπίδραση, χαρακτηριστική των αμιδίων [164]. Τα επιμήκη διμερή συγκροτήματα κατανέμονται το ένα παράλληλα στο άλλο στον κρύσταλλο. Η δομή αυτή σταθεροποιείται μέσω ισχυρών van der Waals αλληλεπιδράσεων (**σχήμα 9.19**). Σημειώνεται επίσης ότι η παρουσία επιπλέον δεκτών πρωτονίου στο μόριο και η απουσία συμπληρωματικών δοτών πρωτονίου, συμβάλλει στην εμφάνιση ψευδο-πολυμορφισμού της ουσίας [165].



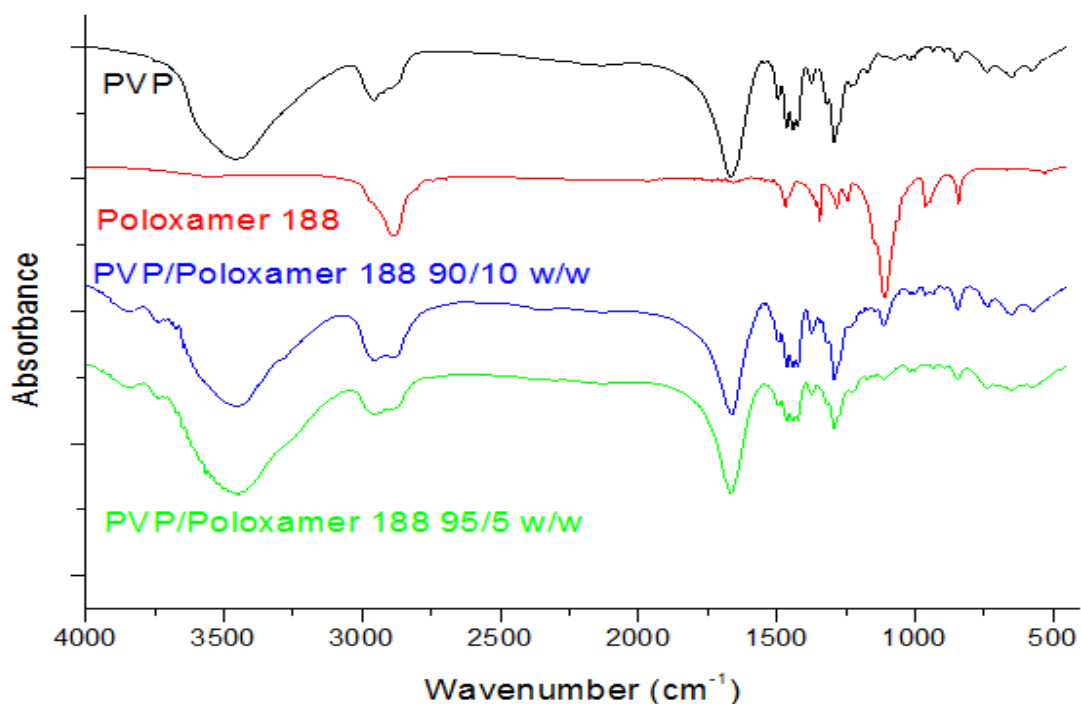
Σχήμα 9.18: Τρισδιάστατη απεικόνιση του δεσμού $N3-H \cdots O2=C$ των διμερών συγκροτημάτων της Αριπιπραζόλης. Χρωματική διάκριση: C-μαύρο, N-μπλε, O-κόκκινο, Cl-πράσινο και H-άσπρο [165].



Σχήμα 9.19: Η κρυσταλλική δομή της Αριπιπραζόλης μέσω των δι-αμιδο διμερών συγκροτημάτων. Οι δεσμοί υδρογόνου $N3-H \cdots O2=C$ υποδεικνύονται με κόκκινες διακεκομμένες γραμμές. Χρωματική διάκριση: C-μαύρο, N-μπλε, O-κόκκινο, Cl-πράσινο (τα άτομα υδρογόνου παραλείπονται λόγω απλούστευσης) [165].

Βάσει της παραπάνω ανάλυσης διαπιστώνεται ότι ο δεσμός υδρογόνου που σχηματίζεται στην κρυσταλλική ARIP εξασθενεί σημαντικά όταν μεταπηδά στην άμορφη κατάσταση (μετατόπιση των κορυφών που αντιστοιχούν στην αμινομάδα και το καρβονύλιο), ενώ διαφορές διαπιστώνονται επίσης και στην περιοχή του δακτυλικού αποτυπώματος της ουσίας ($1500-400\text{cm}^{-1}$). Οι κορυφές αυτές όμως δεν μπορούν να γίνουν αντιληπτές στις διασπορές καθώς επικρατεί το φάσμα της μήτρας επισκιάζοντας οποιαδήποτε κορυφή της ουσίας.

Στα **Σχήματα 9.20** και **9.21** δίνονται το PVP, Poloxamer 188 και τις καθαρές διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και 95/5 w/w.

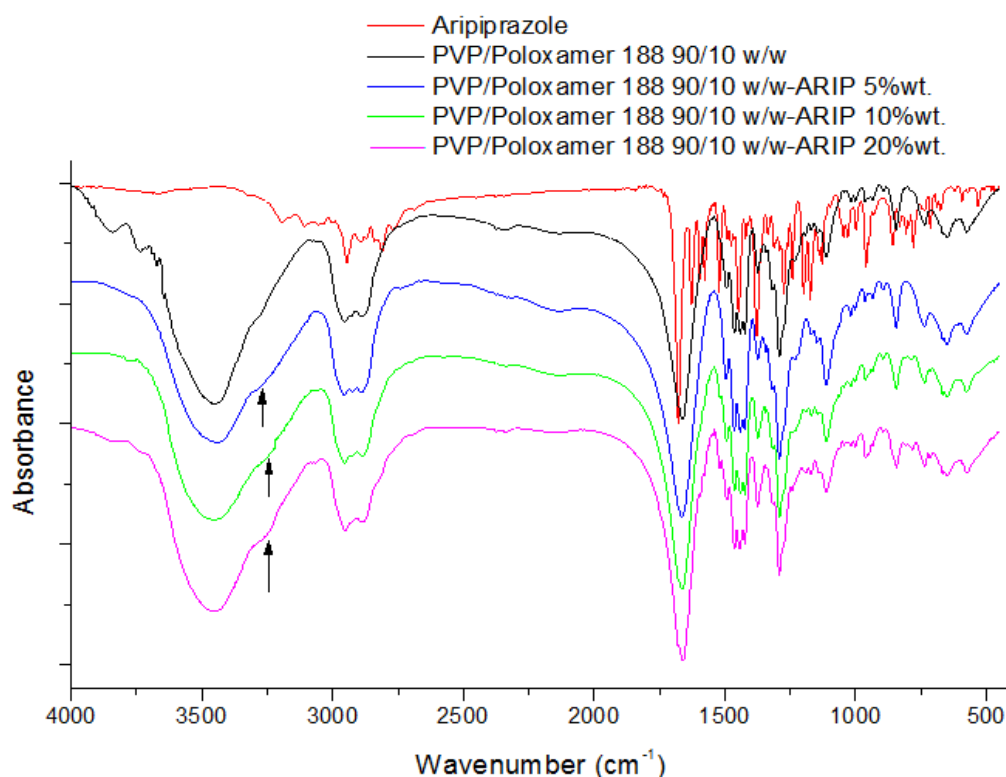


Σχήμα 9.20: Φάσματα FT-IR για το PVP, Poloxamer 188 και τις καθαρές διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και 95/5 w/w.

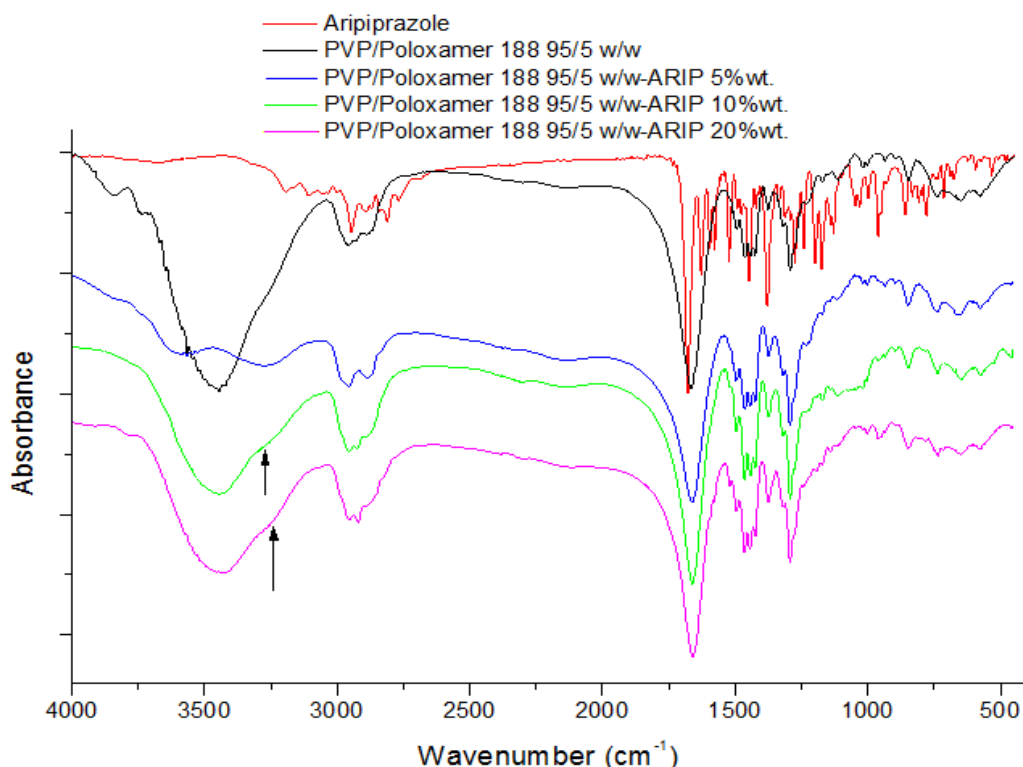
Οι κυριότερες χαρακτηριστικές κορυφές για το PVP καταγράφονται στα 1664 cm^{-1} και 1293 cm^{-1} που αποδίδονται σε δονήσεις τάσης της καρβονυλικής ομάδας, $>\text{C}=\text{O}$, και της ομάδας $>\text{N}-\text{C}$ αντίστοιχα [166]. Ομοίως, για το Poloxamer 188 οι κυριότερες χαρακτηριστικές κορυφές καταγράφονται στα 2887 cm^{-1} , 1343 cm^{-1} , 1110 cm^{-1} και αποδίδονται στη δόνηση τάσης της ομάδας C-H (αλειφατικής), O-H και της C-O αντίστοιχα [167][168].

Από τα φάσματα των καθαρών διασπορών παρατηρείται ότι αυξάνοντας την περιεκτικότητα του πλαστικοποιητή (Poloxamer 188), γίνονται εμφανέστερες οι κορυφές του στο φάσμα της στερεής διασποράς. Πιο συγκεκριμένα, έντονη διαφορά ανάμεσα στις δύο διασπορές παρατηρείται στα 1110 cm^{-1} , όπου παρατηρείται έντονη κορυφή μόνο στην περίπτωση του PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w.

Στα **Σχήματα 9.21, 9.22** δίνονται τα φάσματα για την ARIP και τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και 95/5 w/w με 5, 10, 20% wt δραστικής ουσίας.



Σχήμα 9.21: Φάσματα FT-IR για την Αριπιπραζόλη και τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w με 5, 10, 20% wt δραστικής ουσίας.



Σχήμα 9.22: Φάσματα FT-IR για την Αριπιπραζόλη και τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με 5, 10, 20% wt δραστικής ουσίας

Όπως διαπιστώθηκε προηγουμένως η ARIP περιέχει δύο πολικές ομάδες (C=O και N-H) οι οποίες είναι σε θέση να αλληλεπιδράσουν με άλλες δραστικές ομάδες και να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου. Επιπλέον, το PVP έχει μόνο το καρβονύλιο (εξαιρετικά πολική ομάδα), >C=O, το οποίο μπορεί να λειτουργήσει ως δέκτης δεσμού υδρογόνου. Συνεπώς, η μόνη δυνατότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ της δραστικής ουσίας και της πολυμερικής μήτρας είναι ο σχηματισμός δεσμού υδρογόνου μεταξύ του καρβονυλίου του PVP και της αμινομάδας της ARIP. Η αλληλεπίδραση αυτή ενισχύει τη συμβατότητα ή τη δυνατότητα ανάμιξης μεταξύ της ουσίας και της μήτρας δεδομένου ότι ο δεσμός υδρογόνου που σχηματίζεται προκαλεί αρνητική ενθαλπία και κατά συνέπεια, ευνοϊκή συμβολή στην ελεύθερη ενέργεια ανάμιξης κατά Gibbs.

Σημειώνεται ότι το καρβοξύλιο, -OH, στο τέλος της αλυσίδας του Poloxamer 188 δεν είναι σε θέση να λειτουργήσει ως πιθανός δότης πρωτονίου και να σχηματίσει δεσμό υδρογόνου με το καρβονύλιο της ARIP. Αυτό διακαιολογείται από την DSC ανάλυση, όπου το Poloxamer 188 λόγω παραμονής στην κρυσταλλική κατάσταση ακόμα και μετά την εκβολή, απέχει από οποιαδήποτε αλληλεπίδραση μπορεί να αναπτυχθεί στη διασπορά.

Όπως φαίνεται στο **σχήμα 9.21**, παρατηρείται μετατόπιση του « ώμου » που εμφανίζει η μήτρα στα 3290cm^{-1} σε μικρότερους κυματαριθμούς. Έτσι, στη διασπορά PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w με 5%wt ARIP μετατοπίζεται στα 3275cm^{-1} , στη διασπορά με 10%wt ARIP στα 3250cm^{-1} , ενώ στη διασπορά με 20%wt ARIP μετατοπίζεται στα 3252cm^{-1} (οι μετατοπίσεις σημειώνονται με βέλη στα φάσματα). Η μετατόπιση αυτή προς χαμηλότερους κυματαριθμούς υποδεικνύει την ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στα άτομα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τα διμερή συγκροτήματα που ευθύνονται για την κρυσταλλικότητα της ARIP δεν είναι σε θέση να αναπτυχθούν καθώς ο νέος δεσμός υδρογόνου που δημιουργείται λειτουργεί ανταγωνιστικά και υπερισχύει έναντι αυτού που δύναται να σχηματιστεί στο μόριο της ουσίας. Ως εκ

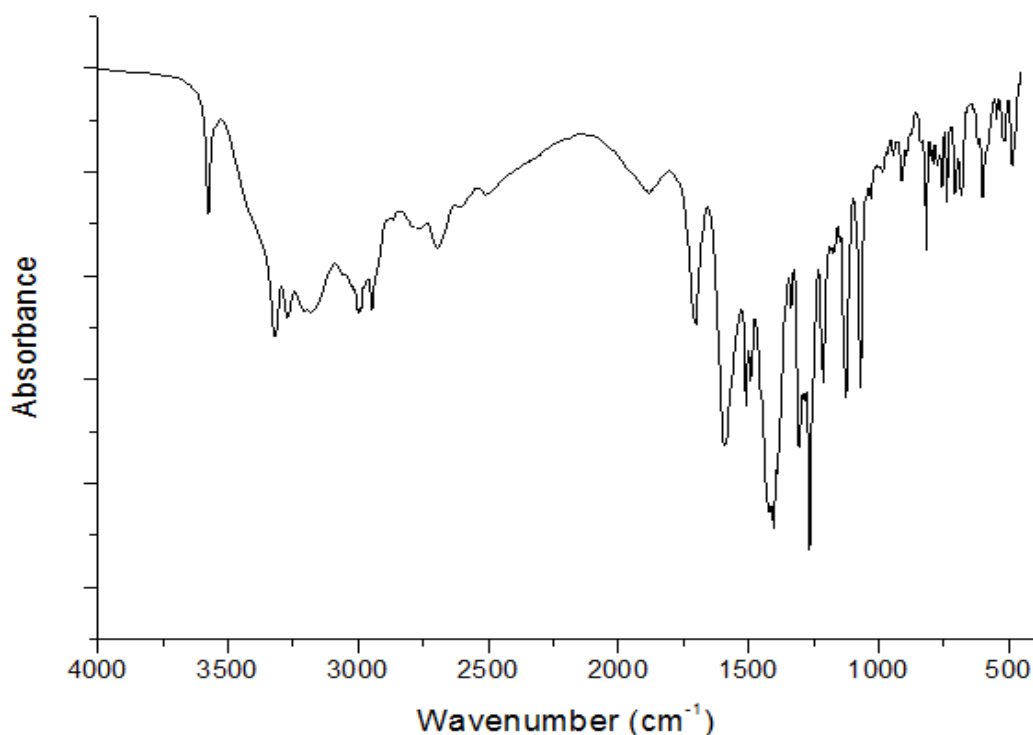
τούτου, το καρβονύλιο της ARIP παραμένει ελεύθερο, ενώ η αμινομάδα της δεσμεύεται σχηματίζοντας δεσμό υδρογόνου. Εξυπακούεται ότι ο νέος δεσμός υδρογόνου είναι εκείνος που ευθύνεται για την πιθανή διατήρηση της ARIP στην άμορφη κατάσταση. Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν απόλυτα, τόσο με τα διαγράμματα της θερμικής ανάλυσης, όσο και με εκείνα της περίθλασης ακτίνων X, αφού δικαιολογούν την άμορφη κατάσταση της ARIP σε όλες τις στερεές διασπορές.

Όπως φαίνεται στο **σχήμα 9.22**, παρατηρείται και εδώ μετατόπιση του «ώμου» που εμφανίζει η μήτρα στα 3290 cm^{-1} σε μικρότερους κυματαριθμούς. Έτσι, στη διασπορά PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με 10%wt ARIP μετατοπίζεται στα 3270 cm^{-1} ενώ στη διασπορά με 20%wt ARIP στα 3237 cm^{-1} . Στη διασπορά PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με 5%wt ARIP παρατηρείται ένα έντονο «σπάσιμο» της κορυφής της μήτρας σε δύο επι μέρους ευρείες κορυφές. Η αλλοίωση αυτή του φάσματος ενδεχομένως να οφείλεται σε πολύ έντονες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μήτρας και της ARIP (πολύ ισχυρός δεσμός υδρογόνου). Τέτοιες έντονες αλληλεπιδράσεις είναι αναμενόμενες σε διασπορές με τη μικρότερη περιεκτικότητα σε ARIP (δηλαδή με 5%wt.) καθώς η αμινομάδα του μορίου της ουσίας απευθύνεται σε περισσότερες υποψήφιες θέσεις σχηματισμού δεσμού υδρογόνου. Στην περίπτωση αυτή γίνεται λόγος για μη κορεσμένα συστήματα.

Σε όλες τις διασπορές, η κορυφή στα φάσματα που αντιστοιχεί στις δονήσεις των καρβονυλίων της ARIP εμφανίζεται σε σχετικά υψηλές τιμές μήκους κύματος (1677 cm^{-1}) πιθανόν εξαιτίας της ελεύθερης από δεσμούς υδρογόνου κατάστασής τους [163].

ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΑΣΜΑΤΩΝ FT-IR ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗΣ L-TARTRATE

Στο **Σχήμα 9.24** δίνεται το φάσμα για την TOLT L-tart.,



Σχήμα 9.24: Φάσμα FT-IR για την κρυσταλλική Τολτεροδίνη L-tartrate.

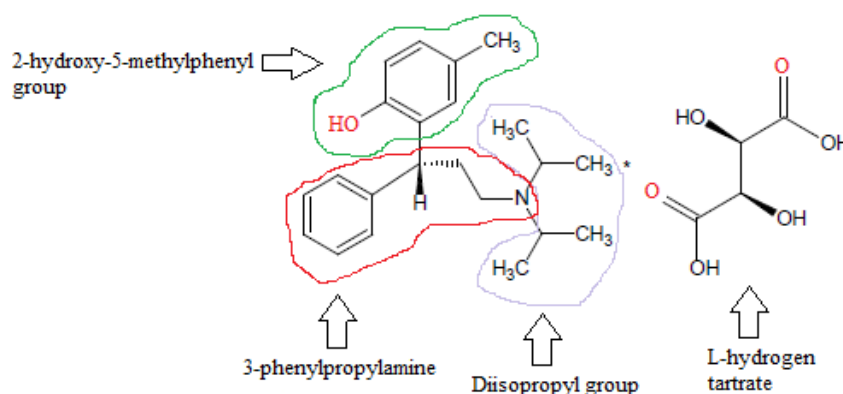
Η οξεία κορυφή που εμφανίζεται στα 3573 cm^{-1} προκύπτει από τη δόνηση τάσης της υδροξυλομάδας της φαινόλης, $\nu(\text{O-H})$, ενώ οι χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος της TOLT L-tart δίνονται στον **πίνακα 9.3** [117]. Στο σημείο αυτό σημειώνεται ότι δεν ήταν εφικτή η λήψη του φάσματος της άμορφης TOLT L-tart λόγω των σημαντικών προβλημάτων που προκύπτουν από θερμική αποικοδόμηση της ουσίας.

Πίνακας 9.3: Οι χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος FT-IR της Τολτεροδίνης L-tartrate.

Κυματαριθμοί (cm^{-1})	Είδος δόνησης	Χαρακτηριστική ομάδα
3400-2690	$\nu(\text{O-H})$	-OH, -COOH Ταρταρικού οξέος
1701	$\nu(\text{C=O})$	$>\text{C=O}$ Ταρταρικού οξέος
1266	$\nu(\text{C-O})$	$\geq\text{C-O}$ φαινόλης

Όπως και στην περίπτωση της ARIP, για την ερμηνεία και την καλύτερη κατανόηση των φασμάτων της καθαρής δραστικής ουσίας και των στερεών διασπορών κρίνεται αναγκαία μια προσεκτική διερεύνηση της κρυσταλλική κατάστασης της ουσίας.

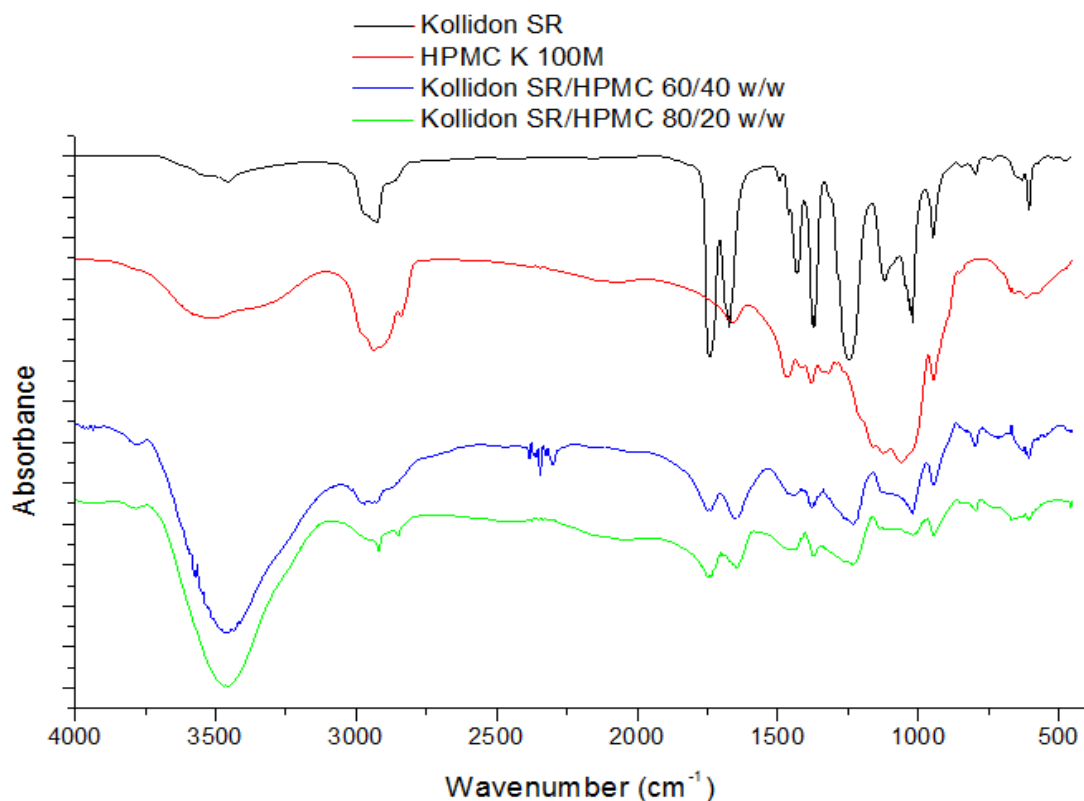
Το μόριο της Τολτεροδίνης L-tartrate αποτελείται από τέσσερα τμήματα: μία δυσοπροπυλική ομάδα, μία 2-υδροξυ-5-μεθυλφαινυλική ομάδα, μία 3-φαινυλπροπυλαμίνη και το τμήμα του L-υδροξυ-ταρταρικού οξέος (**σχήμα 9.23**).



Σχήμα 9.23: Το μόριο της Τολτεροδίνης L-tartrate και τα βασικά τμήματά του.

Από το μόριο της ουσίας διαπιστώνεται ότι τα καρβονύλια των καρβοξυλικών οξέων του ταρταρικού οξέος είναι σε θέση να λειτουργήσουν ως δέκτες πρωτονίων, ενώ το υδροξύλιο της φαινόλης ως δότης πρωτονίου. Κατά συνέπεια, προκειμένου να συνδεθούν δύο γειτονικά μόρια μεταξύ τους στον κρύσταλλο, το υδροξύλιο και ένα από τα δύο καρβονύλια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους σχηματίζοντας δεσμό υδρογόνου.

Στο **Σχήμα 9.25** δίνονται τα φάσματα για το Kollidon SR, HPMC K 100M και τις καθαρές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w.



Σχήμα 9.25: Φάσματα FT-IR για το Kollidon SR, HPMC K 100M και τις καθαρές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w.

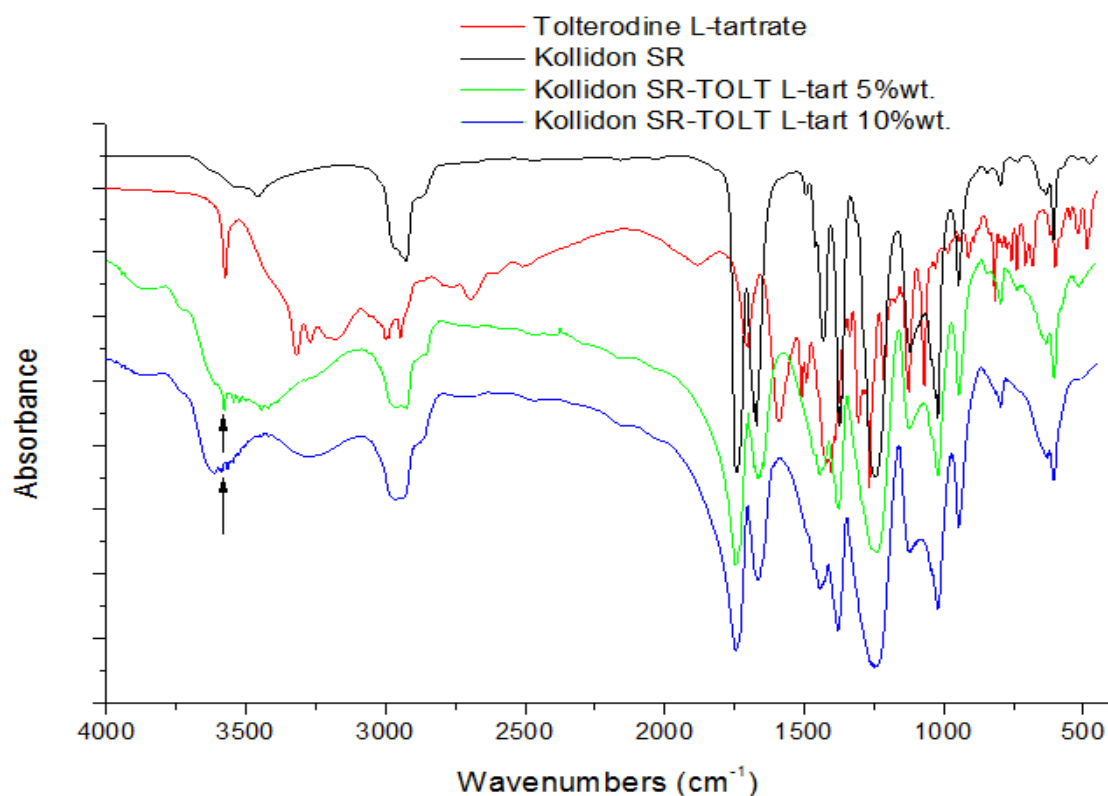
Οι κυριότερες χαρακτηριστικές κορυφές για το Kollidon SR και την HPMC K100 M παρουσιάζονται στον **πίνακα 9.4** [169][170].

Πίνακας 9.4: Οι κυριότερες χαρακτηριστικές κορυφές των φασμάτων FT-IR του Kollidon SR και της HPMC K100 M.

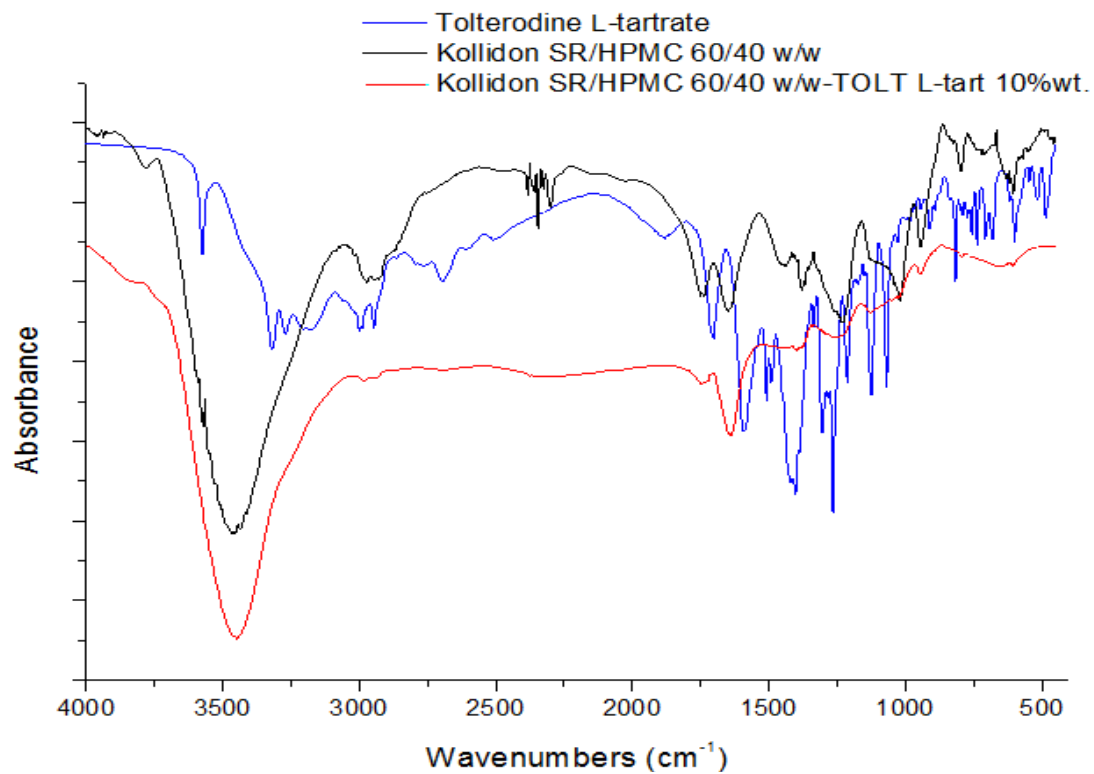
Κυματριθμοί (cm ⁻¹)	Είδος δόνησης	Χαρακτηριστική ομάδα
Kollidon SR		
3456	-	υγρασία
2969, 2925	ν(C-H)	>C-H-
1740	ν(C=O)	>C=OOCH<
1679, 1670	ν(C=O), ν(N-H) αλληλεπικαλυπτόμενες	>C=O, >N-H
1432	ν(C-H) συμμετρική	-CH ₃
1371	ν(C-H) ασύμμετρη	-CH ₃
1244	ν(C=O)	>C-CO-N<
1119, 1019	ν(C-C-C)	>CH-CO-CH ₃
HPMC K100 M		
3590-3450	ν(O-H)	Δευτεροταγείς αλκοόλες, >CH-OH
1060	ν(C-O)	-CH-O-CH-
1161, 1124	ν(C-O)	-OCH ₃

Από το **Σχήμα 9.25** διαπιστώνεται ότι στα φάσματα των καθαρών διασπορών είναι εμφανείς οι κορυφές και των δύο πολυμερών. Διαφέρουν μεταξύ τους μόνο ως προς την ένταση των κορυφών, η οποία βέβαια συνδέεται άμεσα από την περιεκτικότητα του κάθε πολυμερούς στην εκάστοτε μήτρα.

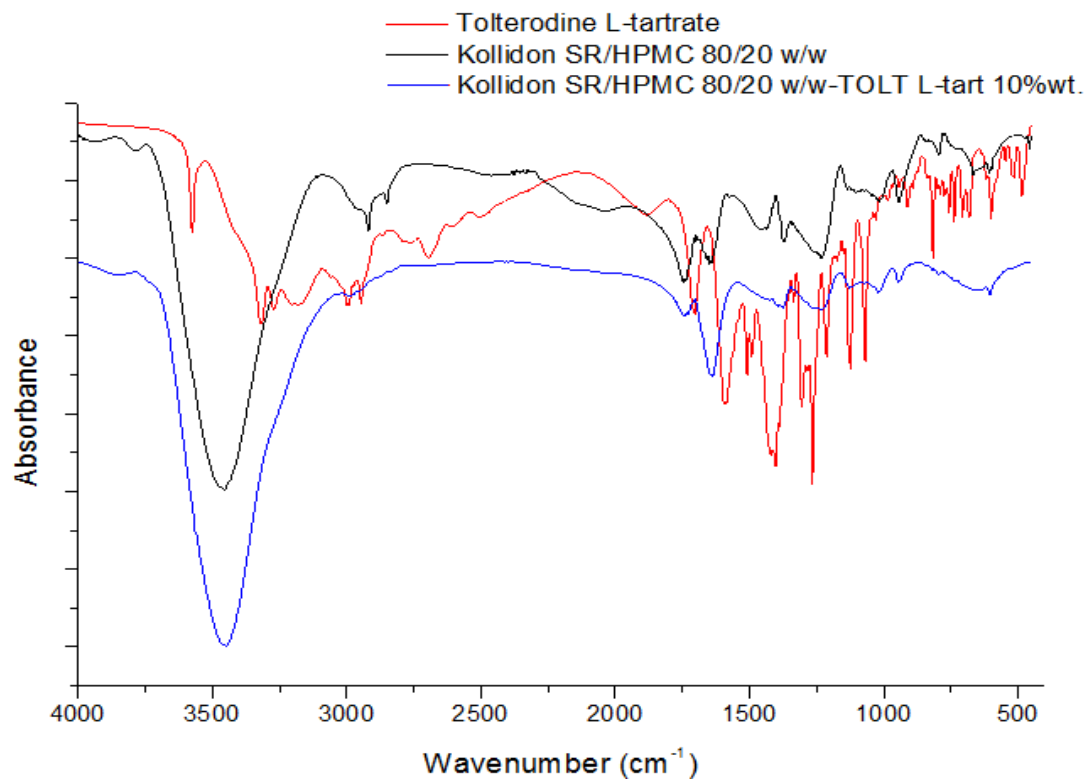
Στα **Σχήματα 9.26, 9.27, 9.28** δίνονται τα φάσματα για την TOLT L-tart και τις διασπορές Kollidon SR, Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w με 2.5, 5, 10%wt σε δραστική ουσία.



Σχήμα 9.26: Φάσματα FT-IR για την TOLT L-tart, Kollidon SR και τις διασπορές Kollidon SR με 5 και 10%wt. σε δραστική ουσία.



Σχήμα 9.27: Φάσματα FT-IR για την TOLT L-tart και τη διασπορά Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w με 10%wt. σε δραστική ουσία.



Σχήμα 9.28: Φάσματα FT-IR για την TOLT L-tart και τη διασπορά Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w με 10%wt. σε δραστική ουσία.

Όπως διαπιστώνεται από το μοριακό τύπο της ουσίας, η TOLT L-tart περιέχει την υδροξυλομάδα της φαινόλης η οποία είναι σε θέση να αλληλεπιδράσει με άλλες δραστικές ομάδες και να σχηματίσει δεσμούς υδρογόνου. Επιπλέον, το Kollidon SR έχει το καρβονύλιο (εξαιρετικά πολική ομάδα), >C=O, (είτε του πολυ(βινυλικού εστέρα), είτε του PVP) το οποίο μπορεί να λειτουργήσει ως δέκτης δεσμού υδρογόνου. Συνεπώς, η μόνη δυνατότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ της δραστικής ουσίας και της πολυμερικής μήτρας είναι ο σχηματισμός δεσμού υδρογόνου μεταξύ του καρβονυλίου του Kollidon SR και της υδροξυλομάδας της TOLT L-tart. Ο δεσμός αυτός μπορεί να λειτουργήσει ανταγωνιστικά ως προς τον δεσμό υδρογόνου στον οποίο οφείλεται η κρυσταλλικότητα της TOLT L-tart, με αποτέλεσμα την μετάπτωσή της στην άμορφη κατάσταση.

Όπως φαίνεται στο **σχήμα 9.26**, στη διασπορά Kollidon SR με 5%wt. TOLT L-tart παρατηρείται κορυφή στα 3573cm^{-1} , όπως και στην περίπτωση της καθαρής TOLT L-tart. Η έλλειψη μετατόπισης της κορυφής υποδεικνύει την απουσία δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στη δραστική ουσία και την πολυμερική μήτρα. Ο δεσμός υδρογόνου που σχηματίζεται κατά την ανάπτυξη του κρυστάλλου της παραμένει ακλόνητος. Συνεπώς, η TOLT L-tart παραμένει στην κρυσταλλική κατάσταση. Επιπλέον, στο φάσμα του Kollidon SR με 10%wt TOLT L-tart υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη κρυσταλλικής δραστικής ουσίας, καθώς ανιχνεύονται κορυφές μικρής έντασης στο εν λόγω μήκος κύματος (οι εν λόγω κορυφές σημειώνονται με βέλη στα φάσματα των διασπορών). Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν απόλυτα με τα διαγράμματα PXRD όπου είναι ξεκάθαρη η ύπαρξη κρυσταλλικής TOLT L-tart στις διασπορές του Kollidon SR.

Αξίζει να τονιστεί ότι όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της TOLT L-tart στη διασπορά, τόσο το φάσμα προσομοιάζει καλύτερα εκείνο της καθαρής δραστικής ουσίας. Το γεγονός αυτό ελκύει το ενδιαφέρον καθώς μικρές μόνο περιεκτικότητες της ουσίας (μόλις 10%wt.) αρκούν για να επηρεάσουν τη συμπεριφορά ολόκληρου του συστήματος.

Τα φάσματα των διασπορών Kollidon SR/HPMC 60/40 και 80/20 w/w 10%wt. TOLT L-tart (**Σχήματα 9.27** και **9.28**) δεν προσφέρουν σαφή εικόνα για τυχόν αλληλεπιδράσεις που μπορεί να λαμβάνουν χώρα μεταξύ της μήτρας και της ουσίας. Αυτό οφείλεται στην έντονη κορυφή της HPMC K100 M στα $3590\text{-}3450\text{cm}^{-1}$ η οποία καλύπτει κάποια ενδεχόμενη μετατόπιση της κορυφής της υδροξυλομάδας της TOLT L-tart. Ας σημειωθεί ξανά ότι η έντονη αυτή κορυφή της HPMC K100 M οφείλεται στη δόνηση τάσης των υδροξυλίων του μορίου της.

9.2.5 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SEM)

Οι φαρμακευτικές δραστικές ουσίες στις στερεές διασπορές μπορούν να εμφανίζονται σε τρεις καταστάσεις:

- A) μοριακά διασκορπισμένες - πλήρης αμορφοποίηση,
- B) σε νανο-διασπορά με μεγέθη σωματιδίων μικρότερα από $1\ \mu\text{m}$,
- Γ) σε μικρο-διασπορά με μεγέθη σωματιδίων μεγαλύτερα από $1\ \mu\text{m}$

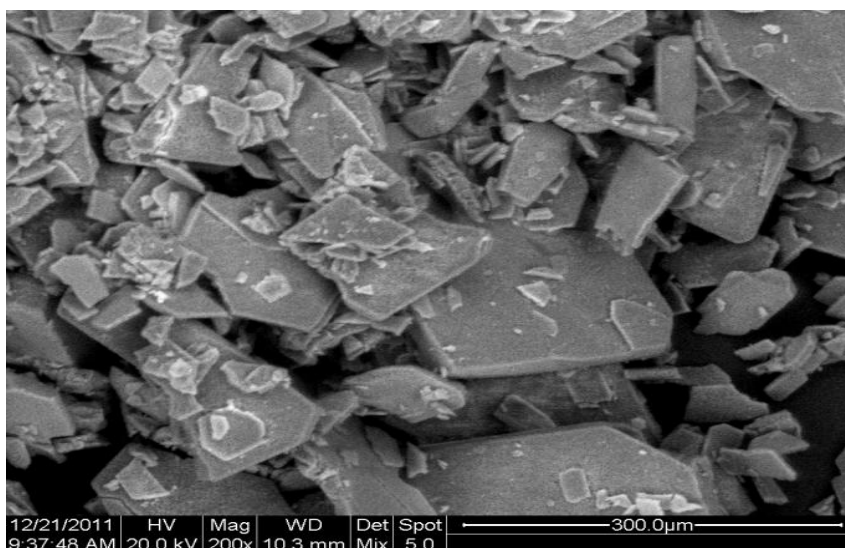
Στην περίπτωση των άμορφων διασπορών οι περισσότεροι από τους ερευνητές υποστηρίζουν ότι η δραστική ουσία είναι σε μοριακή διασπορά που αποτρέπει το σχηματισμό της κρυσταλλικής δομής. Εντούτοις, οι δύο πρώτες καταστάσεις (μοριακής διασποράς και νανο-διασποράς) είναι δύσκολο να χαρακτηριστούν ή να διαφοροποιηθούν με τη χρήση των ευρέως χρησιμοποιημένων συμβατικών τεχνικών

ανάλυσης. Κατά συνέπεια, προκειμένου να καθοριστεί η μορφολογία των στερεών διασπορών Αριπιπραζόλης και Τολτεροδίνης L-tartrate έγινε ανάλυση των διασπορών με την τεχνική της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας σάρωσης (SEM).

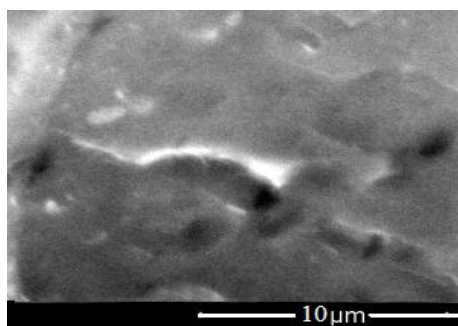
Η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης είναι μια τεχνική που μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη μορφή των κρυστάλλων και το μέγεθος των σωματιδίων των καθαρών ενώσεων, καθώς επίσης και τη μορφολογία τους στις στερεές διασπορές. Επιπλέον, μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια την τοπογραφία της επιφάνειας χωρίς όμως την αποκάλυψη της τρισδιάστατης δομής αφού δεν υπάρχει η δυνατότητα διείσδυσης στο εσωτερικό του δείγματος.

Στην περίπτωση των στερεών διασπορών, τόσο η Αριπιπραζόλη, όσο και η Τολτεροδίνη L-tartrate είναι τα συστατικά με την μικρότερη αναλογία και για το λόγο αυτό αναμένεται να βρίσκονται σε χωριστά σωματίδια καλά διασκορπισμένα στην εκάστοτε πολυμερική μήτρα. Η Αριπιπραζόλη είναι σε άμορφη κατάσταση, πλήρως αναμίξιμη με την πολυμερική μήτρα όπως αποδείχθηκε από τα θερμοδιαγράμματα του DSC. Αντίθετα, η Τολτεροδίνη L-tartrate παραμένει στην κρυσταλλική κατάσταση εμφανίζοντας όμως κρυστάλλους πολύ μικρότερου μεγέθους από τους αρχικούς.

Στο **σχήμα 9.29** παρουσιάζονται οι μικροφωτογραφίες SEM της ARIP και της καθαρής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.



(α)

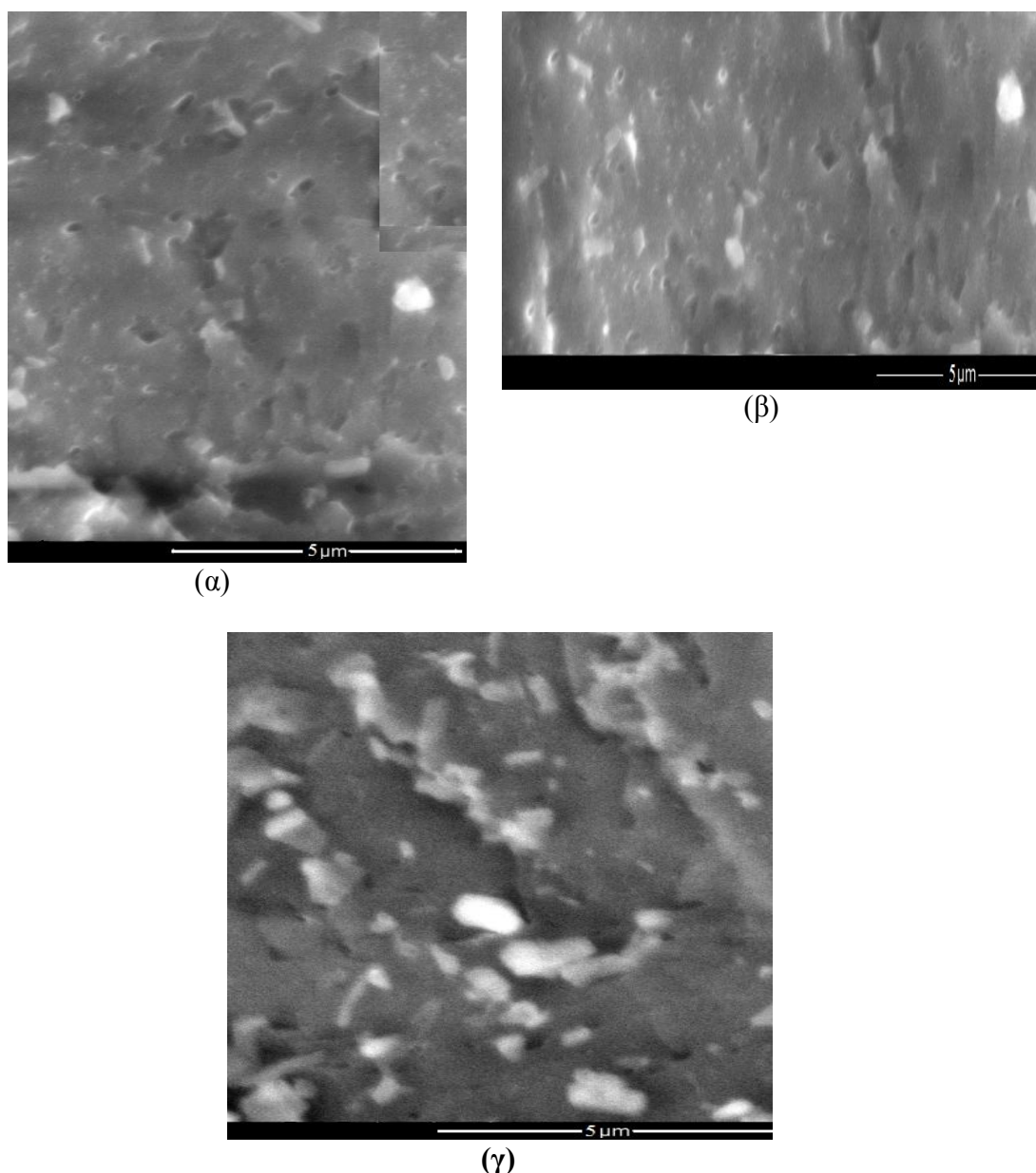


(β)

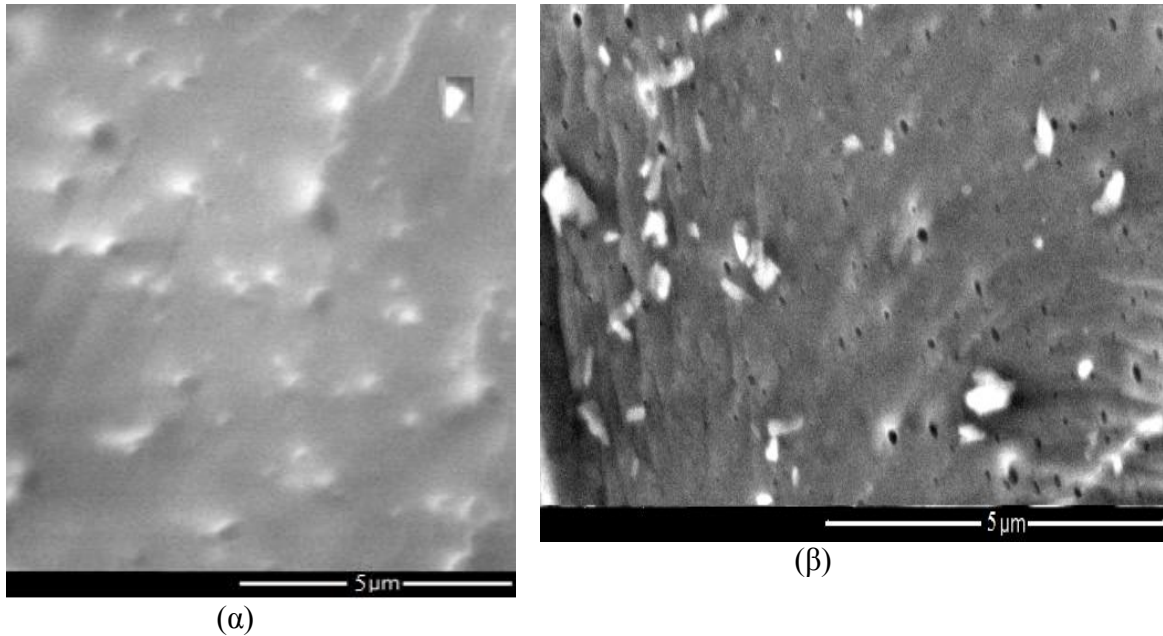
Σχήμα 9.29: Μικροφωτογραφίες SEM α) καθαρής Αριπιπραζόλης και β) καθαρής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

Οι μικροφωτογραφίες SEM της καθαρής Αριπιπραζόλης αποκάλυψαν ότι αυτή αποτελείται από σωματίδια μεγέθους 50000-70000nm (σχήμα 9.29α). Όπως είναι φανερό (σχήμα 9.29β), η πολυμερική μήτρα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w εμφανίζει διαπερατούς πόρους οι οποίοι λειτουργούν ως κανάλια διάχυσης της ARIP προς το μέσο διάλυσης. Επίσης, διαπιστώνεται ότι αποτελείται από ένα διφασικό σύστημα αφού υπάρχουν διάσπαρτα σωματίδια μεγέθους μικρότερο από 1000nm, τα οποία πιθανόν να οφείλονται σε διάσπαρτους κρυστάλλους του Poloxamer 188. Αυτό βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τη μελέτη των δειγμάτων με θερμική ανάλυση όπου διαπιστώθηκε η ύπαρξη διφασικού συστήματος.

Στα σχήματα 9.30, 9.31 φαίνονται οι μικροφωτογραφίες SEM των διασπορών PVP/Poloxamer 188 90/10w/w και 95/5w/w αντίστοιχα με 5, 10, 20% wt ARIP.

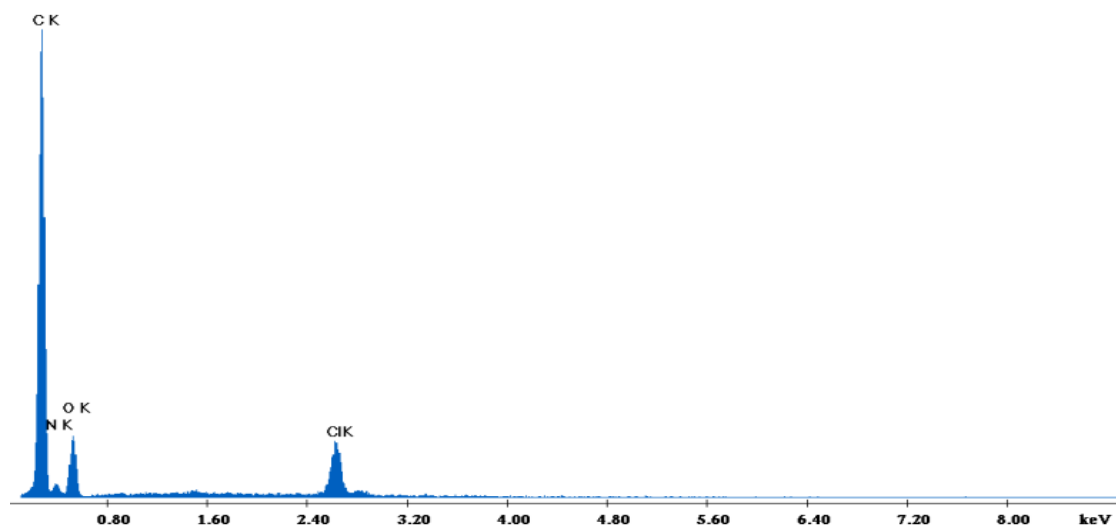


Σχήμα 9.30: Μικροφωτογραφίες SEM διασποράς PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w με α) 5%wt ARIP, β) 10% wt ARIP και γ) 20%wt ARIP όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

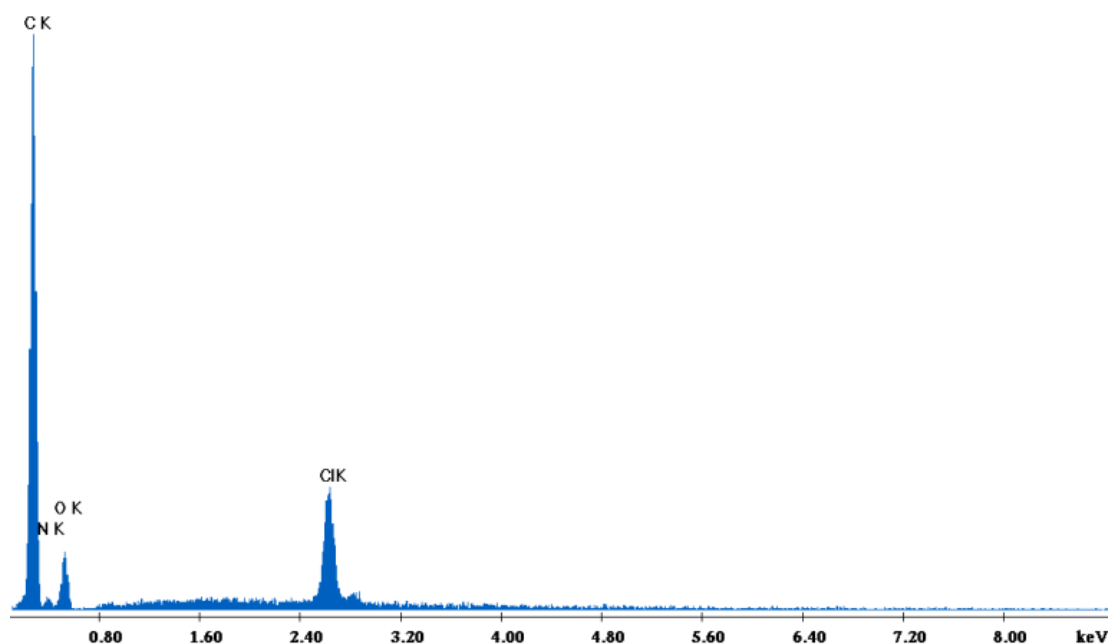


Σχήμα 9.31: Μικροφωτογραφίες SEM διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w με α) 5%wt ARIP και β) 20%wt ARIP όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

Αρχικά, πρέπει να τονιστεί ότι οι μικροφωτογραφίες παρατηρούνται εκτός από το πολυμερικό υπόστρωμα και σωματίδια συγκεκριμένου μεγέθους. Συνεπώς, μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι παρασκευάστηκαν συστήματα δύο φάσεων. Για να εξακριβωθεί αν τα σωματίδια τα οποία παρατηρούνται αφορούν την ARIP ή το Poloxamer 188 (να σημειωθεί ότι παραμένει κρυσταλλικό, άρα εμφανίζεται υπό μορφή κρυστάλλων) πραγματοποιήθηκε ταυτοποίηση με ανάλυση EDAX. Στα **σχήματα 9.32** και **9.33** παρατίθενται φάσματα EDAX για τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 και 95/5w/w με 20%wt.ARIP αντίστοιχα.



Σχήμα 9.32: Φάσμα ανάλυσης EDAX για το σύστημα στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 20%wt.ARIP.



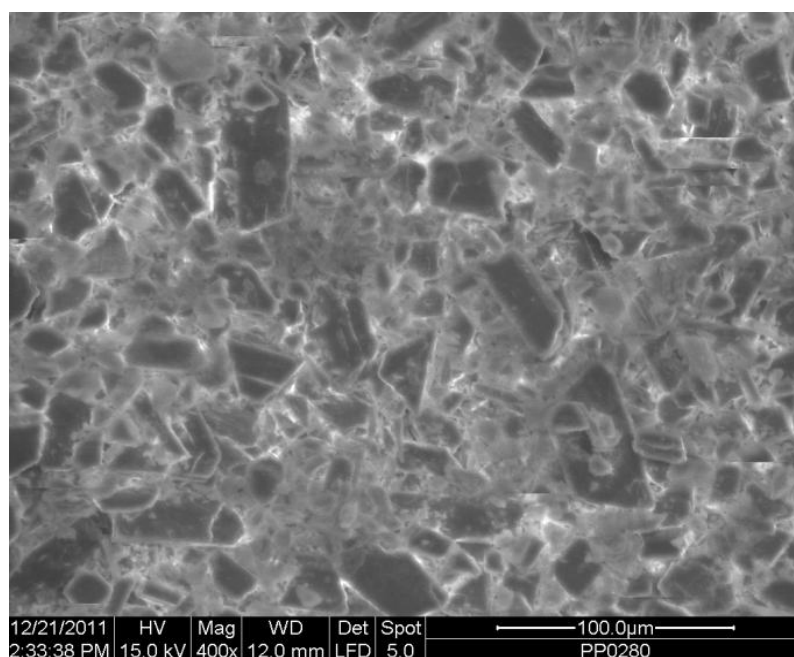
Σχήμα 9.33: Φάσμα ανάλυσης EDAX για το σύστημα στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 20%wt.ARIP.

Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η ανάλυση EDAX αποτελεί μία ημι ποσοτική μέθοδο προσδιορισμού των ατόμων που εμφανίζονται στην επιφάνεια κάποιου σωματιδίου. Τόσο από το **σχήμα 9.32**, όσο και από το **σχήμα 9.33** είναι ορατή η παρουσία ατόμων χλωρίου στην επιφάνεια των μελετώμενων σωματιδίων. Άτομα χλωρίου συναντώνται μόνο στο μόριο της Αριπιπραζόλης (**σχήμα 4.1**). Συνεπώς, μπορεί να ισχυριστεί ότι τα παρατηρούμενα σωματίδια στις μικροφωτογραφίες SEM είναι της Αριπιπραζόλης και όχι του Poloxamer 188.

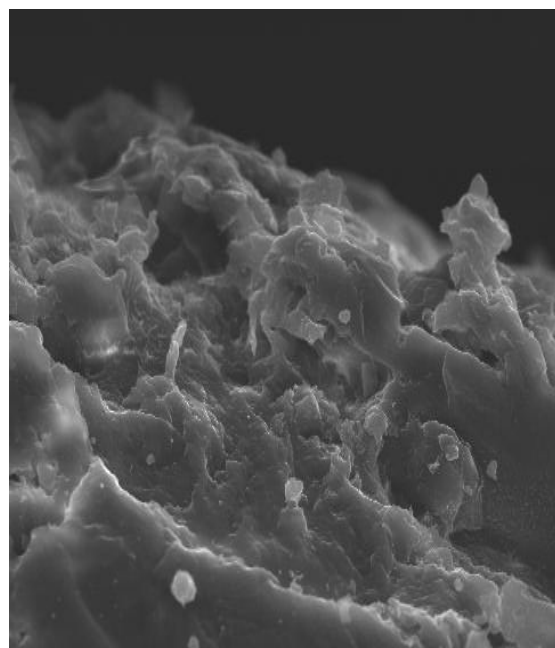
Τα σωματίδια της Αριπιπραζόλης σε νανο-κλίμακα εμφανίζονται φωτεινότερα από τα σωματίδια της πολυμερικής μήτρας λόγω της ύπαρξης των βαρέων ατόμων χλωρίου στη δομή της. Από τα **σχήματα 9.30α, β, γ** παρατηρείται ότι στην περίπτωση της διασποράς PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων καθώς αυξάνεται η περιεκτικότητα της ARIP στην πολυμερική μήτρα. Για την περίπτωση της διασποράς με 5% wt ARIP συναντώνται σωματίδια μέσου μεγέθους 900nm, 950nm για 10% wt ARIP και περίπου 1000nm για τη διασπορά με 20% wt ARIP. Όπως φαίνεται στα **σχήματα 9.31α, β** για τις διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5w/w το μέσο μέγεθος σωματιδίων κυμαίνεται στα 700-1000nm. Επειδή αυξανόμενης της περιεκτικότητας της ARIP αυξάνεται και το μέγεθος των σωματιδίων συμπεραίνουμε ότι αυτά ανήκουν στη δραστική ουσία. Ωστόσο στην περίπτωση αυτή είναι δύσκολο να εντοπιστούν που βρίσκονται διασπαρμένα τα σωματίδια του Poloxamer 188. Αυτό αποτελεί μία αδυναμία της μεθόδου αφού δεν είναι δυνατόν να κάνει χημική ανάλυση.

Η ιδιαίτερα μικρόκοκκη διασπορά της Αριπιπραζόλης σε επίπεδο νανο-σωματιδίων εμφανίζει μια εκτεταμένη διεπιφάνεια μεταξύ των συστατικών που επιτρέπουν την ανάπτυξη ισχυρών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ενώσεων και σχηματίζουν έτσι τις άμορφες διασπορές. Οι μικροφωτογραφίες SEM δεν μπορούν να αποκλείσουν την παρουσία μοριακής διασποράς αφού η αναλυτική ικανότητα του οργάνου δεν μπορεί να φτάσει σε μοριακό επίπεδο.

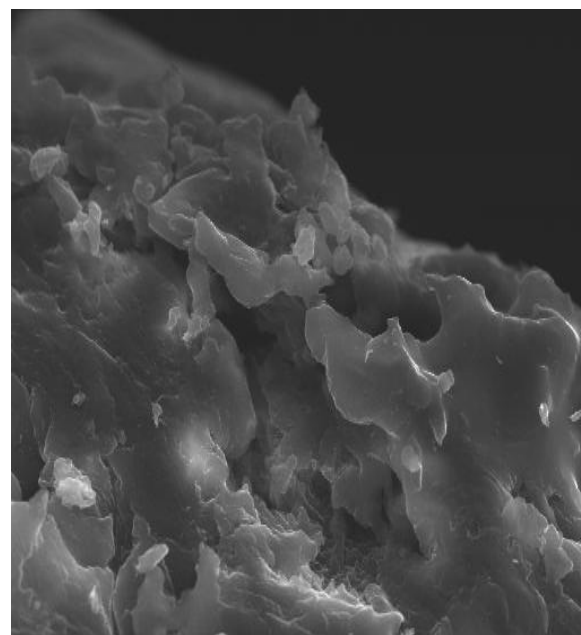
Στο **σχήμα 9.34** φαίνονται οι μικροφωτογραφίες SEM της καθαρής Τολτεροδίνης L-tartrate και των διασπορών Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και 80/20 w/w.



(α)



(β)

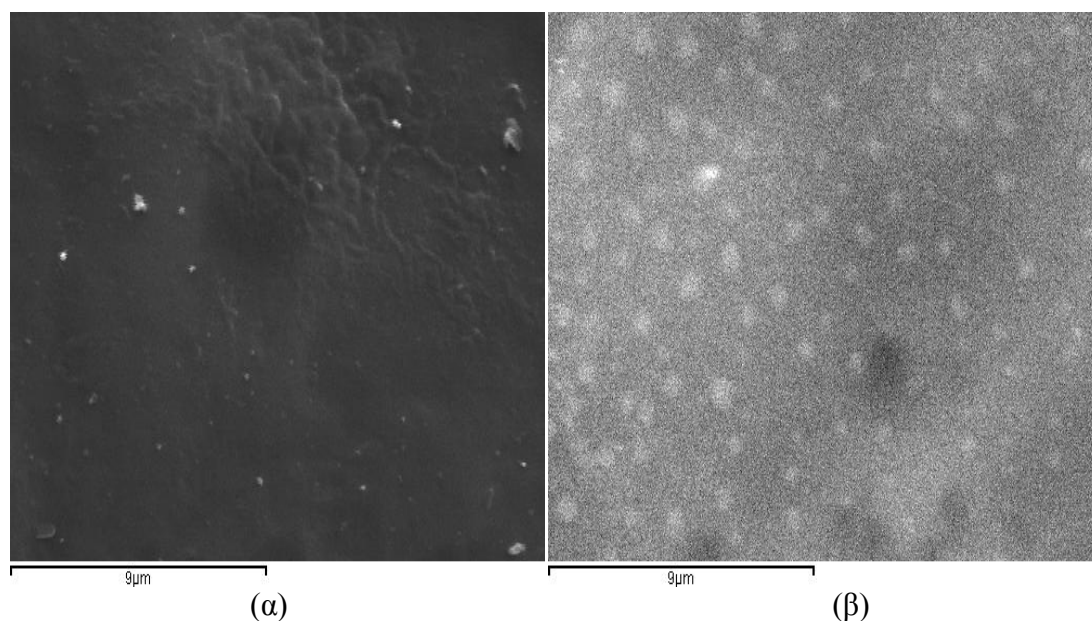


(γ)

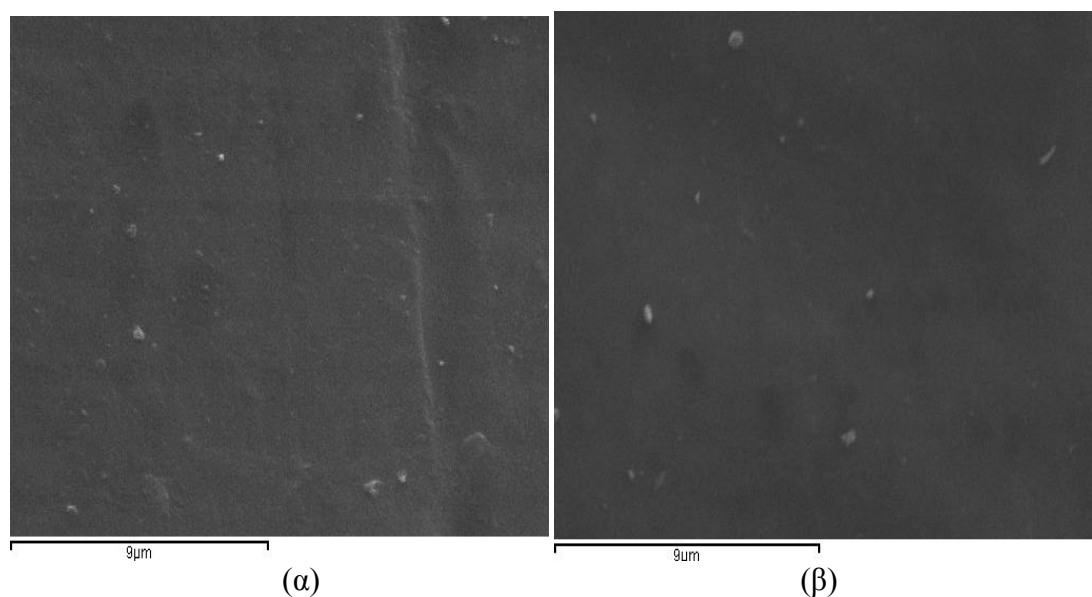
Σχήμα 9.34: Μικροφωτογραφίες SEM α) της καθαρής Τολτεροδίνης L-tartrate, β) της καθαρής διασποράς Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w και γ) της καθαρής διασποράς Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

Από τις μικροφωτογραφίες SEM της καθαρής TOLT L-tart (σχήμα 9.34α) διαπιστώνεται ότι αυτή αποτελείται από μεγάλα σωματίδια μέσου μεγέθους 55000nm. Τόσο στη διασπορά Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w, όσο και σ' εκείνη με αναλογίες 80/20 w/w η επιφάνεια του Kollidon SR έχει υποστεί σημαντική αλλοίωση εξαιτίας της παρουσίας της HPMC K100 M. Ωστόσο, δεν παρατηρείται κάποια αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις δύο εικόνες (σχήμα 9.32β, γ).

Στα σχήματα 9.35 έως 9.38 παρουσιάζονται οι μικροφωτογραφίες SEM των διασπορών της Τολτεροδίνης L-tartrate.

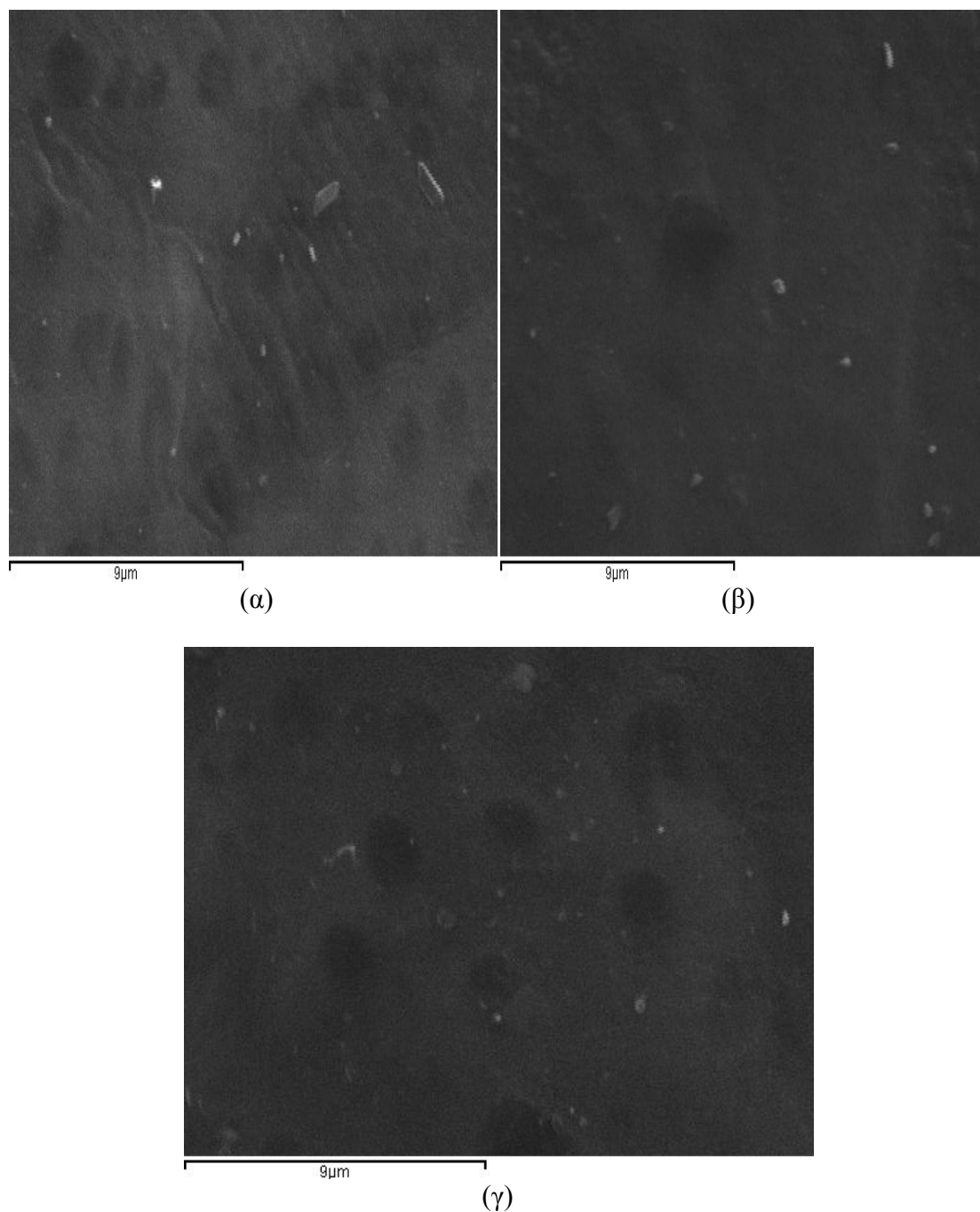


Σχήμα 9.35: Μικροφωτογραφίες SEM της διασποράς Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w 2,5%wt TOLT L-tart όπως φαίνεται με α) δευτερογενή ηλεκτρόνια και β) οπισθοσκεδαζόμενα ηλεκτρόνια.



Σχήμα 9.36: Μικροφωτογραφίες SEM της διασποράς Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w με α) 5%wt TOLT L-tart και β) 10%wt TOLT L-tart όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

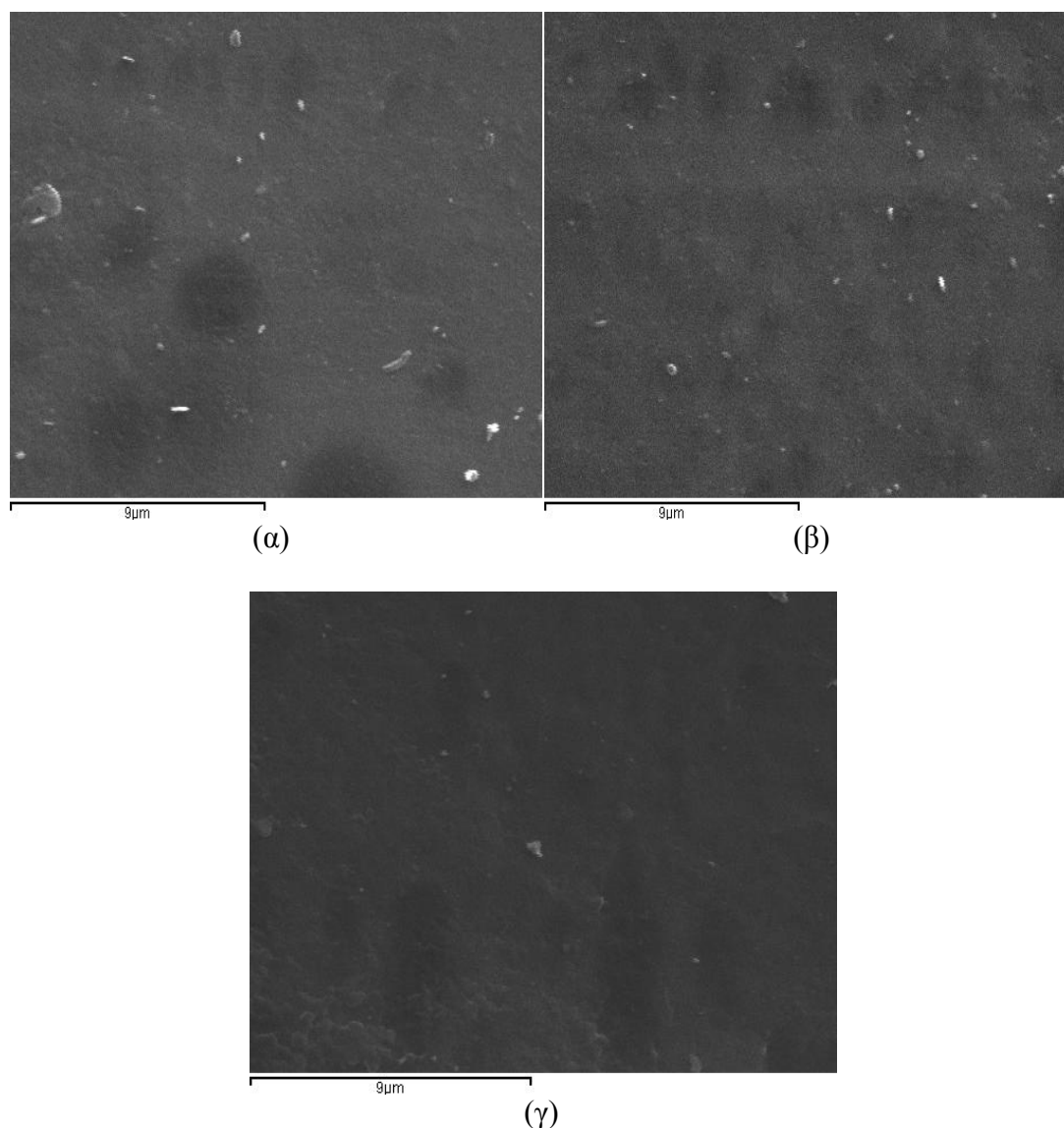
Από το **σχήμα 9.35α, β** φαίνεται ικανοποιητική η διασπορά της TOLT L-tart στη μήτρα Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w. Το μέγεθος των σωματιδίων κυμαίνεται από 100-900nm, ενώ δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στις τρεις διασπορές.



Σχήμα 9.37: Μικροφωτογραφίες SEM της διασποράς Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w με α) 2.5% wt TOLT L-tart, β) 5% wt TOLT L-tart και γ) 10% wt TOLT L-tart όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

Όπως και προηγουμένως, ούτε στην περίπτωση των διασπορών Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w παρατηρούνται ιδιαίτερες διαφορές στο μέγεθος των

σωματιδίων της δραστικής ουσίας. Το μέσο μέγεθος κυμαίνεται από 100nm έως 1300nm και για τις τρεις διασπορές.



Σχήμα 9.38: Μικροφωτογραφίες SEM της διασποράς Kollidon SR με α) 2.5% wt TOLT L-tart, β) 5% wt TOLT L-tart και γ) 10% wt TOLT L-tart όπως φαίνεται με δευτερογενή ηλεκτρόνια.

Ομοίως και στην περίπτωση της διασποράς Kollidon SR το μέγεθος των σωματιδίων της TOLT L-tart δεν διαφέρει σημαντικά από διασπορά σε διασπορά. Το μέγεθος κυμαίνεται από 120nm έως 1300nm.

Στον **πίνακα 9.5** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των μικροφωτογραφιών SEM για τις διασπορές της TOLT L-tart.

Διασπορά	%wt. TOLT L-tart	Μέγεθος σωματιδίων
Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w	2.5, 5, 10	100-900nm
Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w		100-1300nm
Kollidon SR		120-1300nm

Είναι φανερό ότι μόνο στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε HPMC K100 M προέκυψαν διασπορές με σχετικά μικρότερο μέγεθος σωματιδίων της δραστικής ουσίας. Οι διαφορές όμως είναι σχετικά μικρές για να μπορέσουν να αποδοθούν και να δικαιολογηθούν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ
«ΜΕΛΕΤΗ IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ»

Στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας μελετάται ο *in vitro* ρυθμός αποδέσμευσης της ARIP από δισκία στερεών διασπορών με PVP/Poloxamer 188 άμεσης αποδέσμευσης και της TOLT L-tart από δισκία στερεών διασπορών με Kollidon SR/HPMC K100M ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Προτού όμως μελετηθεί ο ρυθμός αποδέσμευσης για την εκάστοτε δραστική ουσία, κρίνεται σκόπιμο να αξιολογηθεί η HPLC μέθοδος που υιοθετήθηκε για τον προσδιορισμό της αποδέσμευσης.

10.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ HPLC ΜΕΘΟΔΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗΣ L-TARTRATE ΣΤΙΣ ΣΤΕΡΕΕΣ ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ

Έλεγχος γραμμικότητας και εύρους

Η γραμμικότητα της αναλυτικής μεθόδου (HPLC) επιβεβαιώθηκε για εύρος συγκεντρώσεων από 6 μέχρι 36 µg/ml για την Αριπιπραζόλη και από 0,8 έως 4,8 µg/ml για την Τολτεροδίνη L-tartrate, αναλύοντας τα πρότυπα διαλύματα βαθμονόμησης σε έξι επίπεδα συγκεντρώσεων. Οι καμπύλες βαθμονόμησης ελήφθησαν από τη γραφική παράσταση των εμβαδών των χρωματογραφικών κορυφών (Y) συναρτήσεως των αντίστοιχων συγκεντρώσεων τους στα πρότυπα διαλύματα βαθμονόμησης (X) (Πίνακας 10.1).

Πίνακας 10.1: Εμβαδόν κορυφών των προσδιοριζόμενων ενώσεων σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στα πρότυπα διαλύματα βαθμονόμησης.

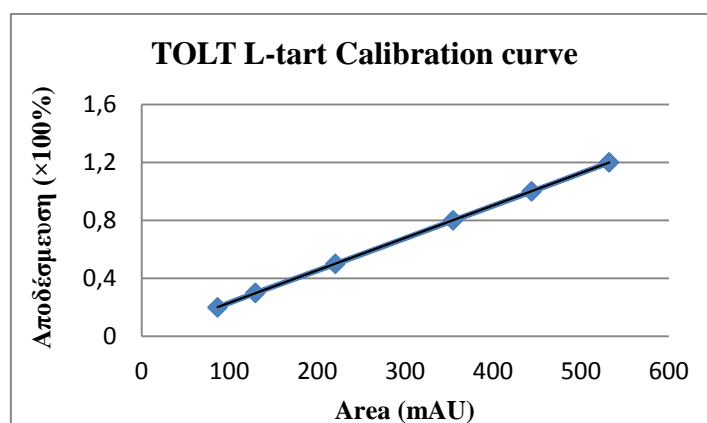
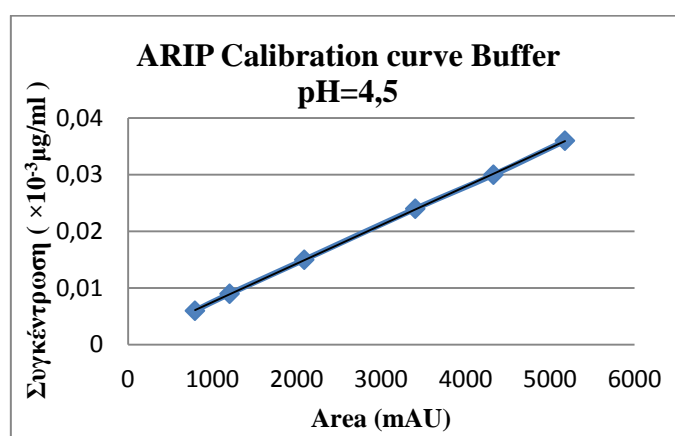
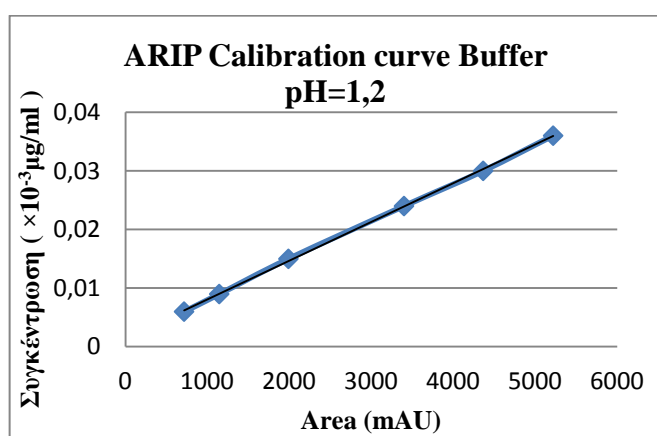
Συγκέντρωση (µg/ml)	Εμβαδόν Αριπιπραζόλης		Συγκέντρωση (µg/ml)	Εμβαδόν Τολτεροδίνης L-tartrate
	Buffer pH=1,2	Buffer pH=4,5		Buffer pH=6,8
6	716,3	794,1	0,8	86,7
9	1145,5	1204,4	1,2	129,8
15	1989,9	2088,5	2,0	220,8
24	3400,2	3403,0	3,2	354,7
30	4366,6	4328,9	4,0	444,1
36	5220,3	5175,6	4,8	532,3

Οι εξισώσεις των καμπυλών βαθμονόμησης υπολογίσθηκαν με τη χρήση γραμμικής παλινδρόμησης. Στον Πίνακα 10.2 δίδονται οι τιμές για την κλίση της ευθείας, την τεταγμένη επί την αρχή, τα R^2 και το αντίστοιχο εύρος της κάθε ουσίας χωριστά.

Πίνακας 10.2: Τιμές για την κλίση, την τεταγμένη επί την αρχή, το R^2 και το εύρος της κάθε ουσίας για τον έλεγχο γραμμικότητας.

Φαρμακευτική ουσία	Μέσο διάλυσης	Κλίση	Τεταγμένη επί την αρχή	R^2	Εύρος
Αριπιπραζόλη	Buffer pH=1,2	$6,6 \times 10^{-6}$	$1,49 \times 10^{-3}$	0,9996	6-36 $\mu\text{g/ml}$
	Buffer pH=4,5	$6,8 \times 10^{-6}$	$7,23 \times 10^{-4}$	0,9999	6-36 $\mu\text{g/ml}$
Τολτεροδίνη L-tartrate	Buffer pH=6,8	$2,2 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	1,0000	0,8-4,8 $\mu\text{g/ml}$

Η προσαρμογή των ευθειών παλινδρόμησης ήταν πολύ καλή με τιμές R^2 πάνω από 0,999 και για τις δύο ουσίες. Στο **Σχήμα 10.1** απεικονίζονται οι καμπύλες βαθμονόμησης για την Αριπιπραζόλη (ARIP) και την Τολτεροδίνη L-tartrate (TOLT L-tart).



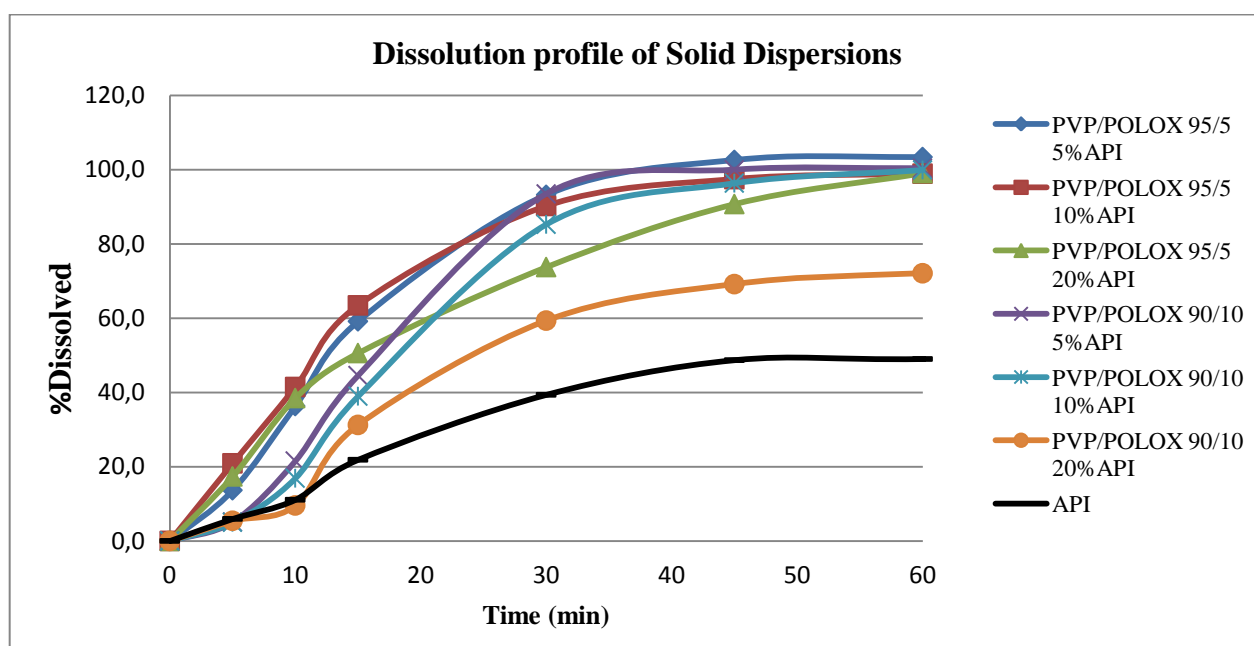
Σχήμα 10.1: Καμπύλες βαθμονόμησης για την δραστική ουσία ARIP σε ρυθμιστικό διάλυμα pH=1,2, pH=4,5 και της TOLT L-tart.

Από τις καμπύλες βαθμονόμησης συμπεραίνεται ότι η προτεινόμενη μέθοδος είναι γραμμική (με R^2 μεγαλύτερο από 0,999 και για τις δύο ουσίες) σε εύρος από 6 μέχρι 36 $\mu\text{g/ml}$ για την Αριπιπραζόλη και από 0,8 έως 4,8 $\mu\text{g/ml}$ για την Τολτεροδίνη L-tartrate.

10.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

10.2.1 ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (pH=1.2)

Ένας από τους κύριους στόχους της παρούσας εργασίας ήταν η τροποποίηση της Αριπιπραζόλης προκειμένου να ενισχυθεί το ποσοστό διαλυτοποίησής της και μάλιστα να παραχθούν συστήματα άμεσης αποδέσμευσης, ώστε να χρησιμοποιηθούν για χρονοθεραπευτικά φαρμακευτικά σκευάσματα. Τα διαγράμματα αποδέσμευσης μέχρι 60min των συστημάτων στερεής διασποράς για μέσο διάλυσης με pH=1,2 παρουσιάζονται στο **σχήμα 10.2**, σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης, προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των δοκιμών. Στα αποτελέσματα δίνονται οι % διαλυμένες ποσότητες που αναφέρονται στο συνολικό ποσό κάθε δείγματος και το οποίο αντιστοιχεί σε 30mg Αριπιπραζόλης.



Σχήμα 10.2: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα στερεής διασποράς σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης σε pH=1.2.

Η καθαρή Αριπιπραζόλη παρουσιάζει μικρότερη διάλυση μέχρι τα 60min, όπως εξάλλου αναμενόταν. Ο μικρός ρυθμός διαλυτοποίησης των μορίων της δραστικής ουσίας οφείλεται κυρίως στη χαμηλή διαλυτότητα και φτωχή διαβρεκτικότητα που εμφανίζει όταν βρίσκεται στην κρυσταλλική κατάσταση. Ενδεχομένως, ο μικρός ρυθμός διαλυτοποίησης δυσδιάλυτων ουσιών όπως η Αριπιπραζόλη να οφείλεται στο σχηματισμό συσσωματωμάτων στο μέσο διάλυσης, τα οποία συμπεριφέρονται σαν μεγαλύτερα μόρια με αντίστοιχα μικρότερη επιφάνεια διάλυσης. Συνεπώς, η διαθέσιμη επιφάνεια επαφής που εκτίθεται στο μέσο διάλυσης μειώνεται σημαντικά συμβάλλοντας παράλληλα στη μείωση του ποσοστού διαλυτοποίησης της ουσίας (**εξίσωση 1.2 Noyes–Whitney, §1.4.2**).

Αξίζει να τονίσουμε ότι σε όλες τις διασπορές το ποσοστό διαλυτοποίησης της ARIP αυξήθηκε σημαντικά. Στις διασπορές PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w την

υψηλότερη διάλυση της ουσίας παρουσίασε η διασπορά με 5%wt ARIP, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και στην περίπτωση των διασπορών PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w. Αυτό δικαιολογείται καθώς πρόκειται για μη κορεσμένα συστήματα στα οποία υπερισχύει η φάση του PVP, το οποίο ως υδρόφιλο πολυμερές συντελεί στην άμεση αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Είναι κατανοητό ότι στις διασπορές με 10% και 20% wt ARIP όχι μόνο η περιεκτικότητα του πολυμερούς είναι μικρότερη, αλλά ενδέχεται να προκύπτουν κορεσμένα συστήματα, των οποίων ο ρυθμός διαλυτοποίησης είναι σαφώς μικρότερος.

Από τις παραπάνω παρατηρήσεις συμπεραίνεται ότι η αποδέσμευση ελέγχεται από τη δραστική ουσία (**drug-controlled dissolution**).

Προκειμένου να επιτευχθεί ποσοτική εκτίμηση του ρυθμού διαλυτοποίησης για την κάθε διασπορά ξεχωριστά, πρέπει να επιλεγούν κάποιες παράμετροι. Ως αντιπροσωπευτικές παράμετροι για τη σύγκριση των συστημάτων στερεής διασποράς λαμβάνονται οι T_{80} και Y_{30} οι οποίοι ορίζονται ως ο χρόνος που απαιτείται για τη διάλυση του 80% της περιεχόμενης Αριπιπραζόλης και το σχετικό ποσοστό αποδέσμευσης σε 30min αντίστοιχα. Για να υπολογιστούν αυτές οι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις με το βέλτιστο συντελεστή συσχέτισης (R^2). Η **εξίσωση πειραματικών αποτελεσμάτων 10.1** δείχνει ότι η συσχέτιση του σχετικού ποσού αποδέσμευσης (M_t/M_∞) σε σχέση με τον χρόνο (t) είναι λογαριθμική τόσο για την καθαρή ARIP, όσο και για τις στερεές διασπορές.

$$M_t/M_\infty = a \ln(t) + b \quad (10.1)$$

Κανονικά, οι δυσδιάλυτες ουσίες ακολουθούν μηδενοταξική κινητική (zero order) ενώ οι ευδιάλυτες ουσίες πρώτης τάξης (first order). Αυτή η σημαντική αλλαγή της προσαρμογής δείχνει ότι η επεξεργασία που περιγράφεται στην παρούσα εργασία οδηγεί στη βελτιστοποίηση των χαρακτηριστικών διαλυτοποίησης της δραστικής ουσίας. Μάλιστα, τα πειραματικά αποτελέσματα βρίσκονται σε ικανοποιητική συσχέτιση με τις ανωτέρω εξισώσεις. Οι παράγοντες a, b και οι συντελεστές συσχέτισης για κάθε διασπορά παρουσιάζονται στον **πίνακα 10.3**. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι παράγοντες a και b της Εξ. 10.1 δεν έχουν κάποια φυσική σημασία για το μηχανισμό αποδέσμευσης της ουσίας απλώς χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση των δεδομένων αποδέσμευσης.

Πίνακας 10.3: Παράμετροι των εξισώσεων αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188/ARIP.

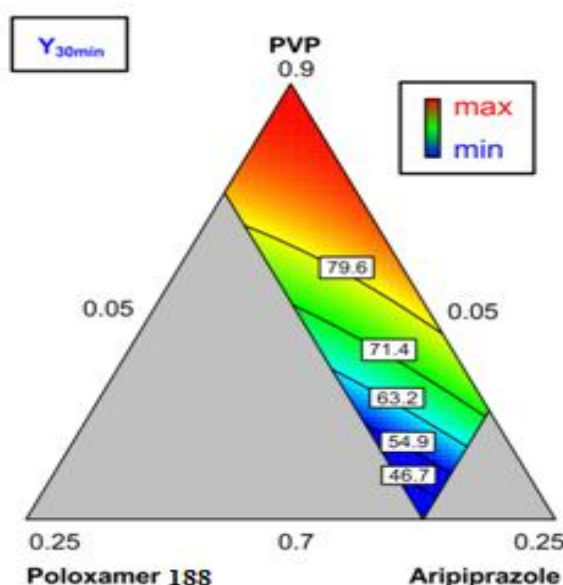
Λόγος PVP:Poloxamer 188:Aripiprazole	Προσαρμογή	a	b	R^2
0-0-100	Λογαριθμική	19.63	-29.32	0.97
95-5-5	Λογαριθμική	42.77	-57.27	0.99
95-5-10	Λογαριθμική	36.76	-38.95	0.99
95-5-20	Λογαριθμική	33.29	-37.76	1.00
90-10-5	Λογαριθμική	47.69	-78.93	0.96
90-10-10	Λογαριθμική	41.62	-64.78	0.98
90-10-20	Λογαριθμική	30.66	-50.45	0.95

Η σχετική τυπική απόκλιση (relative standard deviation, %RSD) βρέθηκε να είναι μεταξύ 0,02 και 3,34 για όλα τα συστήματα που μελετήθηκαν. Λόγω του χαμηλού %RSD και του βέλτιστου συντελεστή συσχέτισης (R^2), οι παράμετροι T_{80} και Y_{30} υπολογίστηκαν με τη χρήση της εξίσωσης 10.1. Οι τιμές του T_{80} οι οποίες αναφέρονται στον χρόνο όπου αποδεσμεύεται το 80% της ουσίας καθώς και του σχετικού ποσού αποδέσμευσης σε 30min, παρουσιάζονται στον **πίνακα 10.4**. Από αυτούς τους υπολογισμούς είναι σαφές ότι το σύστημα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 5%wt ARIP παρουσιάζει το βέλτιστο διάγραμμα διαλυτοποίησης για την Αριπιπραζόλη.

Πίνακας 10.4: Παράμετροι αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188/ARIP.

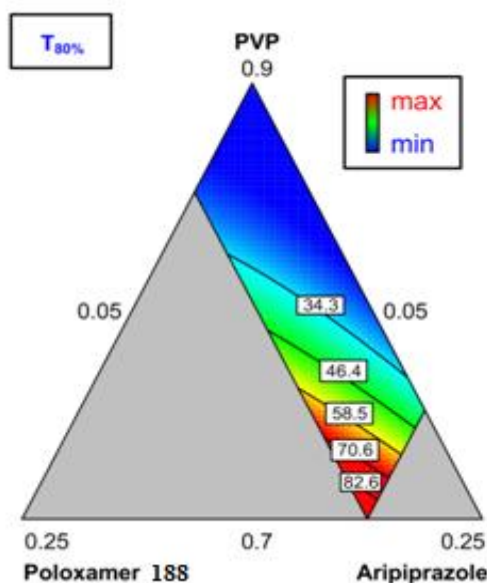
Λόγος PVP:Poloxamer 188:Aripiprazole	PVP %wt	T_{80} (min)	Y_{30} (% Dissolved)
0-0-100	0.00	262.18	37.45
95-5-5	90.25	24.77	88.20
95-5-10	85.50	25.43	86.08
95-5-20	76.00	34.38	75.47
90-10-5	85.50	28.01	83.27
90-10-10	81.00	32.41	76.78
90-10-20	72.00	70.44	53.83

Στα **σχήματα 10.3** και **10.4** παρουσιάζονται τα διαγράμματα ισομετρικών καμπυλών για τις στερεές διασπορές της Αριπιπραζόλης ως προς τις Y_{30} και T_{80} αντίστοιχα.



Σχήμα 10.3: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα στερεής διασποράς της Αριπιπραζόλης ως προς το σχετικό ποσοστό αποδέσμευσης σε 30min, Y_{30} . Οι κόκκινες περιοχές αντιστοιχούν στα μέγιστα ποσοστά, ενώ οι μπλε στα ελάχιστα ποσοστά Y_{30} .

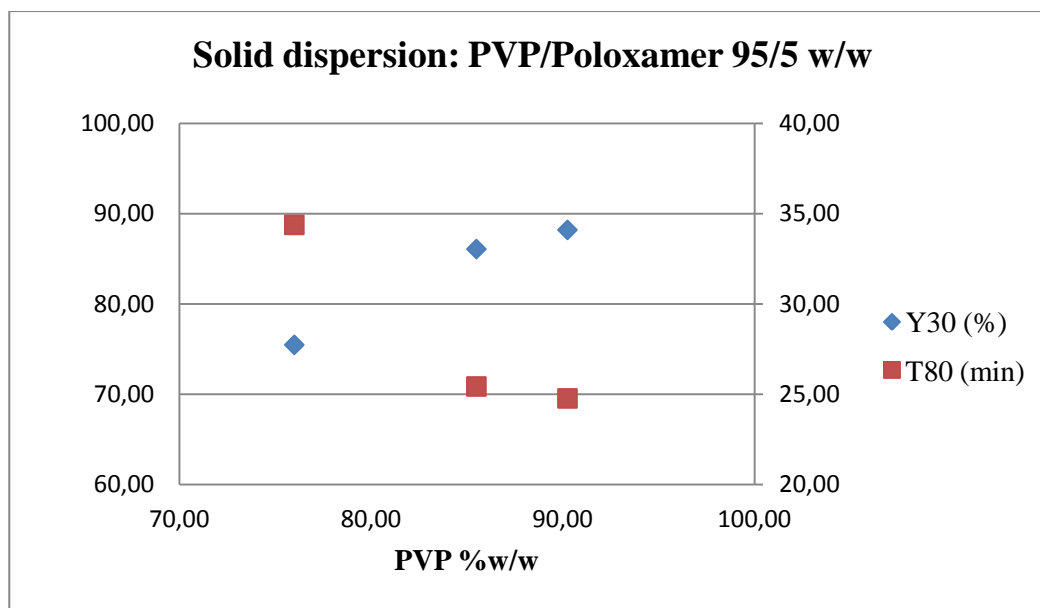
Από το **σχήμα 10.3** συμπεραίνεται ότι καθώς αυξάνεται η περιεκτικότητα του PVP, αυξάνεται και το ποσοστό αποδέσμευσης της ARIP στα 30min. Ως εκ τούτου, παρατηρείται αύξηση του ρυθμού διαλυτοποίησης της ουσίας όσο πιο πλούσια γίνεται η φάση σε PVP. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο καθώς το PVP ως έντονα υδρόφιλο πολυμερές αναπτύσσει αλληλεπιδράσεις (δεσμούς υδρογόνου) με την δραστική ουσία συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση της διάλυσής της στο περιβάλλον του στομάχου (pH=1,2). Αντίθετα, η αύξηση της περιεκτικότητας σε Poloxamer 188 και ARIP έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του Y_{30} .



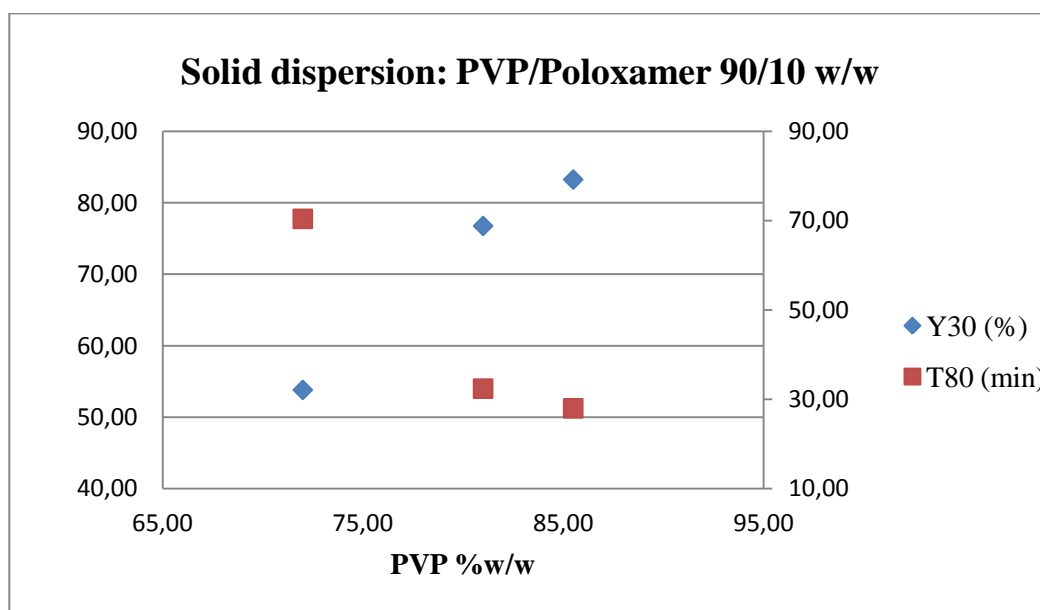
Σχήμα 10.4: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα στερεής διασποράς της Αριπιπραζόλης ως προς το χρόνο αποδέσμευσης του 80% της ουσίας, T_{80} . Οι κόκκινες περιοχές αντιστοιχούν στα μέγιστα, ενώ οι μπλε στα ελάχιστα T_{80} .

Όπως είναι αναμενόμενο, το **σχήμα 10.4** αποτελεί την αντίστροφη εικόνα του **σχήματος 10.3**. Όταν το ποσοστό αποδέσμευσης της ARIP είναι μεγάλο, τότε αναμένεται και ο χρόνος που αποδεσμεύεται το 80% της περιεχομένης ουσίας να μειώνεται σημαντικά. Από το **σχήμα 10.4** συμπεραίνεται ότι όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα του PVP στην πολυμερική μήτρα, τόσο περισσότερο μειώνεται ο χρόνος που απαιτείται για να αποδεσμευτεί το 80% της ARIP. Όσον αφορά την επίδραση της ARIP και του Poloxamer 188 φαίνεται ότι μειώνοντας την περιεκτικότητά τους, ο T_{80} λαμβάνει τις μέγιστες τιμές του. Το γεγονός αυτό είναι λογικό καθώς αναφέρεται σε μη κορεσμένα συστήματα όπου λόγω χαμηλής περιεκτικότητας σε δραστική ουσία, εμφανίζουν υψηλούς ρυθμούς διαλυτοποίησης.

Η αντίστροφη συμπεριφορά που εμφανίζουν οι παράμετροι μεταξύ τους, Y_{30} και T_{80} , φαίνεται στα **σχήματα 10.5** και **10.6**, όπου παρουσιάζονται οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι για τις διασπορές PVP/poloxamer 188 95/5 w/w και 90/10 w/w αντίστοιχα συναρτήσει της περιεκτικότητας του PVP.



Σχήμα 10.5: Μεταβολή του Y_{30} και T_{80} για τη στερεή διασπορά PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w.



Σχήμα 10.6: Μεταβολή του Y_{30} και T_{80} για τη στερεή διασπορά PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w.

Σε υψηλές περιεκτικότητες PVP παρατηρούνται υψηλά ποσοστά αποδέσμευσης της ARIP στα 30min και αντίστοιχα χαμηλοί T_{80} . Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν τη βελτίωση του ρυθμού διαλυτοποίησης της ουσίας. Η ομολογουμένως αυξημένη διαλυτοποίηση που εμφανίζει η ARIP στα συστήματα των στερεών διασπορών οφείλεται τόσο στην επίδραση της μήτρας, όσο και της παρασκευαστικής διαδικασίας που υιοθετήθηκε. Τέτοιες παράμετροι είναι:

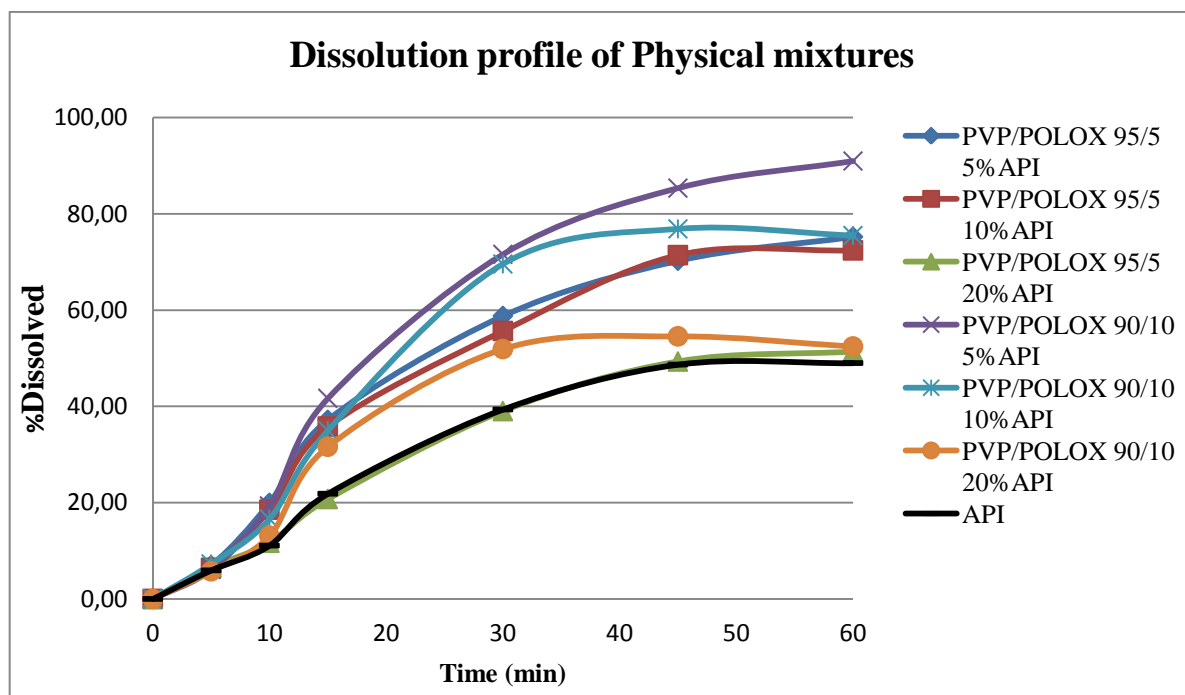
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

1. Η αμορφοποίηση της ουσίας όπως έδειξαν τα διαγράμματα DSC και XRD. Προκύπτουν άμορφα συστήματα ως προς την ARIP τα οποία είναι θερμοδυναμικά ασταθή έναντι των κρυσταλλικών συστημάτων με αποτέλεσμα να απαιτείται η ελάχιστη απαραίτητη ενέργεια για τη διάλυση της δραστικής ουσίας.
2. Η βελτίωση της διασποράς της ARIP στην πολυμερική μήτρα με μέσο μέγεθος σωματιδίων σε νανο και μικρο-κλίμακα. Έτσι, στη θέση των συσσωματωμάτων με μικρή επιφάνεια διάλυσης, σχηματίζονται μικρά σωματίδια τα οποία αναμφισβήτητα συμβάλλουν στην αύξηση της συνολικής επιφάνειας διάλυσης που επιδεικνύει η δραστική ουσία απέναντι στο μέσο διάλυσης.
3. Ο ισχυρά υδρόφιλος χαρακτήρας του PVP διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση του ρυθμού διαλυτοποίησης. Βελτιώνει τη διείσδυση του νερού και κατά συνέπεια τη διαβρεκτικότητα της υδρόφοβης δραστικής ουσίας.
4. Οι δεσμοί υδρογόνου (φάσματα FT-IR) που αναπτύσσονται μεταξύ της ARIP και του PVP προσδίδουν σταθερότητα στα άμορφα συστήματα εμποδίζοντας έτσι την επανακρυστάλλωση της ARIP.

Από τα παραπάνω μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το ποσοστό αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα στερεής διασποράς ελέγχεται κυρίως από δύο παράγοντες. Ο πρώτος παράγοντας είναι η κρυσταλλικότητα της δραστικής ουσίας, δεδομένου ότι σε όλα τα άμορφα συστήματα το ποσοστό αποδέσμευσης είναι υψηλότερο από τα κρυσταλλικά. Κρυσταλλικό σύστημα αποτελεί μόνο η καθαρή Αριπιπραζόλη. Όσον αφορά το δεύτερο παράγοντα, αυτός αναφέρεται στο μέγεθος των σωματιδίων της διασπαρμένης Αριπιπραζόλης στην πολυμερική μήτρα. Συγκρίνοντας τα άμορφα συστήματα με περιεκτικότητες 5, 10 και 20%wt. ARIP και για τις δύο μήτρες διαπιστώνεται ότι όσο το μέγεθος των σωματιδίων της Αριπιπραζόλης μειώνεται, τόσο το ποσοστό όσο και ο ρυθμός διαλυτοποίησης αυξάνονται. Αυτό το εύρημα είναι μια ακόμα απόδειξη ότι στα στερεά συστήματα διασποράς η άμορφη κατάσταση από μόνη της δε μπορεί να ενισχύσει αρκετά την ταχύτητα και το ποσοστό αποδέσμευσης. Συνεπώς, ο βασικότερος παράγοντας είναι το μέγεθος των σωματιδίων που πιθανόν ελέγχει την κινητική διάλυσης της δραστικής ουσίας. Συγκρίνοντας τα διαγράμματα διαλυτοποίησης με τα αποτελέσματα του SEM διαπιστώνεται ότι στο σύστημα στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 5%wt. ARIP παρατηρείται το μικρότερο μέγεθος σωματιδίων, 700nm, ενώ ακολουθούν τα συστήματα PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 5% και 10%wt. ARIP με 900nm και 950nm αντίστοιχα.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ

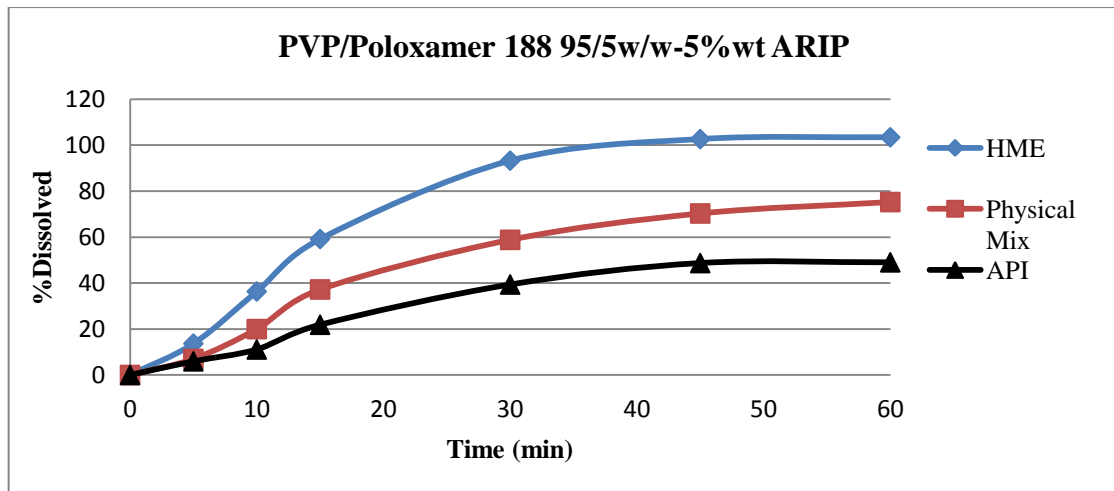
Ως μέθοδος παρασκευής των στερεών διασπορών επιλέγηκε η εκβολή θερμού τήγματος (HME) με τη βοήθεια κατάλληλου εκβολέα. Προκειμένου να εξακριβωθεί η συμβολή της HME στο ρυθμό διαλυτοποίησης της ARIP, μελετήθηκαν τα αντίστοιχα φυσικά μίγματα των διασπορών. Στο **σχήμα 10.7** παρουσιάζονται τα διαγράμματα αποδέσμευσης μέχρι 60min των φυσικών μιγμάτων σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης.



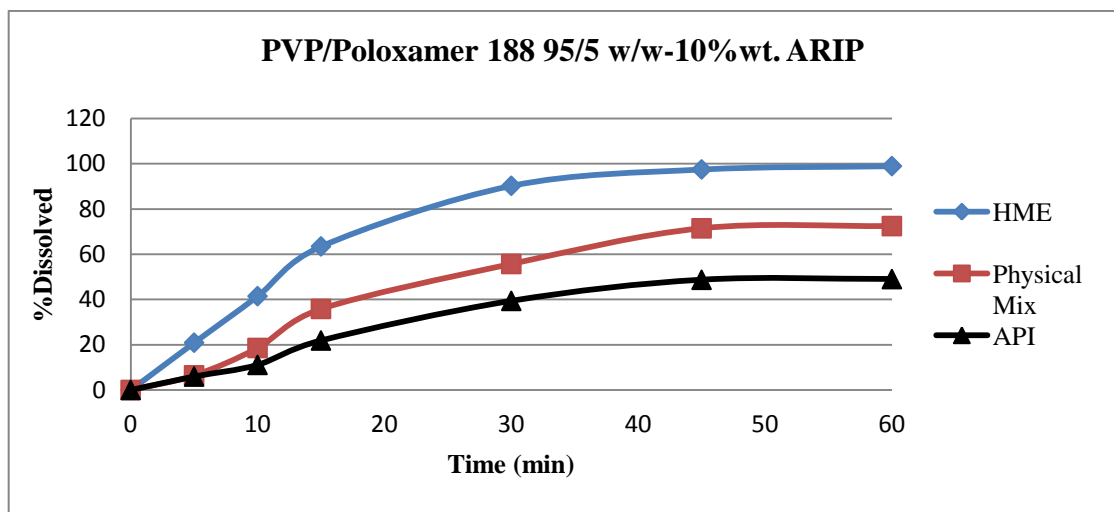
Σχήμα 10.7: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα των φυσικών μιγμάτων σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης σε pH=1.2.

Όπως και στην περίπτωση των στερεών διασπορών, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού διαλυτοποίησης της ARIP όταν πρόκειται για φυσικά μίγματα PVP/Poloxamer 188. Οι διασπορές με τις μικρότερες περιεκτικότητες σε δραστική ουσία είναι εκείνες που εμφάνισαν σημαντική βελτίωση του ρυθμού διαλυτοποίησης έναντι της καθαρής ARIP. Αντίθετα οι διασπορές PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w και 95/5 w/w με 20%wt. ARIP εμφάνισαν παρόμοια ποσοστά αποδέσμευσης στο τέλος των δοκιμών. Στην αρχή των δοκιμών, δηλαδή στα πρώτα 5-10min, παρατηρείται ένας νεκρός χρόνος, ενώ στη συνέχεια λαμβάνει χώρα ο μηχανισμός διάλυσης της ουσίας.

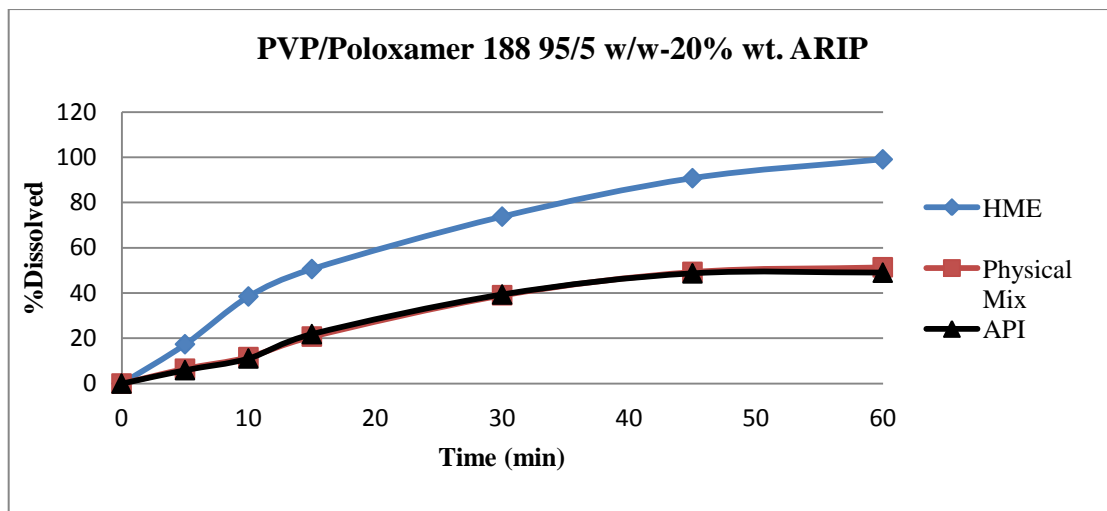
Στα **σχήματα 10.8** έως **10.13** παρουσιάζονται τα διαγράμματα αποδέσμευσης μέχρι 60min των φυσικών μιγμάτων σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των στερεών διασπορών και αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης.



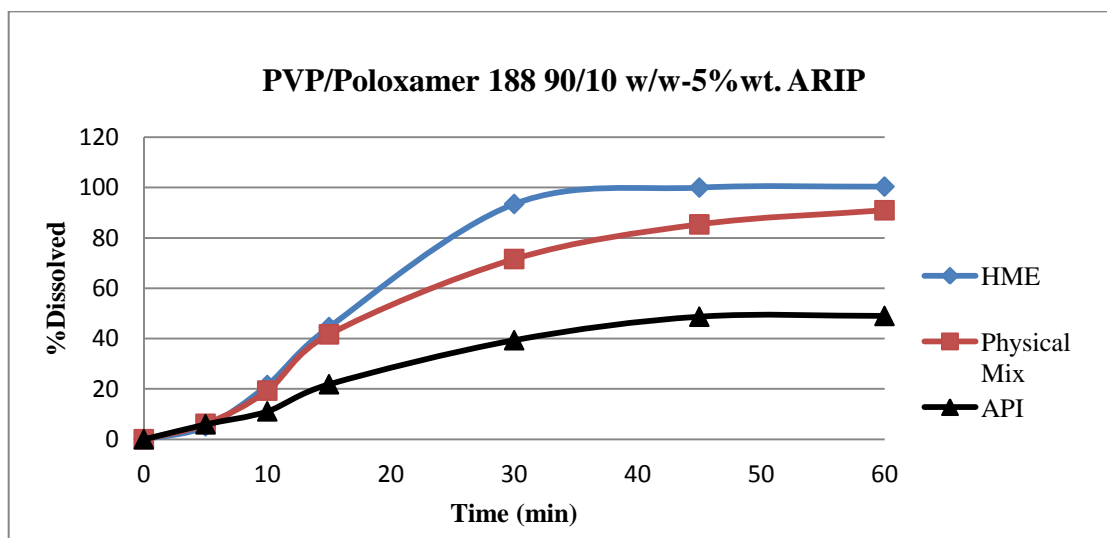
Σχήμα 10.8: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 5% wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.



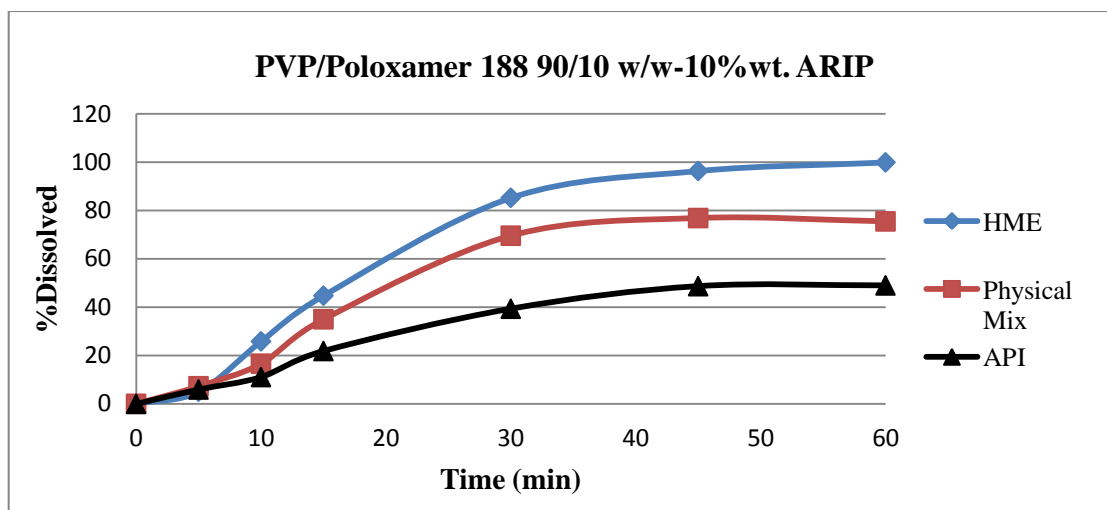
Σχήμα 10.9: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 10% wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.



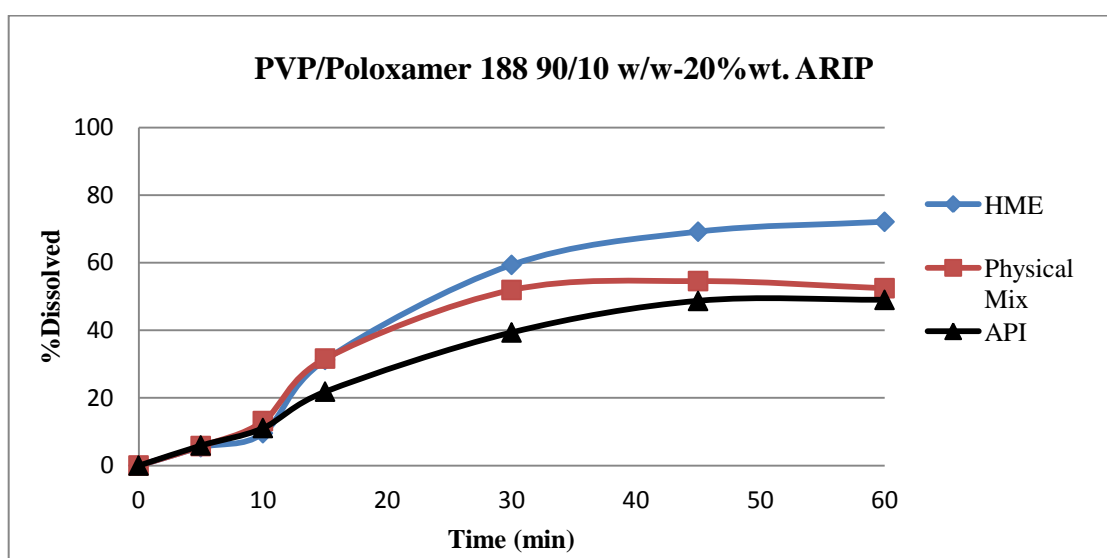
Σχήμα 10.10: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 20%wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.



Σχήμα 10.11: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 5%wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.



Σχήμα 10.12: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 10%wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.



Σχήμα 10.13: Διαγράμματα αποδέσμευσης του φυσικού μίγματος PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 20%wt. ARIP σε σύγκριση με το αντίστοιχο σύστημα στερεής διασποράς και την καθαρή Αριπιπραζόλη.

Από τα **σχήματα 10.8-10.13** παρατηρείται ότι η εκβολή θερμού τήγματος βελτίωσε αναμφισβήτητα τη συμπεριφορά διαλυτοποίησης που εμφανίζουν τα συστήματα, καθώς υπό συνθήκες φυσικής ανάμιξης τα ίδια συστήματα θα παρουσίαζαν πολύ πιο αργό προφίλ αποδέσμευσης. Αυτό δικαιολογείται καθώς στα φυσικά μίγματα η ARIP παραμένει στην κρυσταλλική κατάσταση, ενώ παράλληλα απουσιάζουν τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του συστήματος. Μόνο όταν τα συστήματα εισέλθουν στο μέσο διάλυσης είναι πιθανόν να αναπτυχθούν μοριακές αλληλεπιδράσεις η ένταση των οποίων βέβαια δε θυμίζει σε τίποτα εκείνες που αναπτύσσονται στις στερεές διασπορές. Η μοναδική παράμετρος που ενδέχεται

να βελτιώνει το προφίλ αποδέσμευσης της ARIP στην περίπτωση των φυσικών μιγμάτων, είναι ο υδρόφιλος χαρακτήρας της πολυμερικής μήτρας.

Οι παράγοντες a, b και οι συντελεστές συσχέτισης για κάθε φυσικό μίγμα παρουσιάζονται στον **πίνακα 10.5**.

Πίνακας 10.5: Παράμετροι των εξισώσεων αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα φυσικών μιγμάτων PVP/Poloxamer 188/ARIP.

Λόγος PVP:Poloxamer 188:Aripiprazole	Προσαρμογή	a	b	R ²
0-0-100	Λογαριθμική	19.63	-29.32	0.97
95-5-5	Λογαριθμική	29.16	-42.34	0.99
95-5-10	Λογαριθμική	30.12	-45.71	0.98
95-5-20	Λογαριθμική	20.10	-30.24	0.97
90-10-5	Λογαριθμική	37.02	-58.06	0.98
90-10-10	Λογαριθμική	34.90	-55.44	0.96
90-10-20	Λογαριθμική	24.74	-37.01	0.96

Η σχετική τυπική απόκλιση (relative standard deviation, %RSD) βρέθηκε να είναι μεταξύ 0,01 και 2,49 για όλα τα συστήματα που μελετήθηκαν. Λόγω του χαμηλού %RSD και του βέλτιστου συντελεστή συσχέτισης (R²), οι παράμετροι T₈₀ και Y₃₀ υπολογίστηκαν εκ νέου με τη χρήση της εξίσωσης 10.1. Οι τιμές των παραμέτρων παρουσιάζονται στον **πίνακα 10.6**. Από αυτούς τους υπολογισμούς είναι σαφές ότι το φυσικό μίγμα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 5%wt ARIP παρουσιάζει το βέλτιστο διάγραμμα διαλυτοποίησης για την Αριπιπραζόλη.

Πίνακας 10.6: Παράμετροι αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα φυσικών μιγμάτων PVP/Poloxamer 188/ARIP.

Λόγος PVP:Poloxamer 188:Aripiprazole	T ₈₀ (min)	Y ₃₀ (% Dissolved)
0-0-100	262.18	37.45
95-5-5	60.36	56.84
95-5-10	64.95	56.73
95-5-20	240.95	38.50
90-10-5	41.65	67.85
90-10-10	48.46	63.26
90-10-20	113.25	47.14

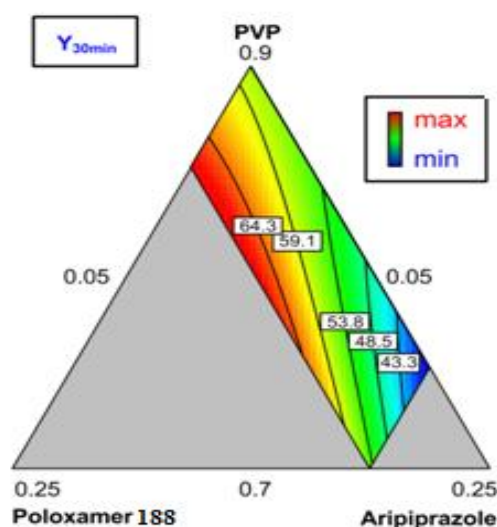
Προκειμένου να πραγματοποιηθεί ποσοτική εκτίμηση της μεταβολής του ρυθμού διαλυτοποίησης ανάμεσα στα φυσικά μίγματα και τις στερεές διασπορές της Αριπιπραζόλης, στον **πίνακα 10.7** παρουσιάζονται σε αντιπαράθεση οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι για τα δύο είδη συστημάτων.

Πίνακας 10.7: Σύγκριση παραμέτρων αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης των συστημάτων στερεών διασπορών και φυσικών μιγμάτων PVP/Poloxamer 188/ARIP.

Λόγος PVP:Poloxamer 188:Aripiprazole	T ₈₀ (min)	Y ₃₀ (% Dissolved)	T ₈₀ (min)	Y ₃₀ (% Dissolved)
	Στερεές Διασπορές		Φυσικά Μίγματα	
0-0-100	262.18	37.45	262.18	37.45
95-5-5	24.77	88.20	60.36	56.84
95-5-10	25.43	86.08	64.95	56.73
95-5-20	34.38	75.47	240.95	38.50
90-10-5	28.01	83.27	41.65	67.85
90-10-10	32.41	76.78	48.46	63.26
90-10-20	70.44	53.83	113.25	47.14

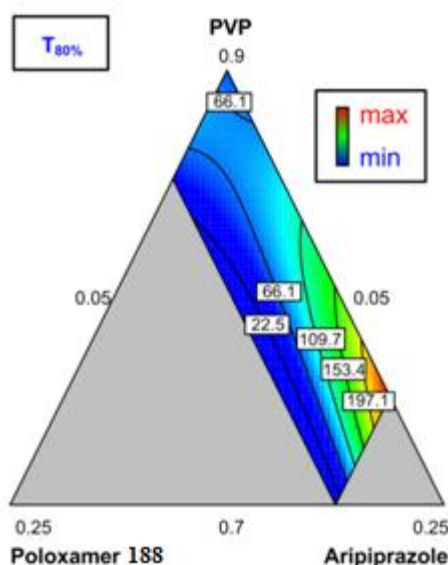
Όπως έχει ήδη αποδειχτεί από τα **σχήματα 10.8-10.13**, έτσι και από τον **πίνακα 10.7** είναι εμφανής η βελτίωση του ρυθμού διαλυτοποίησης της Αριπιπραζόλης μέσω της εκβολής θερμού τήγματος. Τα ποσοστά αποδέσμευσης της ARIP εμφανίζονται υψηλότερα στις στερεές διασπορές, ενώ αντίστοιχα οι χρόνοι T₈₀ είναι αρκετά μικρότεροι. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαφορά ανάμεσα στις παραμέτρους των φυσικών μιγμάτων και των στερεών διασπορών μεγιστοποιείται όταν πρόκειται για τα συστήματα PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w. Η παρατήρηση αυτή είναι δικαιολογημένη καθώς σε αυτή την περίπτωση η φάση είναι πλούσια σε PVP το οποίο επηρεάζει σημαντικά τη συμπεριφορά του συστήματος.

Στα **σχήματα 10.14** και **10.15** παρουσιάζονται τα διαγράμματα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα φυσικών μιγμάτων της Αριπιπραζόλης ως προς τις Y₃₀ και T₈₀ αντίστοιχα.



Σχήμα 10.14: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα φυσικών μιγμάτων της Αριπιπραζόλης ως προς το σχετικό ποσοστό αποδέσμευσης στα 30min, Y₃₀. Οι κόκκινες περιοχές αντιστοιχούν στα μέγιστα ποσοστά, ενώ οι μπλε στα ελάχιστα ποσοστά Y₃₀.

Από το **σχήμα 10.14** συμπεραίνεται ότι τα υψηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης της ARIP στα 30min επιτυγχάνονται για υψηλές περιεκτικότητες σε πλαστικοποιητή και σχετικά χαμηλές σε ARIP. Συνεπώς, η βελτίωση του ρυθμού διαλυτοποίησης της ARIP ενδεχομένως να οφείλεται στην αύξηση της φάσης σε Poloxamer 188. Η συμπεριφορά των συστημάτων φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της περιεκτικότητας του PVP καθώς για μία συγκεκριμένη περιεκτικότητα παρατηρούνται περιοχές υψηλών και χαμηλών ποσοστών αποδέσμευσης της ουσίας. Το προφίλ διαφέρει σημαντικά από εκείνο που εμφανίζουν τα συστήματα των στερεών διασπορών (**σχήμα 10.3**).



Σχήμα 10.15: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα φυσικών μιγμάτων της Αριπιπραζόλης ως προς το χρόνο αποδέσμευσης του 80% της ουσίας, T_{80} . Οι κόκκινες περιοχές αντιστοιχούν στα μέγιστα, ενώ οι μπλε στα ελάχιστα T_{80} .

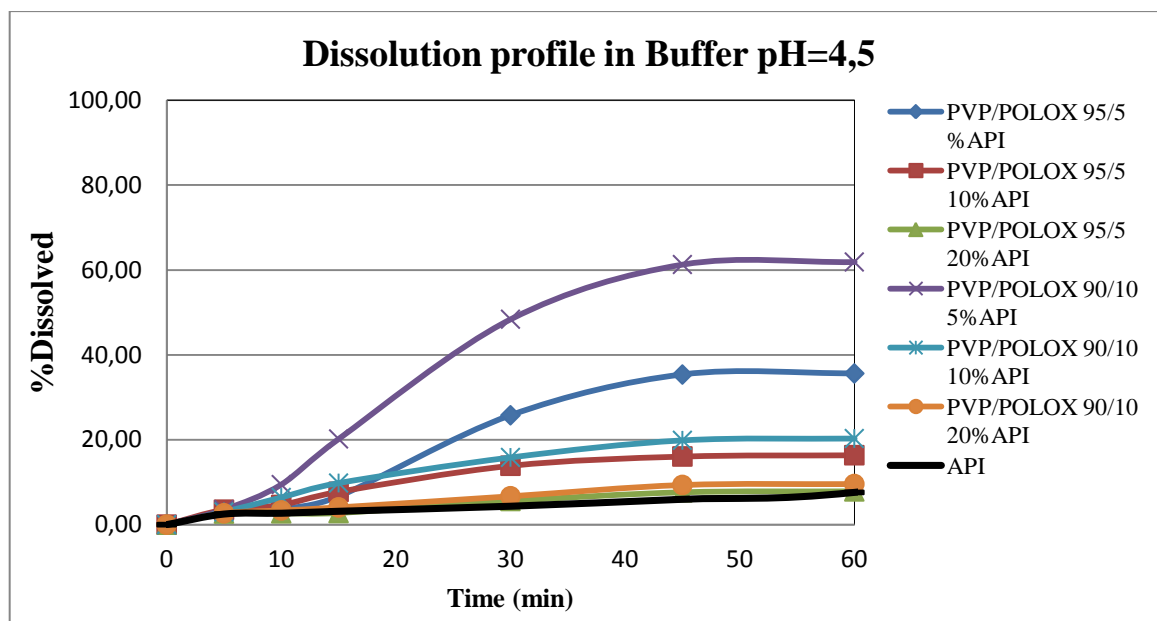
Ομοίως, από το **σχήμα 10.15** φαίνεται ότι αύξηση της περιεκτικότητας του Poloxamer 188 στην πολυμερική μήτρα με ταυτόχρονη σχετική μείωση της ARIP, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του T_{80} . Συστήματα που εμφανίζουν μειωμένο T_{80} παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό διαλυτοποίησης. Και εδώ φαίνεται ότι το PVP δεν έχει σημαντική επίδραση στη μεταβολή του T_{80} .

10.2.2 ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΜΕ pH=4.5

Η μελέτη του ρυθμού διαλυτοποίησης των συστημάτων στερεάς διασποράς της Αριπιπραζόλης δεν περιορίστηκε μόνο σε μέσο διάλυσης με pH=1.2, αλλά επεκτάθηκε και σε περιβάλλον με pH=4.5. Είθισται τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης τα μελετώνται μόνο σε περιβάλλον στομάχου καθώς δεν προλαβαίνουν να δράσουν στα υπόλοιπα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ). Το pH=4.5 δεν αναφέρεται σε κάποιο άλλο τμήμα του ΓΕΣ (π.χ. στο δωδεκαδάκτυλο) αλλά στο στομάχι, όπως και πριν, αλλά με μία σημαντική διαφορά. Όταν ο ασθενής έχει τραφεί η τιμή του pH είναι πιθανόν να μεταβληθεί από 1.2 προς υψηλότερες τιμές, όπως 3.5, 5, 5.5. Έτσι, σύμφωνα με τον FDA κρίνεται σκόπιμο να

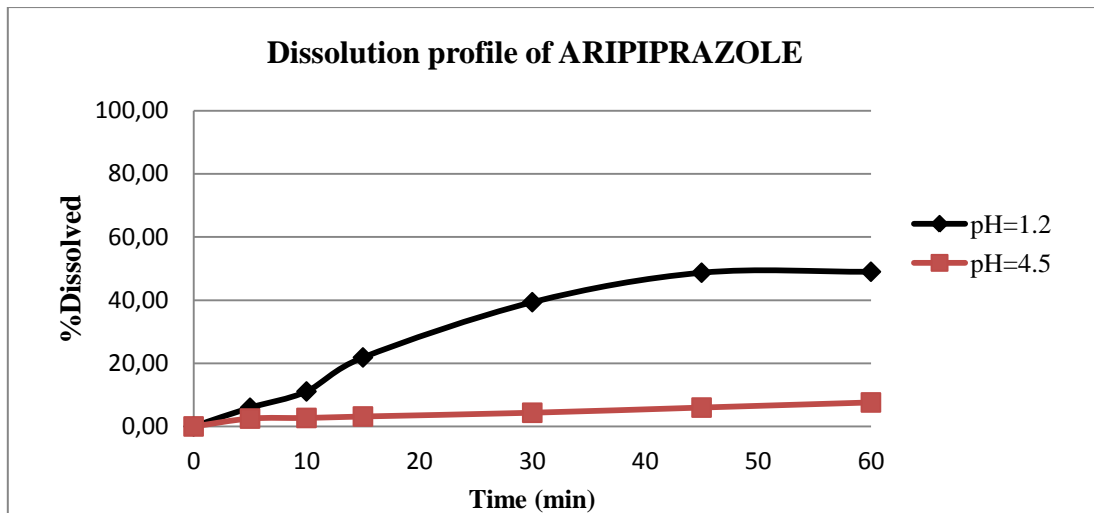
επεκταθεί η μελέτη και σε μεγαλύτερες τιμές pH. Ενδεικτικά επιλέχθηκε το pH=4.5 ως ένα αντιπροσωπευτικό περιβάλλον διάλυσης υπό συνθήκες σίτισης του ασθενή.

Στο **σχήμα 10.16** παρουσιάζονται τα διαγράμματα διάλυσης των στερεών διασπορών μέχρι 60min σε σύγκριση με εκείνο της καθαρής Αριπιπραζόλης.

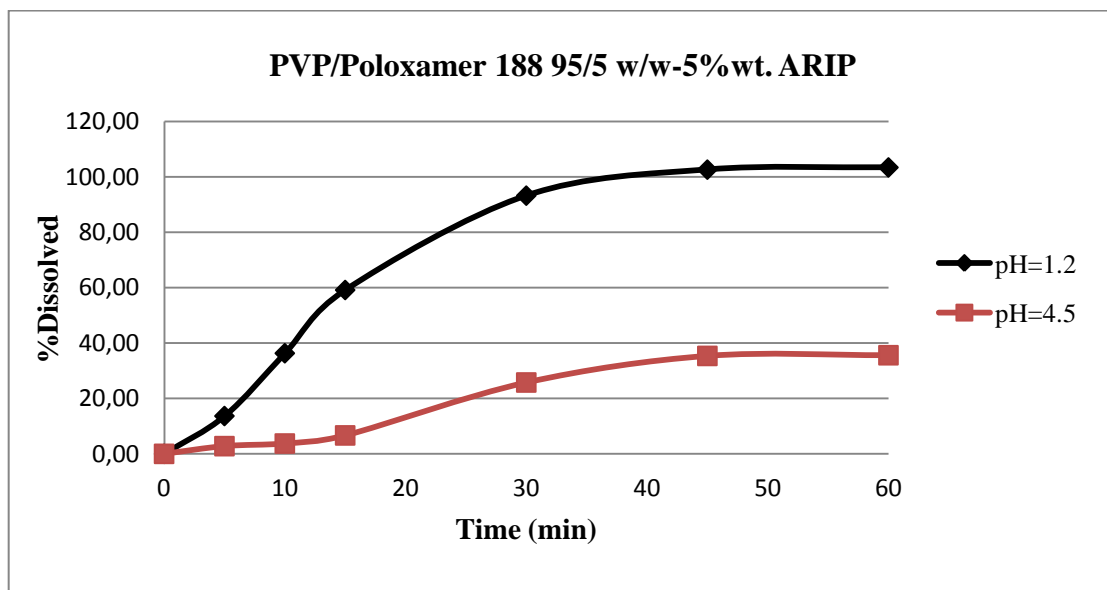


Σχήμα 10.16: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης από τα συστήματα στερεής διασποράς σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Αριπιπραζόλης σε pH=4.5.

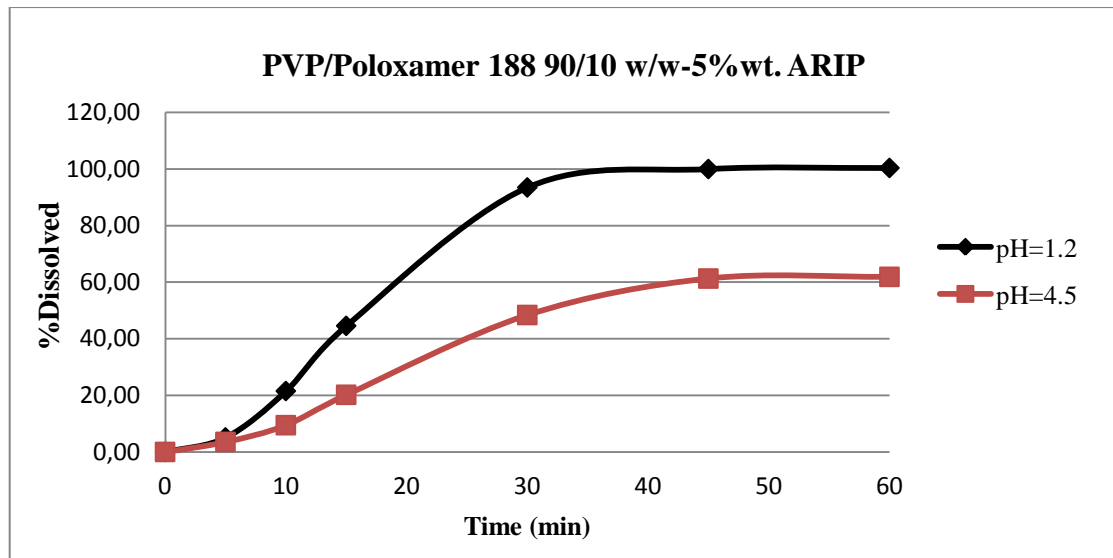
Είναι φανερό ότι η ARIP εμφανίζει πολύ μικρότερα ποσοστά αποδέσμευσης σε περιβάλλον με pH=4.5 έναντι σε pH=1.2 (**σχήμα 10.17**). Η παρατήρηση αυτή μαρτυρά τη συμπεριφορά της δραστικής ουσίας η οποία δρα ως ασθενές οξύ στα συστήματα. Εκτός από την καθαρή ARIP, μειωμένα ποσοστά διαλυτοποίησης εμφανίζουν και τα συστήματα στερεής διασποράς. Η μείωση αυτή γίνεται εμφανής στα **σχήματα 10.18** και **10.19** όπου ενδεικτικά παρουσιάζεται το προφίλ αποδέσμευσης των συστημάτων στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 και 90/10 w/w αντίστοιχα με 5%wt. ARIP.



Σχήμα 10.17: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Αριπιπραζόλης σε pH=1.2 και pH=4.5.



Σχήμα 10.18: Διαγράμματα αποδέσμευσης του συστήματος στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 95/5 w/w 5%wt. ARIP σε pH=1.2 και pH=4.5.



Σχήμα 10.19: Διαγράμματα αποδέσμευσης του συστήματος στερεής διασποράς PVP/Poloxamer 188 90/10 w/w 5% wt. ARIP σε pH=1.2 και pH=4.5.

Η σημαντική αυτή διαφορά που παρατηρείται στην αποδέσμευση των συστημάτων στερεής διασποράς ανάμεσα σε περιβάλλοντα με διαφορετικό pH, πιθανόν να οφείλεται στις διαφορετικές συνθήκες διάλυσης που επικρατούν.

10.3 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

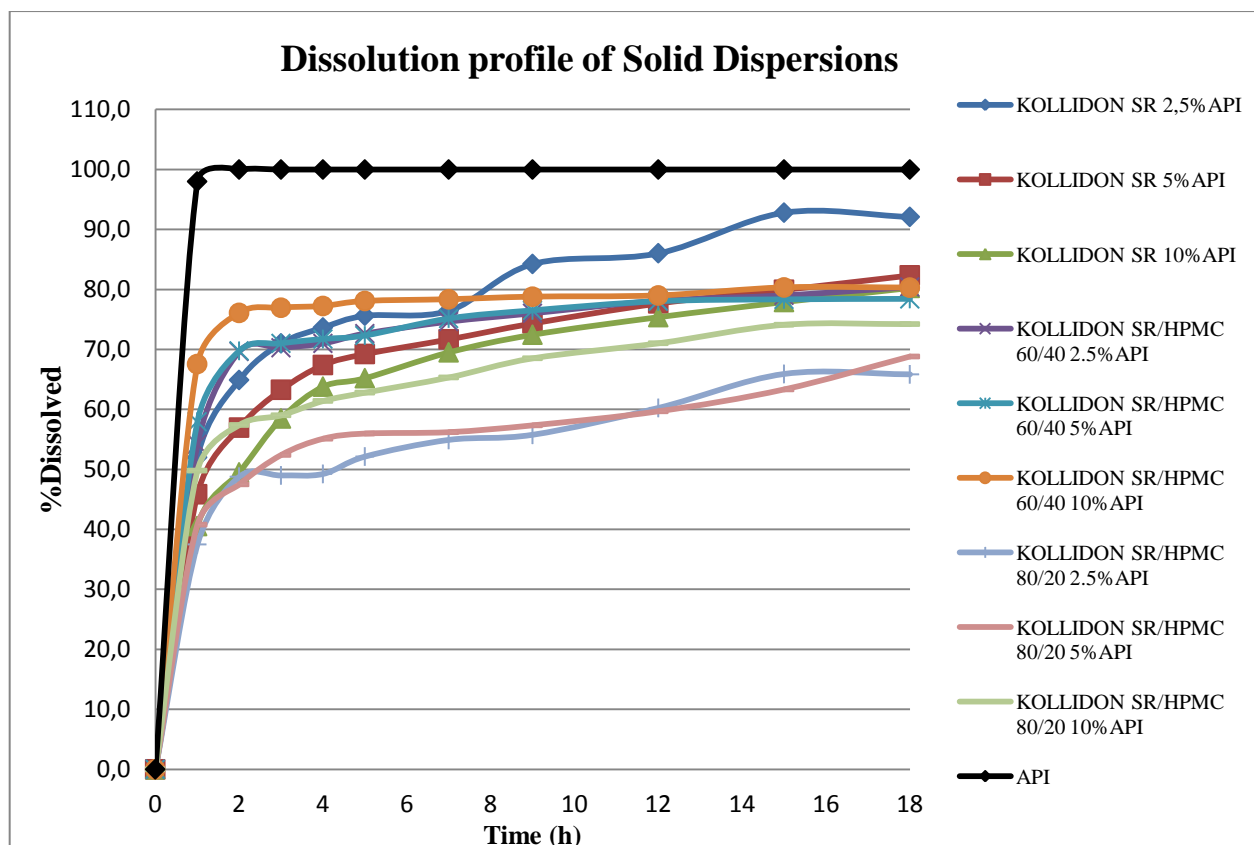
10.3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στόχος της ανάπτυξης σε αυτό το στάδιο ήταν η επίτευξη ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

1. Το σύστημα πρέπει να έχει τα κατάλληλα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ώστε να εξασφαλίζεται, αφενός η πλήρης αποδέσμευση, αφετέρου η ποσοτική απορρόφηση της δραστικής ουσίας. Όσον αφορά στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ελήφθησαν υπόψη τα ακόλουθα:
 - i. Το μέγεθος της φαρμακοτεχνικής μορφής πρέπει να είναι τουλάχιστον 6mm σε μία τουλάχιστον διάσταση. Το μέγεθος αυτό αποτελεί κρίσιμη τιμή για την παραμονή του σκευάσματος στο στομάχι για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα, ώστε να έχουμε μία επιπλέον εξασφάλιση ότι θα αποδεσμευτεί η δραστική στο σύνολό της.
 - ii. Η φαρμακευτική ουσία πρέπει να απορροφάται στο μεγαλύτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Η Τολτεροδίνη L-tartrate απορροφάται σε ποσοστό 95-100% σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβάνοντας το στομάχι και το παχύ έντερο. Κατά συνέπεια, αποτελεί ουσία-πρότυπο για σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης όσον αφορά στα χαρακτηριστικά απορρόφησης.
 - iii. Το σκεύασμα πρέπει να έχει βιοπροσκολλητικές ιδιότητες, έτσι ώστε να επιβραδύνεται η έξοδός του από το γαστρεντερικό σωλήνα. Όταν αναφερόμαστε σε βιοπροσκολλητικές ιδιότητες εννοούμε ότι κάποιος(-α) από τα πολυμερή της φαρμακοτεχνικής μορφής μπορεί να αναπτύξει δυνάμεις συνοχής με τη βλέννα και τα τοιχώματα του γαστρεντερικού αυλού, επιβραδύνοντας έτσι την κίνησή του. Οι δυνάμεις αυτές μπορεί να είναι μηχανικές, μοριακές, ασθενείς ιοντικές ή άλλου τύπου. Το Kollidon SR και η HPMC K100M (παράγωγο της κυτταρίνης με υψηλό ιξώδες) έχουν χρησιμοποιηθεί κατ'επανάληψη σε μελέτες βελτίωσης βιοπροσκολλητικών ιδιοτήτων φαρμακοτεχνικών μορφών καθώς εμφανίζουν ιδιαίτερα ευνοϊκή συμπεριφορά [171][172].
2. Η φαρμακοτεχνική μορφή πρέπει να μην είναι ερεθιστική για την γαστρεντερική βλεννογόνο, καθώς το σκεύασμα παραμένει για πολλές ώρες στον εντερικό σωλήνα.

10.3.2 ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Τα διαγράμματα αποδέσμευσης μέχρι 18h των συστημάτων στερεής διασποράς παρουσιάζονται στο **σχήμα 10.20**, σε σύγκριση με αυτό της καθαρής Τολτεροδίνης L-tartrate, προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των δοκιμών. Στα αποτελέσματα δίνονται οι % διαλυμένες ποσότητες που αναφέρονται στο συνολικό ποσό κάθε δείγματος και το οποίο αντιστοιχεί σε 4mg TOLT L-tart.



Σχήμα 10.20: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από τα συστήματα στερεής διασποράς σε σύγκριση με αυτό της καθαρής δραστικής ουσίας για 18h.

Όπως φαίνεται από το **σχήμα 10.20**, λόγω της υδατοδιαλυτότητας που εμφανίζει η TOLT L-tart παρατηρείται άμεση αποδέσμευσή της στη 1h. Χωρίς αμφιβολία όλα τα συστήματα στερεής διασποράς μπορούν να συμβάλλουν στην επιβράδυνση του ρυθμού διαλυτοποίησης της TOLT L-tart. Επιγραμματικά αναφέρεται ότι τα συστήματα Kollidon SR/TOLT L-tart υστερούν έναντι των υπολοίπων συστημάτων αφού αδυνατούν να αποδεσμεύσουν ελεγχόμενα τη δραστική ουσία, ενώ στα συστήματα Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart η παρουσία της HPMC επιβραδύνει σημαντικά το ρυθμό αποδέσμευσης. Η άμεση αποδέσμευση σε ποσοστό 37-68% η οποία παρατηρείται μέχρι τις 2 πρώτες ώρες οφείλεται κυρίως στην ποσότητα της TOLT L-tart η οποία βρίσκεται στο εξωτερικό μέρος του δισκίου. Έτσι, εξαιτίας της μεγάλης διαλυτότητάς της διαλύεται αμέσως με αποτέλεσμα να εμφανίζεται το λεγόμενο «**φαινόμενο εκτίναξης**» (burst effect). Στη συνέχεια επειδή η απελευθέρωσή της γίνεται κυρίως μέσω του μηχανισμού της διάχυσης ο ρυθμός αποδέσμευσης επιβραδύνεται σημαντικά.

Προκειμένου να προσδιοριστεί το είδος του μηχανισμού αποδέσμευσης εφαρμόστηκαν διάφορα μαθηματικά πρότυπα προσαρμογής (μηδενικής τάξης, πρώτης τάξης, Higuchi, Hixson-Crowell, Krosmeier-Peppas). Το πρότυπο εκείνο που προσομοιάζει καλύτερα τα πειραματικά αποτελέσματα είναι το εκθετικό πρότυπο Krosmeier-Peppas με εξίσωση:

$$f_t = kt^n \quad (2.11)$$

Στον **πίνακα 10.8** παρουσιάζονται οι τιμές του εκθέτη n , της σταθεράς k και του συντελεστή συσχέτισης (R^2) για τα συστήματα στερεής διασποράς της TOLT L-tart.

Πίνακας 10.8: Παράμετροι των εξισώσεων αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate για τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/TOLT L-tart, Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart.

Λόγος Kollidon SR:HPMC:TOLT L-tart	Προσαρμογή	k	n	R^2
97.5-0-2.5	Peppas	55.65	0.18	0.96
95-0-5	Peppas	50.58	0.18	0.96
90-0-10	Peppas	44.88	0.21	0.96
80-20-2.5	Peppas	39.68	0.17	0.93
80-20-5	Peppas	42.81	0.15	0.93
80-20-10	Peppas	50.70	0.14	0.99
60-40-2.5	Peppas	60.65	0.10	0.95
60-40-5	Peppas	61.93	0.10	0.96
60-40-10	Peppas	70.71	0.06	0.97
0-0-100	Γραμμική	y=100, $R^2=0.99$		

Παρατηρείται μεταβολή στο είδος της προσαρμογής από Peppas σε γραμμική όταν πρόκειται για τη δραστική ουσία. Αυτό οφείλεται στην υδατοδιαλυτότητα που εμφανίζει κατά μήκος του ΓΕΣ.

Για την ποσοτική αξιολόγηση των δοκιμών αποδέσμευσης υπολογίζονται οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι, T_{50} και Y_{18} , για κάθε μελετούμενο σύστημα. Η T_{50} αναφέρεται στο χρόνο που απαιτείται για τη διάλυση του 50% της περιεχόμενης Τολτεροδίνης L-tartrate, ενώ το Y_{18} στο σχετικό ποσοστό αποδέσμευσης σε 18h. Στον **πίνακα 10.9** παρουσιάζονται οι τιμές των αντιπροσωπευτικών παραμέτρων των συστημάτων καθώς επίσης και της καθαρής ουσίας.

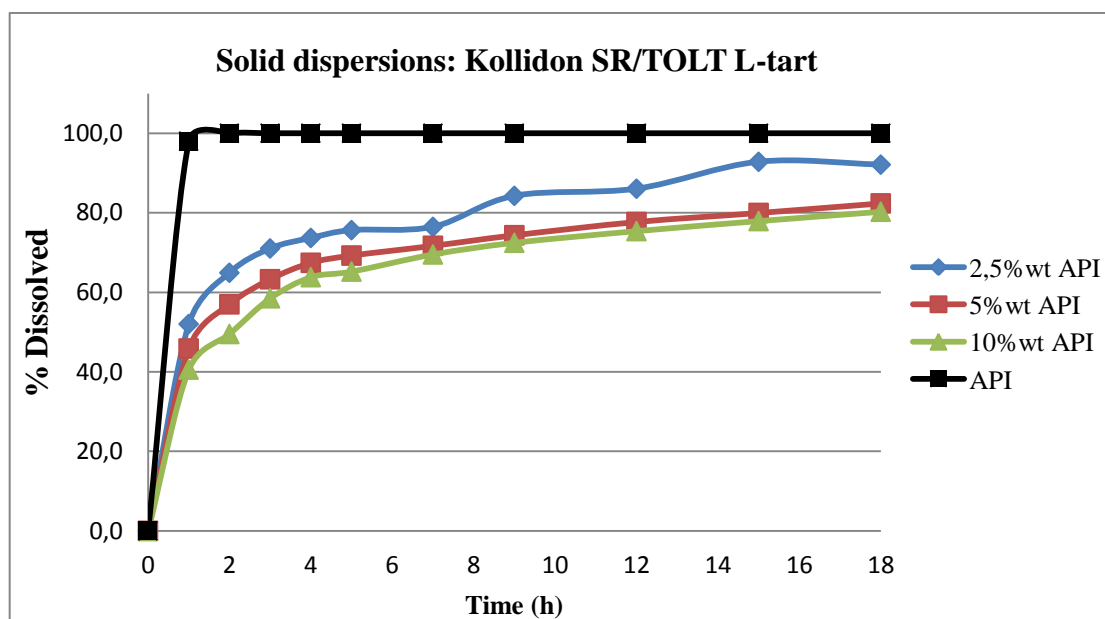
Πίνακας 10.9: Οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι των στερεών διασπορών Kollidon SR/TOLT L-tart, Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart και της καθαρής TOLT L-tart.

Λόγος Kollidon SR:HPMC:TOLT L-tart	T ₅₀	Y ₁₈ (%)
97.5-0-2.5	0h 58min	93.6
95-0-5	1h 46min	85.1
90-0-10	2h 00min	82.3
80-20-2.5	3h 54min	64.9
80-20-5	2h 49min	66.0
80-20-10	1h 00min	76.0
60-40-2.5	0h 55min	81.0
60-40-5	0h 52min	82.7
60-40-10	0h 44min	84.1
0-0-100	0h 31min	100.0

Παρακάτω πραγματοποιείται περιγραφή κάθε συστήματος, ενώ εξετάζεται η επίδραση που έχει κάθε πολυμερική μήτρα στο μηχανισμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart.

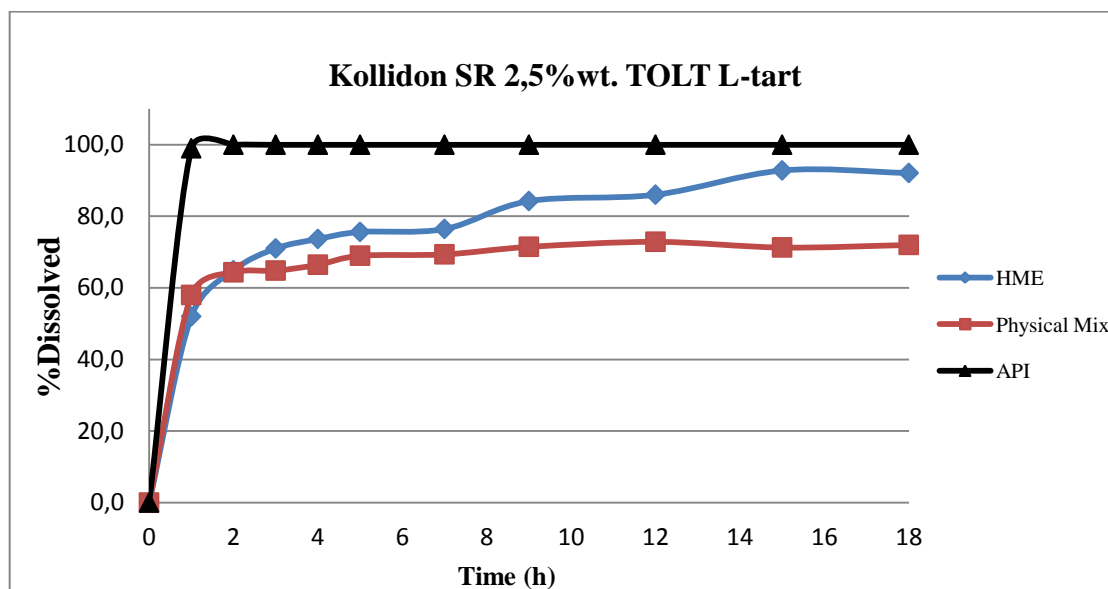
1. Συστήματα Kollidon SR/TOLT L-tart

Στο **σχήμα 10.21** παρουσιάζονται τα διαγράμματα αποδέσμευσης των συστημάτων Kollidon SR/TOLT L-tart για 18h σε σύγκριση με αυτό της καθαρής TOLT L-tart.

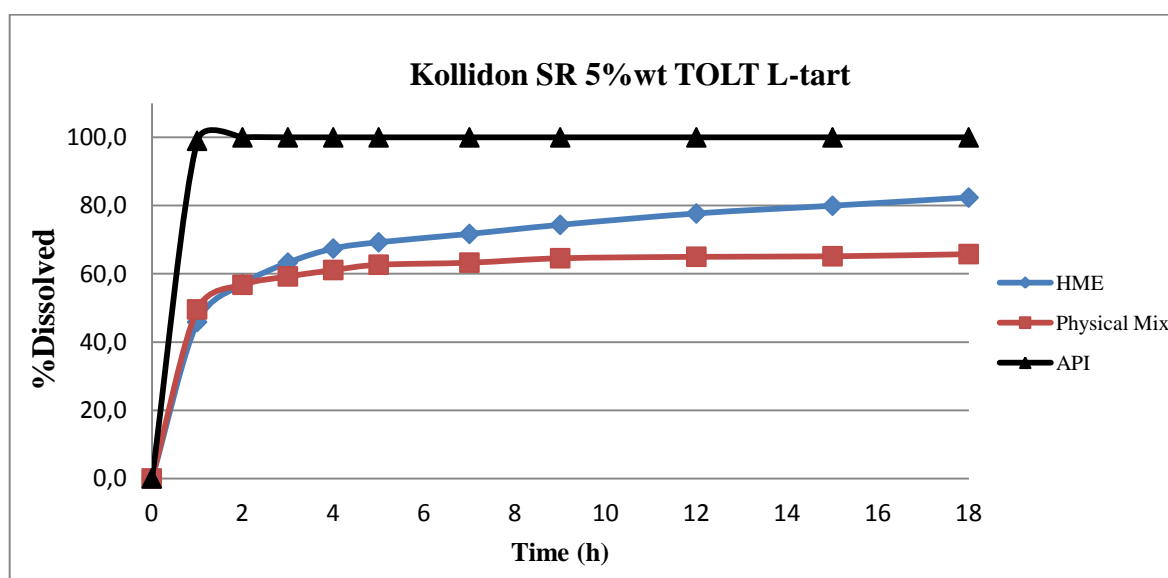


Σχήμα 10.21: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR 2.5, 5, 10%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.

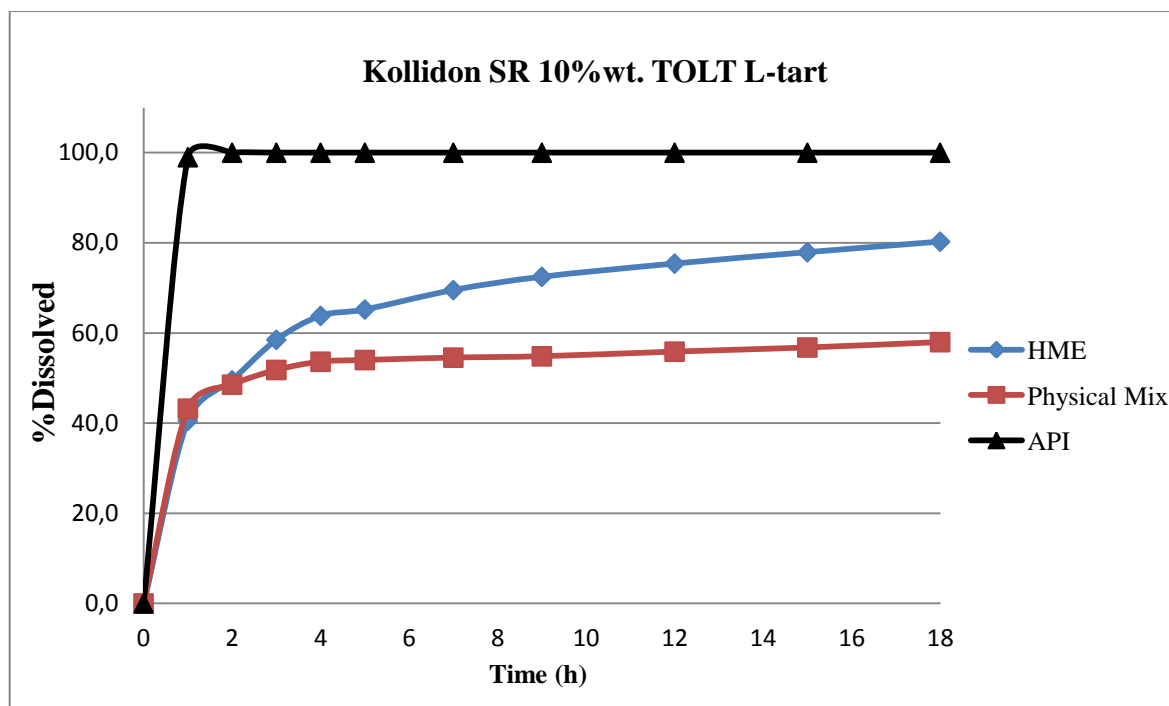
Όπως παρατηρείται από το **σχήμα 10.21** το Kollidon SR συμβάλει στην καθυστέρηση της αποδέσμευσης της TOLT L-tart. Όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα σε δραστική ουσία παρατηρούνται χαμηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αποδέσμευση ελέγχεται από τη δραστική ουσία (**drug-controlled dissolution**). Αντίστοιχα με τα συστήματα στερεής διασποράς, παρασκευάζονται και τα αντίστοιχα φυσικά μίγματα, των οποίων το προφίλ αποδέσμευσης φαίνεται στα **σχήματα 10.22-10.24**.



Σχήμα 10.22: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR 2.5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



Σχήμα 10.23: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR 5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



Σχήμα 10.24: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR 10%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.

Κατά τα αρχικά στάδια της μελέτης των φυσικών μιγμάτων παρατηρείται απότομη απελευθέρωση δραστικής ουσίας στο μέσο διάλυσης (**burst effect**) καθώς στην πρώτη κιόλας ώρα εμφανίζονται υψηλά ποσοστά αποδέσμευσης (43%-50% της περιεχομένης TOLT L-tart). Η απότομη αυτή αύξηση της αποδεσμευμένης ουσίας οφείλεται στη δράση της πολυμερικής μήτρας, η οποία δεν προλαβαίνει να σχηματίσει γέλη γύρω από τους πυρήνες αποδέσμευσης κατά τις πρώτες ώρες της μελέτης. Έτσι, απελευθερώνεται αβίαστα στο μέσο διάλυσης μεγάλη ποσότητα της ουσίας. Ωστόσο, το φαινόμενο αυτό εξακολουθεί να λαμβάνει χώρα και στα συστήματα των στερεών διασπορών. Η εκβολή θερμού τήγματος δεν είναι σε θέση να αναστείλει την απότομη αυτή αποδέσμευση της TOLT L-tart κατά την 1-2h για τους εξής λόγους:

1. Τα αποτελέσματα του XRD έδειξαν ότι η TOLT L-tart εξακολουθεί να παραμένει κρυσταλλική ακόμα και μετά την εκβολή των συστημάτων. Έτσι, στην αρχή της μελέτης όπου δεν έχει δημιουργηθεί ακόμα το περιοριστικό στρώμα της γέλης, αποδεσμεύεται μεγάλη ποσότητα δραστικής ουσίας (κατά την 1-2h η αποδέσμευση λαμβάνει χώρα αποκλειστικά στο στομάχι).
2. Τόσο το DSC, όσο και τα FT-IR φάσματα έδειξαν ότι δεν αναπτύσσονται αλληλεπιδράσεις, δεσμοί υδρογόνου, ανάμεσα στο Kollidon SR και την TOLT L-tart. Συνεπώς, η δραστική ουσία μπορεί να αποδεσμευτεί άμεσα στο μέσο διάλυσης μέχρις ότου σχηματιστεί γέλη γύρω από τον πυρήνα αποδέσμευσης.

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης πρέπει να εμφανίζουν εκτός από βραδύ ρυθμό αποδέσμευσης και υψηλά ποσοστά τελικής διαλυτοποίησης

της ουσίας. Το χαρακτηριστικό αυτό στερούνται τα φυσικά μίγματα όπως φαίνεται στον **πίνακα 10.10**.

Πίνακας 10.10: Η τελική αποδέσμευση (Y_{18}) των στερεών διασπορών Kollidon SR/TOLT L-tart έναντι των αντίστοιχων φυσικών μιγμάτων.

Λόγος Kollidon SR:HPMC:TOLT L-tart	Y_{18} (%)	
	Στερεές διασπορές	Φυσικά μίγματα
97.5-0-2.5	93.6	76.8
95-0-5	85.1	75.6
90-0-10	82.3	71.2

Τα χαμηλά ποσοστά αποδέσμευσης που παρατηρούνται στο τέλος της μελέτης στα φυσικά μίγματα οφείλονται στο σχηματισμό παχύρευστης γέλης. Τα μόρια της TOLT L-tart πρέπει να ξεπεράσουν αυτό το περιοριστικό στρώμα ώστε να έρθουν σε επαφή με το μέσο διάλυσης. Όπως γίνεται αντιληπτό το γεγονός αυτό επιδεινώνεται όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας, όπως συμβαίνει στο μίγμα Kollidon SR 10% wt.TOLT L-tart. Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν αρκετά μόρια της ουσίας που δύνανται να διαρρήξουν το σχηματιζόμενο στρώμα. Αντίθετα, στην περίπτωση του μίγματος Kollidon SR 2.5% wt.TOLT L-tart υπάρχουν λιγότερα υποψήφια μόρια που τείνουν να διαλυθούν. Αυτός είναι και ο λόγος που εμφανίζεται ελαφρώς υψηλότερο Y_{18} στην δεύτερη περίπτωση. Όπως φαίνεται από τα **σχήματα 10.22-10-24** ο σχηματισμός της γέλης στα φυσικά μίγματα συμβαίνει στις 4-5h. Από εκεί και πέρα ο ρυθμός αποδέσμευσης της ουσίας σχεδόν σταθεροποιείται.

Σε αντίθεση με τα φυσικά μίγματα, όπως φαίνεται από τον **πίνακα 10.10**, τα συστήματα στερεής διασποράς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά Y_{18} το οποίο αποτελεί πλεονέκτημα της διεργασίας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στους εξής λόγους:

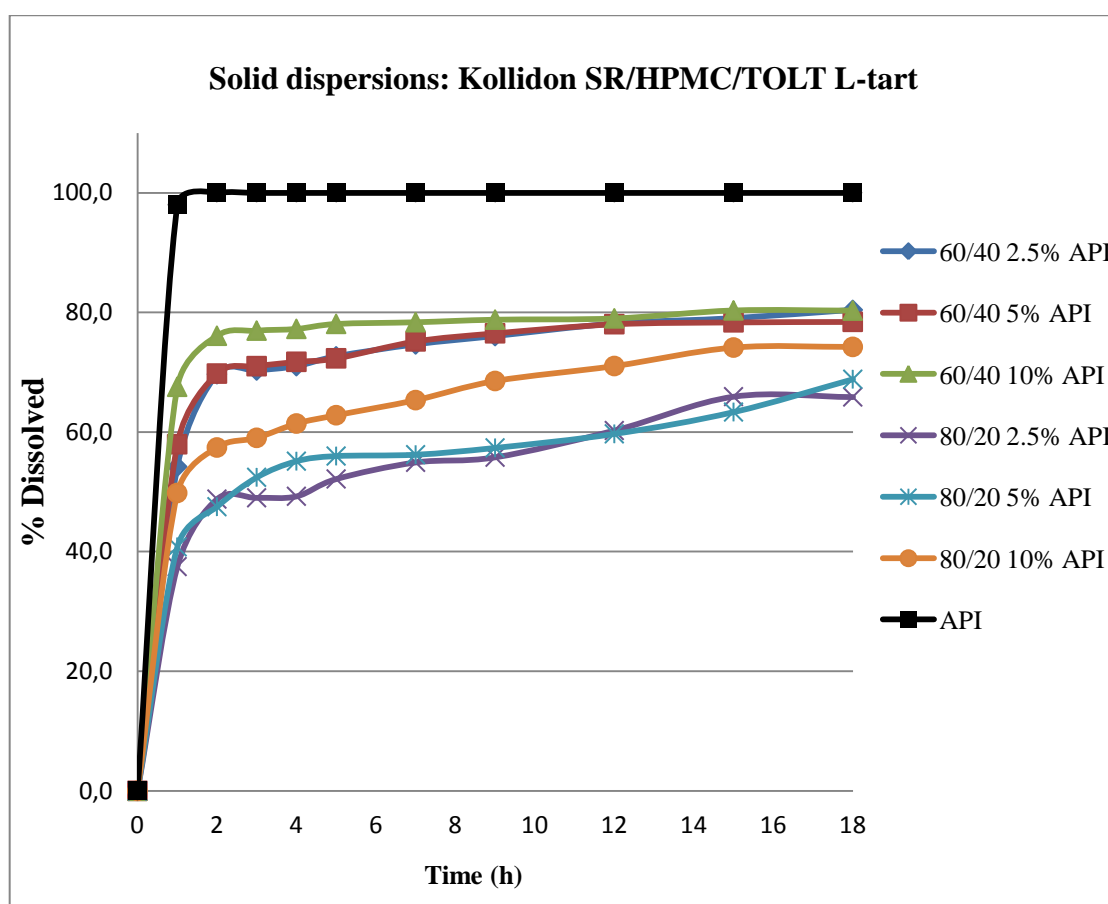
1. Τα αποτελέσματα του SEM έδειξαν ότι με την HME οι κρύσταλλοι της TOLT L-tart μεταπηδούν στην νανο-κλίμακα (120nm-1,3μm), ενώ στη φυσική τους κατάσταση το μέγεθός τους εκτιμάται στα 55μm. Η σημαντική αυτή μείωση του μεγέθους τους έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της επιφάνειας επαφής προς το μέσο διάλυσης και συνεπώς τη βελτίωση της διαλυτοποίησής τους.
2. Αν και το μεγαλύτερο τμήμα της TOLT L-tart παρέμεινε κρυσταλλικό (XRD) υπάρχουν υποψίες ότι μέρος της ουσίας αμορφοποιήθηκε σε μοριακό επίπεδο αλλά είναι αδύνατο να ανιχνευθεί. Στο ποσοστό αυτό, αν και μικρό, ενδέχεται να οφείλονται τα υψηλά ποσοστά Y_{18} των στερεών διασπορών. Εξ' ορισμού η άμορφη κατάσταση της ουσίας παρουσιάζει υψηλότερη διαλυτότητα έναντι της κρυσταλλικής ακόμα και στην περίπτωση ευδιάλυτων δραστικών ουσιών όπως εδώ.

Για να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός αποδέσμευσης από το σύστημα στερεής διασποράς Kollidon SR/TOLT L-tart εφαρμόστηκε το εκθετικό πρότυπο Krosmeier-Peppas. Από τον **πίνακα 10.8** παρατηρείται ότι οι τιμές του εκθέτη n είναι πολύ μικρότερες του 0.45 που ορίζεται σαν χαρακτηριστική τιμή όταν ο μηχανισμός αποδέσμευσης προσομοιάζεται από τη διάχυση κατά Fick (**Πίνακας 2.1**). Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές του n είναι 0.18 για τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR 2.5, 5% wt.TOLT L-tart και 0.21 για το σύστημα Kollidon SR

10%wt.TOLT L-tart. Η απότομη αύξηση της αποδέσμευσης (burst effect) που παρατηρείται κατά τα αρχικά στάδια της μελέτης αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα απόκλισης από το μοντέλο της Fickian διάχυσης. Είναι φανερό ότι το προφίλ αποδέσμευσης των συστημάτων στερεής διασποράς με Kollidon SR ακολουθεί μία ανοδική πορεία εν αντιθέσει με τα φυσικά μίγματα. Αυτό σηματοδοτεί την απουσία ισχυρού στρώματος γέλης και κατά συνέπεια τη συνεχόμενη αποδέσμευση δραστικής ουσίας.

2. Συστήματα Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart

Στο **σχήμα 10.25** παρουσιάζονται τα διαγράμματα αποδέσμευσης των συστημάτων Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart για 18h σε σύγκριση με αυτό της καθαρής TOLT L-tart.



Σχήμα 10.25: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/HPMC 80/20 και 60/40w/w με 2.5, 5, 10%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.

Από το **σχήμα 10.25** παρατηρούμε ότι τόσο τα συστήματα Kollidon SR/HPMC 80/20 w/w, όσο και τα Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w μπορούν να καθυστερήσουν τον ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Ωστόσο, στην πρώτη περίπτωση φαίνεται η αδυναμία σχηματισμού μιας συνεκτικής γέλης γύρω από τους πυρήνες αποδέσμευσης καθώς παρατηρείται ανοδική τάση στα ποσοστά αποδέσμευσης της

TOLT L-tart. Αντιθέτως, στα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40 w/w παρατηρείται σταθεροποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης στις 2-4h της μελέτης, γεγονός που υποδηλώνει το σχηματισμό παχύρευστης γέλης γύρω από τους πυρήνες.

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση των στερεών διασπορών στο μηχανισμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart, στον **πίνακα 10.11** παρουσιάζονται οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι T_{50} και Y_{18} όπως εκείνες προέκυψαν από την προσομοίωση στο πρότυπο των Krosmeier-Peppas.

Πίνακας 10.11: Οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι T_{50} και Y_{18} για τα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40 και 80/20w/w και της καθαρής TOLT L-tart.

Πολυμερική μήτρα	%wt. TOLT L-tart	%wt. HPMC	T_{50}	Y_{18} (%)
Kollidon SR/HPMC 60/40w/w	2.5	39.0	0h 55min	81.0
	5.0	38.0	0h 52min	82.7
	10.0	36.0	0h 44min	84.1
Kollidon SR/HPMC 80/20w/w	2.5	19.5	3h 54min	64.9
	5.0	19.0	2h 49min	66.0
	10.0	18.0	1h 00min	76.0
-	100.0	0.0	0h 31min	100.0

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

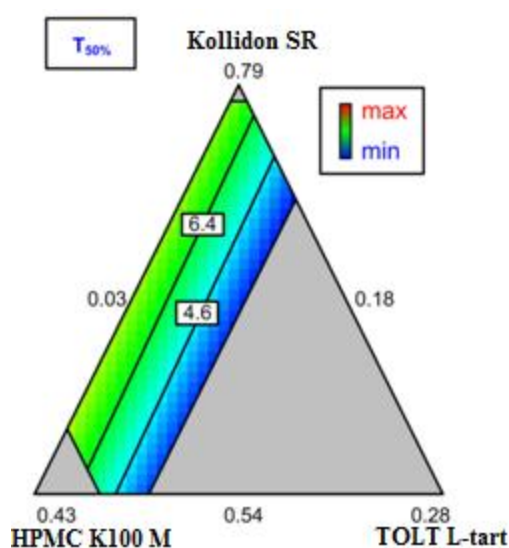
Από τον **πίνακα 10.11** παρατηρείται ότι στα συστήματα με πλούσια φάση σε HPMC, δηλαδή στις στερεές διασπορές Kollidon SR/HPMC 60/40w/w, ο χρόνος ημίσειας ζωής (T_{50}) ελαχιστοποιείται, ενώ παράλληλα τα ποσοστά τελικής αποδέσμευσης μεγιστοποιούνται. Τα μικρογραφήματα SEM έδειξαν ότι όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της HPMC, τόσο μικρότερα σωματίδια (lower particle size) δραστικής ουσίας συναντώνται στα συστήματα στερεών διασπορών. Η παρατήρηση αυτή σε συνδυασμό με τα XRD φάσματα, τα οποία αποκάλυψαν την παραμονή της TOLT L-tart στην κρυσταλλική κατάσταση μετά την εκβολή των συστημάτων, μπορούν να δικαιολογήσουν τη συμπεριφορά αυτή.

Η μείωση του μεγέθους των μορίων της TOLT L-tart στα συστήματα στερεής διασποράς συμβάλλει στην αύξηση της επιφάνειας διάλυσης και όπως φαίνεται από την **εξίσωση 1.2 Noyes-Whitney (§1.4.2)**, στην ποσότητα της αποδεσμευμένης δραστικής ουσίας. Παράλληλα δεν πρέπει να παραμεληθεί η υδατοδιαλυτότητα που εμφανίζει η TOLT L-tart στην κρυσταλλική της κατάσταση. Συνεπώς, στα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w αναμένεται μεγαλύτερη η τελική αποδέσμευση της ουσίας, όπως αποδεικνύεται και από τον **πίνακα 10.11**. Ο χρόνος T_{50} ακολουθεί αντίστροφη πορεία αποκαλύπτοντας το ρυθμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart από το εκάστοτε σύστημα. Έτσι, η γρήγορη διαλυτοποίηση της ουσίας στα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w οδηγεί αντίστοιχα σε μικρούς χρόνους T_{50} .

Επιπλέον, στη διεθνή βιβλιογραφία επανειλημμένα έχει αναφερθεί ότι τα παράγωγα κυτταρίνης όπως η υδροξυ προπυλομεθυλοκυτταρίνη υψηλού ιξώδους (HPMC K100M) έχουν την τάση να σχηματίζουν υδροδυναμικό περιοριστικό στρώμα γύρω από μόρια της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύεται στο μέσο

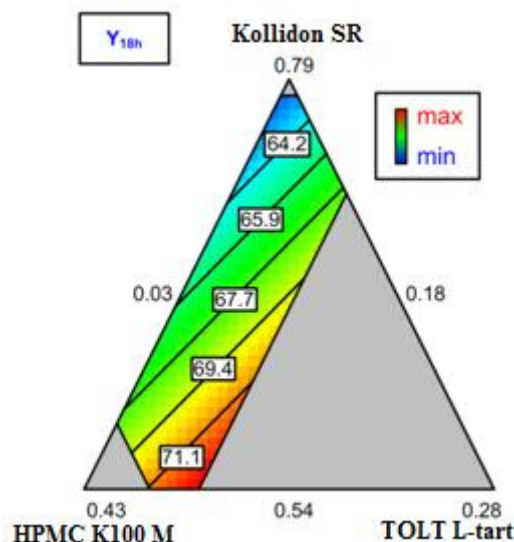
διάλυσης. Ως εκ τούτου, θα περίμενε κανείς αυξανόμενη της περιεκτικότητας σε HPMC να παρατηρούνται μικρότερα ποσοστά αποδέσμευσης δραστικής ουσίας. Τα μόρια της TOLT L-tart πρέπει να διαρρήξουν το στρώμα της γέλης προκειμένου να απελευθερωθούν από τη φαρμακοτεχνική μορφή. Όσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα σε HPMC, τόσο μεγαλύτερο είναι το πάχος της στοιβάδας που πρέπει να διασχίσουν τα μόρια της δραστικής ουσίας με αποτέλεσμα να παρατηρείται μείωση του ποσοστού αποδέσμευσης. Η συμπεριφορά αυτή επιβεβαιώνεται από τον **πίνακα 10.11**, όπου στα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40 και 80/20w/w 2.5%wt TOLT L-tart παρατηρούνται τα μικρότερα Y_{18} . Συνεπώς, όταν συνυπάρχει η HPMC στην πολυμερική μήτρα φαίνεται ότι η αποδέσμευση ελέγχεται κυρίως από τον φορέα (**carrier-controlled dissolution**).

Στα **σχήματα 10.26** και **10.27** δίνονται τα διαγράμματα ισομετρικών καμπυλών των συστημάτων στερεής διασποράς της TOLT L-tart συναρτήσει του T_{50} και Y_{18} αντίστοιχα.



Σχήμα 10.26: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart ως προς το χρόνο ημίσειας ζωής, T_{50} (h). Οι μπλε περιοχές αντιστοιχούν σε χαμηλές τιμές, ενώ οι πράσινες σε μεσαίες τιμές T_{50} .

Από το **σχήμα 10.26** συμπεραίνεται ότι όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της TOLT L-tart, τόσο μειώνονται οι χρόνοι T_{50} που χαρακτηρίζουν το ρυθμό αποδέσμευσης των συστημάτων. Αυτό είναι λογικό καθώς στα αρχικά στάδια της μελέτης όπου ακόμα δεν έχει προλάβει να σχηματιστεί η γέλη, μπορεί να αποδεσμευτεί αρκετά μεγάλη ποσότητα της TOLT L-tart. Όσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα του συστήματος σε δραστική ουσία, τόσο πιο γρήγορα θα αποδεσμευτεί το 50% της συνολικής ποσότητάς της. Το Kollidon SR και η HPMC φαίνεται να μην έχουν καμία επίδραση στο χρόνο ημίσειας ζωής των συστημάτων.

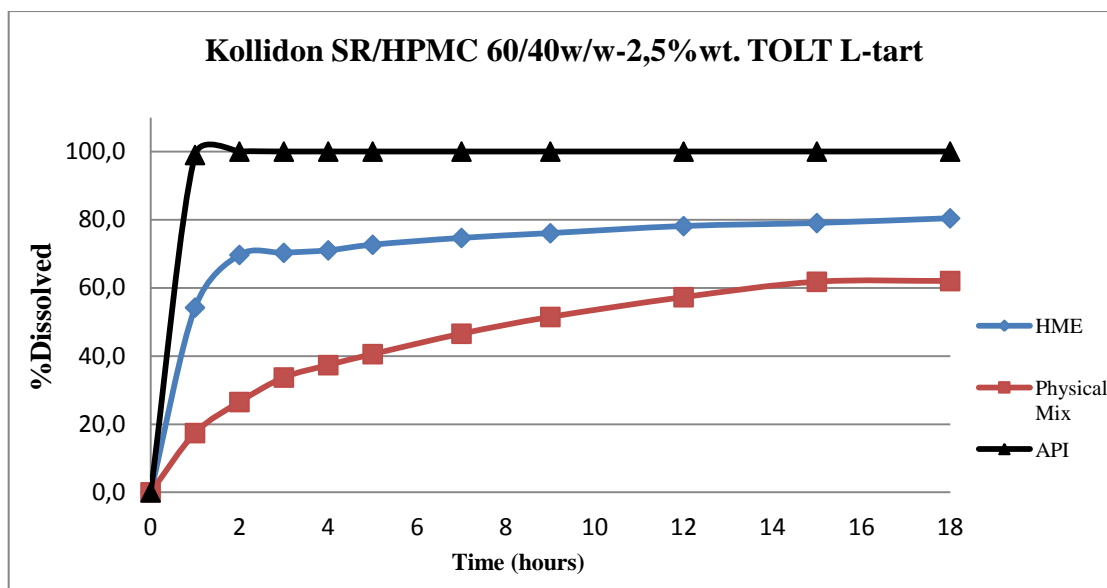


Σχήμα 10.26: Διάγραμμα ισομετρικών καμπυλών για τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/HPMC/TOLT L-tart ως προς το σχετικό ποσοστό αποδέσμευσης στις 18h, Y_{18h} . Οι κόκκινες περιοχές αντιστοιχούν στα μέγιστα ποσοστά, ενώ οι μπλε στα ελάχιστα ποσοστά Y_{18h} .

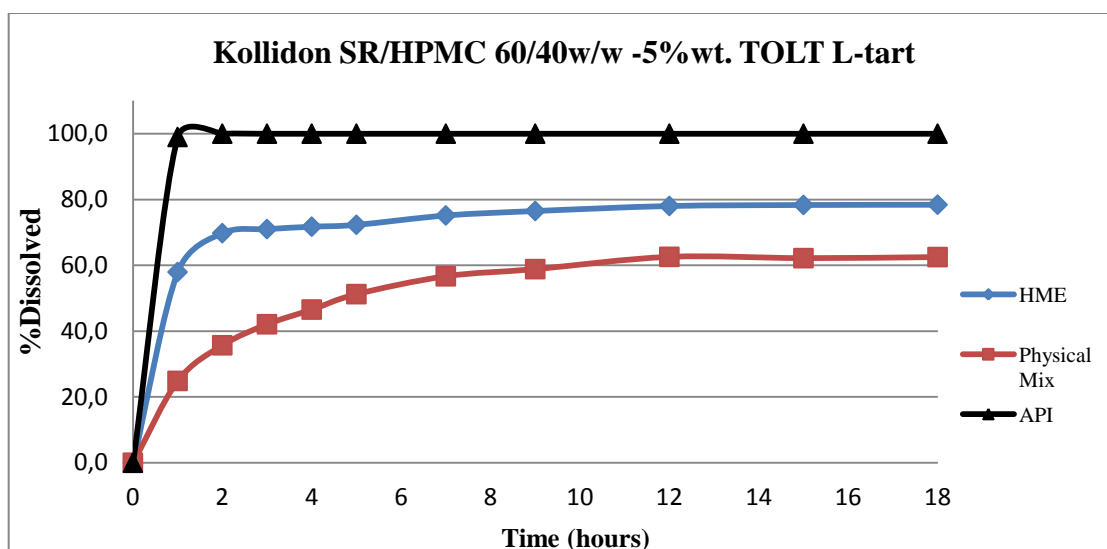
Από το **σχήμα 10.26** φαίνεται ότι τα υψηλότερα ποσοστά Y_{18h} επιτυγχάνονται για τα συστήματα με χαμηλές περιεκτικότητες σε Kollidon SR και αντίθετα υψηλές σε HPMC K100M και TOLT L-tart. Το προφίλ αυτό το εμφανίζουν τα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w όπως έχει ήδη σχολιαστεί από τον **πίνακα 10.11**.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ

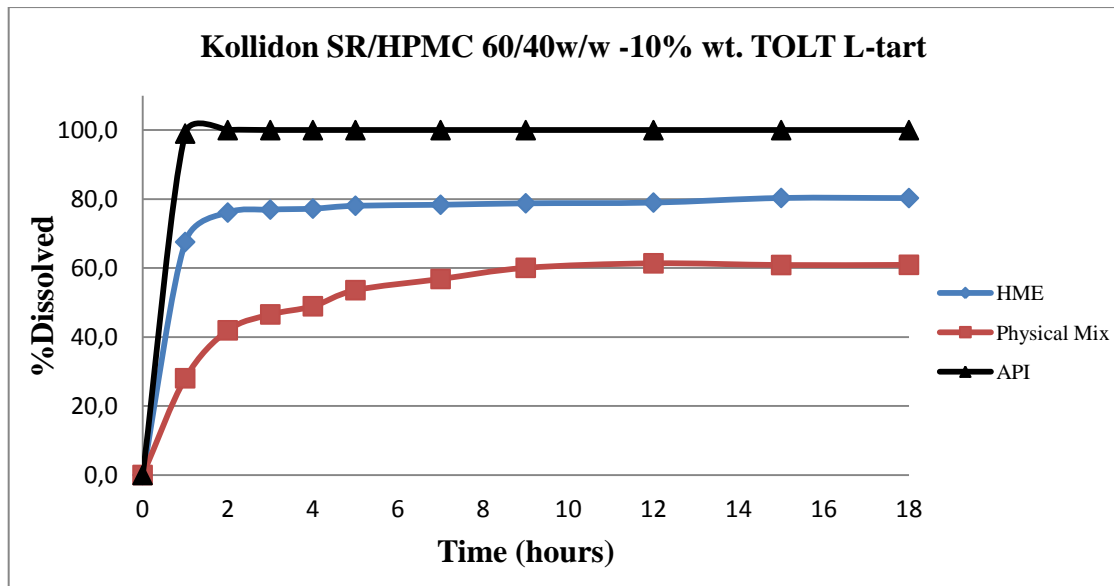
Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της ΗΜΕ στο προφίλ της ελεγχόμενης αποδέσμευσης των συστημάτων παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν τα αντίστοιχα φυσικά μίγματα. Στα **σχήματα 10.27-10.32**. Παρατίθενται τα διαγράμματα αποδέσμευσης των συστημάτων στερεής διασποράς σε σύγκριση με τα φυσικά μίγματα και της καθαρής TOLT L-tart.



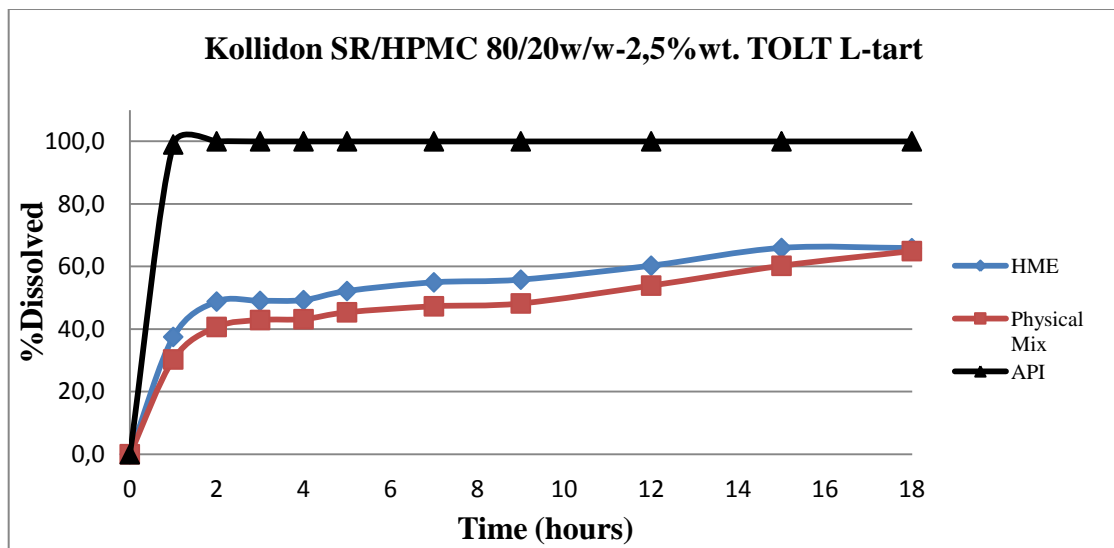
Σχήμα 10.27: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w 2.5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



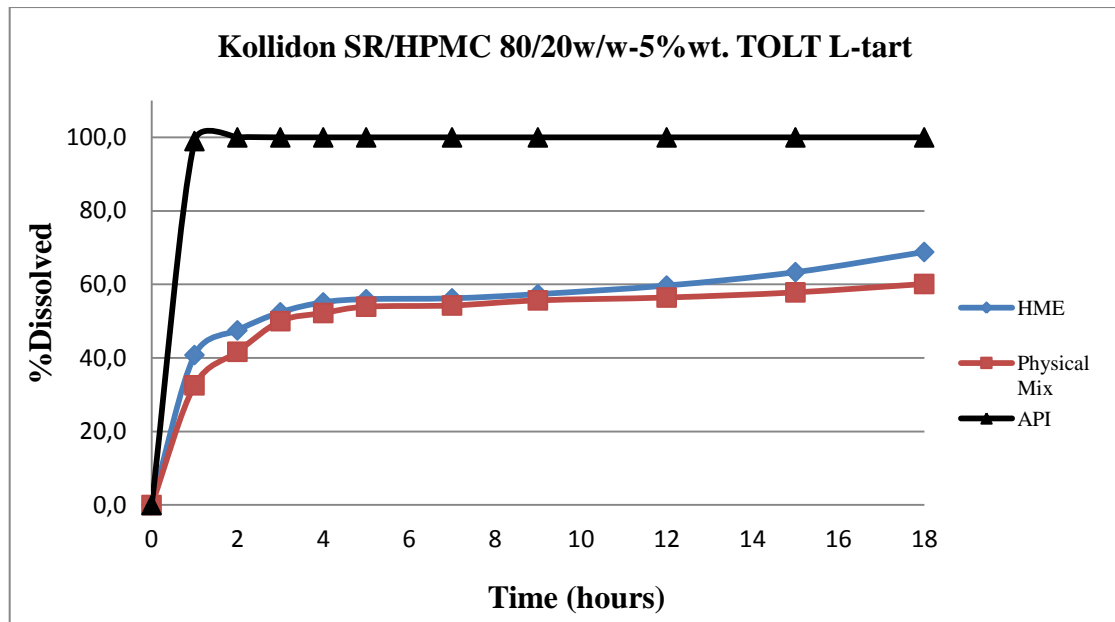
Σχήμα 10.28: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w 5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



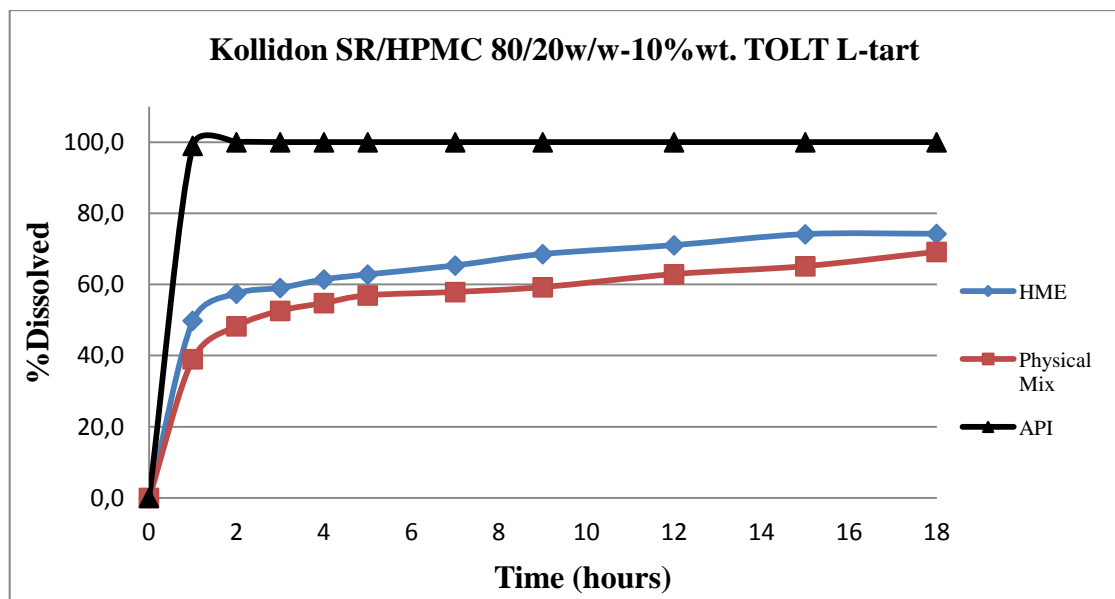
Σχήμα 10.29: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w 10%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



Σχήμα 10.30: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 80/20w/w 2.5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



Σχήμα 10.31: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 80/20w/w 5%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.



Σχήμα 10.32: Διαγράμματα αποδέσμευσης της Τολτεροδίνης L-tartrate από το σύστημα στερεής διασποράς και το αντίστοιχο φυσικό μίγμα Kollidon SR/HPMC 80/20w/w 10%wt TOLT L-tart σε σύγκριση με αυτό της καθαρής ουσίας για 18h.

Από τα **σχήματα 10.27-10.29** παρατηρείται ότι τα φυσικά μίγματα εμφανίζουν διαφορετικό προφίλ αποδέσμευσης από τα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/HPMC 60/40w/w. Θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι τα φυσικά μίγματα εξυπηρετούν καλύτερα το στόχο της ελεγχόμενης αποδέσμευσης της TOLT L-tart. Κατά τα πρώτα στάδια της μελέτης τα φυσικά μίγματα εμφανίζουν αργότερο ρυθμό

αποδέσμευσης της TOLT L-tart, ενώ στη συνέχεια δεν παρατηρείται σταθεροποίηση του ρυθμού. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η γέλη που σχηματίζεται γύρω από τους πυρήνες αποδέσμευσης από τις πρώτες κιόλας ώρες ανταποκρίνεται στο μοτίβο της ελεγχόμενης αποδέσμευσης της ουσίας. Αντίθετα, στα συστήματα στερεής διασποράς παρατηρείται απότομη αύξηση της αποδεσμευμένης ουσίας κατά τις πρώτες ώρες. Αυτό οφείλεται αφ' ενός στην απουσία περιοριστικού στρώματος που θα λειτουργήσει σαν φραγμός στην απότομη διαλυτοποίηση της ουσίας και αφ' ετέρου στο μικρό μέγεθος σωματιδίων της TOLT L-tart που συμβάλλουν στην άμεση αποδέσμευσή της. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραληφθεί ότι τα φυσικά μίγματα υστερούν έναντι των στερεών διασπορών ως προς τα τελικά ποσοστά αποδέσμευσης καθώς εμφανίζουν μικρότερες τιμές. Όσον αφορά το μηχανισμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart μπορεί να ισχυριστεί ότι:

1. Συστήματα στερεών διασπορών Kollidon SR/HPMC 60/40w/w TOLT L-tart: κατά τις πρώτες ώρες (έως 3h) η TOLT L-tart διαλύεται ανεμπόδιστα στο μέσο διάλυσης, ενώ στη συνέχεια σχηματίζεται ένα στρώμα γέλης γύρω από τον πυρήνα με αποτέλεσμα να αποδεσμεύεται μέσω διάχυσης. Είναι εμφανής η διφασική κινητική που ακολουθεί η αποδέσμευση της ουσίας.
2. Φυσικά μίγματα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w TOLT L-tart: η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται αποκλειστικά από τη σχηματιζόμενη γέλη, ενώ στο τέλος της μελέτης συγκρατείται ισχυρά το ποσοστό της μη-διαλυμένης ποσότητας στο εσωτερικό της μήτρας.

Από τα **σχήματα 10.30-10.32** παρατηρείται ότι τα φυσικά μίγματα Kollidon SR/HPMC 80/20w/w μπορούν να καθυστερήσουν το ρυθμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι εμφανίζουν παρόμοια συμπεριφορά με τα αντίστοιχα συστήματα στερεής διασποράς. Τόσο οι στερεές διασπορές όσο και τα φυσικά μίγματα εμφανίζουν υψηλά ποσοστά αποδέσμευσης της ουσίας κατά τις πρώτες ώρες, ενώ στη συνέχεια παρατηρείται σχετική επιβράδυνση του ρυθμού αποδέσμευσης. Συνεπώς, το προφίλ της διφασικής κινητικής φαίνεται να προσομοιάζει και στα δύο είδη συστημάτων.

10.3.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εκβολή θερμού τήγματος μπορεί να επιβραδύνει το ρυθμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart καθώς σε όλα τα συστήματα στερεής διασποράς παρατηρείται μείωση του ρυθμού διαλυτοποίησής της. Η απουσία στρώματος γέλης που θα λειτουργήσει σαν φραγμός κατά τις πρώτες ώρες της μελέτης έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση υψηλών ποσοστών αποδέσμευσης της ουσίας αρχικά. Το φαινόμενο αυτό (burst effect) συναντάται σε όλα τα συστήματα στερεής διασποράς. Η HPMC φαίνεται να λειτουργεί ως επιβραδυντής αποδέσμευσης καθώς όταν υπάρχει σε αφθονία στην πολυμερική μήτρα, όπως στα συστήματα στερεής διασποράς Kollidon SR/HPMC 60/40w/w 2.5, 5, 10%wt TOLT L-tart, τα ποσοστά αποδέσμευσης μειώνονται. Η ανάπτυξη περιοριστικού στρώματος κατά τη διάρκεια της μελέτης, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση διφασικής κινητικής όσον αφορά το μηχανισμό αποδέσμευσης. Ο ρυθμός αποδέσμευσης που παρατηρείται στα αντίστοιχα φυσικά μίγματα, διαφέρει από εκείνων των στερεών διασπορών καθώς εμφανίζεται ως επί το πλείστον πιο μειωμένος. Το αρκετά μεγαλύτερο μέγεθος των κρυστάλλων της δραστικής ουσίας (κυμαίνονται στη μικρο-κλίμακα έναντι της νανο-κλίμακας που συναντάται στα συστήματα στερεής διασποράς) αποτελεί τη βασική αιτία αυτής της

συμπεριφοράς. Ως βέλτιστα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης προτείνονται τα φυσικά μίγματα καθώς στερούνται απότομης αρχικής αποδέσμευσης της ουσίας, ενώ παράλληλα η σχηματιζόμενη γέλη επιτρέπει τη σταδιακή απελευθέρωση της TOLT L-tart στο μέσο διάλυσης

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η παρασκευή δισκίων άμεσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης με την τεχνική της στερεής διασποράς. Η μέθοδος της ανάμιξης τήγματος επιλέγηκε ως τεχνική παρασκευής των μελετούμενων συστημάτων. Ως πρότυπες φαρμακευτικές ουσίες (model drug) επιλέγησαν η Αριπιπραζόλη (ARIP) και η Τολτεροδίνη L-tartrate (TOLT L-tart). Ως πολυμερικοί φορείς επιλέγησαν το PVP, Poloxamer 188 για τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης και το Kollidon SR, HPMC K100M για τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Από τα αποτελέσματα της μελέτης είναι δυνατή η εξαγωγή των παρακάτω συμπερασμάτων ανά κατηγορία συστήματος.

Στο πρώτο στάδιο της εργασίας έγινε ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των συστημάτων στερεής διασποράς.

Συστήματα Αριπιπραζόλης

Αρχικά διαπιστώθηκε ότι η κρυσταλλική κατάσταση της ARIP καταστρέφεται κατά την εκβολή των συστημάτων. Η HME οδηγεί σε διφασικά συστήματα όπου είναι παρούσες κρυσταλλικές (Poloxamer 188) και άμορφες (PVP) περιοχές. Η ARIP είναι αναμίξιμη με την πολυμερική μήτρα. Επίσης, η πτωτική τάση που διαγράφει η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης των συστημάτων στερεής διασποράς οφείλεται στην αύξηση της περιεκτικότητας του Poloxamer 188, το οποίο λειτουργεί ως πλαστικοποιητής. Η δράση αυτή του Poloxamer 188 έχει σαν αποτέλεσμα την εκβολή των συστημάτων σε χαμηλότερη θερμοκρασία (120°C) από το σ.τ. της ουσίας (141.8°C). Συνεπώς, εξαλείφεται κάθε πιθανότητα θερμικής αποικοδόμησης της ουσίας. Από την ανάλυση FT-IR συμπεραίνεται ότι η ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στην αμινομάδα, N-H, της δραστικής ουσίας και του καρβονυλίου, C=O, του PVP αποτελεί το βασικότερο παράγοντα αμορφοποίησης της ARIP. Από τις μικροφωτογραφίες SEM παρατηρήθηκε ότι η ARIP δεν έχει αμορφοποιηθεί πλήρως σε μοριακό επίπεδο αλλά εξακολουθούν να υφίστανται κρύσταλλοί της σε νανοκλίμακα. Ως εκ τούτου, συμπεραίνεται ότι η πλήρης διασπορά σε μοριακό επίπεδο αποτελεί μία ιδανική κατάσταση, ενώ παράλληλα οι διασπορές σε νανο-κλίμακα φαίνεται να εμφανίζουν αρκετά ικανοποιητική συμπεριφορά.

Συστήματα Τολτεροδίνης L-tartrate

Από την ανάλυση XRD διαπιστώθηκε ότι η TOLT L-tart παραμένει στην κρυσταλλική κατάσταση ακόμα και μετά την εκβολή των συστημάτων. Η δραστική ουσία είναι αναμίξιμη μόνο με την HPMC καθώς σε όλα τα συστήματα στερεής διασποράς δεν παρατηρείται μετάπτωση κοντά στην T_g του πολυμερούς. Την απουσία αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στην TOLT L-tart και το Kollidon SR επιβεβαίωσε και η FT-IR ανάλυση, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία μετατόπιση της κορυφής της υδροξυλομάδας της ουσίας στα φάσματα των στερεών διασπορών. Από τις μικρογραφίες συμπεραίνεται ότι η μεγαλύτερη μείωση του μεγέθους των κρυστάλλων της ουσίας πραγματοποιείται μόνο όταν η πολυμερική φάση είναι πλούσια σε HPMC, δηλαδή στα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40w/w 2.5, 5, 10%wt TOLT L-tart.

Στο δεύτερο στάδιο της εργασίας μελετήθηκε ο *in vitro* ρυθμός αποδέσμευσης της ARIP και TOLT L-tart από δισκία στερεής διασποράς άμεσης (I) και ελεγχόμενης (II) αποδέσμευσης αντίστοιχα:

I) Δισκία άμεσης αποδέσμευσης

Για τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού διαλυτοποίησης της ARIP στις στερεές διασπορές σε σχέση με τα φυσικά μίγματα τόσο στο στομάχι (pH=1,2), όσο και σε περιβάλλον με pH=4,5. Ωστόσο, στο ισχυρά όξινο περιβάλλον παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης λόγω της φύσης της ουσίας, η οποία δρα ως ασθενές οξύ. Ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά αποδέσμευσης εμφάνισαν τα συστήματα πλούσια σε PVP λόγω του ισχυρά υδρόφιλου χαρακτήρα του πολυμερούς. Ο ρυθμός αποδέσμευσης της ARIP ελέγχεται από τη δραστική ουσία (drug-controlled dissolution) καθώς όσο μειώνεται η περιεκτικότητά της στο σύστημα, τόσο υψηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης εμφανίζονται στα 30min (Y_{30}). Συστήματα με υψηλές περιεκτικότητες σε δραστική ουσία εμφανίζουν τους μικρότερους ρυθμούς αποδέσμευσης (μεγαλύτερο T_{80}) και είναι πιθανόν να έχουν κορεστεί. Η βελτίωση του ρυθμού αποδέσμευσης της ARIP στα συστήματα στερεής διασποράς αποδόθηκε στη μείωση του μεγέθους των κρυσταλλικών σωματιδίων της (νανο-κλίμακα) και στην ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στη δραστική ουσία και την πολυμερική μήτρα.

II) Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Παρασκευάστηκαν δισκία τύπου μήτρας. Παρόλο που όπως αποδείχθηκε τα συστήματα στερεής διασποράς είναι σε θέση να καθυστερήσουν το ρυθμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart, τα φυσικά μίγματα ανταποκρίνονται καλύτερα στο στόχο της ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Κατά τις πρώτες ώρες της μελέτης παρατηρείται απότομη αύξηση της αποδεσμευμένης TOLT L-tart στο μέσο διάλυσης (burst effect), ενώ στη συνέχεια σχηματίζεται γέλη γύρω από τα δισκία. Η HPMC ενισχύει σημαντικά το σχηματισμό αυτού του υδροδυναμικού περιοριστικού στρώματος καθώς τα συστήματα Kollidon SR/HPMC 60/40 και 80/20w/w εμφάνισαν σημαντική επιβράδυνση του ρυθμού αποδέσμευσης της ουσίας. Έτσι, όσον αφορά το μηχανισμό αποδέσμευσης της TOLT L-tart, παρατηρείται μία διφασική κινητική: κατά την 1-2h η δραστική ουσία απελευθερώνεται στο μέσο διάλυσης αβίαστα, ενώ στη συνέχεια αποδεσμεύεται μέσω διάχυσης εξαιτίας της σχηματιζόμενης γέλης. Τέλος, τα συστήματα με πλούσια φάση σε HPMC εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά αποδέσμευσης, καθώς όπως παρατηρήθηκε από τις μικροφωτογραφίες SEM οι κρύσταλλοι της TOLT L-tart έχουν μεταβεί στο μικρότερο δυνατό μέγεθος.

ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

Μετά την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας εγείρονται τα παρακάτω θέματα για περαιτέρω έρευνα:

Αρχικά, διερεύνηση χρήζει η δυνατότητα παρασκευής ενός συστήματος στερεής διασποράς άμεσης αποδέσμευσης ικανού να μειώσει ακόμα περισσότερο το μέγεθος των μικροκρυστάλλων της Αριπιπραζόλης (ακόμα και σε μοριακό επίπεδο, μέχρι πλήρους αμορφοποίησης). Επιπλέον, σκόπιμη θεωρείται η διεξαγωγή μελέτης σταθερότητας των συστημάτων στερεής διασποράς. Για το σκοπό αυτό, προτείνεται η αποθήκευση των συστημάτων σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας και η μελέτη της φυσικοχημικής τους κατάστασης για έναν, δύο, τρεις και

έξι μήνες. Ενδεδειγμένες συνθήκες αποθήκευσης είναι οι: 25°C με 60% RH και 40°C με 75% RH. Η εν λόγω μελέτη θα αποδείξει εάν η δραστική ουσία είναι ικάνη να παραμείνει στην άμορφη κατάσταση ή τείνει να ανακρυσταλλωθεί με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, θα δοθεί απάντηση στο ερώτημα αν τελικά η HME αποτελεί πρότυπη μέθοδο αμορφοποίησης της ARIP.

Αναφορικά με τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης ενδιαφέρον έχει η επικάλυψη των δισκίων με πολυμερικές στοιβάδες (όπως τα παράγωγα της κυτταρίνης π.χ. HPMC). Η εξωτερική επικάλυψη θα μειώσει σημαντικά την απότομη αποδέσμευση της TOLT L-tart κατά τις πρώτες ώρες της μελέτης διαλυτοποίησης με αποτέλεσμα ο μηχανισμός διάλυσης να προσεγγίσει περισσότερο το πρότυπο διάχυσης κατά Fick. Επίσης, συμπληρωματικά θα μπορούσε να εξεταστεί η βιοπροσκολλητική συμπεριφορά των δισκίων μήτρας κατά την παραμονή τους στο γαστρεντερικό αυλό.

Όσον αφορά τις παραμέτρους της εκβολής, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μελέτη της επίδρασης της ταχύτητας περιστροφής του δικόχλιου εκβολέα στο ρυθμό αποδέσμευσης και τη φυσικοχημική κατάσταση των δύο μελετούμενων συστημάτων. Η μεταβολή της ταχύτητας των δύο κοχλίων πιθανόν να επηρεάσει τη συμπεριφορά των συστημάτων. Τέλος, χρήσιμη για την επαλήθευση των *in vitro* συμπερασμάτων είναι η *in vivo* μελέτη όλων των σκευασμάτων που προτείνει η παρούσα εργασία.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ikegami K., Tagawa K., Osawa T., 2006. Bioavailability and in vivo release behavior of controlled release multiple-unit theophylline dosage forms in beagle dogs, cynomolgus monkeys, and gottingen minipigs. *J. Pharm. Sci.*, 95, 1888-895.
2. Van Drooge D.J., Hinrichs W.L.J., Visser M.R., Frijlink H.W., 2006. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *Int. J. Pharm.*, 310, 220-229.
3. Vippagunta S.R., Wang Z., Hornung S., Krill S.L., 2006. Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behaviour. *J. Pharm. Sci.*, 96, 294-304.
4. Bogdanova S., Pajeva I., Nikolova P., Tsakovska I., Muller B., 2005. Interactions of poly(vinyl-pyrrolidone) with ibuprofen and naproxen: experimental and modeling studies. *Pharm. Res.*, 22, 806-815
5. Streubel A., Siepmann J., Bodmeier R., 2006. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Cur. Opinion Pharmacol.*, 6, 501-508.
6. Desai J., Alexander K., Riga A., 2006. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int. J. Pharm.*, 308, 115-123
7. Vasconcelos T., Sarmiento B., Costa P., 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12, 1068-1075.
8. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y., 2000. Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)–Carbopol[®] interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol[®]. *J. Control. Release*, 63, 287-295.
9. Kerns EH. High throughput physicochemical profiling for drug discovery. *J Pharm Sci* 90 (2001) 1838-1858.
10. Meylan WM & Howard PH. Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficient. *J Pharm Sci* 84 (1995) 83-92
11. Meylan WM & Howard PH. Estimating log P with atom/fragments and water solubility with log P. *Persp Drug Disc Des* 19 (2000) 67-84.
12. Shah VP, Konecny JJ, Everett RL, McCullough B, Noorizadeh AC & Selly JP. In-vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants. *Pharm Res* 6 (1989) 612-618.
13. Schamp K. Lipidartige Formulierungen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe. *Dissertation University Frankfurt* 2002
14. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP & Crison JR. A Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification - the correlation of in-vitro drug product dissolution and in-vivo bioavailability. *Pharm Res* 12 (1995) 413-420
15. Chiou, W.L. and Riegelman, S.. Oral absorption of griseofulvin in dogs: increased absorption via solid dispersion in polyethylene glycol 6000. *J. Pharm. Sci.*, 59 (1970) 937-942.
16. Maegerlein M. Solid dispersions of poorly water soluble substances – a challenge for analytical development. *Innovative Drug Delivery Technologien zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit APVKurs Ludwigshafen* (2005)
17. Repka MA, Gerding TG, Repka SL & McGinity JW. Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm* 25 (1999) 625-633.

18. Sekiguchi K., Obi N., 1961. Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 866-872
19. Chiou W.L., Riegelman S., 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1302
20. Sekiguchi K., Obi N., 1964. Studies on absorption of eutectic mixture. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.*, 2, 134-144
21. Levy G., 1963. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am. J. Pharm. Sci. Sup. Public Health*, 135, 78-92
22. Kaning J.L., 1964. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *J. Pharm. Sci.*, 53, 188-192
23. Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L., 1966. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II-experimental evaluation of an eutectic mixture: urea-acetaminophen system. *J. Pharm. Sci.*, 55, 482-487
24. Simonelli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I., 1969. Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates. *J. Pharm. Sci.*, 58, 538-549
25. Chiou W.L., Riegelman S., 1969. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. *J. Pharm. Sci.*, 58, 1505-1510
26. Urbanetz N.A., 2006. Stabilization of solid dispersions of Nimodipine and polyethylene glycol 2000. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 28, 67-76
27. Vilhelmsen T., Eliassen H., Schaefer T., 2005. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 303, 132-142
28. Karavas E., Ktistis G., Xenakis A., Georgarakis E., 2006. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 63, 103-114
29. Pokharkar V.B., Mandpe L.P., Padamwar M.N., Ambike A.A., Mahadik K.R., Paradkar A., 2006. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technol.*, 167, 20-25
30. Lloyd G.R., Craig D.Q.M., Smith A., 1999. A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 48, 59-65
31. Prabhu S., Ortega M., Chan M., 2005. Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of a poorly water-soluble model drug, Piroxicam. *Int. J. Pharm.*, 301, 209-216
32. Urbanetz N.A., Lippold B.C., 2005. Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physico-chemical characterization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 59, 107-118
33. Guyot M., Fawaz F., Bidet J., Bonini F., Lagueny A.M., 1995. Physicochemical characterization and dissolution of norfloxacin/cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 123, 53-63
34. Yao W.W., Bai T.C., Sun J.P., Zhu C.W., Hu J., Jhang H.L., 2005. Thermodynamic properties for the system of silybin and poly(ethylene glycol) 6000. *Thermochim. Acta*, 437, 17-20

35. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K., 2005. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 302, 95-102
36. Won D.H., Kim M.S., Park J.S., Hwang S.J., 2005. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *Int. J. Pharm.*, 301, 199-208
37. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ibuki R., Higaki K., Kimura T., 2005. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of Nilvadipine. *J. Control. Release*, 108, 386-395
38. Karata A., Yuksel N., Baykara T., 2005. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Il Farmaco*, 60, 777-782
39. Van den Mooter G.J., Weuts, I., De Ridder T., Bleton N., 2006. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.*, 316, 1-6
40. Li F.Q., Hu J.H., Denq J.X., Su H., Xu S., Liu J.Y., 2006. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 324, 152-157
41. Majerik V., Charbit G., Badens E., Horvath G., Szokonya L., Bosc N., Teillaud E., 2007. Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation. *J. Supercrit. Fluids*, 40, 101-110
42. Noyes A.A., Whitney W.R., 1897. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 930-934
43. Jessica Albers, Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs, Inaugural dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Juni 2008
44. Leuner C., Dressman J., 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60
45. Pouton C.W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev* 25 (1997) 47-58
46. Constantinides P.P. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption-physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res* 12 (1995) 1561-1572
47. Serajuddin A.T.M., 1999. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci.*, 88(10), 1058-1066.
48. Owusu-Ababio G., Ebuben N.K., Habib M., 1998. Comparative dissolution studies for mefenamic acid/polyethylene glycol solid dispersion systems and tablets. *Pharm. Dev. Tech.*, 3, 405-412
49. Timko R.J., Lordi N.G., 1979. Thermal characterization of citric acid solid dispersions with benzoic acid and Phenobarbital. *J. Pharm. Sci.*, 68, 601-605
50. Lin C.W., Cham T.M., 1996. Effect of particle size on the available surface area of Nifedipine from nifedipine-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 127, 261-272
51. Taylor L.S., Zografi G., 1997. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm. Res.*, 14, 1691-1698
52. Pouton C.W., 2006. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 29, 278-287

53. Verreck G., Decorte A., Heymans K., Adriaensen J., Liu D., Tomasko D.L., Arien A., Peeters J., Rombaut P., van den Mooter G.J., Brewster M.E., 2007. The effect of supercritical CO₂ as a reversible plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion of itraconazole with EC 20 cps. *J. Supercrit. Fluids.*, 40,153-162.
54. Verreck G., Decorte A., Heymans K., Adriaensen J., Liu D., Tomasko D., Arien A., Peeters J., van den Mooter G.J, Brewster M.E., 2006a. Hot stage extrusion of p-amino salicylic acid with EC using CO₂ as a temporary plasticizer. *Int. J. Pharm.*, 327, 45-50
55. Verreck G., Decorte A., Heymans K., Adriaensen J., Cleeren D., Jacobs A., Liu D., Tomasko D.L., Arien A., Peeters J., Rombaut P., van den Mooter G.J., Brewster M.E., 2005. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 349-358
56. Gupta M.K., Tseng Y.C., Goldman D., Bogner R.H., 2002. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. *Pharm. Res.*, 19, 1663-1672
57. Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T., 2003. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int. J. Pharm.*, 259, 161-171
58. Rodier E., Lochard H., Sauceu M., Letourneou J.J., Freiss B., Fages J., 2005. A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 184-193
59. Muhrer G., Meier U., Fusaro F., Albano S., Mazzotti M., 2006. Use of compressed gas precipitation to enhance the dissolution behavior of a poorly water-soluble drug: Generation of drug microparticles and drug-polymer solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 308, 69-83
60. Tanaka N., Mai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ibuki R., Higaki K., Kimura T., 2006. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of Nilvadipine (II): In vivo evaluation. *J. Control. Release*, 112, 51-56
61. Yoshihashi Y., Iijima H., Yonemochi E., Terada K., 2006. Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 85, 689-692
62. Wang X., Michoel A., van den Mooter G.J., 2005. Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *Int. J. Pharm.*, 303, 54-61
63. Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P., 2005. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Farmaco*, 60, 913-918
64. Corrigan O.I., 1985. Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11, 697-724.
65. Corrigan O.I., 1986. Retardation of polymeric carrier dissolution by dispersed drugs: factors influencing the dissolution of solid dispersions containing polyethylene glycols. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 1777-1793
66. Craig D.Q.M., 2002. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int. J. Pharm.*, 231, 131-144

67. Dubois J.L., Ford J.L., 1985. Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 494-495
68. Sjökvist E., Nyström C., 1991. Physicochemical aspects of drug release VI. Drug dissolution from solid particulate dispersions and the importance of carrier and drug particle properties. *Int. J. Pharm.*, 69, 53-62
69. Sjökvist-Saers E., Craig D.Q.M., 1992. An investigation into the mechanisms of dissolution of alkyl *p*-aminobenzoates from polyethylene glycol solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 83, 211-219
70. Hancock BC, Shamblin SL & Zografi G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm Res* 12 (1995) 799-806.
71. Kakumanu VK & Bansal AK. Enthalpy relaxation studies of celecoxib amorphous mixtures. *Pharm Res* 19 (2002) 1873-1878
72. Debenedetti PG & Stillinger FH. Supercooled liquids and the glass transition. *Nature* 410 (2001) 259-267.
73. Hancock BC & Christensen K. Estimating the critical molecular mobility temperature (TK) of amorphous pharmaceuticals. *Pharm Res* 15 (1998) 1649-1651.
74. Zhou D, Zhang GGZ, Law D, Grant DJW & Schmitt EA. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. *J Pharm Sci* 91 (2002) 1863-1872
75. Kaushal AM, Gupta P & Bansal AK. Amorphous Drug Delivery Systems: Molecular aspects, design, and performance. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 21 (2004) 133-193.
76. Craig DQM, Royall PG, Kett VL & Hopton ML. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int J Pharm* 179 (1999) 179-207.
77. Εφεντάκης Μ.Ι., 2001. Φαρμακευτική τεχνολογία των στερεών μορφών. Φαρμακευτικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, pp.144-190
78. Μαλαματάρης Σ.Χ., 1995. Τεχνολογία Στερεών Φαρμακευτικών Μορφών. Υπηρεσία Δημοσιευμάτων Α.Π.Θ., Θεσ/νίκη, pp. 18-30; 185-200
79. Krowczynski L., "Extended Release Dosage Forms" – "Extended Release Dosage Forms", CRC Press INC., Florida, 1987, pages 1-18
80. Κτίστης Γ.. Φυσική Φαρμακευτική. Θεσ/νίκη (1998) 3^η έκδοση, Α.Π.Θ.
81. Colombo P., Bettini R., Santi P., Peppas N.A., 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Technol. To.*, 3(6), 198-204
82. Costa P., Lobo J.M.S., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13,120-133
83. Varelas C.G., Dixon D.G., Steiner C., 1995. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Control. Release*, 34,185-192
84. Gibaldi M., Feldman S., 1967. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations - theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, 56, 1238-1242
85. Wagner J.G., 1969. Interpretation of percent dissolved–time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.*, 58, 1253-1257

86. Mulye N.V., Turco S.J., 1995. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dehydrate matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, 943-953
87. Higuchi T., 1963. Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149
88. Lapidus H. and Lordi N. G. "Drug Release from Compressed Hydrophillic Matrices". *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 1292-1301
89. Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I., 1996. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in wax matrices III. Quantitative studies involving polyethylene plastic matrix. *J. Pharm. Sci.*, 55, 1230-1234
90. Hixson A.W., Crowell J.H., 1931. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation (I) theoretical consideration. *Ind. Eng. Chem.*, 23, 923-931
91. Krosmeier R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophillic polymers. *Int. J. Pharm.*, 15, 25-35
92. Pillay V., Fassih R., 1999. In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. *J. Control. Release*, 59, 29-242
93. Kim H., Fassih R., 1997. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.*, 86, 323-328
94. Peppas N.A., Sahlin J.J., 1989. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling the diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.*, 57, 169-172
95. Charlier A., Leclerc B., Couarraze G., 2000. Release of mifepristone from biodegradable matrices: experimental and theoretical evaluations. *Int. J. Pharm.*, 200, 115-120
96. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. (2009)
97. Μαχαίρας Π., Ρέππας Χ. Βιοφαρμακευτική. Αθήνα (1997) 2^η έκδοση, Πανεπιστήμιο Αθηνών
98. Ahmed H. Elshafeey, Amany O. Kamel, Mohsen M. Fathallah, November 2009, Utility of Nanosized Microemulsion for Transdermal Delivery of Tolterodine Tartrate: Ex-Vivo Permeation and In-Vivo Pharmacokinetic Studies, *Pharmaceutical Research*, Vol 26, No 11, 2446-2453
99. Vik Khullar, Simon Hill, Karl-Ulrich Laval, Hjalmar A. Schiotz, Udo Jonas, Eboo Versi, Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo controlled trial, 2004 Elsevier Inc.©, *The Journal of Urology*, Volume 64, pp 269-257
100. McGinity JW & Zhang F. Melt-extruded controlled-release dosage forms. In *Ghebre-Sellassie I & Martin C (Eds). Pharmaceutical extrusion technology*. New York: Marcel Dekker. 133 (2003) 183-208.
101. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, McGinity JW & Martin C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm* 33 (2007) 909-926.
102. Doelker M, Adel El-Egakey M, Soliva M & Speiser P. Hot extruded dosage forms. *Pharm Acta Helv* 46 (1971) 31-52
103. Verreck G, Decorte A, Li HB, Tomasko D, Arien A, Peeters J, Rombaut P, Van den Mooter G & Brewster ME. The effect of pressurized carbon dioxide as a

- plasticizer and foaming agent on the hot melt extrusion process and extrudate properties of pharmaceutical polymers. *J Supercrit Fluids* 38 (2006b) 383-391
104. Van Lengerich B, Meuser F & Ng C. Extrusion technology for product design. *Product Design and Engineering: Best Practices*. Weinheim: Wiley-VCH. (2007) 215-245
 105. Nakamichi K, Nakano T, Yasuura H, Izumi S & Kawashima Y. The role of the kneading paddle and the effects of screw revolution speed and water content on the preparation of solid dispersions using a twin-screw extruder. *Int J Pharm* 241 (2002) 203-211.
 106. Yoshinaga M, Katsuki S, Miyazaki M, Liu L, Kihara S-I & Funatsu K. Mixing mechanism of three-tip kneading block in twin screw extruders. *Pol Eng Sci* 40 (2000) 168-178
 107. Huiju Liua, Peng Wang, Xueyan Zhangb, Fei Shenc, Costas G. Gogosa,, Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit® E PO solid dispersions, *International Journal of Pharmaceutics* 383 (2010) 161-169.
 108. Welding GMBH & CO. KG, Hamburg Germany, European Drug Master File Applicant's Part, Aripiprazole, volume 02, April 2010
 109. ChemBase, Aripiprazole, Chemical compounds database, © 2007-2011 by Chembase.com
 110. National Center for Biotechnology Information, Aripiprazole-Compound summary, U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA
 111. United States, Patent Application Publication, Lohray et al., "Polymorphs of Aripiprazole", Publication date: 30 Nov 2006
 112. Scientific discussion from EMEA
 113. DrugBank, Aripiprazole, Open data drug & drug target database
 114. Chemical Book, Aripiprazole (129722-12-9), 2008
 115. European Journal of Chemistry, «Identification of degradation products in Aripiprazole tablets by LC-QToF mass spectrometry», Gosula Venkat Rami Reddy, Avvaru Praveen Kumar, Bobba Venkateswara Reddy, Poonam Kumar, Ham Dutt Gauttam, Vol 1, No 1 2010
 116. E.G.Jan, W.Raymond, K.Faysal Alcoholates of aripiprazole are useful as pharmaceuticals and/or as intermediates in making aripiprazole Form A or Form B, Macmillan Publishers Limited, 2011
 117. Drug Substance, "Preparation of Toletrodine L-Tartrate", Type II, Polpharma S.A., CTD Module 3, October 2010
 118. FDA U.S. Archived Drug Label, "DETROL-Tolterodine tartrate tablet, film coated", Pfizer Inc
 119. Sequoia Research Products, "Tolterodine Tartrate", Material safety data sheet
 120. Elsevier, "High performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination of tolterodine tartrate in human plasma", Beibei and Zunjian Zhang, Yuan Tian, Fengguo Xu, July 2005, *Journal of Chromatography B*, 824 (2005) 92-98
 121. United States Patent, "Polymorphs of Tolterodine Tartrate", Reddy et al., No: US 007 393 874 B2, July 2008
 122. Product Information for Abilify, "Aripiprazole Tablets & Orally Disintegrating Tablets", V6.0 23, Bristol-Myers Squibb Australia Pty. Ltd, September 2011
 123. MediLexicon, "Benzisoxazole", Author: Stedman's, part of Lippincott Williams & Wilkins

124. Basco, Monica Ramirez (2006). *The Bipolar Workbook: Tools for Controlling Your Mood Swings*. New York: The Guilford Press. p. viii. ISBN 1593851626.
125. Canada.com, Detrol, 1996 - 2012 MediResource Inc.
126. Caulfield MP, Birdsall NJ (1 June 1998). "International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors". *Pharmacol. Rev.* **50** (2): 279–90. PMID 9647869
127. ELSEVIER, "Tolterodine-A new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data", L.Nilvebrant, B. Hallen, G. Larsson, Vol.60, Nos.13/14, pages 1129-1136, 1997, Medical Dpt Urology and Dpt of Clinical Pharmacology, Sweden
128. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong, DF. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:248-59
129. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. The pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration. *Int J Neuropsychopharm* 2000;3(Suppl 1):S123
130. Mallikaarjun S, Riesgo Y, Salazar D, Bramer S, Xie J, Weston IE. Time of dosing and food effect on aripiprazole pharmacokinetics. Poster presentation ECNP, Prague, 2003
131. The Journal of clinical pharmacology, "Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing healthy volunteers", Dr. Suresh Mallikaarjun, Otsuka Maryland Research Institute, 2440 Research Boulevard, Rockville, MD 20850.
132. Pfizer. Detrol (tolterodine tartrate) tablets prescribing information. New York, NY; 2008 Mar.
133. Pharmacia & Upjohn. Detrol (tolterodine) immediate-release tablets and Detrol LA extended-release capsules—general review. Kalamazoo, MI; 2001 Apr.
134. Pfizer. Detrol LA (tolterodine tartrate) extended-release capsules prescribing information. New York, NY; 2008 Mar.
135. RxList, The Internet drug index, "Detrol LA"
136. Product monograph, "Detrol (tolterodine L-tartrate) 1mg and 2 mg Tablets, Anticholinergic-Antispasmodic Agent", Pfizer Canada Inc, February 2010
137. eMedTv Health Information brought to life, "Aripiprazole", Written by/reviewed by: Kristi Monson, PharmD; Arthur Schoenstadt, MD, Last updated/reviewed: December 29, 2009
138. MedicineNet.com, "Tolterodine-oral, Detrol"
139. Drug Information Online, "Abilify", Revised: 02/2011Otsuka America Pharmaceutical, Inc.
140. Sushama Talegaonkar, Ashu Mittal, Shikha Parmar, Mohammed Aqil, Aripiprazole Loaded Polymeric Biodegradable Microspheres: Formulation and In Vitro Characterization, *Journal of dispersion Science and Technology*, Volume 30, Issue 8, pages 1198-1202, September 2009
141. S.Nanaki, E.Karavas, L.Kalantzi, D.Bikiaris, Miscibility study of carrageenan blends and evaluation of their effectiveness as sustained release carriers, *Carbohydrate Polymers*, Volume 79, Issue 4, March 2010, pages 1157-1167
142. Rebecca Ann Cook, In-vitro testing of the influence of ethanol on the release rate of oral extended release solid dosage forms, Msc in Pharmaceutical Science, New Jersey, May 2006

143. Koller K., Karl M., Nalawade S., Rottmann N., Hot-Melt Extrusion with BASF pharma polymers, Extrusion compendium, October 2010
144. BASF SE, Kollidon® SR-Polyvinyl acetate and povidone based matrix sustained release excipient, June 2008
145. Καρύδας Θ.Γ., 2004. Πολυμερή υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC) και προγραμματισμός αποδέσμευσης φαρμάκων από δισκία δια συνδυασμού με υδρόφοβο συστατικό, Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Φαρμακευτικής, Α.Π.Θ. Θεσ/νίκη, pp. 42-48.
146. United States Pharmacopeia (USP) XXII, 1990. The National Formulary XVII, United States Pharmacopoeial Conventuin, INC, Rockville
147. Dow chemical company, Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, 1-36
148. Alderman D.A., 1984. Review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf., 5(3), 1-9
149. Ρεντζεπέρης Π.Ι., 1985. Εισαγωγή στην κρυσταλλοδομή και τη φυσική των ακτινών Χ, Τόμος 1^{ος}. Εκδόσεις Γιαχούδη-Γιαπούλη, Θεσ/νίκη, pp. 3-5, 107-115, 310-373
150. Καβούνης Κ., Μποζόπουλος Α., Στεργίου Α., Στεργιούδη Γ., Φουναριώτης Ι., 1993. Σημειώσεις στο εργαστήριο φυσικής ΙΙΙ. Τμήμα Φυσικής Α.Π.Θ., Τομέας Εφαρμογών Φυσικής και Φυσικής Περιβάλλοντος, Θεσ/νίκη
151. Moffatt W.G., Pearsall G.W., Wulff J., 1964. Structure and properties of materials. Vol I. John Wiley & Sons, Inc., pp. 161-178, 224-239
152. Κουπάρης Μ.Α., Χατζιωαννου Θ.Π., 1997. Ενόργανη Ανάλυση. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, pp. 229-265; 403-426; 467-495
153. Παπαδογιάννης Ι.Ν., Σαμανίδου Β.Φ., 1996. Ενόργανη χημική ανάλυση. Πήγασος 2000, Θεσ/νίκη, pp.274-282
154. Γεωργαράκης Μ., 2009. Μέθοδοι ελέγχου φαρμάκων. Πήγασος 2000, Θεσ/νίκη, pp. 71-81
155. Verhoeven J., 2000. Scanning electron microscopy in ASM Handbook, Vol. 10- Materilas Characterization, ASM International, New York
156. European Pharmacopoeia 7.0, 5.17.1 Reccomendations on dissolution testing, 665-667
157. Sumnu, M. “Increasing dissolution rate and gastrointestinal absorption of nifedipine via solid dispersion”. S.T.P. Pharma, (1986) 2, 214-220
158. Mura, P.; Faucci, M.T.; Manderioli, A.; Bramanti, G.; Parrini, P. “Thermal behaviour and dissolution properties of naproxen from binary and ternary solid dispersions”. Drug Dev. Ind. Pharm. (1999) 25, 257-264.
159. Mahayni H., Rekhi G.S., Uppoor R.S, Marroum P., Hussain A.S, Augsburg L. L., Eddington N. D. . “Evaluation of “external” predictability of an *in vitro-in vivo* correlation for an extended-release formulation containing metoprolol tartrate”. Journal of Pharmaceutical Sciences, 5 Sep 2000
160. Emara L. H. , El-Menshawī B. S. , Estefan M. Y. “In Vitro-In Vivo Correlation and Comparative Bioavailability of Vincamine in Prolonged-Release Preparations”. Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 26, Number 3 2000.
161. Lin-Vien D., Colthup N.B., Fateley W.G., Grasselli J.G., “The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules”, 1st ed., (1991) Academic Press, San Diego, CA.

162. Bikiaris D. , Papageorgiou G. Z. , Stergiou A., Pavlidou E. , Karavas E. , Kanaze F., Georgarakis M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly- water soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis. *Thermochemica Acta*, 439, 58-67, 2005
163. Tang X.C., Pikal M.J., Taylor L.S., 2002. A spectroscopic investigation of hydrogen bond patterns in crystalline and amorphous phases in dihydropyridine calcium channel blockers. *Pharm. Res.*, 19(4), 477-483
164. F. Allen, P.R. Raithby, G.P. Shields, and R. Taylor: Probabilities of formation of bimolecular cyclic hydrogen-bonded motifs in organic crystal structures: a systematic database analysis , *Chem. Commun.* 1043-1044, 1998
165. L. Tessler and I. Goldberg, Crystal Structures of Aripiprazole, a New Anti-psychotic Drug, and of Its Inclusion Compounds with Methanol, Ethanol and Water, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* (2006) 55:255–261, December 2005
166. Murat SE en, Esra Nazan Avcı, Radiation synthesis of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-κ-carrageenan hydrogels and their use in wound dressing applications. I. Preliminary laboratory tests, Wiley InterScience, 187-196, December 2004
167. Alladi Saritha, Nalini Shastri, Preparation, Physico Chemical Characterization of Solid Dispersions of Tenoxicam with Poloxamer, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* Vol. 2 (9), 2010, 308-311
168. Vikrant Vyas, Pankajkumar Sancheti, Poonam Karekar, Manali Shah, Yogesh Pore, Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407, *Acta Pharm.* 59, 453–461, September 2009
169. J. L. Arias, A. Gomez-Gallo, A. V. Delgado, V.Gallardo, Study of the stability of Kollidon® SR suspensions for pharmaceutical Applications, Elsevier, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 338 (2009) 107–113
170. F.W. Langkilde, A.Svantesson, Identification of celluloses with Fourier-Transform (FT) mid-infrared, FT-Raman and near-infrared spectrometry, *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, vol.13, No. 4/5, 409-414, 1995
171. M.S.Islam, K.B.Sutradhar, J.A.Chowdhury, M.S.Reza, Effect of Hydrophobic Polymers on the Gastro Retention Time and *In vitro* Release of Ciprofloxacin HCl from Co-matrix Tablets, *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 9(2): 97-102, December 2010
172. K.K.Peh, C.F.Wong, Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Bioadhesive Properties, *J Pharm Pharmaceut Sci* 2 (2):53-61, August 1999