



Uporedna analiza uticaja različitih tipova Carbopol®-a na brzinu oslobađanja litijum-karbonata iz matriks tableta

A comparative analysis of the influence of different types of Carbopol® on the release rate of lithium-carbonate from matrix tablets

Marija Toskić-Radojčić*, Marija Pavlović†, Emilija Gazikalović*, Aleksandra Arandjelović*, Aleksandra Kovačević‡§

*Sektor za farmaciju, §Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija; † Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija; ‡Medicinski fakultet u Nišu, uža naučna oblast Farmacija, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tablete tipa hidrofilnog matriksa predstavljaju najpopularniji oblik među peroralnim terapijskim sistemima. Karbomeri, upotrebljeni u koncentraciji 10–30% pri formulisanoj matriks tableta, mogu znatno uticati na profil oslobađanja leka, usled formiranja matriksa tipa hidrogela. Cilj studija bio je da se uporedi uticaj različitih tipova Carbopol®-a (farmakopejski: karbomera) na brzinu oslobađanja litijum-karbonata i ostale farmaceutsko-tehnološke i fizičko-hemijske osobine izrađenih formulacija matriks tableta. **Metode.** Metodom direktne kompresije izrađene su tri formulacije matriks tableta sledećeg sastava: karbomer; laktoza, monohidrat; magnezijum-stearat; litijum-karbonat u odnosu 75 : 120 : 5 : 300. Prva formulacija izrađena je sa Carbopol®-om 971P NF, druga sa Carbopol®-om 974P NF i treća sa Carbopol®-om 71G NF. U navedenim formulacijama, sadržaj litijum-karbonata određen je prema propisu BP 2009, farmaceutsko-tehnološke osobine ispitane su prema propisima Ph. Jug. V, dok je brzina oslobađanja litijum-karbonata iz formulacija ispitana primenom *dissolution* testa, propisanog u monografiji „Lithium Carbonate Extended-Release Tablets“ u USP 26. **Rezultati.** Profil oslobađanja litijum-karbonata iz matriks tableta sa Carbopol®-om 974P NF u potpunosti ispunjava zahteve USP 26, dok su vrednosti dobijene analizom matriks tableta sa Carbopol®-om 971P NF i Carbopol®-om 71G NF znatno ispod propisanih. U sve tri formulacije sadržaj lekovite supstance, variranje mase i čvrstina tableta odgovaraju postavljenim farmakopejskim zahtevima. **Zaključak.** U formulaciji matriks tableta sa litijum-karbonatom, primenom karbomera u koncentraciji 15%, sa Carbopol®-om 974P NF postignut je odgovarajući profil oslobađanja litijum-karbonata, dok je u formulacijama sa Carbopol®-om 971P NF i Carbopol®-om 71G NF, oslobađanje znatno sporije od propisanog po USP 26.

Ključne reči:

tablete; lekovi, produženo dejstvo; litijum karbonat; komparativna studija; ekscipijenti.

Abstract

Background/Aim. Hydrophilic matrix tablets represent the most commonly used oral dosage form. Carbomers used in the concentration of 10%–30% for preparation of matrix tablets, may significantly affect the profile of drug release due to the formation of hydrogel matrix tablets. The aim of this study was to compare the influence of different types of Carbopol® (carbomers in the pharmacopoeia) on the release rate of lithium-carbonate and other pharmaceutical, technological, physical and chemical properties of the prepared formulations of matrix tablets. **Methods.** Three different formulations of matrix tablets were made according to direct compression method. The tablets were of the following composition: carbomer, lactose monohydrate, magnesium-stearate, lithium-carbonate in the proportion 75 : 120 : 5 : 300. The first formulation was made with Carbopol® 971P NF, the second one with Carbopol® 974P NF and the third one with Carbopol® 71G NF. The quantity of lithium-carbonate was determined according to the BP 2009, pharmaceutical and technological properties were examined in accordance with the regulations of Ph. Jug. V, whereas the release rate of lithium-carbonate from the formulations was examined by the application of dissolution test, prescribed in the monography 'Lithium Carbonate Extended-Release Tablets' in USP 26. **Results.** The profile of lithium-carbonate release from matrix tablets with Carbopol® 974P NF entirely complies with the regulations of USP 26, whereas the values obtained from the analysis of matrix tablets with Carbopol® 971P NF and Carbopol® 71G NF were considerably lower than the prescribed ones. In all the investigated formulations the content of the drug, mass variation and tablet hardness comply with the regulations set in pharmacopoeia. **Conclusion.** In the formulation of matrix tablets with lithium-carbonate, by the application of carbomers in the concentration of 15%, with Carbopol® 974P NF a favourable lithium-carbonate release profile was achieved, whereas in the formulations with Carbopol® 971P NF and Carbopol® 71G NF, the release rate was significantly lower than that given in the USP 26 monography.

Key words:

tablets; delayed action preparations; lithium carbonate; comparative study; excipients.

Uvod

Poslednjih decenija, sve veća pažnja usmerava se na razvoj i usavršavanje terapijskih sistema sa kontrolisanim oslobađanjem leka, kako bi se ispunili prioritetni zahtevi savremene farmakoterapije i omogućila bezbedna, efikasna i racionalna primena lekova. Primenom konvencionalnih oblika doziranja, vreme održavanja farmakološkog efekta leka i efikasnost terapije uslovljeni su režimom doziranja, biološkim poluvremenom i brzinom oslobađanja leka iz doziranog oblika. Pri tome, farmaceutske-tehnološke karakteristike same formulacije predstavljaju ograničavajući faktor za postizanje usporenog oslobađanja i održavanje terapijske koncentracije leka u krvi u dužem vremenskom periodu, bez većeg variranja¹.

Dozirani oblici sa kontrolisanim oslobađanjem leka formulišu se sa ciljem prevazilaženja pomenutih nedostataka konvencionalnih oblika doziranja, tj. sa ciljem postizanja reproduktivnog, planiranog oslobađanja leka i produženog održavanja ujednačene terapijske koncentracije leka u krvi, tkivu ili organu².

Preparati sa kontrolisanim oslobađanjem najčešće se primenjuju peroralnim putem, čime se postižu dodatne prednosti u odnosu na preparate iz iste grupe, koji se primenjuju nekim drugim putem³.

Na osnovu mehanizma delovanja i metoda izrade, peroralni preparati sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance mogu se podeliti na one kod kojih se oslobađanje lekovite supstance kontroliše fizičkim, hemijskim ili biološkim putem. Matriks sistemi su podgrupa preparata kod kojih se oslobađanje lekovite supstance kontroliše fizičkim putem. Tablete tipa hidrofilnih matriksa predstavljaju najpopularniji oblik među peroralnim sistemima. Jednostavne formulacije, koje se mogu izraditi i u galenskim laboratorijama, grade matriks tipa hidrogela upotrebom gelirajućih sredstava tipa karbomera, poznatih pod zaštićenim imenom Carbopol®.

Karbomeri su visokomolekulski sintetski polimeri akrilne kiseline, hemijski umreženi alil-saharozom ili alil-pentaeritritolom. Kao rastvarači za polimerizaciju, koriste se benzen, etilacetat ili smeše cikloheksan-etil-acetata⁴.

Polimeri sa oznakom „P“ ispunjavaju zahteve kvaliteta supstanci koje mogu ući u sastav farmaceutskih peroralnih preparata, pošto zadovoljavaju stroge kriterijume u pogledu vrste i količine rezidualnog rastvarača, niskotoksičnog potencijala⁴.

Pored brojnih funkcija koje imaju u izradi različitih farmaceutske-tehnoloških oblika (geli, emulzije, suspenzije, tablete sa trenutnim oslobađanjem leka), karbomeri se pri-

menjuju i kao sredstva za kontrolisano oslobađanje lekovite supstance iz tableta, u koncentraciji 5–30%^{1,4}. Najpoznatiji svetski proizvođač polimernih sirovina iz grupe poliakrilata (karbomera), Lubrizol, na tržištu nudi različite karbomere pod nazivom Carbopol® sa odgovarajućom oznakom, namenjene za izradu peroralnih preparata^{5–7}. Za izradu oralnih matriks tableta sa kontrolisanim oslobađanjem, Lubrizol preporučuje Carbopol® 71G NF, Carbopol® 971P NF i Carbopol® 974P NF. Ovi polimeri su sintetisani u etilacetatu, rastvaraču koji spada u grupu „bezbednih“ rastvarača, sa niskim toksičnim potencijalom, pa se mogu koristiti u izradi tableta^{5,8–10}.

Pored fizičko-hemijskih osobina matriks nosača i lekovite supstance, osobine odabranog punioca imaju ključni uticaj na postizanje odgovarajuće kinetike oslobađanja. Osnovni kriterijum za izbor laktoze kao punioca u formulacijama, je njena rastvorljivost u vodi bez bubrenja, što ide u prilog usporavanju oslobađanja lekovite supstance iz matriksa¹¹.

Cilj ove studije bio je da se uporedi uticaj različitih tipova Carbopol®-a na brzinu oslobađanja litijum-karbonata i ostale farmaceutske-tehnološke i fizičko-hemijske osobine izrađenih formulacija matriks tableta.

Metode

U radu je korišćeno sledeće:

Supstance i reagensi: Litijum-karbonat, Ph. Jug. V¹²; Carbopol® 974P NF, Lubrizol; Carbopol® 971P NF, Lubrizol; Carbopol® 71G NF, Lubrizol; Laktoza, monohidrat, Merck; Magnezijum-stearat, Centrohem; 1 M NaOH, Merck; 1 M HCl, Merck; 0,01 M NaOH; 0,01 M HCl.

Aparati i oprema: Ekscentar tablet mašina EK O KORSCH, tip D 126s; Vaga, Tip AC 2000, Mettler; Vaga, Tip AC 100, Mettler; Aparat za ispitivanje čvrstine tableta, tip TBT/S, Erweka; Aparat za ispitivanje habanja tableta, tip TA 3, Erweka; Aparat za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih lekovitih preparata, PHARMA TEST PTWS 3CE; Millex HA membranski filtri, 0,45 µm, Millipore Co; Sito Ø1 mm.

Uzorci matriks tableta sa litijum-karbonatom izrađeni su metodom direktne kompresije, oficinalnom po Ph. Jug. IV¹³. Njihov kvalitativno-kvantitativni sastav prikazan je u tabeli 1.

Priprema direktno kompresibilne smeše za tabletiranje urađena je prema opštim principima izrade složenih praškova, na sledeći način: pojedinačno se odmere i proseju (sito Ø1 mm) potrebne količine laktoze, odgovarajućeg karbomera (Carbopol® 971P NF za prvu, Carbopol® 974P NF za drugu i

Tabela 1

Kvalitativno-kvantitativni sastav izrađenih matriks tableta

Sastav	Formulacija (masa u mg)		
	I (C _{971P})	II (C _{974P})	III (C _{71G})
Litijum-karbonat	300,00	300,00	300,00
Laktoza, monohidrat	120,00	120,00	120,00
Magnezijum-stearat	5,00	5,00	5,00
Carbopol® 971P NF	75,00		
Carbopol® 974P NF		75,00	
Carbopol® 71G NF			75,00

Carbopol® 71G NF za treću formulaciju), i litijum-karbonata, navedenim redosledom. Nakon mešanja u tarioniku, doda se prethodno prosejan (sito Ø1 mm) i odmeren magnezijum-stearat i nastavi sa laganim mešanjem smeše praškova narednih 5 minuta. Sve formulacije tabletirane su na mašini KORSCH, alatom Ø 13 mm, ravnih površina, bruto mase tableta 500 mg, sa sadržajem litijum-karbonata 300 mg.

Izrađene formulacije ispitane su fizičko-hemijskim i farmaceutsko-tehnološkim metodama. Fizičko-hemijskim metodama urađeno je određivanje sadržaja litijum-karbonata, a farmaceutsko-tehnološkim, ispitani su: izgled tableta, variranje mase, čvrstina, habanje i brzina oslobađanja litijum-karbonata.

Sadržaj litijum-karbonata u eluatima, nakon filtriranja (0,45 µm) određen je po propisu BP 2009 za monografiju: „Slow Release Lithium Carbonate Tablets“, metodom retitracije viška hlorovodonične kiseline natrijum-hidroksidom¹⁴.

Izgled tableta ispitan je prema propisu Ph. Jug. V, koji nalaže da tablete moraju biti jednoličnog oblika, veličine i boje, glatkih površina i oštih, neoštećenih ivica¹².

Određivanje variranja mase tableta urađeno je po propisu Ph. Jug. V. Farmakopeja propisuje da se pojedinačno odmeri masa 20 tableta i potom izračuna prosečna masa. Dozvoljeno je odstupanje od prosečne mase $\pm 5\%$, a samo dve pojedinačne mase smeju pokazivati veće odstupanje od dozvoljenog, u opsegu $\pm 5-10\%$ ¹².

Provera čvrstine tableta urađena je prema propisu Ph. Jug. V. Primenom aparata Erweka TBT/S izmerena je sila lomljenja tableta. Za svaku pojedinačnu formulaciju ispitano je po 10 tableta, postavljanjem tableta na isti način u ležište uređaja pod pravim uglom. Čvrstina tablete jedne formulacije prikazuje se kao srednja vrednost izmerenih sila za 10 tableta¹². Minimalna čvrstina tableta koja obezbeđuje njihov transport odgovara sili lomljenja od 34 N¹⁵.

Otpornost tableta na habanje ispitana je primenom modifikovanog propisa Ph. Jug. V (modifikacija: sa nagibom

ose bubnja od 10°, bubanj se okreće brzinom od 20 o/min, 5 minuta, da bi se postiglo 100 rotacija). Otprašeno je 20 tableta i odmerena ukupna masa tableta, sa tačnošću ± 1 mg. Nakon završenog postupka, tablete su ponovo otprašene i izmerena im je ukupna masa. Rezultat je prikazan kao razlika u masi pre i posle obrtanja, izražena u procentima u odnosu na početnu masu¹².

Prema propisu USP 26 (test II) za ispitivanje brzine rastvaranja litijum-karbonata iz tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance (*Lithium Carbonate Extended-release Tablets*), ispitano je oslobađanje litijum-karbonata iz svih analizovanih uzoraka. Ispitivanje je vršeno u koricama, pri brzini rotacije 100 o/min, u 900 mL vode, pri temperaturi $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Farmakopeja propisuje (test II) sledeći profil oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta: posle I sata $\leq 40\%$, posle III sata 45–75% i posle VII sata $\geq 70\%$ ¹⁶.

Rezultati

Na osnovu vrste ispitivanja formulisanih matriks tableta, rezultati ovog rada grupisani su kao rezultati fizičko-hemijskih, odnosno farmaceutsko-tehnoloških ispitivanja.

Fizičko-hemijska ispitivanja

Sadržaj litijum-karbonata u formulacijama matriks tableta prikazan je u tabeli 2.

Rezultati ispitivanja izgleda tableta prema propisu Ph. Jug. V. u odnosu na karakteristične parametre pokazuju da sve tri formulacije zadovoljavaju zahteve farmakopeje. U svim formulacijama tablete su bile jednoličnog, okruglog oblika, jednolične veličine i boje i glatkih površina (tabela 3).

Rezultati ispitivanja variranja mase matriks tableta prikazani su u tabeli 4.

U tabeli 5 prikazani su rezultati ispitivanja čvrstine i habanja matriksa tableta.

Rezultati ispitivanja brzine oslobađanja litijum-karbonata iz matriks tableta prikazani su na slici 1.

Tabela 2
Sadržaj litijum-karbonata u formulacijama sa različitim tipovima Carbopol®-a (C)

Formulacija	Sadržaj (mg/tbl.)	BP 2009 (95–105%)
C _{971P}	288,21	96,07
C _{974P}	290,06	96,69
C _{71G}	286,36	95,45

Tabela 3
Izgled tableta izrađenim sa različitim tipovima Carbopol®-a (C)

Formulacija	Izgled tableta
C _{971P}	okrugle, jednolične veličine i boje, glatke
C _{974P}	okrugle, jednolične veličine i boje, glatke
C _{71G}	okrugle, jednolične veličine i boje, glatke

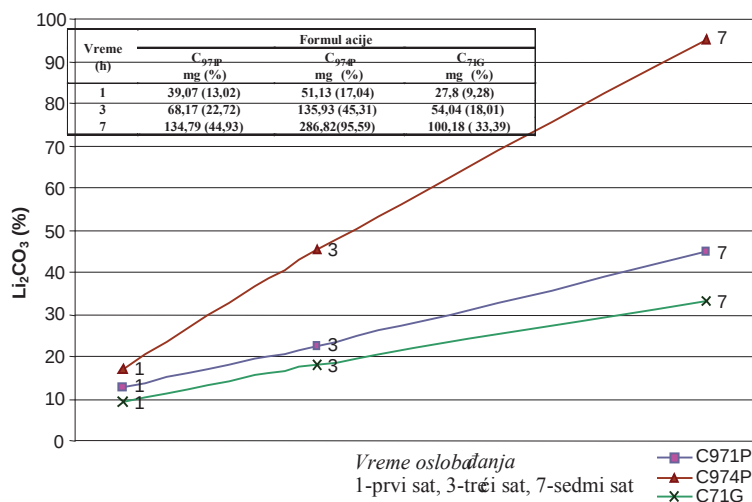
Tabela 4
Rezultati ispitivanja variranja mase tableta sa različitim tipovima Carbopol®-a (C)

Formulacija	Prosečna masa (mg)	Min. odstupanje (%)	Maks. odstupanje (%)
C _{971P}	495,5	- 2,34	+ 4,39
C _{974P}	504,1	- 3,73	+ 2,38
C _{71G}	494,2	- 6,39	+ 2,97

Tabela 5
Rezultati ispitivanja čvrstine i habanja tableta izrađenim sa različitim tipovima Carbolol®-a (C)

Formulacija	Sila (F) lomljenja (N)			Habanje (%)
	F min	F max	$\bar{F}$	
C _{971P}	35,81	60,33	51,00	30,26
C _{974P}	25,99	62,29	37,96	30,29
C _{71G}	58,86	64,75	62,13	30,08

$\bar{F}$ – prosečna sila lomljenja



Sl. 1 – Ukupna količina oslobođenog litijum-karbonata (Li_2CO_3) iz formulacija izrađenih s različitim tipovima Carbolol®-a (C)

Diskusija

Osnovni cilj ove studije bio je da se ispita uticaj različitih tipova karbomera na brzinu oslobađanja lekovite supstance, kao osnovnog merila kvaliteta matriks tableta.

Ovi nosači efikasno usporavaju oslobađanje lekovite supstance i pružaju široke mogućnosti za izradu formulacije, u pogledu vrste i količine aktivnih i pomoćnih supstanci, kao i mogućnost izrade tableta malih dimenzija^{5,17}.

Matriks tablete tipa hidrogela sa karbomerima, kao nosiocima matriks osobina, moguće je formulisati i izraditi na klasičnoj opremi za tabletiranje. Formulacije su rađene sa Carbolol®-om 71G NF, Carbolol®-om 971P NF i Carbolol®-om 974P NF.

Većina autora u izradi matriks tableta daje prednost karbomerima u odnosu na druge hidrofilne matrikse^{18,19}. Emami i sar.¹⁸ navode da je pri ispitivanju različitih tipova sredstava za modifikovano oslobađanje lekovite supstance dobijen najbolji profil oslobađanja sa karbopolom. Postignuta je manja frekvencija doziranja i smanjeno je oscilovanje koncentracija lekovite supstance u plazmi. Ciftici i sar.¹⁹ navode da je pri ispitivanju različitih formulacija tableta sa litijum-karbonatom, najveće usporavanje oslobađanja postignuto sa karbomerom, proporcionalno povećanju njegove koncentracije.

Osnovna razlika među odabranim polimerima je što Carbolol® 971P NF predstavlja sitan (veličina čestica < 75 μm) i voluminozan prašak, dok Carbolol® 71G NF sadrži do 80% čestica veličine 150–425 μm . U slučaju da se odgo-

rajuća kinetika oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta može postići samo primenom većih koncentracija karbomera (npr $\geq 15\%$), prednost se daje Carbolol®-u 71G NF, čija veličina čestica obezbeđuje znatno poboljšanje protočnosti i kompresibilnosti tabletne smeše⁵⁻⁷.

Izrađene tablete bile su jednakog kvantitativnog sastava, pri čemu je tip karbomera bio jedini promenljivi parametar (tabela 1), pa je bilo moguće ispitati uticaj tipa karbomera na brzinu otpuštanja litijum-karbonata, kao i na ostale fizičko-hemijske i farmaceutsko-tehnološke osobine matriks tableta.

Metoda izbora za izradu matriks tableta, ukoliko dozvoljava sastav formulacija, je direktna kompresija, prvenstveno zbog postizanja usporenog profila oslobađanja, kao i zbog jednostavnosti i ekonomičnosti postupka izrade^{8,20,21}. Pošto je profil oslobađanja uslovljen ne samo sastavom formulacije, već i svim parametrima koji definišu reproduktivnost postupka izrade, veoma je bitno vreme dodavanja i dužina mešanja sa upotrebljenim lipofilnim lubrikansom, kao i navedena veličina sita.

Karbomeri su efikasni ekscipijensi za formiranje matriksa. Aktivna supstanca se uniformno disperguje u polimernom matriksu⁵. To pokazuju i rezultati dobijeni određivanjem sadržaja litijum-karbonata u svim formulacijama, bez obzira na odabrani karbomer (tabela 2). Rezultati određivanja sadržaja u sve tri formulacije odgovaraju propisima BP 2009 za određivanje litijum-karbonata u matriks tabletama („Slow release lithium carbonate tablets“)¹⁴.

Izgled svih tableta u potpunosti zadovoljava zahteve Ph. Jug. V u pogledu oblika, ujednosti veličine, boje i glatkoće površina (tabela 3).

Variranje mase za sve formulacije tableta zadovoljava farmakopejski propis. Samo za jednu tabletu u formulaciji sa Carbopol®-om 71G NF masa odstupa ispod -5% (tabela 4), ali je ovo odstupanje u dozvoljenim farmakopejskim granicama¹².

Čvrstina i otpornost na habanje ukazuju na mehanička svojstva tableta. U pogledu čvrstine, za lomljenje tableta u svim formulacijama, bila je potrebna sila od 25 do 65 N. Najčvršće su bile tablete sa Carbopol®-om 71G NF ($\bar{F}$ = 62,13 N) a najmekše sa Carbopol®-om 974P ($\bar{F}$ = 37,96 N) (tabela 5), što se može povezati sa razlikom u fizičkim osobinama upotrebljenih karbomera. Carbopol® 71G NF namenski je pripremljen postupkom suve granulacije za izradu tableta direktnom kompresijom i ima 2–8 puta krupnije čestice od Carbopol®-a 971P NF. Uopšte, granulirani karbomeri imaju veličinu čestica u opsegu 150–425 μm ^{4,6}, što direktno utiče na protočnost tabletne mase i na čvrstinu tableta.

Dok je čvrstina tableta u ispitivanim formulacijama sa 15% karbomera zadovoljavajuća, njihova friabilnost je veoma visoka (tabela 5). Prema farmakopejskom propisu, za većinu tableta prihvatljiva vrednost za gubitak mase za vreme okretanja bubnja je 1%¹², a stepen gubitka mase u ispitivanim formulacijama je bio $\approx$ 30%.

Porozitet i mehanička otpornost gotovih tableta bitno su uslovljeni izborom pritiska kompresije i tipa mašine za tabletiranje. Međutim, sastav izrađenih formulacija može predstavljati ograničavajući faktor za ostvarivanje optimalnog pritiska kompresije, koji obezbeđuje izradu tableta visoke mehaničke otpornosti¹¹. Korigovanje sastava ispitivanih formulacija, u cilju poboljšanja farmaceutske-tehnoloških osobina tableta, nije bilo moguće, zato što je eksperimentalno ispitivan uticaj tipa karbomera na brzinu oslobađanja litijum-karbonata. Podaci iz literature govore u prilog tome da se optimalni pritisak kompresije za odgovarajuću formulaciju matriks tableta sa karbomerima određuje eksperimentalno, tako da čvrstina gotovih tableta treba da odgovara sili lomljenja od 8 do 10 kP (78,5–98,1 N), koja je dovoljna da obezbedi friabilnost manju od 1%⁶. U slučaju navedene tri formulacije ta pravilnost nije postignuta (tabela 5). U rasponu sile lomljenja od $\bar{F}$ = 37,96 do $\bar{F}$ = 62,13 N u izrađenim formulacijama sa različitim karbomerima, friabilnost tableta je ostala gotovo nepromenjena ($\approx$ 30 %).

Najbitniji parametar za procenu uticaja tipa karbomera na kvalitet matriks tableta je brzina oslobađanja lekovite supstance. Na osnovu fizičko-hemijskih i farmakokinetičkih osobina litijum-karbonata²² i fizičko-hemijskih osobina karbomera (anjonska priroda i pH zavisno bubrenje polimera)⁵ ispitivanje profila oslobađanja rađeno je po propisu USP 26 – test II, datom u monografiji: „*Lithium Carbonate Extended-Release Tablets*“¹⁶.

Usporeni profili oslobađanja litijum-karbonata iz matriks tableta izrađenih sa Carbopol®-om 971P NF i Carbopol®-om 71G NF veoma su slični, ali ne odgovaraju zahtevima USP 26¹⁶ (slika 1). Sličnost profila se objašnjava njihovom

identičnom hemijskom strukturom²³. Veća brzina oslobađanja litijum-karbonata iz formulacije sa Carbopol®-om 971P NF, u svim vremenskim intervalima, u odnosu na formulaciju sa Carbopol®-om 71G NF (slika 1), pripisuje se razlici u veličini čestica i gustini korišćenih polimera. Podaci iz literature ukazuju na to da Carbopol® 971P NF, upotrebljen u istoj koncentraciji kao Carbopol® 71G NF, omogućava brže i obimnije bubrenje matriksa, što uglavnom ima za posledicu sporije oslobađanje leka. Ova pojava objašnjava se činjenicom da sitne čestice Carbopol®-a 971P NF predstavljaju mnogo veću kontaktnu površinu za bubrenje u medijumu u odnosu na granule Carbopol®-a 71G NF⁸. Kao uzrok razlike u kinetici oslobađanja lekovite supstance, ako su svi ostali parametri identični, i drugi autori navode razliku u veličini čestica ovih karbomera²⁰. Rezultati dobijeni u ovom eksperimentalnom radu ukazuju na to da razlika u fizičkim osobinama između ovih karbomera ne mora imati ključni uticaj na kinetiku oslobađanja leka, već se faktori formulacije i postupak izrade moraju uzeti u obzir u tumačenju dobijenih profila oslobađanja. Tome ide u prilog i činjenica da samo formulacija sa Carbopol®-om 71G NF, nakon završenog *dissolution* testa, ostavlja gumasti ostatak u korpicama aparature.

Formulacija izrađena sa Carbopol®-om 974P NF daje najbrži profil oslobađanja litijum-karbonata, što se može objasniti visokim stepenom hemijske umreženosti polimera, odnosno građenjem rigidnih hidrogela, nehomogenih u pogledu viskoziteta u kontaktu sa vodenim medijumom. Nehomogen hidrogel ima veći viskozitet u poređenju sa Carbopol®-om 971P NF i Carbopol®-om 71G NF, pri čemu mikrovizkozne oblasti imaju funkciju kanala za brži transport lekovite supstance iz nabubrelog matriksa^{5,8}. Preraspodela litijum-karbonata, kao teško rastvorne supstance u vodi¹², vrši se dispergovanjem u hidrofobnijim oblastima gela. Ova preraspodela je, uglavnom, ravnomerna u hidrogelu ujednačenog viskoziteta, kakav grade Carbopol® 971P NF i Carbopol® 71G NF, dok se u hidrogelu Carbopol®-a 974 P lek prevashodno nalazi u makrovizkoznim oblastima. Pomenuta rastvorljivost leka ujedno je i najvažniji parametar koji uslovljava linearnu kinetiku njegovog otpuštanja, mehanizmom kontrolisanog bubrenja polimera⁸. U nabubrelom polimeru, postojeće mikrogel strukture deluju kao zasebne funkcionalne jedinice za kontrolisano oslobađanje leka²⁴. Od velikog značaja za kinetiku otpuštanja je i primena nabubrećeg punioca, odnosno izvođenje *dissolution* testa u neutralnoj pH sredini medijuma. Anjonski polimer u neutralnoj sredini (pH = 5–7) maksimalno bubri, dolazi do odbijanja karboksilatnih anjona, a broj i veličina mikrovizkoznih oblasti svode se na minimum^{8,11,20}. Iz navedenog proizilazi da, ako je koncentracija karbomera 15%, svi nabrojani faktori favorizuju upotrebu Carbopol®-a 974P NF u izradi matriks tableta sa litijum-karbonatom.

Zaključak

Izrađene matriks tablete, koje su identičnog kvantitativnog sastava, a razlikuju se samo po tipu upotrebljenog karbomera, zadovoljavajućeg su kvaliteta u pogledu sadržaja litijum-karbonata, izgleda tableta, čvrstine i variranja mase.

Rezultati ispitivanja uticaja različitih tipova Carbopol®-a, upotrebljenih u koncentraciji 15%, na brzinu oslobađanja litijum-karbonata iz formulisanih matriks tableta, ukazuju na to da samo matriks tablete izrađene sa Carbopol®-om 974P NF imaju zadovoljavajući profil oslobađanja. Tablete izrađe-

ne sa Carbopol®-om 971P NF, kao i sa Carbopol®-om 71G NF pokazuju veoma slične osobine u pogledu kontrole oslobađanja litijum-karbonata, ali da bi se postigao zadovoljavajući profil oslobađanja u oba slučaja, potrebno je umanjiti koncentraciju karbomera.

L I T E R A T U R A

1. Petrović S, Milić J. Excipients in pharmaceutical dosage forms. In: Prostran M, Stanulović M, Marisanjčević D, Đurić D, editors. Pharmaceutical Medicine. Belgrade: Hemofarm AD; 2009. p. 272–311. (Serbian)
2. Petrović AJ. Pharmaceutical and technological properties examination of aminophylline matrix tablets with prolonged release of theophylline [thesis]. Belgrade: Faculty of Pharmacy, Belgrade University; 2002. (Serbian)
3. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
4. Draganoiu E, Rajabi-Siaboomi A, Tiwari S. Carbomer. In: Rowe R, Sheskey P, Quinn M, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009. p. 110–4.
5. Pharmaceutical Bulletin 30. Lubrizol pharmaceutical polymers for Controlled Release Tablets and Capsules. Edition: October 29, 2008. The Lubrizol Corporation, 2008. [cited 2011 Jan]. Available from: <http://www.lubrizol.com/onecolumnPharma.aspx?id=35811&terms=bulletin>
6. Pharmaceutical Bulletin 32. Application of Carbopol® 71G P pharmaceutical NF Polymer in Controlled Release Tablets. Edition: October 29, 2008. The Lubrizol Corporation, 2008. [cited 2011 Jan]. Available from: <http://www.lubrizol.com/onecolumnPharma.aspx?id=35811&terms=bulletin>
7. Pharmaceutical Bulletin 22: Application of Carbopol® 71G NF Polymer in Controlled Release Tablets. Edition: August 11, 2010. The Lubrizol Corporation, 2010. [cited 2011 Jan]. Available from: <http://www.lubrizol.com/onecolumnPharma.aspx?id=35811&terms=bulletin>
8. Carbopol® Polymers for Controlled Release Matrix Tablets. Frequently Asked Questions. The Lubrizol Corporation, PH-005 [cited 2006 January 1]. Available from: www.pharma.lubrizol.com
9. FDA. Guidance for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents. [serial on the Internet]. 1997 Dec [cited 2011 March 29]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073394.pdf>
10. Pharmaceutical Bulletin 2: Toxicology Studies and Regulatory Information. Edition: 2008 October 29. The Lubrizol Corporation 2008. [cited 2011 Jan]. Available from: <http://www.lubrizol.com/onecolumnPharma.aspx?id=35811&terms=bulletin>
11. Đurić Z. Pharmaceutical technology and biopharmacy. Part I. 1st edition. Zemun: Nijansa; 2004. (Serbian).
12. Jugoslav Pharmacopeia 2000. V edition. Belgrade: Savetni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja; 2001. (Serbian)
13. Pharmacopeia SFRJ. IV edition. Belgrade: Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu; 1984. (Serbian).
14. British pharmacopoeia 2009. London: Stationery Office; 2008.
15. 12. Topalov V, Obrenović D. Tablets. Belgrade: Naučna knjiga; 1989. (Serbian)
16. Pharmacopeia of the United States, 26th Revision and the National Formulary 21st ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc; 2003.
17. 14. Jovanović M. Tablets. Belgrade: Savez studenata Farmaceutskog fakulteta Beograd; 1990. (Serbian)
18. Emami J, Tavakoli N, Movahedian A. Formulation of sustained-release lithium carbonate matrix tablets: influence of hydrophilic materials on the release rate and in vitro-in vivo evaluation. J Pharm Pharm Sci 2004; 7(3): 338–44.
19. Ciftçi K, Capan Y, Öztürk O, Hincal AA. Formulation and in vitro-in vivo evaluation of sustained-release lithium carbonate tablets. Pharm Res 1990; 7(4): 359–63.
20. Porožić J. Biopharmaceutical characterisation of hydrophilic matrix tablets with controlled release of paracetamol (dissertation). Belgrade: Faculty of Pharmacy, Belgrade University; 2004. (Serbian).
21. Kedar C. Processing of Carbopol® polymers in oral solid dose formulations. [cited 2009 Sep 15] Available from: http://www.expresspharmaonline.com/20090915/pharmatechnology_review04.html
22. Emami J, Tavakoli N, Movahedian A. In Vivo – in Vitro Evaluation of Sustained Release Lithium Carbonate Matrix Tablets: Influence of Hydrophilic Matrix Materials. J Res Med Sci 2004; 2: 89–96.
23. Pharmaceutical Bulletin 31. Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers The Lubrizol Corporation, 2008 [cited 2008 October 29]. Available from: <http://www.lubrizol.com/onecolumnPharma.aspx?id=35811&terms=bulletin>
24. Shivhare U, Adhikari N, Bhusari KP, Mathur VYB, Ambulkar DU. Formulation development, evaluation and validation of sustained release tablets of aceclofenac. Int J Pharm Pharm Sci 2009; 1(2): 74–80.

Primljen 15. X 2010.
Revidiran 8. VII 2011.
Prihvaćen 9. VII 2011.
OnLine-first mart, 2012.