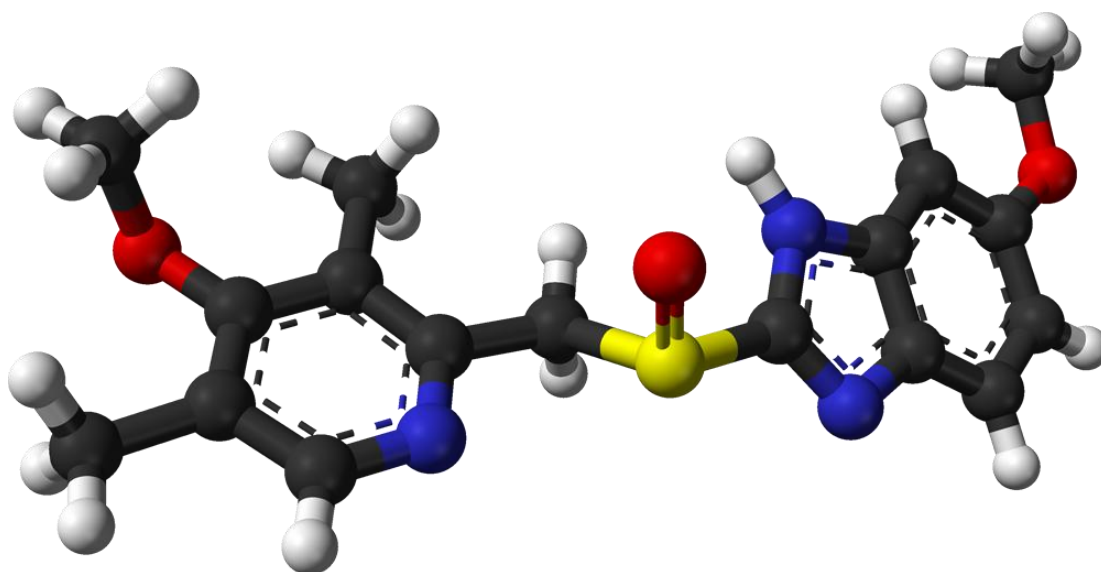




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**«Νέες φαρμακοτεχνικές μορφές της
ομεπραζόλης:
Ο ρόλος της θερμοτροπικής συμπεριφοράς
εκδόχων και δραστικής ουσίας
στον ρυθμό αποδέσμευσής της»**



ΑΓΑΠΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΑΘΗΝΑ 2023

Τριμελής επιτροπή

Πίππα Αναστασία-Γεωργία

Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ
(Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Βλάχου Μαριλένα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Σιαμίδη Αγγελική

Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο πλαίσιο της απόκτησης μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης με τίτλο “Ανάπτυξη Νέων Φαρμάκων: Έρευνα, Κυκλοφορία και Πρόσβαση”.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- Την κα. **Πιπτα Νατάσσα**, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, επιβλέπουσα καθηγήτρια, για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και τις εύστοχες παρατηρήσεις, ως προς την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Για την εμφύσηση του επιστημονικού πνεύματος και την συμβολή της σε όλη τη διάρκεια της εργαστηριακής μελέτης και της συγγραφής της εργασίας.
- Την κα. **Σιαμίδα Αγγελική**, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την ανιδιοτελή προσφορά γνώσης, την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη στήριξη κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.
- Την κα. **Βλάχου Μαριλένα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για τις εύστοχες διορθώσεις τις και για την συμμετοχή της στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για τη συμπαράσταση και την ενίσχυση τους σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	11
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
A.1. ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΑΝΤΛΙΑ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ-ΚΑΛΙΟΥ Ή H^+/K^+ ATPase.....	15
A.1.1. Τοπολογία.....	15
A.1.2. Δομή.....	17
A.1.3. Λειτουργία.....	18
A.2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΩΝ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ (PROTON-PUMP INHIBITORS).....	20
A.2.1. Γενικά στοιχεία και τρόπος λειτουργίας.....	20
A.2.2. Πλεονεκτήματα, περιορισμοί και κατηγορίες χρήσης των αναστολέων αντλιών πρωτονίων.....	22
A.3. ΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗ.....	24
A.3.1. Γενικά στοιχεία.....	24
A.3.2. Μηχανισμός δράσης.....	24
A.3.3. Μεταβολισμός και απέκκριση της ομεπραζόλης.....	25
A.3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	26
A.4. ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (PER OS).....	28
A.4.1. Γενικά στοιχεία.....	28
A.4.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.....	28
A.5. ΔΙΣΚΙΑ.....	30
A.5.1. Γενικά στοιχεία.....	30
A.5.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.....	33
A.6. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	34
A.6.1. Γενικά στοιχεία.....	34
A.6.2. Συστήματα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων (delayed drug release systems).....	35
A.7. ΕΚΔΟΧΑ.....	37
A.7.1. Γενικά στοιχεία.....	37
A.7.2. Αλγινικό οξύ (alginic acid).....	40
A.7.3. Λακτόζη (lactose monohydrate).....	41
A.7.4. Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC).....	43
A.7.5. Ποβιδόνη (PVP K-30).....	45
A.7.6. Στεατικό μαγνήσιο (magnesium stearate).....	47
B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	49
B.1. ΥΛΙΚΑ – ΟΡΓΑΝΑ.....	51
B.1.1. Υλικά.....	51
B.1.2. Όργανα-Συσκευές.....	51
B.2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	53
B.2.1. Παρασκευή χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων.....	53
B.2.2. Παρασκευή χρησιμοποιούμενων δισκίων και καψακίων ομεπραζόλης.....	54
B.2.3. Έλεγχοι δισκίων.....	59
B.3. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	62
B.3.1. Καμπύλες αναφοράς.....	62
B.3.2. Χρόνος δειγματοληψίας (tx%) και μέσος χρόνος διάλυσης (Mean Dissolution Time, MDT).....	62

B.3.3. Μοντέλο αποδέσμευσης φαρμάκου Korsmeyer-Perppas.....	63
B.3.4. Παράμετροι διαφοράς (f1) και ομοιότητας (f2) των καμπυλών.....	64
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	67
Γ.1. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	69
Γ.2. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ	
 ΖΕΥΓΩΝ/ΟΜΑΔΩΝ ΣΥΝΤΑΓΩΝ.....	73
Γ.2.1. Σύγκριση του προτύπου σκευάσματος ομεπραζόλης (Losec®) και της συνταγής F7.....	73
Γ.2.2. Σύγκριση των συνταγών F1 και F2.....	74
Γ.2.3. Σύγκριση των συνταγών F3 και F2/F4/F5/F6.....	75
Γ.2.4. Σύγκριση των συνταγών F4 και F5.....	77
Γ.2.5. Σύγκριση των συνταγών F6 και F7.....	78
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	82
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ομεπραζόλη (omeprazole) ή 5-μεθοξυ-2-[[[4-μεθοξυ-3, 5-διμεθυλ-2-πυριδινυλ) μεθυλ] σουλφινυλ]-1H-βενζιμιδαζόλη αποτελεί αναστολέα των αντλιών ανταλλαγής καλίου-υδρογόνου. Συγκεκριμένα, το μόριο αυτό συνδέεται μη αναστρέψιμα με τις αντλίες, εμποδίζοντας την ανταλλαγή των ιόντων μεταξύ των κυττάρων και του εξωτερικού περιβάλλοντος του στομάχου και οδηγούν στην μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος. Ως εκ τούτου, η ομεπραζόλη χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη και θεραπεία διαφόρων παθήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες οφείλονται στην αυξημένη έκκριση γαστρικών υγρών, όπως το πεπτικό έλκος, η διαβρωτική οισοφαγίτιδα και το σύνδρομο Zollinger-Ellison. Παρ' όλα αυτά, η ομεπραζόλη, όπως και οι υπόλοιποι αναστολείς αντλιών πρωτονίων, αποικοδομείται ταχέως στο ισχυρά όξινο περιβάλλον του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, γι' αυτό και η αποδέσμευσή της από τον φαρμακευτικό φορέα και η εισαγωγή της στην κυκλοφορία του αίματος πρέπει να συμβούν στα αρχικά τμήματα του λεπτού εντέρου, όπου το pH είναι σχεδόν ουδέτερο (περίπου 6.8).

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, 7 διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας ομεπραζόλη και συνδυασμό των εκδόχων μονοϋδρική λακτόζη, αλγινικό οξύ, Avicel® PH-101, Avicel® PH-102, PVP K-30 και στεατικό μαγνήσιο. Κατόπιν, τα χαρακτηριστικά της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από κάθε φαρμακοτεχνική μορφή προσδιορίστηκαν σε συσκευή διάλυσης, με τη μέθοδο του περιστρεφόμενου καλαθιού (basket) και επακόλουθη μέτρηση της απορρόφησης των δειγμάτων σε φασματοφωτόμετρο UV-Vis, σύμφωνα με την μέθοδο της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας (USP, 2007, Apparatus I). Οι έλεγχοι έγιναν σε δύο διαφορετικές τιμές pH και απορρόφησης (pH=4.5 με $\lambda_{\max 4.5}=301$ nm και pH=6.8 με $\lambda_{\max 6.8}=295$ nm) για κάθε τύπο δισκίου και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν μεταξύ τους και με εκείνα του εμπορικά διαθέσιμου σκευάσματος ομεπραζόλης Losec® 20 mg στις ίδιες συνθήκες και σχολιάστηκαν.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειονότητα των συνδυασμών εκδόχων (συνταγές 1, 2, 4, 5 και 6) εμφάνισαν παρόμοια ικανότητα αποδέσμευσης της ομεπραζόλης, η οποία όμως ήταν ελαφρώς βραδύτερη από εκείνη του εμπορικού προϊόντος Losec®. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν οι συνταγές 3 και 7. Τα δισκία της συνταγής 3 περιείχαν ποσότητα αλγινικού οξέος και έδειξαν πολύ βραδεία αποδέσμευση της ομεπραζόλης, με μόλις περίπου 50% του έγκλειστου φαρμάκου να έχει αποδεσμευτεί στα 210 min από την έναρξη του πειράματος (έναντι περίπου 80% στις συνταγές 1, 2, 4, 5 και 6). Αντιθέτως, τα δισκία της συνταγής 7 δημιουργήθηκαν με απλή ανάμειξη ομεπραζόλης, λακτόζης, Avicel® PH-101, PVP K-30 και στεατικού μαγνησίου και εμφάνισαν ταχεία αποδέσμευση του

φαρμάκου, η οποία ήταν παρόμοια με εκείνη του πρωτοτύπου εμπορικά διαθέσιμου Losec®.

ABSTRACT

Omeprazole or 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-pyridinyl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazole belongs to the group of gastric proton pump inhibitors. Specifically, omeprazole attaches irreversibly to gastric H^+/K^+ ATPases, inhibiting the exchange of these two ions and thus leading to a decrease in gastric acid secretion. Therefore, omeprazole is widely used for the prevention and treatment of various gastric diseases, related to increased secretion of gastric acid, such as peptic ulcers, erosive esophagitis and Zollinger-Ellison syndrome. However, omeprazole, like the rest of the proton pump inhibitors, is extremely acid labile, so its release and absorption must occur in the proximal parts of the small intestine, where the pH is almost neutral (ca. 6.8).

In the present work, seven different delayed release pharmaceutical formulations were prepared using omeprazole and a combination of the excipients lactose monohydrate, alginic acid, Avicel® PH-101, Avicel® PH-102, PVP K-30 and magnesium stearate. Afterwards, the release of the active substance from each formulation was determined using a dissolution apparatus with the rotating basket method (USP, 2007, Apparatus I) and the absorption of the samples in a UV-Vis spectrophotometer. Tests were performed at two different pH and absorbance values (pH=4.5 with $\lambda_{\max 4.5}=301$ nm and pH=6.8 with $\lambda_{\max 6.8}=295$ nm) for each type of tablet and the results were compared with each other's and with those of the commercially available Losec® 20 mg under the same conditions.

In summary, the results showed that the majority of the formulations (1, 2, 4, 5 and 6) showed similar omeprazole release capacity, which was however slightly slower than that of Losec®. Formulations 3 and 7 were of particular interest. The tablets of formulation 3 contained an amount of alginic acid and showed a very slow release of omeprazole, with only about 50% of the entrapped drug released at 210 min from the start of the experiment (compared to about 80% in recipes 1, 2, 4, 5 and 6). In contrast, formulation 7 tablets were created by simply mixing omeprazole, lactose, Avicel® PH-101, PVP K-30, and magnesium stearate and exhibited rapid drug release, which was like that of Losec®.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, πραγματοποιείται εκτενής αναφορά και ανάλυση των βασικών όρων, μορίων και συστημάτων χορήγησης που αξιοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση του πειράματος.

A.1. ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΑΝΤΛΙΑ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ-ΚΑΛΙΟΥ Ή H^+/K^+ ATPase

A.1.1. Τοπολογία

Η γαστρική αντλία υδρογόνου-καλίου (H^+/K^+ ATPase) αποτελεί μία κατηγορία αντλιών ανταλλαγής ιόντων που εκφράζεται κυρίως στα βρεγματικά κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου (parietal cells) και σε δευτερεύον, μικρότερο βαθμό, στα κύτταρα του νεφρικού μυελού (renal medulla cells). Αρχικά, το ένζυμο εντοπίζεται στο σωληνοειδές κυτταροπλασματικό δίκτυο μεμβρανών των βρεγματικών κυττάρων στην αδρανή του μορφή και ακολούθως, αφού τα κύτταρα διεγερθούν, μεταφέρεται στις μικρολάχνες (microvilli) του επεκταμένου εκκριτικού δικτύου μεμβρανικών καναλιών (secretory canaliculus) της εξωτερικής επιφανείας των βρεγματικών κυττάρων. Εφόσον πραγματοποιηθεί αυτή η μετατόπιση, το ένζυμο είναι πλέον ικανό να εκκρίνει γαστρικό οξύ μέσω της ανταλλαγής κυτταροπλασματικού υδρογόνου και εξωκυτταρικού καλίου [9,27,48,134,141].

Ο όρος βρεγματικά κύτταρα (parietal cells) αναφέρεται σε μια κατηγορία εκκριτικών κυττάρων μεγάλου μεγέθους που βρίσκονται εντός των αδένων του γαστρικού επιθηλίου. Ονομάστηκαν έτσι, καθώς εξέχουν από τα εξωτερικά τοιχώματα των κοιλοτήτων των γαστρικών αδένων. Αποκαλούνται επίσης και οξυντικά κύτταρα (oxyntic cells), καθώς κύρια λειτουργία τους αποτελεί η έκκριση γαστρικού οξέος στο εσωτερικό του στομάχου, με σκοπό την μείωση του pH του σε πολύ χαμηλά επίπεδα και την επακόλουθη διάλυση των τροφών που βρίσκονται σε αυτό. Τα βρεγματικά κύτταρα προέρχονται από τα ανώριμα αδενικά κύτταρα του ισθμού του επιθηλίου και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες μεγεθών [27]:

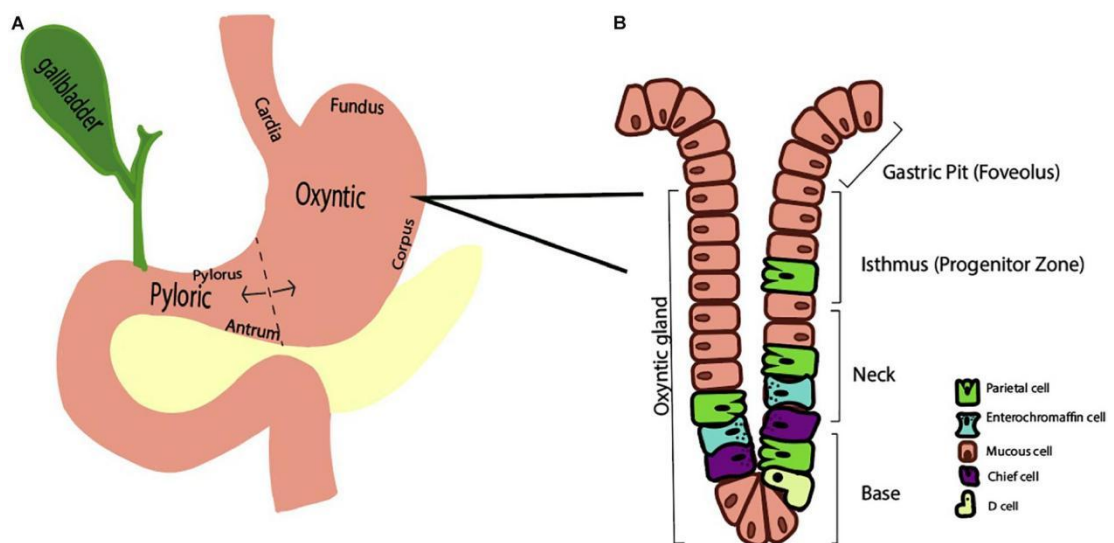
a) Τα βρεγματικά κύτταρα μεγάλου μεγέθους, που μεταφέρονται από τον ισθμό στην ανώτερη, εξωτερική περιοχή του αδένα. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από το έντονα σφαιρικό σχήμα τους και το ισχυρά διακριτό και οργανωμένο ενδοκυτταρικό δίκτυο καναλιών.

b) Τα βρεγματικά κύτταρα μικρού μεγέθους, τα οποία παραμένουν όλη τους την ζωή εντός των αδένων και συγκεκριμένα κοντά στην βάση τους. Σε αντίθεση με την προηγούμενη κατηγορία, τα κύτταρα αυτά έχουν λιγότερο οργανωμένο δίκτυο καναλιών και συνήθως περιέχουν μεγάλες συγκεντρώσεις F-ακτίνης εντός αυτών των δικτύων.

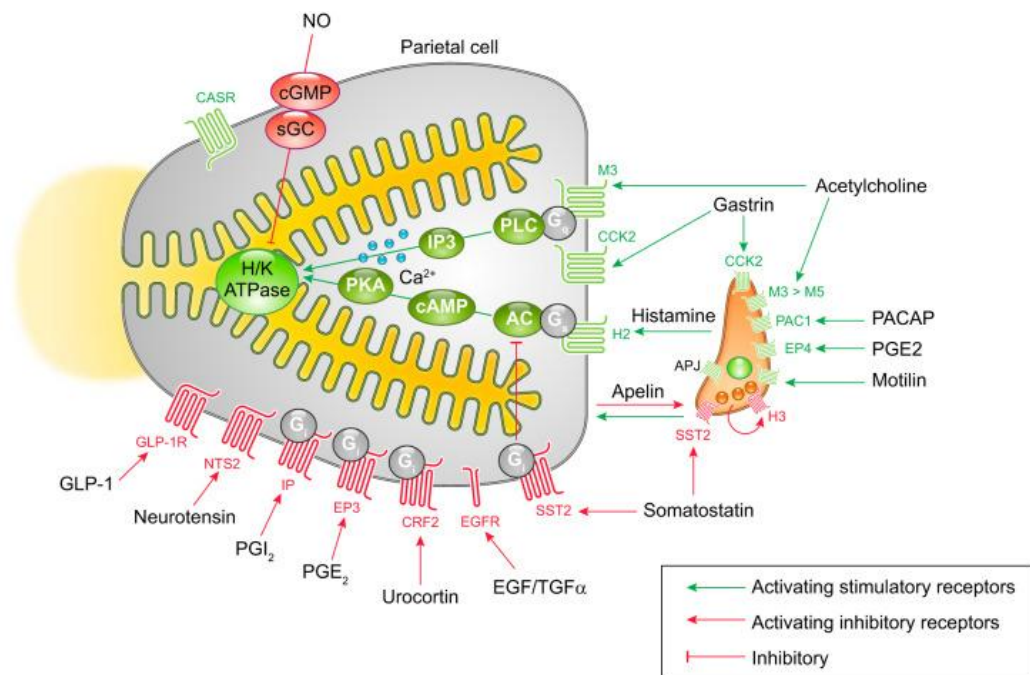
Βασική λειτουργία των κυττάρων αυτών είναι η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι, ώστε να πραγματοποιηθεί η διάσπαση των τροφών και η καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών που μπορεί να εισήλθαν μαζί τους. Όμως, σε πολλά είδη θηλαστικών, όπως τα πρωτεύοντα, οι σκύλοι, οι γάτες, τα κουνέλια και τα ινδικά χοιρίδια, τα βρεγματικά κύτταρα φαίνεται να επιτελούν και δύο άλλες βασικές διεργασίες [3,27,42,141]:

a) Εκκρίνουν τον λεγόμενο “Εγγενή Παράγοντα” (IF), μία γλυκοπρωτεΐνη απαραίτητη για την αποτελεσματική απορρόφηση της βιταμίνης B12 στον ακραίο ειλεό.

b) Μελέτες δείχνουν ότι τα κύτταρα αυτά πιθανόν εκκρίνουν προσταγλαδίνες και αυξητικούς παράγοντες, όπως η αμφιρεγκουλίνη (amphiregulin), ο παράγοντας α (factor-α) και ο επιδερμικός παράγοντας πρόσδεσης με την ηπαρίνη (HB-EGF). Η προσταγλαδίνες προστατεύουν το γαστρικό επιθήλιο από το ακραίο περιβάλλον του στομάχου, ενώ η τοπική έκκριση των αυξητικών παραγόντων δρα ρυθμιστικά στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων των γαστρικών αδένων.



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση του στομάχου (A) και των γαστρικών αδένων έκκρισης υδροχλωρικού οξέος (B). Τα βρεγματικά κύτταρα δίνονται με πράσινο χρώμα [9].



Σχήμα 2: Μεγεθυμένη απεικόνιση ενός βρεγματικού κυττάρου και των διαφόρων δομών/υποπεριοχών που το απαρτίζουν. Η αντλία υδρογόνου-καλίου τοποθετείται κοντά στο εκκριτικό άνοιγμα του κυττάρου και δίνεται με πράσινο χρώμα [42].

A.1.2. Δομή

Η γαστρική αντλία υδρογόνου-καλίου δρα ως ένα ολιγοπολυμερές που αποτελείται από συνολικά 4 υπομονάδες: 2 τύπου α και 2 τύπου β [141].

Οι υπομονάδες τύπου α είναι υπεύθυνες για την καταλυτική δράση του ενζύμου και αποτελούνται από 1033-1034 αμινοξικά κατάλοιπα και 10 διαμεμβρανικά τμήματα (TMs). Εμφανίζουν πολύ μεγάλη ομολογία μεταξύ των θηλαστικών που αγγίζει το 98%, καθώς και με την αντλία νατρίου-καλίου (Na^+/K^+ ATPase) κατά περίπου 63%. Στο κέντρο των διαμεμβρανικών τμημάτων TM4, TM5, TM6 και TM8 υπάρχει μια συστάδα καρβοξυλομάδων των αμινοξέων στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης που είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση των ιόντων. Επιπλέον, στο TM5 υπάρχει μία λυσίνη στην θέση 791, η οποία αντικαθιστά την σερίνη των ομόλογων ισομορφών της αντλίας νατρίου-καλίου. Η αντικατάσταση αυτή φαίνεται να προσδίδει ειδικότητα στην αντλία υδρογόνου-καλίου για απελευθέρωση στο περιβάλλον του στομάχου ενδοκυτταρικών ιόντων υδρογόνου. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι οι κυτταροπλασματικές αναδιπλώσεις μεταξύ των TM4 και TM5 είναι σε πολύ μικρή απόσταση μεταξύ των δύο α υπομονάδων του λειτουργικού ετεροδιμερούς [8,87,88,141-143,150].

Οι υπομονάδες τύπου β ανακαλύφθηκαν μετά από αυτές του τύπου α. Κάθε μία αποτελείται από 1 διαμεμβρανικό τμήμα και 291 αμινοξικά κατάλοιπα. Επιπροσθέτως, περιέχουν και 6 με 7 θέσεις N-συνδεδεμένης

γλυκοζυλίωσης, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την σωστή μεταφορά του συντεθειμένου ετεροδιμερούς από το ενδοπλασματικό δίκτυο στην εξωτερική μεμβράνη των βρεγματικών κυττάρων. Η ακριβής τοποθέτηση των υπομονάδων τύπου β μέσα στο σύμπλοκο δεν είναι πλήρως γνωστή, όμως έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των εξωκυτταρικών αναδιπλώσεων των TM7 και TM8 τμημάτων των α υπομονάδων και των β υπομονάδων. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι κάθε υπομονάδα β εισέρχεται μεταξύ των TM9 και TM10 της υπομονάδας α και κατόπιν αποκτά κλίση, με αποτέλεσμα να έρχεται σε επαφή με τα τμήματα TM7 και TM10 [97,118,141,142,154].

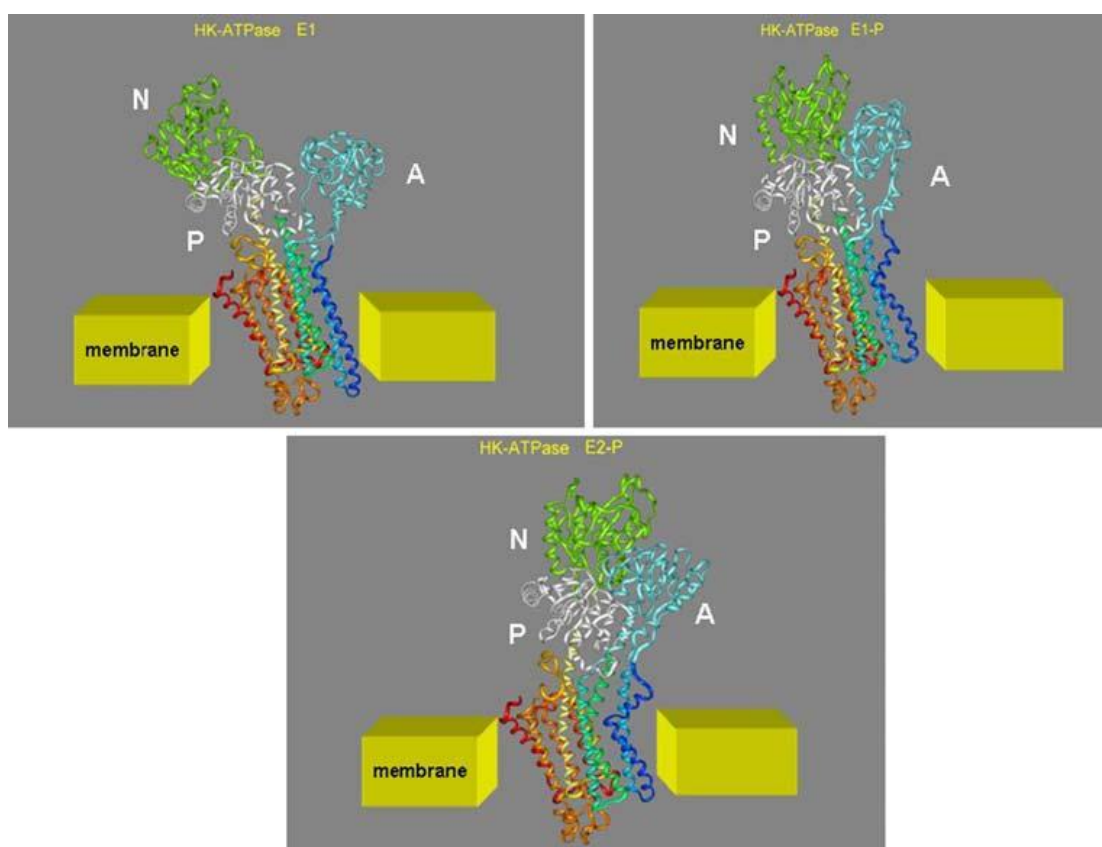
Το κυτταροπλασματικό τμήμα του ενζύμου αποτελείται από 4 υπομονάδες: μια κεντρική, στηρικτική υπομονάδα, την N-υπομονάδα, την P-υπομονάδα και την A-υπομονάδα. Η N-υπομονάδα αποτελεί ένα μεγάλο κυτταροπλασματικό τμήμα μεταξύ των TM4 και TM5 όπου προσδένεται το ATP, η P-υπομονάδα βρίσκεται κοντά στο TM4 και αποτελεί το έδαφος φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης και η A-υπομονάδα τοποθετείται ανάμεσα στα TM2 και TM3 και έχει την ικανότητα να μετακινείται ανάλογα με τις αλλαγές στην διαμόρφωση. Τέλος, η στηρικτική υπομονάδα περιέχει την επέκταση των διαμεμβρανικών τμημάτων στο κυτταρόπλασμα και σχηματίζει τον σύνδεσμο για την ανταλλαγή των ιόντων μέσω της αντλίας [141,142].

A.1.3. Λειτουργία

Η γαστρική αντλία υδρογόνου-καλίου καταλύει την μεταφορά των ιόντων μέσω διαμορφωτικών αλλαγών προερχόμενων από την κυκλική φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση των καταλυτικών υπομονάδων του ενζύμου. Αρχικά, η αντλία συνδέεται με ιόντα υδρονίου (H_3O^+). Με επακόλουθη φωσφορυλίωση, το ένζυμο αλλάζει από την διαμόρφωση $E_1P-H_3O^+$ στην $E_2P-H_3O^+$. Αφού το υδρόνιο απελευθερωθεί και προσδεθεί το ιόν καλίου στο εξωκυτταρικό τμήμα του ενζύμου, εκείνο λαμβάνει την μορφή E_2P-K^+ . Η συγκεκριμένη μορφή μπορεί εύκολα να μετατραπεί στην αντίστοιχη E_1K^+ με αποφωσφορυλίωση. Κατόπιν, η E_1K^+ μορφή απελευθερώνει τα ιόντα καλίου στο κυτταρόπλασμα, επιτρέποντας την εκ νέου σύνδεση με το υδρόνιο [141,142].

Η δομική οργάνωση και οι αλλαγές στις κυτταροπλασματικές υπομονάδες που σχετίζονται με την μετάπτωση από την μορφή E_1 στην E_2 και αντίστροφα περιλαμβάνουν πολλές κινήσεις στις υπομονάδες του συμπλόκου. Η N-υπομονάδα προσδένεται στην P-υπομονάδα με την A-υπομονάδα να εκτίθεται από την μία πλευρά στις διαμορφώσεις E_1 και E_1P , ενώ στις διαμορφώσεις E_2 και E_2P η A-υπομονάδα συνδέεται με την P-υπομονάδα αφήνοντας την N-υπομονάδα εκτεθειμένη. Η μεταβολή αυτή στην πρόσδεση των υπομονάδων σχετίζεται με την αλλαγή στην απολίνωση των ιόντων Mg^{2+} στα αμινοξικά κατάλοιπα των αλληλουχιών TGDGVNDS (P-υπομονάδα) και κοντά στην VAGDA (N-υπομονάδα) στις διαμορφώσεις E_1 και E_1P και των αλληλουχιών TGESE (A-υπομονάδα) και TGDGVNDS (P-υπομονάδα) στην διαμόρφωση

E_2P . Αυτή η αλλαγή στην απολίνωση ίσως είναι καίριας σημασίας για την αλλαγή δραστηριότητας των φωσφοενζύμων, προκαλώντας μεταβολή από μία ευαίσθητη στο ADP μορφή (E_1P) σε μία ευαίσθητη στο νερό (E_2P). Θεωρητικά, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταροπλασματικών υπομονάδων που σχετίζονται με την μετβολή από E_1 σε E_2 αναμεταδίδονται μέσω των εκτεταμένων ελίκων των TM4 και TM5 στα διαμεμβρανικά τμήματα στα οποία αποφράσσονται τα μεταφερόμενα κατιόντα. Οι αλλαγές στην κλίση, στην στροφή ή στην θέση των διαμεμβρανικών ελίκων, οι οποίες προκαλούνται από αλλαγές στις τρεις βασικές υπομονάδες (A, N και P), ίσως επιτρέπουν στα κατιόντα να απομακρυνθούν από τις περιοχές στις οποίες αποφράχτηκαν. Η μεγάλη ομοιότητα στην δομική οργάνωση και τις διαμορφωτικές αλλαγές που συμβαίνουν στις κυτταροπλασματικές υπομονάδες των αντλιών υδρογόνου-καλίου και νατρίου-καλίου υποδηλώνει ότι αυτά τα χαρακτηριστικά είναι κοινά και σε άλλες αντλίες της ίδιας οικογένειας [141,142].



Σχήμα 3: Σχηματική απεικόνιση των δομικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά την μετατόπιση της γαστρικής αντλίας υδρογόνου-καλίου από την E_1 στην E_2 διαμόρφωση [141].

A.2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΩΝ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ (PROTON-PUMP INHIBITORS)

A.2.1. Γενικά στοιχεία και τρόπος λειτουργίας

Οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων (proton-pump inhibitors ή PPIs) αποτελούν παράγωγα των βενζιμιδαζολών, καθώς χαρακτηρίζονται ως ετεροκυκλικές οργανικές ενώσεις που περιέχουν μία πυριδίνη και μία βενζιμιδαζόλη ενωμένες μέσω ενός μεθυλοσουλφινυλικού δεσμού. Έως σήμερα, 6 βασικοί τύποι αναστολέων έχουν εγκριθεί για χρήση: η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη, η παντοπραζόλη, η ραμπεπραζόλη, η εσομεπραζόλη και η δεξλανσοπραζόλη (Πίνακας 1). Παρ' όλο που κάθε τύπος αναστολέα διαφέρει από τους υπόλοιπους στην δομή των δακτυλίων του, σε γενικές γραμμές η φαρμακολογική δράση τους είναι σχεδόν ταυτόσημη [129,149].

Οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων είναι ασταθείς στα οξέα ασθενείς βάσεις, ικανές να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη. Λόγω αυτού, για να αποφευχθεί η πρόωγη ενεργοποίηση και αποσύνθεσή τους από τα γαστρικά υγρά του στομάχου, χρησιμοποιούνται ποικίλα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων. Τα πιο συνηθισμένα είναι τα γαστροανθεκτικά δισκία και τα καψάκια ζελατίνης. Επιπλέον, η λανσοπραζόλη, η παντοπραζόλη και η εσομεπραζόλη διατίθενται και σε ενδοφλέβια μορφή, για άμεση απορρόφηση και χρήση σε ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης. Ο χρόνος ημιζωής των αναστολέων στο πλάσμα είναι σχετικά μικρός (1-2 hr) και γι' αυτό σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει ώστε να αναπτυχθούν επιβραδυνόμενα συστήματα αποδέσμευσης που να τους περιέχουν [103,129,149,158].

Μόλις απομακρυνθούν από τον οργανισμό, η κυκλοφορία του αίματος μεταφέρει τους αναστολείς στα ενεργοποιημένα βρεγματικά κύτταρα όπου συγκεντρώνονται εντός του δικτύου καναλιών έκκρισης γαστρικού οξέος. Εκεί, τα μόρια υπόκεινται σε όξινο σπάσιμο ενός χειρόμορφου σουλφοξειδικού δεσμού (εκτός της εσομεπραζόλης και της δεξλανσοπραζόλης που είναι μη χειρόμορφες μορφές) και μετατρέπονται σε ενεργά σουλφενικά οξέα ή/και σουλφοναμίδες. Ακολούθως, αυτές οι μορφές συνδέονται ομοιοπολικά σε αμινοξικά κατάλοιπα κυστεϊνών των γαστρικών αντλιών υδρογόνου-καλίου και εμποδίζουν την έκκριση γαστρικού οξέος για έως και 36 hr [129,149,166].

Οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων απαιτούν την ενεργό έκφραση των αντλιών υδρογόνου-καλίου για να δράσουν, κάτι που συμβαίνει με την πρόσληψη τροφής. Κατά την διάρκεια του γεύματος, μόνο ένα ποσοστό των βρεγματικών κυττάρων και των αντίστοιχων αντλιών τους είναι ενεργά. Μόνο περίπου τα 2/3 των αντλιών παρεμποδίζονται κάθε φορά από τους αναστολείς. Επομένως, σε επακόλουθα γεύματα, η αξιοποίηση αυτών των διαθέσιμων αντλιών οδηγεί σταδιακά σε επαναύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος, αν και σε ασθενέστερο βαθμό [129,149].

Οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων εμφανίζουν υψηλή ικανότητα πρόσδεσης με τις πρωτεΐνες και είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην καταστροφή από τα ηπατικά κυτοχρώματα P450. Παρ' όλο που το μεταβολικό μονοπάτι CYP2C19 κυριαρχεί σ' αυτήν την διαδικασία αποσύνθεσης, οι διαφορετικοί αναστολείς εμφανίζουν ποικιλομορφίες. Η ομεπραζόλη και η εσομεπραζόλη μεταβολίζονται σχεδόν ολοκληρωτικά από το CYP2C19 και επομένως προσφέρουν την ισχυρότερη πιθανότητα για την ανάπτυξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτών και άλλων φαρμάκων. Η ραμπεπραζόλη, η λανσοπραζόλη και η δεξλανσοπραζόλη μεταβολίζονται επίσης από το CYP2C19, αλλά εμφανίζουν και υψηλή συσχέτιση για το CYP3A4. Οι αλληλεπιδράσεις τους με τα υπόλοιπα φάρμακα είναι σχετικά ασήμαντες, κάτι που ίσως οφείλεται εν μέρει σ' αυτήν την συσχέτιση. Η παντοπραζόλη, από την άλλη μεριά, αποσυντίθεται κυρίως μέσω Ο-απομεθυλίωσης και θειικής σύζευξης από το CYP2C19, και ως εκ τούτου εμφανίζει την μικρότερη πιθανότητα αλληλεπίδρασης από όλους τους διαθέσιμους αναστολείς. Αφού μεταβολιστούν στο ήπαρ, οι περισσότερες βενζιμιδόλες αποβάλλονται από τα νεφρά. Εξαίρεση αποτελούν η λανσοπραζόλη και η δεξλανσοπραζόλη, οι οποίες αποβάλλονται και από το μονοπάτι της χολής. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως ταχείς μεταβολιστές φαρμάκων, μία κατηγορία κοινή στην Ευρώπη και στην Βόρεια Αμερική, εμφανίζουν ασθενέστερη απόκριση σε αγωγή με αναστολείς αντλιών πρωτονίων σε σχέση με τους αργούς μεταβολιστές, ειδικά στην περίπτωση λοιμώξεων από από το βακτήριο *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1985) [50,58,129,140,149].

Πίνακας 1: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των εμπορικά διαθέσιμων αναστολέων αντλιών πρωτονίων [149].

	Βιοδιαθεσιμότητα (%)	t _{max} (hr)	Πρωτεϊνική Σύνδεση (%)	Χρόνος Ημιζωής (hr)	Κύρια αποβολή	Ηπατικό Σύμπλοκο Μεταβολισμού
Ομεπραζόλη	30-40	0.5-3.5	95	0.5-1	Ηπατική	CYP2C19
Εσομεπραζόλη	64-90	1.5	97	1-1.5	Ηπατική	CYP2C19
Λανσοπραζόλη	80-85	1.7	97	1.6	Ηπατική	CYP2C19
Δεξλανσοπραζόλη	-	1-2, 4-5	96	1-2	Ηπατική	CYP2C19 CYP3A4
Παντοπραζόλη	77	2-3	98	1-1.9	Ηπατική	CYP2C19 CYP3A4
Ραμπεπραζόλη	52	2-5	96.3	1-2	Ηπατική	CYP2C19

A.2.2. Πλεονεκτήματα, περιορισμοί και κατηγορίες χρήσης των αναστολέων αντλιών πρωτονίων

Οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση ή ανακούφιση των εξής 8 νόσων/καταστάσεων του γαστρεντερικού σωλήνα [149]:

- 1) Θεραπεία του πεπτικού έλκους.
- 2) Αντιμετώπιση των αιμορραγιών που σχετίζονται με την ύπαρξη πεπτικού έλκους.
- 3) Αντιμετώπιση των λοιμώξεων από το βακτήριο *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1985), με την παράλληλη χορήγηση αντιβιοτικών.
- 4) Πρόληψη της εμφάνισης ελκών στον δωδεκαδάκτυλο, προερχόμενα από την χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών (NSAIDs).
- 5) Αντιμετώπιση του συνδρόμου Zollinger-Ellison.
- 6) Καταπολέμηση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας.
- 7) Καταπολέμηση της μη διαβρωτικής παλινδρόμησης.
- 8) Αντιμετώπιση της λειτουργικής δυσπεψίας.

Η έκκριση γαστρικού οξέος αποτελεί πολυπαραγοντική και πολύπλοκη διαδικασία, ελεγχόμενη από τουλάχιστον τρία ερεθίσματα στην επιφάνεια των βρεγματικών κυττάρων. Αυτά τα μεταβολικά μονοπάτια συμπεριλαμβάνουν την παρακρινή αύξηση των επιπέδων ισταμίνης και γαστρίνης, καθώς επίσης και την δράση της μεταγαγγλιακής ακετυλοχολίνης. Σε αντίθεση με τις αντιχολινεργικές ουσίες και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2, οι αναστολείς των αντλιών πρωτονίων επιδρούν στο τελευταίο τμήμα του κοινού μονοπατιού έκκρισης γαστρικού οξέος, ανεξάρτητα από τον τύπο και την προέλευση του ερεθίσματος. Λόγω αυτής τους της ικανότητας να εμποδίζουν απευθείας και αυτόνομα τις αντλίες έκκρισης οξέος, θεωρούνται ως οι πιο ισχυροί ανταγωνιστές. Η υψηλότερη βιοχημική τους δράση συγκριτικά με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 (H₂RAs) βασίζεται στην ικανότητά τους να διατηρούν το pH του στομάχου σε τιμές υψηλότερες του 4 για 15 με 21 hr μετά από την χορήγηση, σε αντίθεση με τις 8 hr των H₂RAs. Επιπλέον, αυτή η εκτεταμένη δράση τους τους καθιστά περισσότερο κατάλληλους για τον σχεδιασμό νυχτερινών σχημάτων δοσοληψίας. Τέλος, η δράση των αναστολέων αντλιών πρωτονίων έχειδειχθεί ότι παραμένει ικανοποιητική για μεγάλο διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας, με αποτέλεσμα να μην χρειάζεται διαβάθμιση της δοσολογίας. Αυτό έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την δράση των H₂RAs, η οποία έχει βρεθεί ότι μακροχρόνια ή ακόμα και σε διάστημα μερικών βδομάδων από την έναρξη της θεραπείας μπορεί να μειωθεί έως και κατά το ήμισυ [44,64,117,165,167].

Παρά τα εμφανή πλεονεκτήματα έναντι των H₂RAs, οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων εμφανίζουν και κάποιους σημαντικούς περιορισμούς στην χρήση τους. Πρώτα απ' όλα, για την σωστή δράση των φαρμάκων αυτών,

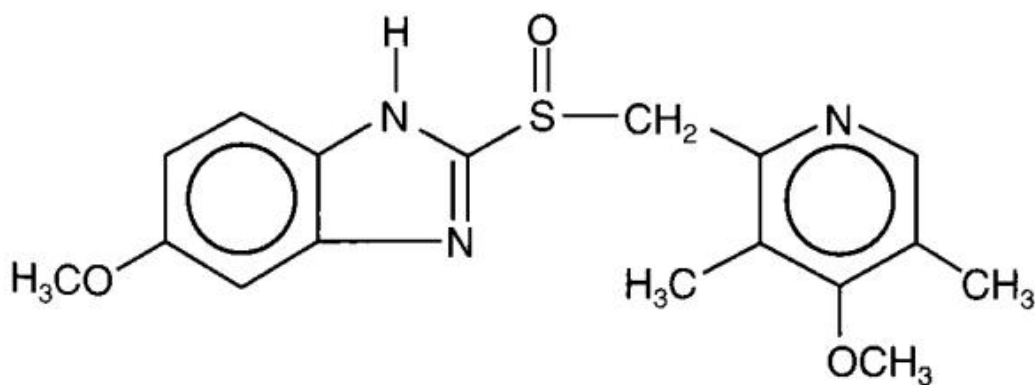
απαιτείται πολύ αυστηρή ρύθμιση του χρόνου λήψης. Επειδή οι αναστολείς αυτοί δρουν μόνο σε ενεργές αντλίες υδρογόνου-καλίου, οι οποίες εμφανίζονται στην επιφάνεια των βρεγματικών κυττάρων μετά από κάποιο γεύμα, η λήψη των φαρμάκων πρέπει να πραγματοποιείται το πολύ 1 hr μετά από το φαγητό, αλλιώς η δράση τους είναι εξασθενημένη. Σε αυτό συμβάλλει και ο μικρός χρόνος ημιζωής των αναστολέων στο πλάσμα, ο οποίος ελαχιστοποιεί ακόμα περισσότερο το θεραπευτικό τους παράθυρο. Ένα ακόμα πρόβλημα που σχετίζεται με την χρήση αναστολέων αντλιών πρωτονίων, η επιμονή νυχτερινών ενοχλήσεων, εμφανίζεται σε ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν την αγωγή 2 φορές την μέρα. Γενικά, η επαναφορά του εκκρινόμενου γαστρικού οξέος σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την διάρκεια της νύχτας είναι συνήθης κατά την αγωγή με λήψη των αναστολέων μία φορά ημερησίως. Πολλές φορές, για να αντιμετωπιστεί αυτό, οι γιατροί συστήνουν την λήψη των αναστολέων 2 φορές την μέρα. Όμως, ακόμα και τότε, έχει βρεθεί ότι ένα ποσοστό 40% των ασθενών αυτών δεν καταφέρνει να ανακουφιστεί και προχωράει σε αύξηση της συγκέντρωσης της δραστηκής ουσίας [28,29,45,149,157].

A.3. ΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗ

A.3.1. Γενικά στοιχεία

Η ομεπραζόλη (omeprazole) ή 5-μεθοξυ-2-[[[4-μεθοξυ-3, 5-διμεθυλ-2-πυριδινυλ) μεθυλ] σουλφινυλ]-1H-βενζιμιδαζόλη είναι ένας αναστολέας αντλιών πρωτονίων με εμπειρική φόρμουλα $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ και μοριακό βάρος 345.42. Αποτελείται από έναν υποκατεστημένο δακτύλιο πυριδίνης συνδεδεμένο σ' έναν υποκατεστημένο δακτύλιο βενζιμιδαζόλης μέσω μιας αλυσίδας CH_2SO (Σχήμα 4). Αυτοί οι δύο δακτύλιοι και η μεταξύ τους σύνδεση αποτελούν βασικό στοιχείο της δράσης της [19,93].

Η ομεπραζόλη θεωρείται αμφολυτική ένωση, καθώς μπορεί να δράσει τόσο ως βάση, όσο και ως οξύ, και φέρει τις τιμές pK_a 3.97 και 8.8. Εμφανίζει χαμηλή διαλυτότητα στο νερό, αλλά υψηλότερη στα αλκαλικά διαλύματα. Η σταθερότητά της στα ρυθμιστικά διαλύματα σχετίζεται με το pH: Ο χρόνος ημιζωής της είναι μικρότερος των 10 min σε $pH < 4$, 18 hr σε $pH = 6.5$ και περίπου 300 ημέρες σε $pH = 11.0$. Επειδή η συγκεκριμένη ουσία είναι ευαίσθητη στα οξέα, οι μορφές από του στόματος χορήγησης που την περιέχουν συνήθως αποτελούν συστήματα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης καλυμμένα με γαστροανθεκτικά υλικά. Επομένως, η αποδέσμευση και απορρόφηση του φαρμάκου συμβαίνει στο περιβάλλον του λεπτού εντέρου, όπου το pH είναι αλκαλικό [93,114].

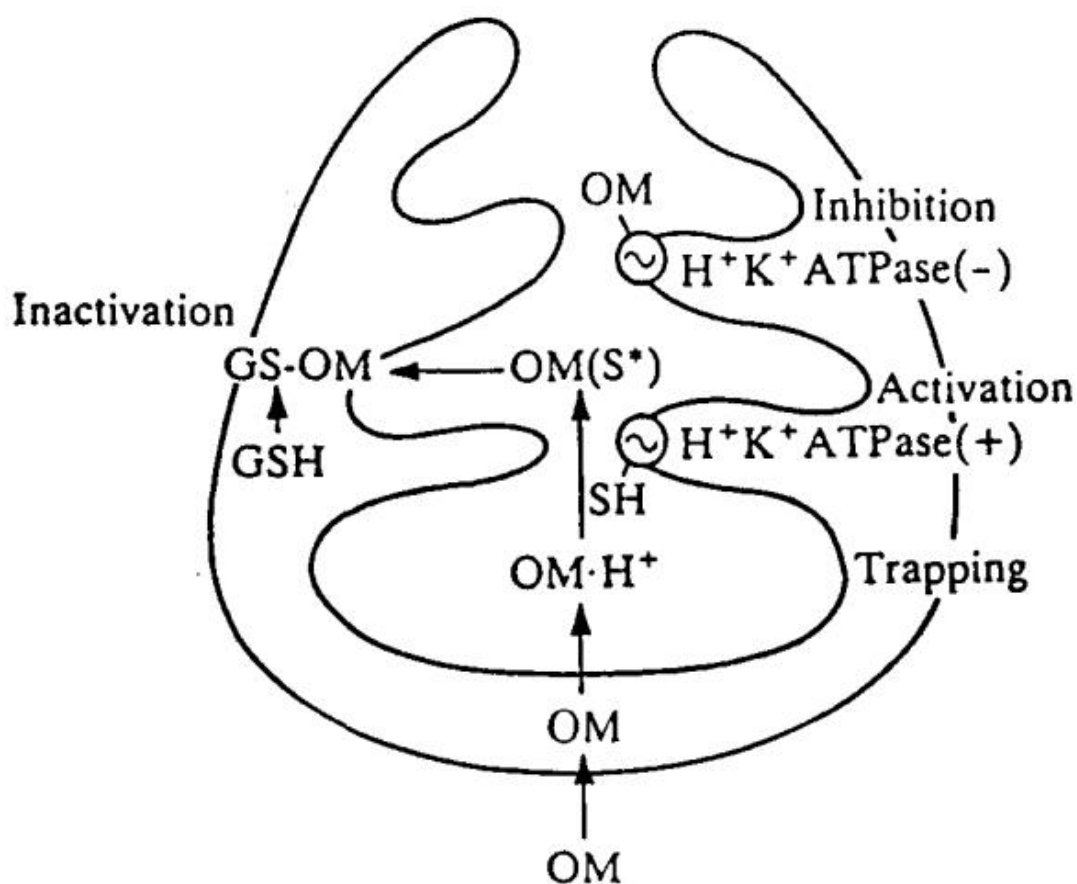


Σχήμα 4: Απεικόνιση της δομής της ομεπραζόλης [93].

A.3.2. Μηχανισμός δράσης

Η ομεπραζόλη εισέρχεται στα βρεγματικά κύτταρα του στομάχου από την οροειδή (serosal) πλευρά τους, ένα περιβάλλον όπου μαζεύονται οι ασθενείς βάσεις που έρχονται σε επαφή με αυτά, και υφίσταται πρωτονίωση. Ακολούθως, η πρωτονιωμένη μορφή υφίσταται μια οξεοσχετιζόμενη

μετατροπή στον ενεργό αναστολέα. Τα μόρια του αναστολέα που ξεφεύγουν από το εξωτερικό περιβάλλον της βρεγματικής κοιλότητας και εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων αδρανοποιούνται από μόρια γλουταθειόνης. Κατόπιν, οι ενεργοί αναστολείς συνδέονται μη αναστρέψιμα στις σουλφυδρυλικές ομάδες των αντλιών υδρογόνου-καλίου, απενεργοποιώντας τις και άρα καθιστώντας αδύνατη την ανταλλαγή κατιόντων υδρογόνου-καλίου μεταξύ των κυττάρων και του εξωτερικού περιβάλλοντος. Άμεσο αποτέλεσμα αυτής της απενεργοποίησης αποτελεί η μείωση της συνολικής ποσότητας παραγόμενου οξέος στον στόμαχο και η αύξηση του γενικού pH του. Με την παύση εκ νέου χορήγησης ομεπραζόλης, νέες αντλίες παράγονται και η έκκριση γαστρικού οξέος επανέρχεται σε κανονικά επίπεδα [12-14,68,84,93,164].



Σχήμα 5: Απεικόνιση του μηχανισμού δράσης της ομεπραζόλης (OM), μόλις εισέλθει στα βρεγματικά κύτταρα του στομάχου [93].

A.3.3. Μεταβολισμός και απέκκριση της ομεπραζόλης

Ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης σε άλλες, μη ενεργές ουσίες αποτελεί ταχεία διεργασία. Από τους 6 συνολικά διαφορετικούς μεταβολίτες που έχουν

αναγνωριστεί έως σήμερα, 3 εξ αυτών έχουν βρεθεί στο πλάσμα και στα ούρα: η σουλφόνη της ομεπραζόλης (omeprazole sulfone), το σουλφίδιο της ομεπραζόλης (omeprazole sulfide) και η υδροξυομεπραζόλη (hydroxyomeprazole). Ειδικότερα για την σουλφόνη της ομεπραζόλης, οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι σχετικά χαμηλές στα ούρα (<1% του συνολικού όγκου) υποδηλώνουν ότι υφίσταται περαιτέρω μεταβολικές διεργασίες πριν απεκκριθεί ή πως αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων [61,62,75,122-124].

Γενικά, ο χρόνος ημιζωής που αφορά την εξάλειψη της ομεπραζόλης από τον οργανισμό είναι ανεξάρτητος της οδού χορήγησης και συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 2 και 3 hr [93].

Όταν χορηγείται από το στόματος, περίπου 75.7% της εκάστοτε δόσης φαρμάκου ανακτάται μέσα σε 96 hr από τα ούρα, ως μείγμα αυτούσιου αναστολέα και των μεταβολιτών του. Κατά το ίδιο διάστημα, το ποσοστό στα κόπρανα ανέρχεται στο 18.3%, γεγονός που υποδηλώνει ότι μέρος των μεταβολιτών απεκκρίνεται μέσω της χολής [93,122-124].

Η απέκκριση της ομεπραζόλης και των μεταβολιτών της μέσω του μητρικού γάλακτος δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ακόμα στον άνθρωπο. Παρ' όλα αυτά, μελέτες με την χρήση αρουραίων έχουν δείξει ότι είναι εφικτή, αλλά με δόσεις που ξεπερνούν κατά 35-345 φορές τις συνιστώμενες χορηγούμενες στους ασθενείς [93].

A.3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε γενικές γραμμές, όπως και οι υπόλοιποι αναστολείς των αντλιών πρωτονίων, η ομεπραζόλη θεωρείται ασφαλής στην χρήση. Ωστόσο, ένα ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν καταγραφεί. Σε μία έρευνα εμπειρέχουσα δεδομένα από τουλάχιστον 19000 ασθενείς και υγιείς ενήλικες, φάνηκε ότι η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από την χρήση ομεπραζόλης ήταν επί το πλείστον (~20%) γαστρεντερικής φύσεως και περιλάμβαναν ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα, τάση προς εμετό και πόνο σε ποικίλα σημεία της κοιλιάς. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών ήταν περίπου ίδια μεταξύ της ομεπραζόλης και της ρανιτιδίνης [71,145,146].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την χρήση ομεπραζόλης στο νευρικό σύστημα (~10% των περιπτώσεων) περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζαλάδα, κόπωση και αίσθηση αδυναμίας. Άλλες, μεμονωμένες περιπτώσεις παρενεργειών αποτελούν διάφορες δερματικές αλλεργίες, αιμολυτική αναιμία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία και πυρετώδης ηπατική ανεπάρκεια. Ακόμα, παροδικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν συσχετιστεί με την χορήγηση ομεπραζόλης. Τέλος, κάποιες έρευνες έχουν παρατηρήσει αύξηση στην συγκέντρωση κρεατινίνης στο πλάσμα κατά την αγωγή με ομεπραζόλη, καθώς και πρωτεϊνουρία, αιματουρία, γλυκοζουρία και μικροσκοπική πυουρία, αλλά η συχνότητα

εμφάνισής τους στην βιβλιογραφία είναι αμελητέα
[6,10,38,57,69,78,90,95,105,132,136,145,146].

A.4. ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (*PER OS*)

A.4.1. Γενικά στοιχεία

Η από του στόματος χορήγηση (*per os*) αποτελεί την πιο διαδεδομένη οδό χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων. Τα σκευάσματα αυτά μπορούν να διατεθούν ως στερεές (δισκία και καψάκια) ή υγρές φαρμακευτικές μορφές (διαλύματα, εναιωρήματα και σιρόπια). Κύριο χαρακτηριστικό που διαχωρίζει την *per os* από τις υπόλοιπες συνήθεις οδούς χορηγήσεως, όπως η ενδοφλέβια και η ενδομυϊκή, είναι ότι για να διατεθεί η ποσότητα της δραστικής ουσίας στην κυκλοφορία του αίματος, πρέπει πρώτα να εισέλθει σε μια φάση απορρόφησης. Η συγκεκριμένη φάση αυξάνει τις πιθανότητες να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος ένα ποσοστό της αρχικής ποσότητας της ουσίας και εξαρτάται από τους ακόλουθους παράγοντες [176]:

- a) Τα χαρακτηριστικά μορφοποίησης της φαρμακοτεχνικής μορφής.
- b) Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.
- c) Τους βιολογικούς παράγοντες και τις συνθήκες του γαστρεντερικού σωλήνα.

Όσον αφορά την δραστική ουσία, έχουν καθιερωθεί τέσσερις κανόνες τους οποίους πρέπει να τηρεί αυτή, ώστε να μπορεί να απομακρυνθεί αποτελεσματικά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Οι κανόνες αυτοί, οι οποίοι ισχύουν μόνο για τις δραστικές ουσίες που περνούν στην κυκλοφορία με παθητική διάχυση μέσω των κυτταρικών μεμβρανών, γνωστοί συνοπτικά και ως “The Lipinski rule of five”, είναι [80]:

- 1) Η δραστική ουσία πρέπει να έχει μοριακό βάρος μικρότερο από 500.
- 2) Ο δείκτης λιποφιλίας της ουσίας, ο οποίος δίνεται ως LogP , πρέπει να είναι μικρότερος του 5 ($\text{LogP} < 5$).
- 3) Ο αριθμός των ομάδων που είναι δότες ατόμων υδρογόνου σε δεσμούς υδρογόνου να είναι μικρότερος του 5.
- 4) Ο αριθμός των ομάδων που είναι δέκτες ατόμων υδρογόνου σε δεσμούς υδρογόνου να είναι μικρότερος του 10.

A.4.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Η από του στόματος χορήγηση φαρμάκων επιλέγεται συχνότερα, διότι, μεταξύ των άλλων, έχει κάποια πλεονεκτήματα σε σχέση με τις υπόλοιπες οδούς χορήγησης. Τα κυριότερα από αυτά τα πλεονεκτήματα είναι [119,151]:

- a) Αποτελεί την απλούστερη και ασφαλέστερη οδό χορήγησης.
- b) Μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προβλήματα για επαναλαμβανόμενη και μακροχρόνια χορήγηση.

c) Δεν προκαλεί πόνο στον ασθενή και μπορεί να πραγματοποιηθεί από τον ίδιο, χωρίς την βοήθεια γιατρού ή άλλου ατόμου.

d) Είναι ιδιαίτερα οικονομική, καθώς ο ασθενής δεν χρειάζεται να καταβάλει επιπλέον κόστη κατά την λήψη του φαρμάκου. Για παράδειγμα, κατά την λήψη δισκίων και καψακίων, το μόνο που χρειάζεται είναι ένα ποτήρι νερό, ενώ κατά την λήψη σιροπιών, απαραίτητος είναι μόνο ο σωστός υπολογισμός της δόσης, ο οποίος επιτυγχάνεται με τον δοσομετρητή της συσκευασίας ή με κάποιο κουζινικό σκεύος (π.χ., κουτάλι της σούπας).

e) Δεν χρειάζεται η τήρηση ασηπτικών συνθηκών κατά την χορήγηση.

f) Ο κίνδυνος οξείας φαρμακευτικής αντίδρασης, όπως η αναφυλαξία, είναι ελάχιστος.

g) Δεν απαιτείται ιδιαίτερη γνώση ή εξοπλισμός από την πλευρά του ασθενή.

Παράλληλα, όμως, ο συγκεκριμένος τρόπος χορήγησης εμφανίζει και κάποια σοβαρά μειονεκτήματα, τα κυριότερα από τα οποία είναι [119,151]:

a) Δεν είναι κατάλληλος για την χορήγηση φαρμάκων που πρέπει να δράσουν άμεσα μόλις εισέλθουν στο σώμα.

b) Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους και μπορούν να καταπιούν χωρίς πρόβλημα.

c) Είναι ακατάλληλος για δύσγευστα και ερεθιστικά φάρμακα, ουσίες που καταστρέφονται από τα γαστρικά υγρά και για ασθενείς επιρρεπείς στον εμετό και την διάρροια.

d) Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου πολλές φορές δεν είναι ικανοποιητική, καθώς η απορρόφηση της ουσίας μπορεί να πραγματοποιηθεί αποσπασματικά ή ημιτελώς.

e) Η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά όταν έρθει σε επαφή με διάφορες ουσίες του γαστρεντερικού σωλήνα.

A.5. ΔΙΣΚΙΑ

A.5.1. Γενικά στοιχεία

Ο όρος δισκία (tablets) αναφέρεται σε μια πληθώρα στερεών φαρμακευτικών μορφών που αποτελούνται από μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες και ένα σύνολο συστατικών που επιτελούν δευτερεύουσες λειτουργίες (π.χ., γαστροπροστασία) και ονομάζονται έκδοχα. Αποτελούν την πλέον διαδεδομένη κατηγορία φαρμακοτεχνικών μορφών και εμφανίζονται σε διάφορα μεγέθη, σχήματα και χρώματα [51,98,131,175].

Για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν σωστά, τα παραγόμενα δισκία πρέπει να εμφανίζουν 4 βασικές ιδιότητες [4]:

- 1) Κατάλληλη και ομοιόμορφη εμφάνιση, χωρίς χαράξεις, διαβρώσεις και αποχρωματισμούς.
- 2) Μηχανική αντοχή κατά τη διάρκεια συσκευασίας, αποθήκευσης, μεταφοράς και διανομής.
- 3) Χημική και φυσική σταθερότητα για να διατηρούνται τα χαρακτηριστικά τους στο χρόνο και να μην μεταβάλλεται η δομή των δραστικών ουσιών που περιέχουν.
- 4) Ικανότητα αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών με προβλέψιμο και επαναλήψιμο τρόπο.

Τα δισκία χωρίζονται σε πληθώρα κατηγοριών, ανάλογα με τον τρόπο παραγωγής, χρήσης και δράσης τους. Οι κυριότερες από αυτές τις κατηγορίες παρατίθενται παρακάτω [131,177]:

➤ Δισκία παραγόμενα με συμπίεση: Πρόκειται για μια από τις συνηθέστερες κατηγορίες. Σ' αυτήν, τα δισκία παράγονται με απλή συμπίεση των κόκκων του μείγματος δραστικής ουσίας/εκδόχων. Προηγουμένως, τα συστατικά μπορεί να έχουν αναμειχθεί με απλό ανακάτεμα του μείγματος ή μέσω υγρής ή ξηρής κοκκοποίησης.

➤ Επικαλυμμένα δισκία: Μετά την παρασκευή τους, τα δισκία αυτά επικαλύπτονται εξωτερικά από ένα στρώμα σακχαρόζης ή πολυμερούς.

➤ Δισκία πολλαπλών στοιβάδων: Αποτελούνται από 2-3 διαφορετικές στοιβάδες και χρησιμοποιούνται για δύο κύριους λόγους. Ο πρώτος είναι η παραγωγή δισκίων όπου κάθε στοιβάδα θα περιέχει διαφορετικό τύπο δραστικής ουσίας. Έτσι, αποφεύγεται η επαφή και αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών ουσιών του φαρμάκου, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων ή απώλεια της φαρμακευτικής τους δράσης. Ο δεύτερος λόγος είναι η παραγωγή δισκίων όπου η διάλυση και αποδέσμευση του δραστικού συστατικού θα ελέγχεται εντός του οργανισμού από ένα σύνολο στοιβάδων που λειτουργούν ως φραγμός. Σε γενικές γραμμές, η παραγωγή δισκίων πολλαπλών στοιβάδων θεωρείται πολύπλοκη και αργή διεργασία, η οποία απαιτεί και εξειδικευμένο εξοπλισμό.

➤ Εμφυτευόμενα σκευάσματα: Τα δισκία αυτού του τύπου χαρακτηρίζονται από το μικρό τους μέγεθος (έως 8 mm) και το κυλινδρικό τους σχήμα. Περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες και εισάγονται κατευθείαν στον επιθυμητό ιστό, όπου και αποδεσμεύουν το φάρμακο για μεγάλο χρονικό διάστημα, το οποίο μπορεί να αγγίξει ολόκληρους μήνες ή χρόνια.

➤ Μασώμενα δισκία: Οι μορφές αυτές σπάνε με το μάσημα σε μικρότερα τεμάχια περιέχοντα δραστική ουσία, τα οποία στην συνέχεια καταπίνονται από τον ασθενή. Ο τρόπος αυτός χορήγησης προτιμάται αρκετά σε ασθενείς με προβλήματα κατάποσης.

➤ Λειχόμενα δισκία: Αυτός ο τύπος δισκίων είναι σχεδιασμένος με τέτοιον τρόπο, ώστε να διαλύεται σταδιακά εντός της στοματικής κοιλότητας, μέσα σε μισή ώρα από την λήψη. Χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση παθήσεων του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, όπως ο πονόλαιμος και ο βήχας που εμφανίζονται στο κοινό κρυολόγημα. Για τον λόγο αυτό, συνήθως περιέχουν τοπικά αναισθητικά, αντισηπτικά, αντιβακτηριακούς παράγοντες, βλεννοπροστατευτικά, στυπτικά και αντιβηχικά φάρμακα.

➤ Αναβράζοντα δισκία: Τα δισκία αυτού του τύπου διαλύονται ταχύτατα όταν έρθουν σε επαφή με το νερό και χαρακτηρίζονται από τις κατηγορίες εκδόχων που περιέχουν. Τα έκδοχα αυτά είναι δύο τύπων, τα δικαρβονικά και κάποιο ασθενές οργανικό οξύ, συνήθως κιτρικό ή ταρταρικό οξύ, τα οποία, λόγω της αναβράζουσας αντίδρασής τους κατά την επαφή τους με νερό, παράγουν διοξείδιο του άνθρακα. Αναπόφευκτα, κατά την παραγωγή των αναβράζοντων δισκίων απαιτείται χαμηλή ολική υγρασία, ώστε να αποφευχθεί αντίδραση των εκδόχων εντός του περιέκτη.

➤ Υπογλώσσια-Διασπειρόμενα δισκία: Πρόκειται για μικρά, επίπεδα δισκία τα οποία έχουν σχεδιαστεί με τέτοιον τρόπο ώστε να διαλύονται εντός της στοματικής κοιλότητας ή κάτω από την γλώσσα. Οι δραστικές ουσίες που περιέχονται εντός αυτών των δισκίων διαλύονται ταχύτατα στον οργανισμό και περνούν άμεσα στην κυκλοφορία του αίματος. Για τον λόγο αυτό, πολλά καρδιολογικά φάρμακα ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία δισκίων. Για την παρασκευή τους, χρησιμοποιούνται πολύπλοκες και δαπανηρές μέθοδοι παραγωγής, όπως η λυοφιλίωση, η οποία προσδίδει μειωμένη μηχανική αντοχή στα δισκία.

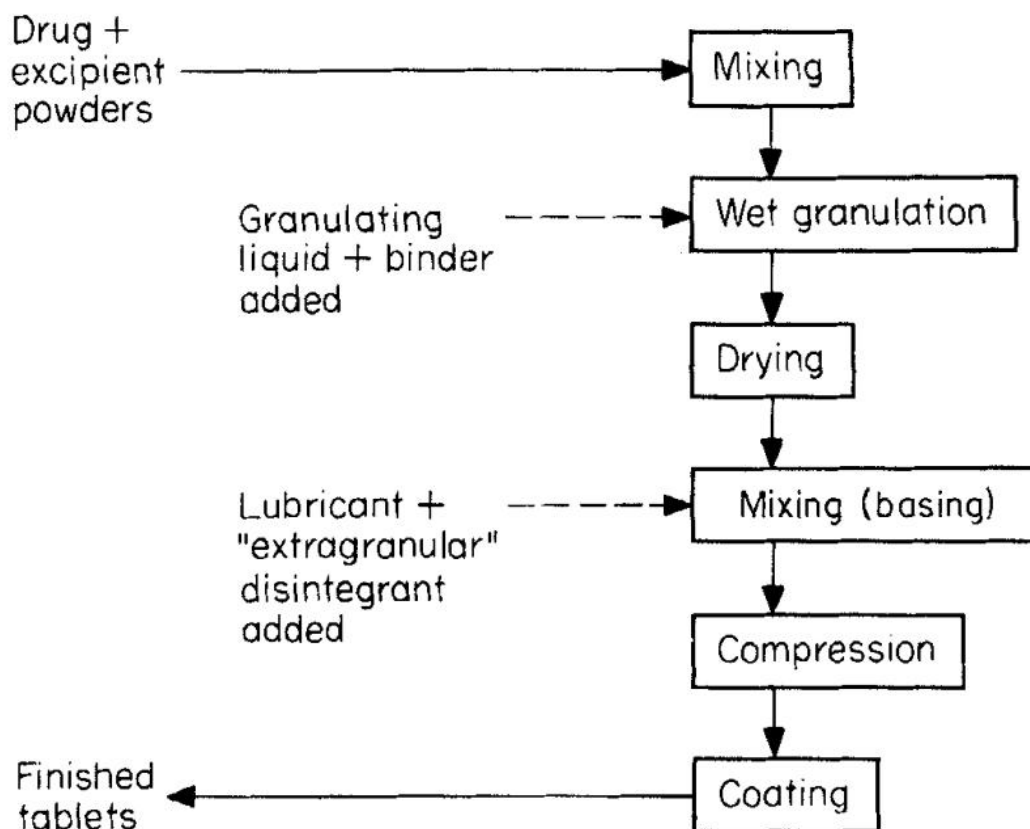
➤ Εντεροδιαλυτά δισκία: Τα εντεροδιαλυτά δισκία αποτελούν μία ειδική κατηγορία επικαλυμμένων δισκίων, τα οποία διαλύονται ή αποσαθρώνονται επιλεκτικά στον εντερικό σωλήνα, αφού περάσουν και χωρίς να υποστούν αλλοιώσεις μέσα στον στόμαχο.

➤ Δισκία τροποποιημένης αποδέσμευσης: Πρόκειται για δισκία που ρυθμίζουν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Διακρίνονται σε παρατεταμένης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

➤ Δισκία καθυστερούμενης αποδέσμευσης: Τα δισκία αυτού του τύπου αποδεσμεύουν τη δραστική ουσία άμεσα μετά από κάποιο χρονικό

διάστημα, μετά τη χορήγηση ή αφού διέλθουν από συγκεκριμένο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η παραγωγή δισκίων περιλαμβάνει δύο βασικές φάσεις, την προεργασία και την συμπίεση. Μια τρίτη φάση, η επικάλυψη, μπορεί να πραγματοποιηθεί, αν αυτό είναι επιθυμητό. Κατά την προεργασία, δημιουργείται ομοιόμορφο μείγμα δραστικής ουσίας/εκδόχων μέσω απλής ανάμειξης ή κοκκοποίησης (υγρή ή ξηρή). Ακολουθώντας, κατά την συμπίεση, το ομοιόμορφο μείγμα κόκκων που παρασκευάστηκε στην φάση της προεργασίας συμπιέζεται σε κατάλληλη δισκιοποιητική μήτρα, ώστε να παραχθούν δισκία επιθυμητού μεγέθους. Και στις δύο φάσεις, οι λιπαντικές ουσίες και τα βελτιωτικά ροής αναμειγνύονται τελευταία στο μείγμα. Τέλος, αν είναι απαραίτητο, τα στερεά δισκία ψεκάζονται ομοιόμορφα με υλικό επικάλυψης εντός ειδικών διατάξεων, όπως οι ρευστές κλίνες [98,175].



Σχήμα 6: Απλοποιημένη σχηματική απεικόνιση μιας τυπικής διεργασίας παρασκευής δισκίων [98].

A.5.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Τα δισκία αποτελούν την πιο διαδεδομένη κατηγορία φαρμακοτεχνικών μορφών, καθώς εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των υπολοίπων. Τα κυριότερα από αυτά είναι [131,175]:

- 1) Εξασφάλιση ακρίβειας και επαναληψιμότητας στην δόση.
- 2) Κάθε δοσολογική μονάδα (δισκίο) αποτελεί μία πλήρη δόση.
- 3) Η γεύση και η οσμή των δισκίων είναι εύκολο να καλυφθούν ή να τροποποιηθούν.
- 4) Η σταθερότητά τους είναι ανώτερη συγκριτικά με τις υγρές δοσολογικές μορφές.
- 5) Η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών από τα δισκία είναι εύκολο να ρυθμιστεί.

Παρά τα σημαντικά τους πλεονεκτήματα, όμως, τα δισκία εμφανίζουν και αρκετά σοβαρά μειονεκτήματα, όπως [131,175]:

- 1) Ορισμένες δραστικές ουσίες δεν φέρουν τα κατάλληλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, ώστε να συμπεστούν αποτελεσματικά σε δισκία.
- 2) Οι δραστικές ουσίες που χορηγούνται σε σχετικά μεγάλη δόση και παρουσιάζουν μικρή διαβροχή ή/και μικρή υδατοδιαλυτότητα είναι δύσκολο να μορφοποιηθούν προς δισκία με καλή βιοδιαθεσιμότητα.
- 3) Η επικάλυψη των δισκίων με επιπλέον έκδοχα (π.χ., βελτιωτικά γεύσης), όπου είναι απαραίτητη, αυξάνει αρκετά τον χρόνο και το κόστος παραγωγής τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτιμάται η χορήγηση καψακίων.
- 4) Η χορήγησή τους σε παιδιά, άτομα με δυσκολίες στην κατάποση ή ασθενείς χωρίς τις αισθήσεις τους είναι πρακτικά πολύ ριψοκίνδυνη έως αδύνατη.

A.6. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A.6.1. Γενικά στοιχεία

Ως αποδέσμευση ενός φαρμάκου ορίζεται το σύνολο των διαδικασιών που πραγματοποιούνται με σκοπό την μεταφορά της δραστικής ουσίας από την φαρμακοτεχνική μορφή στην οποία είναι έγκλειστη στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα και ακολούθως στην κυκλοφορία του αίματος. Τα βασικά συστήματα μεταφοράς είναι δύο κατηγοριών: τα άμεσης αποδέσμευσης και τα τροποποιημένης αποδέσμευσης [130,139,155].

Στα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης, η δραστική ουσία αποδεσμεύεται από τον φορέα αμέσως μετά από την χορήγηση. Επομένως, επιτυγχάνεται άμεση απορρόφηση και ταχεία δράση του φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, με τον τρόπο αυτό, δεν εξασφαλίζεται ικανοποιητική, θεραπευτική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος για παρατεταμένο διάστημα. Επιπλέον, αν αυξηθεί η λαμβάνουσα δόση θεραπευτικής ουσίας ή η συχνότητα λήψης, ως αντιστάθμισμα της χαμηλής συγκέντρωσης, υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας στον οργανισμό [130].

Για να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω προβλήματα, δημιουργήθηκαν τα συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης. Στα συστήματα αυτά, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τον φορέα πραγματοποιείται όχι άμεσα, αλλά κάποια χρονική στιγμή μετά την χορήγηση, τοπικά όταν το φάρμακο φτάσει σε κάποιον συγκεκριμένο ιστό ή όργανο ή παρατεταμένα για μεγάλο διάστημα μετά την χορήγηση. Τα συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης χωρίζονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες [133,139,155]:

1) Συστήματα βέλτιστης αποδέσμευσης: Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι ουσίες που χαρακτηρίζονται ως “οχήματα μεταφοράς φαρμάκων ρυθμισμένης ανατροφοδότησης” (feedback regulated drug delivery vehicles), καθώς τροποποιούν την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών ανάλογα με τις ανάγκες και την απόκριση του οργανισμού.

2) Συστήματα εκτεταμένης αποδέσμευσης: Τα συστήματα αυτά αποτελούν τα πιο διαδεδομένα και χωρίζονται σε δύο υποκατηγορίες: Τα συστήματα παρατεταμένης αποδέσμευσης και τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Στην πρώτη κατηγορία, παρατείνεται η αποδέσμευση και η δράση του φαρμάκου, ενώ διατηρείται σταθερό το ποσοστό αποδέσμευσης για μια παρατεταμένη περίοδο. Στην δεύτερη κατηγορία, παράλληλα με την παράταση της αποδέσμευσης, διασφαλίζεται και η διατήρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα σε σταθερά επίπεδα.

3) Συστήματα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης: Στα συστήματα αυτά, το φάρμακο καθυστερεί να αποδεσμευτεί για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την χορήγηση του.

4) Συστήματα στοχευμένης αποδέσμευσης: Τα συστήματα στοχευμένης αποδέσμευσης χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα να

αποδεσμεύουν το φάρμακο μόνο όταν αυτό φτάσει στον επιθυμητό ιστό ή όργανο όπου πρέπει να δράσει.

Στο συγκεκριμένο πείραμα, χρησιμοποιήθηκαν γαστροανθεκτικά δισκία, χορηγούμενα με το σύστημα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης. Περαιτέρω ανάλυση αυτών των δύο ακολουθεί στην επόμενη ενότητα.

A.6.2. Συστήματα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων (delayed drug release systems)

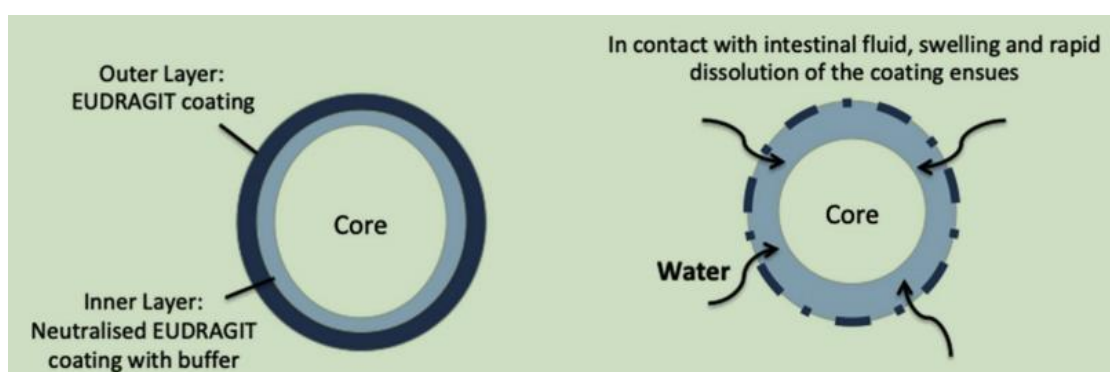
Στα συστήματα επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης, η καθυστέρηση στην αποδέσμευση συνήθως επιτυγχάνεται με την κάλυψη των φαρμακοτεχνικών μορφών (συνήθως δισκίων και καψακίων) με μια γαστροανθεκτική μεμβράνη, η οποία αποκαλείται “εντερική στρώση” (enteric coating). Συνηθέστερα, η στρώση αυτή ρυθμίζεται από το pH, παραμένοντας αδιάλυτη σε χαμηλές τιμές και διαλυόμενη ταχύτατα όταν έρθει σε επαφή με υψηλότερες τιμές (π.χ. pH=5-7). Η κύρια λειτουργία των εντερικών στρώσεων είναι η προστασία της χορηγούμενης φαρμακοτεχνικής μορφής και άρα της δραστικής ουσίας, για όσο διάστημα η πρώτη έρχεται σε επαφή με τα υγρά του στομάχου και του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, ώστε να αποσυντεθεί στο περιβάλλον του λεπτού εντέρου και το φάρμακο να αποδεσμευτεί εκεί. Αυτή η στρατηγική χρησιμοποιείται κατά κόρον όταν επιθυμείται η αποφυγή του ερεθισμού του γαστρικού βλεννογόνου από συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων (π.χ., μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή NSAIDS) ή τα φάρμακα αυτά είναι ιδιαίτερα ασταθή στο ισχυρά όξινο περιβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα, με αποτέλεσμα να αποσυντίθενται ταχύτατα εντός αυτού (π.χ., πρωτεϊνικά φάρμακα, όπως ένζυμα). αυτή η προστασία μπορεί εύκολα να αποκτηθεί με την χρήση πολυμερικών στοιβάδων επικάλυψης, οι οποίες διαθέτουν εγγενή αδιαλυτότητα σε χαμηλές τιμές pH [1,31,66,81,86,96].

Οι εντερικές στρώσεις μπορούν επίσης να αξιοποιηθούν για την τοπική, στοχευμένη θεραπεία παθήσεων του εντέρου. Για παράδειγμα, τα πεπτικά έλκη στην περιοχή του δωδεκαδάκτυλου που προκαλούνται από το βακτήριο *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1985), συνήθως αντιμετωπίζονται με συνδυαστική τοπική αποδέσμευση αντιβιοτικών, όπως η κλαριθρομυκίνη και η αμοξικιλίνη, και παρεμποδιστών των οξέως, όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη. Τα φαρμακευτικά σχήματα, επίσης, που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου, όπως η βουδεσονίδη, είναι μια ακόμα κατηγορία με ευρεία χρήση φαρμάκων επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης [155].

Παρά την ευρεία χρήση τους, όμως, διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι οι φαρμακοτεχνικές μορφές εντερικής στρώσης που προορίζονται για αποδέσμευση του φαρμάκου στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, τελικά δεν αποσυντίθενται μόλις εξέλθουν από τον στόμαχο. Αντ’ αυτού, κάποιες μπορεί να χρειαστούν *in vivo* ακόμα και 2 hr για να αποσυντεθούν ικανοποιητικά στο λεπτό έντερο. Σε αυτήν την περίπτωση, η αποδέσμευση

της δραστικής ουσίας θα πραγματοποιηθεί στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου, με αποτέλεσμα καθυστερημένη φαρμακευτική απόκριση ή μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου, όταν αυτό φέρει μικρό παράθυρο απορρόφησης στην περιοχή του ανώτερου λεπτού εντέρου [17,22,73,94].

Για την αποφυγή εμφάνισης των παραπάνω προβλημάτων, πληθώρα νέων μεθόδων έχει αναπτυχθεί. Η σημαντικότερη εξ αυτών, η οποία βασίζεται στην χρήση μιας διπλοστοιβάδας, κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα DuoCoat® (Σχήμα 7). Η εξωτερική στοιβάδα των φαρμακοτεχνικών μορφών αυτής της μεθόδου αποτελείται από το πολυμερές Eudragit® L 30 D-55, το οποίο προσφέρει προστασία έναντι της όξινης αποσύνθεσης στα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα και αρχίζει να διαλύεται όταν έρθει σε επαφή με το pH του ανώτερου λεπτού εντέρου (pH=5.5). Η εσωτερική στοιβάδα αποτελείται από τροποποιημένο Eudragit® L 30 D-55, το οποίο έχει ουδετεροποιηθεί με την προσθήκη υδροξειδίου του νατρίου. Όταν το σκεύασμα DuoCoat® εισέλθει στον δωδεκαδάκτυλο, η αύξηση του pH σε 5.5 προκαλεί το φούσκωμα και την επακόλουθη διάλυση της εξωτερικής στρώσης Eudragit®. Τα εντερικά υγρά, επομένως, διεισδύουν στο σκεύασμα, έρχονται σε επαφή με την τροποποιημένη, εσωτερική στρώση και προκαλούν ταχεία διάλυσή της. Επομένως, το φάρμακο αποδεσμεύεται επί τόπου στο περιβάλλον του ανώτερου λεπτού εντέρου. Μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η αποδέσμευση δραστικών ουσιών με την χρήση αυτής της μεθόδου επιτυγχάνεται σχεδόν στον μισό χρόνο και εμφανίζει σταθερότερα αποτελέσματα απ' ότι οι κλασικές μέθοδοι εντερικής στρώσης με την χρήση πολυμερών [81-83,99].



Σχήμα 7: Απεικόνιση της μεθοδολογίας DuoCoat®, η οποία χρησιμοποιείται για την στοχευμένη αποδέσμευση φαρμάκων στο περιβάλλον του ανώτερου λεπτού εντέρου [155].

A.7. ΕΚΔΟΧΑ

A.7.1. Γενικά στοιχεία

Με τον όρο “έκδοχο” (excipient) αναφέρεται κάθε συστατικό που συντίθεται και χρησιμοποιείται παράλληλα με την ενεργή ουσία του φαρμακευτικού σκευάσματος. Τα έκδοχα μπορούν να προέρχονται κατευθείαν από φυσικές πηγές ή να συντίθενται με χημικό ή άλλο τρόπο σε περιβάλλον εργαστηρίου. Συνήθως, ο συνολικός όγκος των εκδόχων στο φαρμακευτικό σκεύασμα ξεπερνάει αυτόν της ενεργής φαρμακευτικής ουσίας στο σκεύασμα [15].

Παλιότερα, τα έκδοχα θεωρούνταν ανενεργά συστατικά που δεν επηρέαζαν την δομή και δράση της ενεργής ουσίας. Πλέον, έχειδειχθεί ότι τα έκδοχα δεν είναι ανενεργά και πολλές φορές έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην δομή, ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εκάστοτε φαρμακευτικής ουσίας που συνοδεύουν. Μερικοί από τους σημαντικότερους ρόλους που επιτελούν είναι οι ακόλουθοι [15,159]:

- 1) Ρύθμιση της διαλυτότητας και βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών συστατικών .
- 2) Ενίσχυση της σταθερότητας των δραστικών ουσιών στα έτοιμα προς χρήση φαρμακευτικά σκεύασμα.
- 3) Υποβοήθηση των ενεργών συστατικών στο να διατηρήσουν μια προτιμώμενη πολυμορφική δομή ή διαμόρφωση.
- 4) Διατήρηση του pH και της διαλυτότητας των υγρών σκευασμάτων σε επιθυμητά επίπεδα.
- 5) Υιοθέτηση αντιοξειδωτικής δράσης στο σκεύασμα ή δράση ως γαλακτωματοποιητές, προωθητικά αερολύματα, συνδέτες δισκίων και αποσθρωτικά δισκίων.
- 6) Αποτροπή συσώρευσης ή διάσπασης του συνόλου των συστατικών από τα οποία αποτελείται το εκάστοτε σκεύασμα.
- 7) Ρύθμιση της ανοσογονικής απόκρισης των δραστικών συστατικών.

Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, τα έκδοχα μπορούν να χωριστούν σε 19 κύριες κατηγορίες. Το είδος αυτών των κατηγοριών, καθώς και διάφορα παραδείγματα ουσιών και οι βασικές χρήσεις τους παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) [148]:

Πίνακας 2: Συγκεντρωτική απεικόνιση των 19 βασικών κατηγοριών εκδόχων που χρησιμοποιούνται στην φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς και σχετικά παραδείγματα ουσιών με τις ανάλογες χρήσεις τους.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΚΔΟΧΟΥ	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΟΥΣΙΩΝ	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΧΡΗΣΗΣ
----------------------	------------------------	----------------------

Solubility enhancer	Polyethylene glycol (PEG) 300, PEG 400, Propylene glycol (PG), α-D-Tocopherol, Labrasol, Oleic acid	Ενίσχυση της διαλυτότητας του φαρμάκου για από στόματος ή ενδοφλέβια χρήση
Antiadherent	Magnesium stearate, Calcium stearate, Sterotex, Cutina, PEG4000-6000, Glycerilepalmitostearate, Glycerilebehenate	Παρασκευή δισκίων
Mucoadhesive	Polyoxyethylene, Chitin, Chitosan, Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), Polylactic-co-glycolic acid (PLGA), Carbapol 971P	Παρασκευή δισκίων για συστήματα χορήγησης φαρμάκων ελεγχόμενης και παρατεταμένης αποδέσμευσης
Bioadhesive	HPMC (K4M, E15, K10), Xanthan gum, Guar gum, Chitosan, Carbapol	Χορήγηση στερεών μορφών
Flavoring agent	Almond oil, Benzaldehyde, Menthol, Ethyl vanillin, Peppermint oil	Χορήγηση υγρών μορφών
Glidant	Fumed silica, Talc, Magnesium carbonate	Συστατικό δισκίων και καψακίων
Lubricant	PEG, Magnesium Stearate, Stearic acids and its derivatives	Συστατικό δισκίων
Sweetener	Sucrose, saccharine, Aspartame, Sorbitol	Χορήγηση υγρών και στερεών μορφών
Binder	Gelatin, Cellulose, Polyvinylpyrrolidone, Starch, Sucrose, PEG, Cellulose and its derivatives	Παρασκευή δισκίων και κοκκίων
Coating agent	HPMC, Methylcellulose, Gelatin, Hydroxypropyl cellulose, Hypromellose, Zein, Titanium dioxide	Επικάλυψη και προστασία δισκίων
Vehicle	Dibasic calcium phosphate, Lactose, Sucrose, Glucose, Mannitol, Calcium carbonates, Water, Polyhydric alcohol, Mineral oils, Vegetable base	Χορήγηση στερεών και ρευστών μορφών
Sorbent	Polyethylene, Sawdust,	Χορήγηση δισκίων,

	Feathers, Nylon	καφακίων και υγρών μορφών
Preservative	Methyl Paraben, Ethyl Paraben, Benzoic acid and Sorbic acids & their salts, Benzalkonium chloride, Chlorobutanol	Χορήγηση από στόματος υγρών μορφών, οφθαλμικών σκευασμάτων και αποσθηρωμένων υγρών
Suspending agent	Xanthum gum, Carrageenan, Gum acacia, Guar Gum, Cellulose ether	Παρασκευή διφασικών υγρών
Emulsifying agent	Sodium lauryl sulfate (SLS), Sodium dioctyl sulfosuccinate, Tragacanth, Spans, Tweens	Παρασκευή διφασικών υγρών και καλλυντικών
Propellent	Trichlorofluoromethane (Propellant 11), Dichlorodifluoromethane (Propellant 12), Dichlorotetrafluoroethane (Propellant 114), Hydrocarbons	Παρασκευή αερολυμάτων
Disintegrant	Polyvinylpyrrolidone, Carboxymethylcellulose, Sodium starch glycolate, Pregelatinized Starch, Starch, Sodium alginate, Alginic acid	Χορήγηση δισκίων
Antioxidant	Butylated hydroxyl toluene, Butylated hydroxyl anisole, Ascorbic acid, Sodium sulfite	Παρασκευή υγρών σκευασμάτων
Surfactant	SLS, Cetrime, Tween 80, Span	Παρασκευή υγρών σκευασμάτων για από στόματος και ενδοφλέβια χρήση

Στο συγκεκριμένο πείραμα, χρησιμοποιήθηκαν 5 βασικοί τύποι εκδόχων (alginic acid, λακτόζη, magnesium stearate, microcrystalline cellulose και polyvinylpyrrolidone). τα βασικά τους χαρακτηριστικά καθώς και ο τρόπος δράσης τους αναλύονται στις παρακάτω ενότητες.

A.7.2. Αλγινικό οξύ (alginic acid)

Το αλγινικό οξύ χρησιμοποιείται ευρέως στην παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων με την μορφή του άλατός του (αλγινικό νάτριο). Το αλγινικό νάτριο αποτελεί γραμμικό, μη διακλαδισμένο πολυσακχαρικό συμπολυμερές περιέχον συστάδες (1,4) β -D-μαννουρονικού οξέος (M) και (1,4) α -L-γουλουρονικού οξέος (G). Τα μονομερή γουλουρονικού οξέος συνδέονται με διαξονικούς δεσμούς (κάθετοι στο επίπεδο του δακτυλίου του σακχάρου), ενώ του μαννουρονικού με ισημερινούς δεσμούς (παράλληλοι στο επίπεδο του δακτυλίου του σακχάρου). Οι συστάδες μπορεί να αποτελούνται είτε μόνο από μαννουρονικό ή μόνο γουλουρονικό είτε από ετερογενείς συστάδες που περιέχουν μονομερή και από τα δυο οξέα [2,7,56,63].

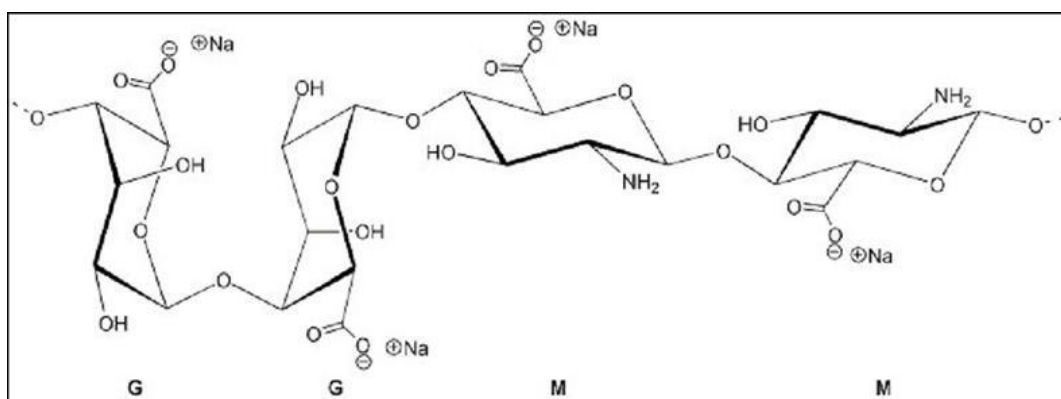
Το αλγινικό οξύ χαρακτηρίζεται ως άγευστη, άοσμη και λευκή ή υποκίτρινη σκόνη. Παράγεται με απευθείας εξαγωγή από ποικιλία θαλάσσιων μακροφυκών, όπως τα είδη *Ascophyllum nodosum* (Linnaeus) Le Jolis 1863, *Laminaria hyperborea* (Gunnerus) Foslie 1884 και *Macrocystis pyrifera* (Linnaeus) C. Agardh 1820 ή με βιομηχανικό τρόπο μέσω της χρήσης γενετικά τροποποιημένων μικροοργανισμών, όπως τα βακτήρια *Azotobacter vinelandii* Lipman 1903 και *Pseudomonas aeruginosa* (Schröter 1872) Migula 1900. Θεωρείται υγροσκοπικό υλικό και επομένως πρέπει να αποθηκεύεται σε κρύο και ξηρό περιβάλλον και σε κλειστά δοχεία. Είναι αδιάλυτο σε αιθανόλη 95% v/v, αιθέρα, χλωροφόρμιο και μείγματα αιθανόλης/νερού (30%/70% v/v), καθώς και σε υδατικούς διαλύτες με pH<3. Όταν εισαχθεί σε νερό, διαλύεται με βραδύ ρυθμό και σχηματίζει ιξώδες κολλοειδές διάλυμα [56,63,79,128].

Οι αλυσίδες του αλγινικού νατρίου έχουν την ικανότητα να δημιουργούν γέλες σε όξινα και ουδέτερα pH, διαφορετικής δομής στο καθένα. Συγκεκριμένα, σε πολύ χαμηλές τιμές pH (pH<3) δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των αλυσίδων του αλγινικού νατρίου, μετατρέποντάς το ταχέως σε αλγινικό οξύ το οποίο διογκώνεται και γίνεται αδιάλυτο. Ως αποτέλεσμα, η αποδέσμευση βασίζεται μόνο στην διάχυση μέσω του πολυμερούς. Αντιθέτως, σε ουδέτερο pH οι αλυσίδες του αλγινικού οξέος σχηματίζουν γέλη με την βοήθεια σταυροσυνδέσμων που δημιουργούνται μεταξύ των καρβοξυλικών ομάδων τους και διαφόρων κατιόντων, όπως τα ιόντα ασβεστίου. Η ικανότητα εκλεκτικής σύνδεσης του αλγινικού οξέος με τα διάφορα κατιόντα έχει άμεση συσχέτιση με το ποσοστό μονομερών γουλουρονικού οξέος που αυτό περιέχει. Ειδικότερα, έχει δειχθεί ότι όσο πιο πλούσιο είναι το αλγινικό οξύ που χρησιμοποιείται σε μονομερή γουλουρονικού οξέος, τόσο πιο αυξημένη είναι η σύνδεσή του με τα κατιόντα και άρα η μηχανική ακαμψία της γέλης. Η γέλη αυτή χαρακτηρίζεται ως ιξώδης και επηρεάζει σημαντικά την αποδέσμευση [37,40,53,63,79].

Το αλγινικό νάτριο χρησιμοποιείται ευρέως στην παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων, τόσο άμεσης, όσο και παρατεταμένης αποδέσμευσης, καθώς μπορεί να επιτελέσει ποικιλία ρόλων, όπως

σταθεροποιητικό δομών, αποσθρωτικό σε δισκία και καψάκια, συνδετικό δισκίων και αραιωτικό σε καψάκια. Επίσης, χρησιμοποιείται και σε διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές τοπικής χρήσης ως πυκνωτικό μέσο και παράγοντας διασποράς (κρέμες και γέλες) ή ως σταθεροποιητικός παράγοντας (γαλακτώματα) [56,128].

Πλεονεκτήματα της χρήσης του αλγινικού οξέος θεωρούνται η υψηλή βιοσυμβατότητα και η μη πρόκληση ανοσογονικότητας, τα οποία πιθανόν σχετίζονται με την υδροφιλία του, και η δυνατότητα να παγιδεύσει αποτελεσματικά διάφορες δραστικές ουσίες, χωρίς να μεταβάλλει τη δομή τους (π.χ., πρωτεΐνες). Μειονέκτημα αποτελεί ότι δεν μπορεί να διασπαστεί ενζυματικά στα θηλαστικά και επομένως δεν μπορεί να ρυθμιστεί η διάβρωσή του [7,56,63].



Σχήμα 8: Χημική δομή του αλγινικού νατρίου [2].

A.7.3. Λακτόζη (lactose monohydrate)

Η λακτόζη είναι δισακχαρίτης αποτελούμενος από δύο τύπους μονοσακχαριτών: ένα μόριο D-γλυκόζης και ένα μόριο D-γαλακτόζης συνδεδεμένα μέσω ενός β-1,4-γλυκοζιτικού δεσμού. Μπορεί να βρεθεί σε δύο ισομερή, την α-λακτόζη και την β-λακτόζη, τα οποία διαφέρουν κυρίως στον βαθμό περιστροφής των μορίων τους. Επιπλέον, τα δύο ισομερή διαφέρουν και σε άλλα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά, όπως η διαλυτότητα, η θερμοκρασία, το pH και η ικανότητα κρυσταλλοποίησης, τα οποία τους προσδίδουν διαφορετικές ικανότητες όταν χρησιμοποιούνται ως συστατικά στην παραγωγή τροφίμων και φαρμάκων. Ειδικότερα, η διαλυτότητα θεωρείται ως ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες της διαλυμένης λακτόζης, καθώς επηρεάζει σημαντικά την μεταλλακτική περιστροφή (mutarotation) του διαλύματος. Με τον όρο μεταλλακτική περιστροφή, αναφέρεται η ικανότητα των δύο ισομερών να μεταπίπτουν ελεύθερα από την μία στην άλλη μορφή, όταν βρίσκονται ταυτόχρονα εντός υδατικού διαλύματος. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανοιχτής αλυσίδας του

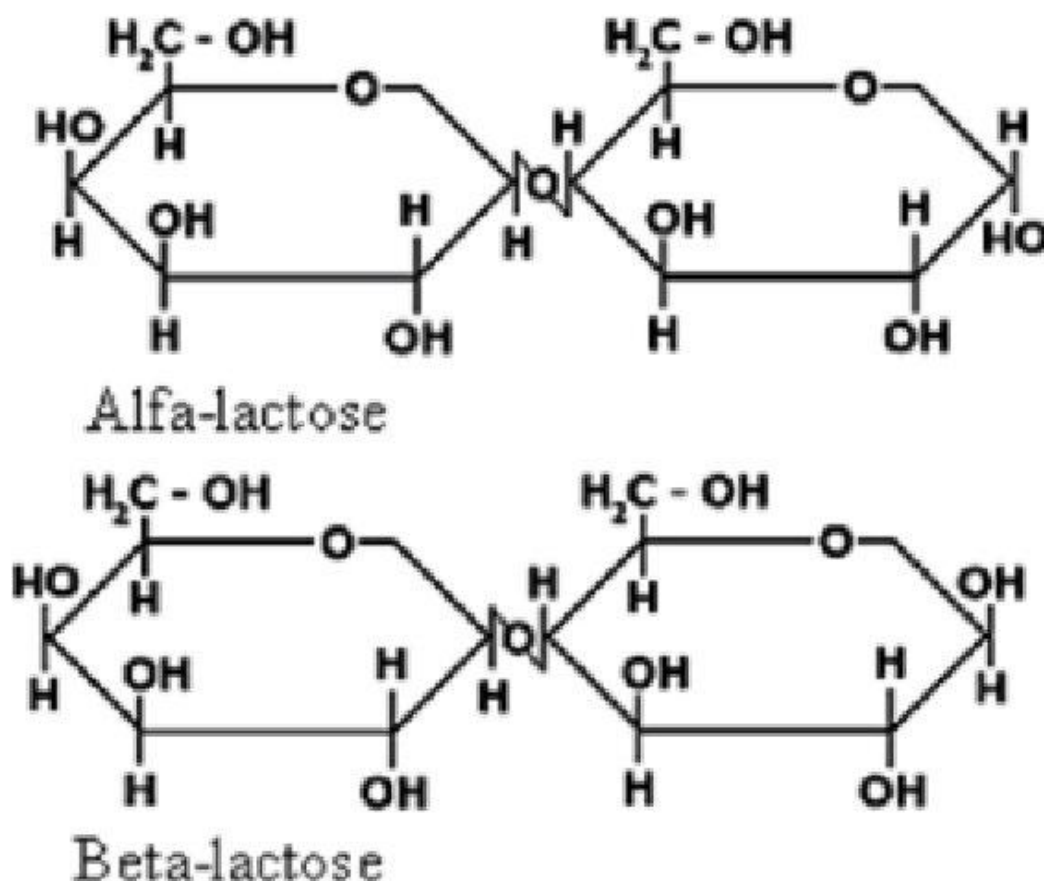
μονοσακχαρίτη γλυκόζης που φέρουν τα διμερή. Στην κατάσταση ισορροπίας, η α-λακτόζη αντιπροσωπεύει το 37% του όγκου του διαλύματος και η β-λακτόζη το υπόλοιπο 67% [25,36,46,65,67,116].

Όσον αφορά την χρήση της στον τομέα της βιομηχανίας τροφίμων και φαρμάκων, η λακτόζη απομονώνεται τεχνητά και καθαρίζεται από τον ορό του γάλακτος, ένα σύνηθες παραπροϊόν των γαλακτοβιομηχανιών. Πριν την χρήση, η λακτόζη διέρχεται από μια διαδικασία υπερδιήθησης, η οποία έχει ως στόχο την απομάκρυνση των πρωτεϊνών που την απαρτίζουν. Παράλληλα, ένα ποσοστό της λακτόζης παραλαμβάνεται και με εξάτμιση του διαλύματος ή αντίστροφη όσμωση. Ακολουθώντας, πραγματοποιείται κρυσταλλοποίηση του υπερκορεσμένου διαλύματος με την μείωση της θερμοκρασίας. Τέλος, τα προϊόντα της κρυσταλλοποίησης ανακτώνται μέσω απόχυσης ή φυγοκέντρωσης και ξηραίνονται σε ρευστοποιημένες κλίνες (fluidized beds) [36,67,70].

Η λακτόζη θεωρείται ως ένα από τα πιο συνηθισμένα χρησιμοποιούμενα έκδοχα στην φαρμακευτική βιομηχανία, λόγω πλήθους χαρακτηριστικών της, όπως η έλλειψη τοξικότητας, η υψηλή σταθερότητα, η χημική αδράνεια και το σχετικά χαμηλό κόστος αγοράς. Επιπλέον, η λευκή σκόνη της χαρακτηρίζεται ως άοσμη και γλυκιά, κάτι που την καθιστά ευκολότερα αποδεκτή από τους ασθενείς [26,36,39,137].

Υπάρχουν πολλοί τρόποι χρήσης της λακτόζης ως έκδοχο, γι' αυτό και εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (~20%). Για παράδειγμα, χρησιμοποιείται ευρέως ως αραιωτικό δισκίων, καψακίων και κόνεων για ενδοφλέβια χρήση. Η λακτόζη μπορεί να δράσει ως διαλυτό αραιωτικό σε αυτές τις φαρμακευτικές μορφές, λόγω της υψηλής ρευστότητας και συμπιεστότητας που διαθέτει, αλλά και των γενικών ρεολογικών της ιδιοτήτων. Στα δισκία, συγκεκριμένα, η λακτόζη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικά μεγέθη κόκκων και κρυσταλλικών μορφών, ώστε να μεταφέρει τις ιδιότητές της στο σκεύασμα. Επιπλέον, κομμάτια λακτόζης ομοιόμορφου μεγέθους δημιουργούν κόκκους υψηλότερου πορώδους, τα οποία βελτιώνουν την διαλυτότητα του φαρμάκου μετά το στάδιο της συμπίεσης. Σε γενικές γραμμές, οι κρύσταλλοι β-λακτόζης προσδίδουν καλύτερη ικανότητα συμπίεσης και υψηλότερη αντοχή στον εφελκυσμό σε σχέση με αυτούς της α-λακτόζης [11,36,39,137,170,171].

Συνήθως, η ποσότητα της λακτόζης στα φαρμακευτικά σκευάσματα κυμαίνεται μεταξύ 100 και 200 mg ανά μονάδα φαρμάκου, δισκίο ή καψάκιο, όμως κάποιες φορές μπορεί να ξεπεράσει τα 400 mg. Γενικά, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ποσότητα λακτόζης που χρησιμοποιείται, καθώς οι υψηλές τιμές μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα σε άτομα με δυσανεξία [36,39].



Σχήμα 9: Συγκριτική απεικόνιση των δύο ισομερών της λακτόζης, α-λακτόζη και β-λακτόζη [153].

A.7.4. Μικροκρυσταλλική куτταρίνη (MCC)

Η куτταρίνη αποτελεί γραμμικό πολυμερές της γλυκόζης και χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την διαλυτότητά της σε αλκαλικό περιβάλλον: την α-куτταρίνη, την β-куτταρίνη και την γ-куτταρίνη. Ειδικότερα, η μικροκρυσταλλική куτταρίνη (MCC) αποτελεί μια καθαρή, μερικώς αποπολυμερισμένη μορφή της куτταρίνης με χημικό τύπο $(C_6H_{10}O_5)_n$, όπου n ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων αλυσίδων. Παρασκευάζεται εκθέτοντας αλυσίδες α-куτταρίνης σε ανόργανα οξέα [23].

Ως πρώτη ύλη για την παραγωγή της μικροκρυσταλλικής куτταρίνης χρησιμοποιείται ο πολτός (“πούλπα”) διαφόρων ινωδών φυτών. Ειδικότερα, για την παραγωγή μικροκρυσταλλικής куτταρίνης φαρμακευτικού βαθμού καθαρότητας, επιλέγεται το ξύλο διαφόρων δέντρων ως πρώτη ύλη. Σ’ αυτό, οι αλυσίδες της куτταρίνης είναι στοιβαγμένες σε επίπεδα και παραμένουν συνδεδεμένες με την βοήθεια δεσμών υδρογόνου μεταξύ αυτών και της λιγνίνης. Δύο βασικοί τύποι ξύλου χρησιμοποιούνται, το μαλακό ξύλο (κωνοφόρα) και το σκληρό ξύλο (πλατύφυλλα), οι οποίοι διαφέρουν τόσο στην

χημική σύσταση (συγκέντρωση κυτταρίνης, ημικυτταρίνης και λιγνίνης), όσο και στην δομή [23,76].

Πέραν του ξύλου, έχουν αξιοποιηθεί και άλλα φυτικά προϊόντα για την παραγωγή μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, όπως το βαμβάκι και τα διάφορα βιομηχανικά του κατάλοιπα (βλαστοί, άχυρο, σάκοι και μάλλινα υφάσματα), οι φλούδες σόγιας και ρυζιού, τα φύλλα ελαιοφαινικών και τα κελύφη καρύδας. Επιπλέον, και τα νημάτια διαφόρων σπόρων, όπως του γαϊδουράγκαθου και του δέντρου καπόκ, έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, λόγω της υψηλής καθαρότητάς τους σε ακυτταρίνη [23,24,30,41,52,60,120,100,109,163].

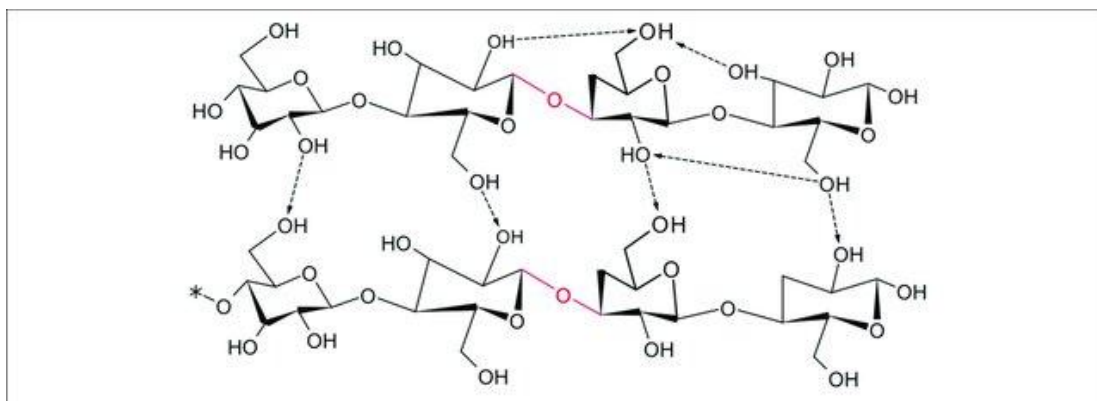
Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη μπορεί να συντεθεί βιομηχανικά με μια ποικιλία μεθόδων, όπως η απευθείας εξώθηση από τους φυτικούς ιστούς, η πρόκληση “έκρηξης” των βλαστών, με την χρήση ενζύμων και με όξινη υδρόλυση. Η μέθοδος της όξινης υδρόλυσης είναι αυτή που προτιμάται συχνότερα, καθώς παίρνει μικρότερο χρόνο για να ολοκληρωθεί και μπορεί να εκτελείται ως μια συνεχής διαδικασία. Ένα παράδειγμα διαδικασία σύνθεσης, η οποία προτάθηκε από τον Ohwanoorhwa και τους συνεργάτες του, δίνεται παρακάτω [23,24,41,101,107]:

a) Αρχικά, η ακυτταρίνη υδρολύεται με την βοήθεια υδροχλωρικού οξέος στους 105°C για 15 min.

b) Ο πολτός που παραλαμβάνεται από την υδρόλυση κοσκινίζεται με την χρήση σήτας μεγέθους 710 μm και αποθηκεύεται σε θερμοκρασία δωματίου εντός αποξηραντή μέχρι την χρήση του.

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη χαίρει υψηλής εκτίμησης στην βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων, καθώς αποτελεί έκδοχο με πολλές δράσεις, όπως του ξηρού συνδετικού παράγοντα, του αποσυνθετικού παράγοντα δισκίων, του λιπαντικού παράγοντα και του αντικολλητικού παράγοντα [18,23,35].

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη είναι εμπορικά διαθέσιμη σε ποικιλία μεγεθών κόκκων, πυκνότητας και ποσοστού υγρασίας. Δύο από τις πιο συνηθισμένες εμπορικές μορφές που χρησιμοποιούνται είναι οι λεγόμενες Avicel® PH-101 και Avicel® PH-102. Η συντομογραφία PH αναφέρεται στον φαρμακευτικό βαθμό της εκάστοτε κυτταρίνης. Συγκεκριμένα, το Avicel® PH-101 είναι ο αρχικός βαθμός καθαρότητας, ενώ το Avicel® PH-102 αναφέρεται σε μερικώς συσσωματωμένα μόρια κυτταρίνης, με μεγαλύτερο μέγεθος κατανομής των κόκκων και ελαφρώς καλύτερη ρευστότητα. Και τα δύο προϊόντα χαρακτηρίζονται από παρόμοια ικανότητα συμπίεσης [23,135].



Σχήμα 10: Χημική δομή της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (MCC) [110].

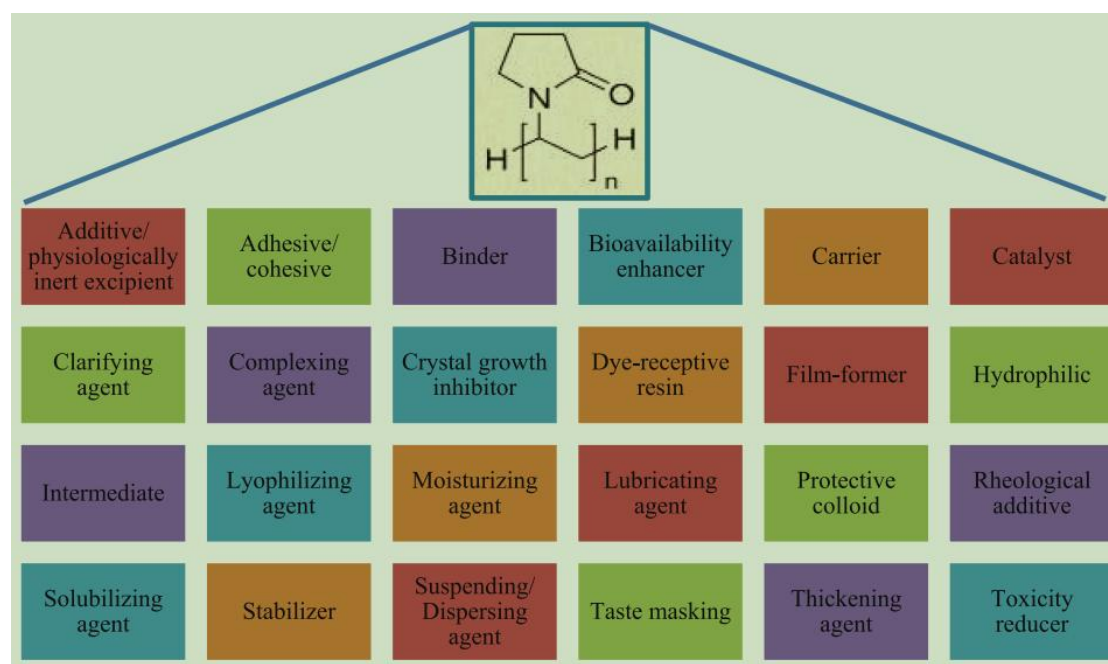
A.7.5. Ποβιδόνη (PVP K-30)

Η ποβιδόνη, επίσης γνωστή και ως πολυβιδόνη ή πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP) αποτελεί βιοδιασπώμενο, υδατοδιαλυτό πολυμερές, προερχόμενο από τον πολυμερισμό μονομερών Ν-βινυλοπυρρολιδόνης. Επιπροσθέτως της υδατοδιαλυτότητάς της, η ποβιδόνη εμφανίζει εξαιρετική διαλυτότητα σε διαλύματα διαφορετικών πολικοτήτων, καλές ιδιότητες ως προσδέτης και ικανότητα σταθεροποίησης των εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων στα οποία προστίθεται. Διαθέτει, ακόμα, πληθώρα ιδανικών φυσικών και χημικών χαρακτηριστικών, όπως η χημική αδράνεια, η έλλειψη διακριτού χρώματος και οσμής, η υψηλή αντοχή σε μεγάλο φάσμα θερμοκρασιών και η σταθερότητα σε πολλές τιμές pH. Επιπλέον, είναι βιοσυμβατή και μη τοξική όταν εισέλθει στον οργανισμό. Η ποβιδόνη είναι διαθέσιμη σε πολλές διαφορετικές τιμές μοριακών βαρών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από τις σταθερές K τους. Μερικές από τις πιο συνηθισμένες μορφές αποτελούν η PVP K-12 (3100-5700 Daltons), η PVP K-17 (7900-10800 Daltons), η PVP K-25 (23000-32000 Daltons), η PVP K-30 (35000-51000 Daltons) και η PVP K-90 (900000-1300000 Daltons) [47,49,74,104].

Λόγω του ευρέος φάσματος χαρακτηριστικών της, η ποβιδόνη χρησιμοποιείται σε πολλούς τομείς της βιομηχανίας, με κύριους την παραγωγή τροφίμων, φαρμάκων και καλλυντικών. Ειδικότερα, στον τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας, η ποβιδόνη αξιοποιείται ευρέως στον σχεδιασμό συστημάτων χορήγησης φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου μορφών όπως η από του στόματος χορήγηση, η τοπική εφαρμογή, η ενδομυϊκή ένεση και η οφθαλμική χρήση. Η ποβιδόνη δρα σε αυτά τα συστήματα με ποικίλους τρόπους, όπως η επίτευξη ελεγχόμενης αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, η ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας φαρμάκων με χαμηλή ικανότητα διάλυσης στο νερό, η προστασία της δραστικής ουσίας από τους εξωτερικούς παράγοντες (pH, θερμοκρασία και έκθεση στο οξυγόνο) και η κάλυψη ανεπιθύμητων οσμών και γεύσεων. Τέλος, η ποβιδόνη βρίσκει εφαρμογή και

σε ειδικότερους τομείς της φαρμακοβιομηχανίας και της ιατρικής, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην μεταφορά γονιδίων και να συζευχθεί με μεταλλικά σωματίδια, για χρήση στην αναγεννητική ιατρική [49,54,59,74,104,147,172,173].

Σχετικά με την παραγωγή δισκίων, οι πολυμερικές μήτρες ποβιδόνης εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον, ειδικά για χρήση σε από του στόματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης συστήματα χορήγησης. Σε αυτό βοηθάει και το σχετικά μικρό κόστος παραγωγής τους. Οι βασικές κατηγορίες δισκίων εμπεριέχοντα ποβιδόνη είναι δύο, τα συστήματα μονολιθικής μήτρας (monolithic matrix systems) και τα οσμωτικά συστήματα (osmotic systems). Στα μονολιθικά συστήματα, το φάρμακο είναι απλά κατανεμημένο στην πολυμερική μήτρα, η οποία μπορεί να είναι υδρόφοβη ή υδρόφιλη. Αντιθέτως, στα οσμωτικά συστήματα το δισκίο αποτελείται από μία κεντρική μήτρα η οποία περιβάλλεται από ημιπερατή επένδυση. Η κεντρική μήτρα/πυρήνας χωρίζεται στην εσωτερική στρώση, που περιέχει την δραστική ουσία, και στην εξωτερική, περιβάλλουσα οσμωτική στρώση. Και στις δύο περιπτώσεις, τα δισκία παράγονται με ποικιλία τρόπων, συμπεριλαμβανομένου απλής συμπίεσης του μείγματος φαρμάκου-πολυμερούς και της μεθόδου της 3D εκτύπωσης [49,72,106,108].



Σχήμα 11: Σχηματική απεικόνιση της ποβιδόνης και μιας ποικιλίας ρόλων που διαδραματίζει στις βιομηχανίες τροφίμων, φαρμάκων και καλλυντικών [74].

A.7.6. Στεατικό μαγνήσιο (magnesium stearate)

Το στεατικό μαγνήσιο αποτελεί άλας μαγνησίου του οκταδεκανοϊκού οξέος. Χαρακτηρίζεται ως λεπτή, λευκή και χαμηλής πυκνότητας σκόνη, με απαλή οσμή και χαρακτηριστική γεύση. Η φύλαξή της πρέπει να γίνεται σε καλά κλεισμένα δοχεία σε κρύο και ξηρό περιβάλλον. Θεωρείται μη συμβατή με ισχυρά οξέα, αλκάλια και ιοντικά άλατα ενώ πρέπει, επίσης, να αποφεύγεται η ανάμιξή του με ισχυρά οξειδωτικά μέσα. Δεν μπορεί να αναμειχθεί με την ασπιρίνη, ορισμένες βιταμίνες και τα άλατα των αλκαλοειδών. Ακόμα, η σκόνη στεατικού μαγνησίου είναι αδιάλυτη στο νερό και στην αιθανόλη και ελαφρώς διαλυτή σε θερμό βενζόλιο και θερμή αιθανόλη (95% v/v) [128].

Στην φαρμακοβιομηχανία, χρησιμοποιείται κυρίως ως λιπαντικό στην παραγωγή δισκίων και καψακίων σε συγκεντρώσεις 0.25-0.5% w/w. Ως λιπαντικό, δρα βελτιώνοντας τις ρεολογικές ιδιότητες των κόκκων και κόνεων και μειώνοντας την συγκόλλησή τους με τα μεταλλικά μέρη των μηχανών παραγωγής. Σαν αποτέλεσμα, εμφανίζεται μειωμένη ανομοιομορφία του περιεχομένου των σκευασμάτων και άρα ελαττώνεται η αρνητική επίδραση σε διάφορα χαρακτηριστικά και κατά την δισκιοποίηση [128,177].

Το στεατικό μαγνήσιο, ως στερεό λιπαντικό, έχει την τάση να προσροφάται στην επιφάνεια των κόκκων του μείγματος της δραστικής ουσίας με τα υπόλοιπα έκδοχα. Μετά την προσρόφηση, και κατά την διάρκεια της ανάμειξης, τα σωματίδια του λιπαντικού κατανέμονται ομοιόμορφα στην επιφάνεια των κόκκων του μείγματος και τελικά αποσαθρώνονται με αποτέλεσμα την εκτεταμένη κάλυψη της επιφάνειας των κόκκων από αυτό. Ως εκ τούτου, ο χρόνος ανάμειξης επηρεάζει το βαθμό κάλυψης της επιφάνειας των κόκκων του μείγματος από το στεατικό μαγνήσιο και, τελικώς, την δημιουργία μιας επιφάνειας διαχωρισμού του περιβάλλοντος εντός των κόκκων με το περιβάλλον του λιπαντικού. Καθώς η σκληρότητα του δισκίου σχετίζεται με τις δυνάμεις εντός και επιφανειακά των κόκκων, η σκληρότητα εν τέλει σχετίζεται και με τον χρόνο ανάμειξης του μείγματος της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα και το στεατικό μαγνήσιο. Επομένως, ο αυξημένος χρόνος ανάμειξης οδηγεί σε καλύτερη κάλυψη των δισκίων από το λιπαντικό, μειωμένη σκληρότητα και μειωμένη ταχύτητα αποσύνθεσης [128,138].

B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, πραγματοποιείται αναφορά και περιγραφή όλων των υλικών, των συσκευών και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και των πειραματικών μεθόδων και υπολογισμών που εφαρμόστηκαν κατά την εκτέλεση του πειραματικού μέρους, με σκοπό την παραλαβή των αποτελεσμάτων.

B.1. ΥΛΙΚΑ – ΟΡΓΑΝΑ

B.1.1. Υλικά

ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

➤ Pellets ομεπραζόλης (20 mg) σε pH=4.5 $\lambda_{\max 4.5}=295$ nm και σε pH=6.8 $\lambda_{\max 6.8}=301$ nm, Cipla Ltd, Cipla House, Mumbai, India.

ΕΚΔΟΧΑ

- Γαστροανθεκτικά καψάκια σκληρής ζελατίνης No 0, Syndesmos.
- Alginic acid sodium salt, medium viscosity, Alfa Aesar GmbH & Co KG, (Karlsruhe, Germany).
- Avicel® PH-101, Sigma-Aldrich (Seeinheim, Germany). Sigma-Aldrich (Seeinheim, Germany).
- Avicel® PH-102, Alfa Aesar GmbH & Co KG, (Karlsruhe, Germany).
- Granules (MCC, lactose, PVP), Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, ΕΚΠΑ.
- Lactose monohydrate, Merck (Darmstadt, Germany).
- Magnesium stearate, Riedel-De Haen (Hannover, Germany).
- Polyvinylpyrrolidone (PVP K-30), Sigma-Aldrich (Seeinheim, Germany).

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

- Δισόξινο φωσφορικό κάλιο (KH_2PO_4 , Monopotassium Phosphate), αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany).
- Υδροξείδιο του νατρίου (NaOH, Sodium Hydroxide), αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany).

B.1.2. Όργανα-Συσκευές

- Αναλυτικός ζυγός ακριβείας ATX224, Shimadzu (Kyoto, Japan).
- Αναμεικτήρας Turbula T2F (χωρητικότητα έως 2 L), WAB (Willy A. Bachofen AG) (Zofinger, Germany).
- Διπλοκόχλιος αναμεικτήρας AR 402, ERWEKA GmbH (Langen, Germany).
- Κλίβανος Binder F115, Carbolite Gero GmbH & Co KG (Sheffield, United Kingdom).

- Κυβικός αναμεικτήρας AR 400, ERWEKA GmbH (Langen, Germany).
- Μαγνητική πλάκα ανάδευσης IKA RCT standard, LLG Labware (Meickenheim, Germany).
- Μήτρα δισκιοποίησης 10 mm, Maassen GmbH (Reutlingen, Germany).
- Ξηρός κοκκοποιητής, ERWEKA GmbH (Langen, Germany).
- Σκληρόμετρο THB 28, ERWEKA GmbH (Langen, Germany).
- Συσκευή διάλυσης PT-DT7, Pharma Test (Hainburg, Germany).
- Συσκευή μέτρησης pH Multi 3410 Set 1, WTW (Weilheim, Germany).
- Υδραυλική πρέσα δισκιοποίησης MP 150, Maassen GmbH (Reutlingen, Germany).
- Φασματοφωτόμετρο UV-Vis uniSPEC 2, LLG Labware (Meckenheim, Germany).
- Φίλτρα κυτταρίνης 0.45 μm Titan3™ Regenerated Cellulose HPLC Filter, SRI (Tennessee, USA).

B.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

B.2.1. Παρασκευή χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων

Παρασκευή stock διαλύματος NaOH (C=0.2 M, V=1000 ml)

Αρχικά, ζυγίζονται 8 g στερεού NaOH και μεταφέρονται σε ποτήρι ζέσεως όγκου 1000 ml. Κατόπιν, γίνεται προσθήκη 900 ml απιονισμένου νερού και το μείγμα αναδεύεται με την βοήθεια μαγνήτη μέχρι την πλήρη διάλυση. Μόλις αυτό επιτευχθεί, το διάλυμα μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη όγκου 1000 ml, προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι την χαραγή και το παρασκεύασμα αποθηκεύεται μέχρι την χρήση του.

Παρασκευή stock διαλύματος KH₂PO₄ (C=0.2 M, V=2000 ml)

Αρχικά, ζυγίζονται 54.44 g στερεού KH₂PO₄ και μεταφέρονται σε ποτήρι ζέσεως όγκου 2000 ml. Ακολούθως, γίνεται προσθήκη 1900 ml απιονισμένου νερού και το μείγμα αναδεύεται με την βοήθεια μαγνήτη μέχρι την πλήρη διάλυση. Στην συνέχεια, το διάλυμα μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη όγκου 2000 ml, προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι την χαραγή και το παρασκεύασμα αποθηκεύεται μέχρι την χρήση του.

Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH=4.5 (V=2000 ml)

Για την παρασκευή του ρυθμιστικού διαλύματος pH=4.5, ζυγίζονται 13.6 g στερεού KH₂PO₄ και μεταφέρονται σε ποτήρι ζέσεως όγκου 2000 ml. Έπειτα, γίνεται προσθήκη 1900 ml απιονισμένου νερού και το μείγμα αναδεύεται με την βοήθεια μαγνήτη μέχρι την πλήρη διάλυση. Παράλληλα, ελέγχεται το pH και ρυθμίζεται καταλλήλως με την προσθήκη βάσεως (NaOH) ή οξέως (KH₂PO₄), μέχρι να φτάσει στην επιθυμητή τιμή. Μόλις αυτό συμβεί, το διάλυμα μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη όγκου 2000 ml, προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι την χαραγή και το παρασκεύασμα αποθηκεύεται μέχρι την χρήση του.

Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH=6.8 (V=2000 ml)

Για την παρασκευή του ρυθμιστικού διαλύματος pH=6.8, αρχικά γίνεται ανάμειξη 500 ml διαλύματος KH₂PO₄ συγκέντρωσης 0.2 M και 300 ml διαλύματος NaOH συγκέντρωσης 0.2 M σε ογκομετρικό κύλινδρο όγκου 1000 ml. Κατόπιν, το διάλυμα μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως όγκου 2000 ml, γίνεται προσθήκη 1100 ml απιονισμένου νερού και ανάδευση με την βοήθεια μαγνήτη. Καθ' όλη την διάρκεια της ανάδευσης, το pH του διαλύματος ελέγχεται και ρυθμίζεται καταλλήλως με την προσθήκη βάσεως (NaOH) ή οξέως (KH₂PO₄),

μέχρι να φτάσει στην επιθυμητή τιμή. Αφού το pH σταθεροποιηθεί στο 6.8, το διάλυμα μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη όγκου 2000 ml, προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι την χαραγή και το παρασκεύασμα αποθηκεύεται μέχρι την χρήση του.

B.2.2. Παρασκευή χρησιμοποιούμενων δισκίων και καψακίων ομεπραζόλης

Για το συγκεκριμένο πείραμα, παρασκευάστηκαν 7 διαφορετικά φαρμακευτικά προϊόντα/συνταγές περιέχοντα ομεπραζόλη (1 ως καψάκιο και 6 ως δισκία). Παρακάτω, γίνεται λεπτομερής περιγραφή του τρόπου παρασκευής κάθε τύπου προϊόντος και παρατίθεται συγκεντρωτικός πίνακας με όλες τις συνταγές στο τέλος της ενότητας (Πίνακας 4). Επιπλέον, παρατίθεται και το πρωτόκολλο παρασκευής των pellets ομεπραζόλης, όπως αυτό δίνεται από την προμηθεύουσα εταιρία (Cipla Ltd), καθώς και η αντίστοιχη συνταγή για παραγωγή καψακίων περιέχοντα 20 mg ομεπραζόλης (Πίνακας 3).

Παρασκευή pellets Ομεπραζόλης

Το πρωτόκολλο παρασκευής των pellets ομεπραζόλης αποτελείται από τα εξής 7 βασικά στάδια χωρισμένα σε 11 βήματα:

➤ **Συνοπτική διεργασία προετοιμασίας**

1. Όλα τα έκδοχα περνάνε μέσα από σήτα κοσκινίσματος.
2. Η ομεπραζόλη και η μαννιτόλη αναμειγνύονται και κοσκινίζονται μαζί με την χρήση σήτας τύπου 40 (US).
3. Η ομεπραζόλη, η μαννιτόλη, η κροσποβιδόνη, το άμυλο, το θειικό δωδεκύλιο νάτριο (SLS) και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC) φορτώνονται στην συσκευή ανάμειξης και κοκκοποίησης (RMG) και αφήνονται να αναμειχθούν σε σκληρό περιβάλλον για 30 min.

➤ **Προετοιμασία σύνδεσης (Binding)**

4. Προστίθεται υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (HPC) και Tween 80 σε ποσότητα απιονισμένου νερού και πραγματοποιείται ανάμειξη για περίπου 30 min, ώστε το διάλυμα να γίνει διαυγές.
5. Διαλύεται όξινο φωσφορικό νάτριο (Na_2HPO_4) ξεχωριστά στην εναπομείνασα ποσότητα απιονισμένου νερού.

➤ **Κοκκοποίηση (Granulation)**

6. Το διάλυμα όξινου φωσφορικού νατρίου προστίθεται αργά και ομοιόμορφα στο ξηρό μείγμα ομεπραζόλης.

7. Το διάλυμα HPC/Tween 80 προστίθεται με παράλληλη ανάδευση και προσθήκη απιονισμένου νερού, αν χρειαστεί, μέχρι το μείγμα να αποκτήσει την κατάλληλη σύσταση για την εξώθηση των κόκκων.

➤ **Εξώθηση (Extrusion)**

8. Τα σχηματισμένα κοκκία εξωθούνται από το μείγμα χρησιμοποιώντας κατάλληλο κόσκινο.

➤ **Σφαιροποίηση (Spheronisation)**

9. Τα κοκκία τοποθετούνται σε συσκευή σφαιροποίησης με κατάλληλο πλέγμα και σφαιροποιούνται μέχρι να σχηματιστούν pellets επιθυμητού μεγέθους.

➤ **Αποξήρανση (Drying)**

10. Τα pellets παραλαμβάνονται και αφήνονται να ξηρανθούν σε επεξεργαστή ρευστής κλίνης (FBP) με την μέθοδο Loss-on-drying (LOD), μέχρι ο συντελεστής NMT να γίνει 2%.

➤ **Διαχωρισμός μεγέθους (Sizing)**

11. Τα pellets μεγέθους 1.0 mm διαχωρίζονται από το μείγμα με κατάλληλο κόσκινο και συλλέγονται.

Πίνακας 3: Συνταγή παρασκευής των καψακίων ομεπραζόλης 20 mg (8.5 % w/w).

Omeprazole Caps 20 mg		
	Συστατικά	BP Formula
A.	Drug loading	mg/cap
1	Omeprazole	20
2	Maize Starch	20
3	Mannitol 25	107.23
4	Kollidone® CL-SF	20
5	Sodium Lauryl Sulphate	2.5
B.	Binder	
6	Disodium Hydrogen Phosphate Dihydrate	3
7	HPC (Klucel™ LF)	3
8	Tween 80	3
9	Purified Water	q.s.
	Σύνολο	178.73
C.	Seal coat	
10	Drug Extrudes	178.73
11	HPMC E15	12.5

12	Talc	1.66
13	Purified Water	q.s.
	Σύνολο	192.89
D.	Enteric coat	
14	Seal coated pellets	192.89
15	Eudragit® L-30D-555	35
16	Triethyl Citrate	3.11
17	Talc	3.5
18	Purified Water	q.s.
	Σύνολο	234.5
E.	Lubrication	
19	Enteric coated pellets	234.5
20	Talc	0.5
	Συνολικό βάρος	235

Συνταγή 1 (F1, καψάκια ομεπραζόλης, 3 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα pellets ομεπραζόλης (235 mg) για κάθε καψάκιο με την χρήση ζυγού ακριβείας και τοποθετείται σε γαστροανθεκτικό καψάκιο σκληρής ζελατίνης. Κατόπιν, η διαδικασία επαναλαμβάνεται άλλες δύο φορές, ώστε να έχουμε την τελική παραγωγή 3 καψακίων. Τέλος, τα καψάκια αποθηκεύονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση τους.

Συνταγή 2 (F2, δισκία ομεπραζόλης, 3 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets ομεπραζόλης, 235 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate) και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate) και μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι. Ακολούθως, το μείγμα τοποθετείται στον αναμεικτήρα για 5 min. Μετά το πέρας των 5 min, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 3 φορές.

Συνταγή 3 (F3, δισκία ομεπραζόλης, 3 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets

ομεπραζόλης, 117.5 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate), 117.5 mg αλγινικού οξέος ενδιάμεσου ιξώδους (Alginic acid, medium viscosity) και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate). Έπειτα, η λακτόζη και το αλγινικό οξύ μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι και τοποθετούνται στον αναμεικτήρα για 10 min. Μετά το πέρας των 10 min, προστίθενται επιπλέον η ομεπραζόλη και το στεατικό μαγνήσιο και αναμειγνύονται για άλλα 5 min. Κατόπιν, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 3 φορές.

Συνταγή 4 (F4, δισκία ομεπραζόλης, 3 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets ομεπραζόλης, 117.5 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate), 117.5 mg Avicel® PH-102 και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate). Ακολούθως, η λακτόζη και το Avicel® PH-102 μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι και τοποθετούνται στον αναμεικτήρα για 10 min. Μετά το πέρας των 10 min, προστίθενται επιπλέον η ομεπραζόλη και το Στεατικό Μαγνήσιο και αναμειγνύονται για άλλα 5 min. Έπειτα, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 3 φορές.

Συνταγή 5 (F5, δισκία ομεπραζόλης, 5 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets ομεπραζόλης, 117.5 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate), 117.5 mg μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (Avicel® PH-101) και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate). Στην συνέχεια, η λακτόζη και το MCC μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι και τοποθετούνται στον αναμεικτήρα για 10 min. Μετά το πέρας των 10 min, προστίθενται επιπλέον η ομεπραζόλη και το στεατικό μαγνήσιο και αναμειγνύονται για άλλα 5 min. Ακολούθως, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 5 φορές.

Συνταγή 6 (F6, δισκία ομεπραζόλης, 5 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets ομεπραζόλης, 143 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate), 85 mg μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (MCC), 7 mg ποβιδόνης (PVP K-30) και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate). Κατόπιν, πραγματοποιείται υγρή κοκκοποίηση (Wet Granulation) της λακτόζης με την κυτταρίνη και την ποβιδόνη. Η συγκεκριμένη διαδικασία αποτελείται από τα εξής βήματα:

1. Η ποβιδόνη διαλύεται σε 100 ml απιονισμένου νερού υπό ανάδευση, μέχρι να προκύψει διαυγές διάλυμα και ακολούθως τοποθετείται σε ψεκαστήρα χειρός.
2. Η λακτόζη και η κυτταρίνη κοσκινίζονται και μεταφέρονται εντός του κυβικού αναμεικτήρα, όπου αναμειγνύονται για 15 min.
3. Τα υλικά της εσωτερικής φάσης εισέρχονται στον διπλοκόχλιο αναμεικτήρα, όπου προστίθεται το συνδετικό υλικό (ποβιδόνη), μέχρι να προκύψουν συνεκτικοί κόκκοι.
4. Οι υγροί κόκκοι απλώνονται σε ανοξείδωτα σκεύη και ξηραίνονται εντός του κλιβάνου στους 55°C για 12 h.
5. Οι ξηροί κόκκοι εξωθούνται μέσω του κόσκινου του ξηρού κοκκοποιητή.
6. Στους ξηρούς κόκκους προστίθεται η αποσθρωτική ουσία κροσποβιδόνη (Crospovidone) και το βελτιωτικό ροής (Talc). Κατόπιν, το μείγμα αναμειγνύεται στον κυβικό αναμεικτήρα για 10 min.
7. Στον κυβικό αναμεικτήρα προστίθεται το λιπαντικό (στεατικό μαγνήσιο) και η ανάμειξη συνεχίζεται για άλλα 5 min.

Μετά την ολοκλήρωση της υγρής κοκκοποίησης, η ομεπραζόλη και οι κόκκοι μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι και τοποθετούνται στον αναμεικτήρα για 5 min. Στην συνέχεια, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 5 φορές.

Συνταγή 7 (F7, δισκία ομεπραζόλης, 3 τεμάχια)

Αρχικά, ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα πρώτων υλών για κάθε δισκίο με την χρήση ζυγού ακριβείας. Συγκεκριμένα, ζυγίζονται 235 mg pellets ομεπραζόλης, 143 mg μονοϋδρικής λακτόζης (Lactose Monohydrate), 85 mg μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (MCC), 7 mg ποβιδόνης (PVP K-30) και 4.7 mg στεατικού μαγνησίου (Magnesium Stearate). Ύστερα, η λακτόζη, το MCC και το PVP μεταφέρονται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι και τοποθετούνται στον αναμεικτήρα για 10 min. Μετά το πέρας των 10 min,

προστίθενται επιπλέον η ομεπραζόλη και το στεατικό μαγνήσιο και αναμειγνύονται για άλλα 5 min. Κατόπιν, το μείγμα μεταφέρεται στην μήτρα δισκιοποίησης και τοποθετείται στην υδραυλική πρέσα, όπου εφαρμόζεται πίεση ίση με 1.5 t για 20 s. Τέλος, το σχηματισμένο δισκίο παραλαμβάνεται και αποθηκεύεται σε αποστειρωμένο γυάλινο βαζάκι με βιδωτό καπάκι μέχρι την χρήση του. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται συνολικά 3 φορές.

Πίνακας 4: Συγκεντρωτικός πίνακας των συνταγών που παρασκευάστηκαν για τους σκοπούς του πειράματος.

Συνταγή (mg)	1 caps	2 tabs	3 tabs	4 tabs	5 tabs	6 tabs	7 tabs
Omeprazole pellets (8.5% w/w)	235	235	235	235	235	235	235
Lactose Monohydrate	0	235	117.5	117.5	117.5	0	143
Alginic acid medium viscosity	0	0	117.5	0	0	0	0
Avicel® PH-102	0	0	0	117.5	0	0	0
MCC (Avicel® PH-101)	0	0	0	0	117.5		85
Granules (MCC, lactose, PVP)	0	0	0	0	0	235	0
PVP K-30	0	0	0	0	0	0	7
Magnesium Stearate	0	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70
Σύνολο	235	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70

B.2.3 Έλεγχοι δισκίων

Κατά τη διάρκεια της παραγωγής δισκίων αλλά και μετά από αυτή, πραγματοποιούνται κρίσιμοι έλεγχοι που αφορούν στην ποιότητά τους, μέσω των οποίων, διαπιστώνεται αν οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά των δισκίων πληρούν τις απαραίτητες προδιαγραφές. Οι πιο σημαντικοί έλεγχοι που πραγματοποιούνται είναι οι εξής

Μέτρηση διαστάσεων των δισκίων

Μετά την παραγωγή τους, τα δισκία των συνταγών μετρήθηκαν με την βοήθεια παχύμετρου κλίμακας Βερνιέρου. Οι διαστάσεις των δισκίων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Ύψος και πλάτος των δισκίων που παρήχθησαν στις συνταγές 2 έως 7.

Συνταγή	Διάμετρος δισκίου (mm)	Πάχος δισκίου (mm)
2	10	4.3
3	10	4.3
4	10	4.3
5	10	4.3
6	10	4.3
7	10	4.3

Σκληρότητα

Σκοπός του σταδίου αυτού είναι ο έλεγχος της αντοχής των παραγομένων δισκίων κατά την επικάλυψη, τη συσκευασία, την αποθήκευση και τη χρήση τους, όταν αυτά εξάγονται από τον πρωτογενή περιέκτη τους. Η διάταξη που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της αποτελείται από δύο σιαγόνες, μία σταθερή και μία κινούμενη που συμπιέζει το δισκίο μέχρι τη θραύση του μετρώντας τη δύναμη που ασκείται. Η μέτρηση της σκληρότητας έγινε στο τρίτο δισκίο των συνταγών 5, 6 και 7 και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Παρουσίαση της απαιτούμενης δύναμης που ασκήθηκε για την θραύση των δισκίων των συνταγών 5, 6 και 7.

Συνταγή	Απαιτούμενη δύναμη θραύσης (N)
5	81
6	51
7	62

Προσδιορισμός της αποδέσμευσης από τα δισκία

Η αποδέσμευση από τα δισκία προσδιορίζεται σε συσκευή διάλυσης, με τη μέθοδο του περιστρεφόμενου καλαθιού (basket) και επακόλουθη μέτρηση της απορρόφησης των δειγμάτων σε φασματοφωτόμετρο UV-Vis, σύμφωνα

με την μέθοδο της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας (USP, 2007, Apparatus I). Η διαδικασία ακολουθείται αυτούσια και για τις 7 συνταγές και είναι η εξής:

Αρχικά, 6 ποτήρια κυλινδρικού σχήματος με σφαιρικό πυθμένα, όγκου 1000 ml, ύψους 16 cm και εσωτερικής διαμέτρου 10 cm χωρίζονται σε δύο ομάδες των τριών και γεμίζονται αντιστοίχως με 900 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH=4.5 και 900 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH=6.8. Κατόπιν, τοποθετούνται εντός της συσκευής διάλυσης και ρυθμίζεται η θερμοκρασία στους $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ και η περιστροφή στις 50 rpm. Ακολουθώντας, τρία παρασκευάσματα από κάθε συνταγή τοποθετούνται εντός των καλαθιών και αυτά βυθίζονται στα ποτήρια με το ρυθμιστικό διάλυμα pH=4.5. Το συγκεκριμένο βήμα διαρκεί 45 min και στο διάστημα αυτό πραγματοποιείται δειγματοληψία όγκου 5 ml με γυάλινους δειγματολήπτες κάθε 15 min (3 συνολικά), διήθηση του δείγματος μέσα από φίλτρα κυτταρίνης διαμέτρου 0.45 mm, μέτρηση της απορρόφησης με φασματοφωτόμετρο UV-Vis σε $\lambda_{\text{max}4.5}=295 \text{ nm}$ και καταγραφή των τιμών. Σημειώνεται ότι μετά από κάθε παραλαβή δείγματος από τα ποτήρια, αναπληρώνεται ίσος όγκος ρυθμιστικού διαλύματος pH=4.5. Μετά το πέρας των 45 min, τα καλάθια μεταφέρονται στα ποτήρια με ρυθμιστικό διάλυμα pH=6.8 και η διαδικασία δειγματοληψίας επαναλαμβάνεται πάλι κάθε 15 min, μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική διάλυση του παρασκευάσματος. Στο συγκεκριμένο στάδιο, η μέτρηση της απορρόφησης πραγματοποιείται σε $\lambda_{\text{max}6.8}=301 \text{ nm}$ και η αναπλήρωση γίνεται κάθε φορά με 5 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH=6.8.

Β.3. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Β.3.1. Καμπύλες αναφοράς

Για την παραλαβή των αποτελεσμάτων και την μεταξύ τους σύγκριση, αρχικά υπολογίστηκαν οι καμπύλες αναφοράς της απορρόφησης του προτύπου διαλύματος ομεπραζόλης (συνταγή 1) σε pH=4.5 ($\lambda_{\max 4.5}=295$ nm) και pH=6.8 ($\lambda_{\max 6.8}=301$ nm). Τα στοιχεία των καμπυλών που προέκυψαν δίνονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 7):

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά των καμπυλών αναφοράς της ομεπραζόλης σε pH=4.5 και pH=6.8.

pH	$\lambda_{\max}$ (nm)	Κλίση α	Τεταγμένη επί την αρχή	R ²
4.5	295	21.048	0.1496	0.974
6.8	301	38.383	0.0015	0.9999

Β.3.2. Χρόνος δειγματοληψίας ($t_{x\%}$) και μέσος χρόνος διάλυσης (Mean Dissolution Time, MDT)

Ο χρόνος δειγματοληψίας ($t_{x\%}$) αντιστοιχεί στον χρόνο που απαιτείται για την αποδέσμευση ενός x% καθορισμένου ποσοστού φαρμάκου (π.χ. $t_{20\%}$, $t_{50\%}$, $t_{90\%}$) και αντιστοιχεί στο χρόνο που από τη φαρμακοτεχνική μορφή έχει αποδεσμευτεί το x% της δραστικής ουσίας (πχ. 20%, 50% και 90% αντίστοιχα) [77].

Ο μέσος χρόνος διάλυσης (MDT) χρησιμοποιείται εκτεταμένα στον τομέα της Βιοφαρμακευτικής και Φαρμακοκινητικής επιστήμης και αποτελεί ουσιαστικά το μέσο χρόνο που απαιτείται για να διαλυθεί (αποδεσμευτεί) η συνολική ποσότητα του φαρμάκου. Όσον αφορά συγκεκριμένα στις μελέτες διάλυσης, μπορεί να υπολογιστεί από τα πειραματικά δεδομένα με βάση την ακόλουθη εξίσωση [20,169]:

$$MDT = \frac{\int_0^{W_{\infty}} t * dW(t)}{\int_0^{W_{\infty}} dW(t)}$$

Όπου το $W(t)$ αντιστοιχεί στο αθροιστικό ποσοστό διάλυσης του φαρμάκου σε χρόνο t .

Αν και η προαναφερθείσα εξίσωση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ειδικά σε περιπτώσεις όπου επιχειρείται συσχέτιση τιμών *in vitro* και *in vivo* MDT,

πρακτικά στη μελέτη αποδέσμευσης για την εκτίμηση του MDT από τα πειραματικά δεδομένα εφαρμόζεται συχνότερα μια ισοδύναμη μορφή της:

$$MDT = \frac{ABC}{W_{\infty}}$$

Με το W_{∞} να αντιστοιχεί στην ασύμπτωτη του διαλυμένου φαρμάκου και ABC (Area Between Curves) στην περιοχή μεταξύ της αθροιστικής καμπύλης διάλυσης και του W . Η περιοχή αυτή εκφράζει την ολική ποσότητα του φαρμάκου που τελικά αποδεσμεύεται από το σκεύασμα [161].

Η εκτίμηση του MDT είναι εφικτή χωρίς τη θεώρηση μαθηματικού μοντέλου που να αποδίδει τη διαδικασία της διάλυσης, συνεπώς μπορεί να πραγματοποιηθεί κατευθείαν μέσω των πειραματικών δεδομένων της αθροιστικής διάλυσης του φαρμάκου σε συνάρτηση με το χρόνο. Στην περίπτωση αυτή, η επιφάνεια ABC υπολογίζεται με αριθμητική ολοκλήρωση, για παράδειγμα μέσω του κανόνα των τραπεζίων. Ωστόσο, εάν είναι γνωστό το θεωρητικό μοντέλο που περιγράφει τη διαδικασία της διάλυσης (αποδέσμευσης) μπορούν να προσδιορισθούν, μέσω μη γραμμικής προσαρμογής της εξίσωσης του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα, τόσο ο μέσος χρόνος διάλυσης MDT, καθώς κι άλλες φαρμακοκινητικές παράμετροι, όπως η ολική διαλυόμενη ποσότητα, αλλά και η σταθερά του ρυθμού διάλυσης [174].

B.3.3. Μοντέλο αποδέσμευσης φαρμάκου Korsmeyer-Peppas

Το 1983, ο Peppas και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα νέο μοντέλο για την αποδέσμευση των φαρμάκων, το οποίο αποτελείται από έναν απλό νόμο ισχύος. Αυτή η αναγκαιότητα ύπαρξης ενός νέου, απλούστερου μοντέλου αποδέσμευσης προήλθε από το γεγονός ότι, γενικά, είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί κινητική μηδενικής τάξης μέσω γραμμικής συσχέτισης μεταξύ του κλάσματος του αποδεσμευμένου φαρμάκου και του χρόνου (t), στον οποίον πραγματοποιείται αυτή η αποδέσμευση. Πράγματι, η εργαστηριακή εμπειρία του Peppas και των συνεργατών του οδήγησε στην ανάπτυξη ενός νέου, ημιεμπειρικού μοντέλου, το οποίο περιγράφει την αποδέσμευση του φαρμάκου ως εκθετική συνάρτηση του χρόνου στον οποίο συμβαίνει. Η συγκεκριμένη εξίσωση είναι η εξής [21,32,113,156]:

$$\frac{M(t)}{M_{\infty}} = K * t^n$$

Όπου $M(t)$ είναι η ποσότητα του φαρμάκου που έχει αποδεσμευτεί σε χρόνο t , M_{∞} η τελική ποσότητα του φαρμάκου στην κατάσταση ισορροπίας, η n ο εκθέτης του χρόνου που συνδέεται με τον μηχανισμό αποδέσμευσης του φαρμάκου

και K η σταθερά που σχετίζεται με το σχήμα και την γεωμετρία των κυστιδίων του φορέα της δραστικής ουσίας ή της μήτρας.

Στην περίπτωση των κυλινδρικών δισκίων, οι τέσσερις μηχανισμοί αποδέσμευσης και τα αντίστοιχα εύρη τιμών του εκθέτη n δίνονται ως εξής [34]:

Πίνακας 8: Συσχέτιση των τιμών του εκθέτη n με τον μηχανισμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από κυλινδρικά δισκία.

Τιμή εκθέτη n	Μηχανισμός Αποδέσμευσης
0.45	Διάχυση κατά Fick
0.45<n<0.89	Ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση
0.89	Αποδέσμευση τύπου II (Case II)
n>0.89	Αποδέσμευση Super Case II

B.3.4. Παράμετροι διαφοράς (f₁) και ομοιότητας (f₂) των καμπυλών

Οι δείκτες διαφοράς (difference factor ή f₁) και ομοιότητας (similar factor ή f₂) καμπυλών καθιερώθηκαν το 1996 από τους Moore & Flanner, με σκοπό την ευκολότερη σύγκριση δύο αθροιστικών καμπυλών *in vitro* διάλυσης φαρμάκων, αποφεύγοντας την χρήση πολύπλοκων μαθηματικών μοντέλων. Επιπροσθέτως, οι δείκτες αυτοί διευκολύνουν και την άμεση σύγκριση των *in vivo* καμπυλών συγκέντρωσης των φαρμάκων στο αίμα, επιτρέποντας την παραλαβή αξιόπιστων αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων για την βιοϊσοδυναμία μεταξύ δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων [102,115,125,144].

Ο δείκτης f₁ αντικατοπτρίζει τη μέση σχετική διαφορά ανάμεσα σε δύο καμπύλες σε όλα τα χρονικά σημεία. Χρησιμοποιείται τόσο για τον υπολογισμό της διαφοράς δύο αθροιστικών καμπυλών *in vitro* διάλυσης, όσο και για την σύγκριση *in vivo* καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο. Η εξίσωση υπολογισμού του δίνεται ως εξής [91,102]:

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n R_t]} \right\} * 100$$

Όπου R_t είναι η συγκέντρωση ή η επί τοις εκατό διάλυση του φαρμάκου του σκευάσματος αναφοράς σε χρόνο t, T_t είναι η συγκέντρωση ή η επί τοις εκατό διάλυση του υπό μελέτη σκευάσματος σε χρόνο t και n είναι ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων δειγμάτων.

Όταν οι καμπύλες των δύο συγκρινόμενων σκευασμάτων ταυτίζονται, ο δείκτης διαφοράς παίρνει την τιμή μηδέν. Η τιμή αυτή μεγαλώνει ανάλογα με την αύξηση της διαφοράς που εμφανίζουν οι υπό εξέταση καμπύλες. Γενικά,

δύο καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες, όταν ο δείκτης f_1 δεν ξεπερνάει την τιμή 15 ($0 < f_1 < 15$) [5,102].

Σε αντιδιαστολή με τον δείκτη διαφοράς (f_1), ο δείκτης ομοιότητας (f_2) αποτελεί μέτρο της ομοιότητας μεταξύ δύο συγκρινόμενων αθροιστικών, *in vitro* καμπυλών επί τοις εκατό διάλυσης φαρμάκων. Μαθηματικά, αποτελεί έναν λογαριθμικό μετασχηματισμό του αντιστρόφου της τετραγωνικής ρίζας του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ του υπό έλεγχο σκευάσματος και του σκευάσματος αναφοράς, σε όλα τα χρονικά σημεία, και υπολογίζεται με την χρήση της παρακάτω εξίσωσης [33,102,160]:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Όπου R_t είναι η αθροιστική επί τοις εκατό διάλυση του φαρμάκου του σκευάσματος αναφοράς σε χρόνο t , T_t είναι η αθροιστική επί τοις εκατό διάλυση του υπό μελέτη σκευάσματος σε χρόνο t και n είναι ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων δειγμάτων.

Οι δύο καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες όταν ο δείκτης f_2 εμφανίζει τιμές μεταξύ του 50 και του 100 ($50 \leq f_2 < 100$). Όταν παίρνει τη μέγιστη τιμή του ($f_2=100$) οι καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι ταυτόσημες, ενώ όσο μεγαλώνουν οι διαφορές των καμπυλών, ο f_2 τείνει προς το μηδέν. Η χαμηλότερη αποδεκτή τιμή ($f_2= 50$) αντιστοιχεί σε 10% μέση απόλυτη διαφορά μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε κάθε χρονικό σημείο [55,102].

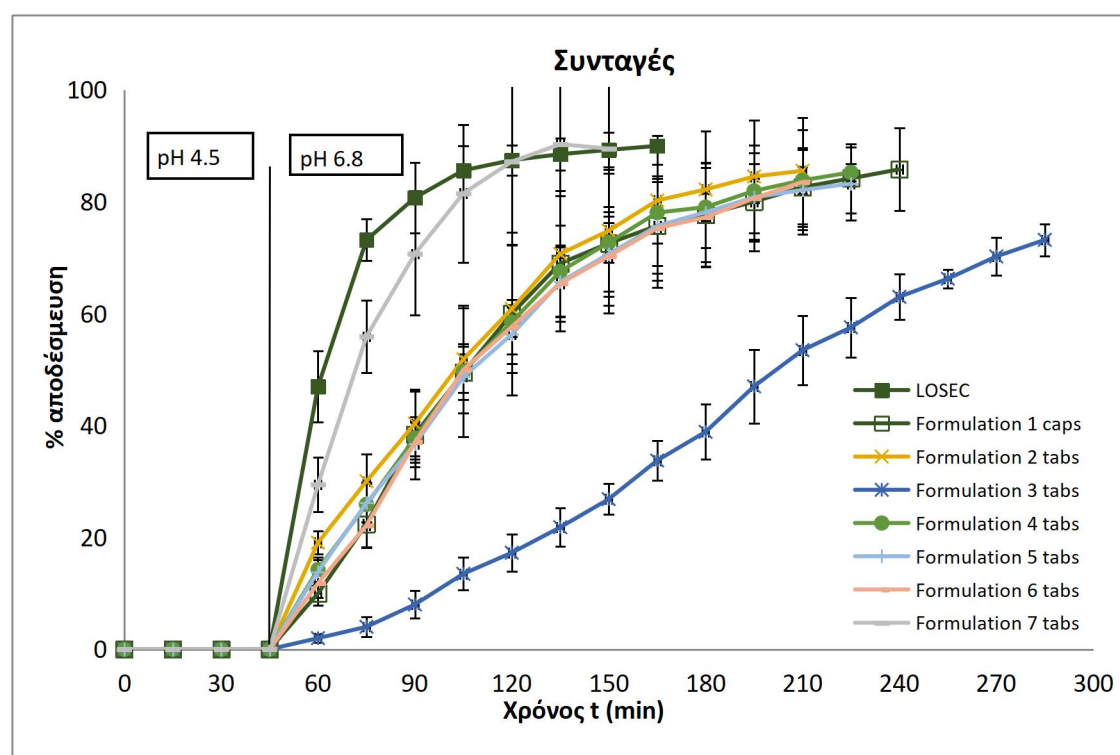
Συνοπτικά, οι δείκτες f_1 και f_2 είναι κυρίως ποσοτικές μέθοδοι που αντανakλούν τις διαφορές μεταξύ δύο καμπυλών. Οι δείκτες αυτοί θεωρούνται ανεξάρτητοι τόσο από το σχήμα της καμπύλης όσο και από την μεταβλητότητα εντός των σκευασμάτων αναφοράς και υπό έλεγχο. Παρ' όλα αυτά, η επιλογή και ο προσδιορισμός των πειραματικών σημείων που θα χρησιμοποιηθούν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση των δεικτών f_1 και f_2 , καθώς και στον χαρακτηρισμό της ομοιότητας μεταξύ των δύο καμπυλών [33,102].

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πειραματικής πορείας, πραγματοποιείται σύγκρισή τους ανά ζεύγη/ομάδες και οι διαφορές/ομοιότητές τους σχολιάζονται καταλλήλως.

Γ.1. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Παρακάτω, παρατίθενται το συλλογικό σχεδιάγραμμα της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τις συνταγές F1 έως F7 και από το πρότυπο φάρμακο Losec® σε συνάρτηση με τον χρόνο, στις δύο διαφορετικές τιμές pH (pH=4.5 και pH=6.8), καθώς και οι πίνακες των μαθηματικών αποτελεσμάτων και παραμέτρων που υπολογίστηκαν για κάθε ζεύγος συνταγών οι οποίες θα σχολιαστούν στην συνέχεια (ενότητα Γ.2.). Επίσης, παρατίθεται ξανά και ο συγκεντρωτικός πίνακας συστατικών κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος, για ευκολότερη αναφορά.



Σχήμα 12: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα δισκία και τα καψάκια των συνταγών F1-F7, καθώς και από τα δισκία του προτύπου φαρμάκου Losec®, σε μέσο διάλυσης pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και σε μέσο διάλυσης pH=6.8 (από 45 min έως 285 min).

Πίνακας 9: Φαρμακοκινητικές παράμετροι των συνταγών F1-F7, καθώς και του προτύπου σκευάσματος Losec®.

Συνταγή	$t_{20\%}$	$t_{50\%}$	$t_{90\%}$	MDT	Συντελεστής Διάχυσης (n)
Losec®	52	62	165	64.96	0.92
F1	72	105	*	93.73	0.77

F2	62	102	*	89.89	0.93
F3	129	202	*	112.59	1.76
F4	72	105	*	92.41	0.93
F5	68	108	*	92.33	0.93
F6	72	105	*	93.11	1.04
F7	55	72	155	72.48	0.82

*Στο πέρας της πειραματικής διαδικασίας, η αποδέσμευση της ομεπραζόλης δεν ολοκληρώθηκε

Πίνακας 10: Συντελεστές διαφοράς (f_1) και ομοιότητας (f_2) επιλεγμένων ζευγών συνταγών.

Ζεύγος Συνταγών	f_1	f_2
Losec® vs F7	18.93	56.06
F1 vs F2	6.22	69.75
F2 vs F4	4.77	78.29
F2 vs F5	7.15	71.53
F2 vs F6	7.80	68.55
F4 vs F5	2.68	89.59
F4 vs F6	3.00	84.99
F5 vs F6	2.00	88.79

Πίνακας 11: Συγκεντρωτικός πίνακας των συνταγών που παρασκευάστηκαν για τους σκοπούς του πειράματος.

Συνταγή (mg)	1 caps	2 tabs	3 tabs	4 tabs	5 tabs	6 tabs	7 tabs
Omeprazole pellets (8.5% w/w)	235	235	235	235	235	235	235
Lactose Monohydrate	0	235	117.5	117.5	117.5	0	143
Alginic acid medium viscosity	0	0	117.5	0	0	0	0
Avicel® PH-102	0	0	0	117.5	0	0	0
MCC (Avicel® PH-101)	0	0	0	0	117.5	0	85
Granules (MCC, lactose, PVP)	0	0	0	0	0	235	0

PVP K-30	0	0	0	0	0	0	7
Magnesium Stearate	0	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70
Σύνολο	235	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70

Με βάση το Σχήμα 12 και τον Πίνακα 9, οι εξής γενικεύσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν για το σύνολο των εξεταζόμενων σκευασμάτων:

Όπως είναι εμφανές, κανένα από τα εξεταζόμενα σκευάσματα δεν παρουσίασε αποδέσμευση της δραστικής ουσίας σε $pH=4.5$. Αυτό υποδηλώνει ότι η εφαρμοζόμενη δύναμη δισκιοποίησης (1.5 t) δεν προκάλεσε κάποια βλάβη στα pellets της ομεπραζόλης ή στο γαστροανθεκτικό κάλυμμα εκδόχων που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε συνταγή.

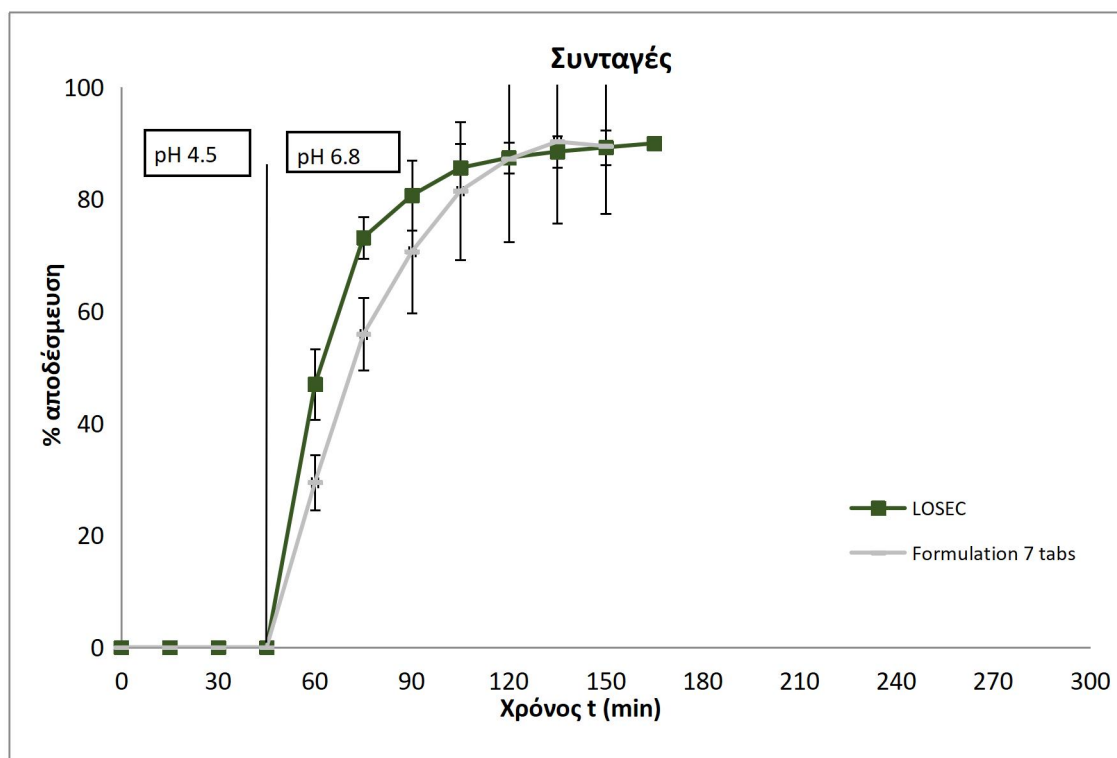
Επιπροσθέτως της δύναμης δισκιοποίησης, και το ποσοστό των χρησιμοποιούμενων εκδόχων ήταν επαρκές για τον σχηματισμό των δισκίων και την διατήρηση της ομεπραζόλης εντός αυτών. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ως ιδανικά έκδοχα για την παραγωγή δισκίων θεωρούνται αυτά που λειτουργούν προστατευτικά κατά την διαδικασία της δισκιοποίησης και επιτρέπουν την αποφυγή άμεσης επαφής μεταξύ των pellets της δραστικής ουσίας. Έχει αποδειχθεί ότι ένα ποσοστό 29% εκδόχων απαιτείται για την γέμιση του κενού χώρου μεταξύ πυκνά πακεταρισμένων σφαιρών, ενώ στα δισκία οι παραλλαγές είναι αποδεκτές σε συγκεντρώσεις pellets δραστικής ουσίας ~50% εντός των δισκίων, ακόμα και για έκδοχα που δεν έχουν υποστεί κοκκοποίηση [16,152]. Στο συγκεκριμένο πείραμα, συγκέντρωση ~50% εκδόχων χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία ενός στρώματος μεταξύ των pellets ομεπραζόλης, ώστε να αποφευχθεί η μεταξύ τους συγκόλληση και να παραχθούν σκληρά δισκία σε σχετικά χαμηλές τιμές δυνάμεων συμπίεσης. Παράλληλα, η επίδρασή τους στην αποδέσμευση της ομεπραζόλης διατηρήθηκε σε μηδενικό ή χαμηλό επίπεδο. Επιπλέον, πέραν των συμπίεστικών ιδιοτήτων τους, τα έκδοχα χρειάστηκε να επιτύχουν την δημιουργία ενός ομοιογενούς μείγματος ομεπραζόλης-εκδόχων, αποφεύγοντας την εμφάνιση διαχωρισμού και άρα, διαφορές στο βάρος των παραγόμενων δισκίων.

Σύμφωνα με τις τιμές του συντελεστή διάχυσης n , ο μηχανισμός αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα εξεταζόμενα πολυμερικά σκευάσματα ανήκει σε μία από τις παρακάτω δύο κατηγορίες: ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση (F1 και F7) και αποδέσμευση Super Case II (Losec®, F2-F6). Κατά την ανώμαλη διάχυση ($0.45 < n < 0.89$), το σύστημα εμφανίζει κινητική πρώτης τάξης, και η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από το πολυμερές οφείλεται τόσο στο φαινόμενο διάχυσης κατά Fick, όσο και στην διόγκωση και επακόλουθη διάβρωση της ίδιας της μήτρας. Κατά την αποδέσμευση Super

Case II, η αποδέσμευση ελέγχεται μόνο από την διάβρωση της πολυμερικής μήτρας, εξαιτίας της εισροής του διαλύτη στο εσωτερικό της [85,111,121].

Γ.2. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΖΕΥΓΩΝ/ΟΜΑΔΩΝ ΣΥΝΤΑΓΩΝ

Γ.2.1. Σύγκριση του προτύπου σκευάσματος ομεπραζόλης (Losec®) και της συνταγής F7

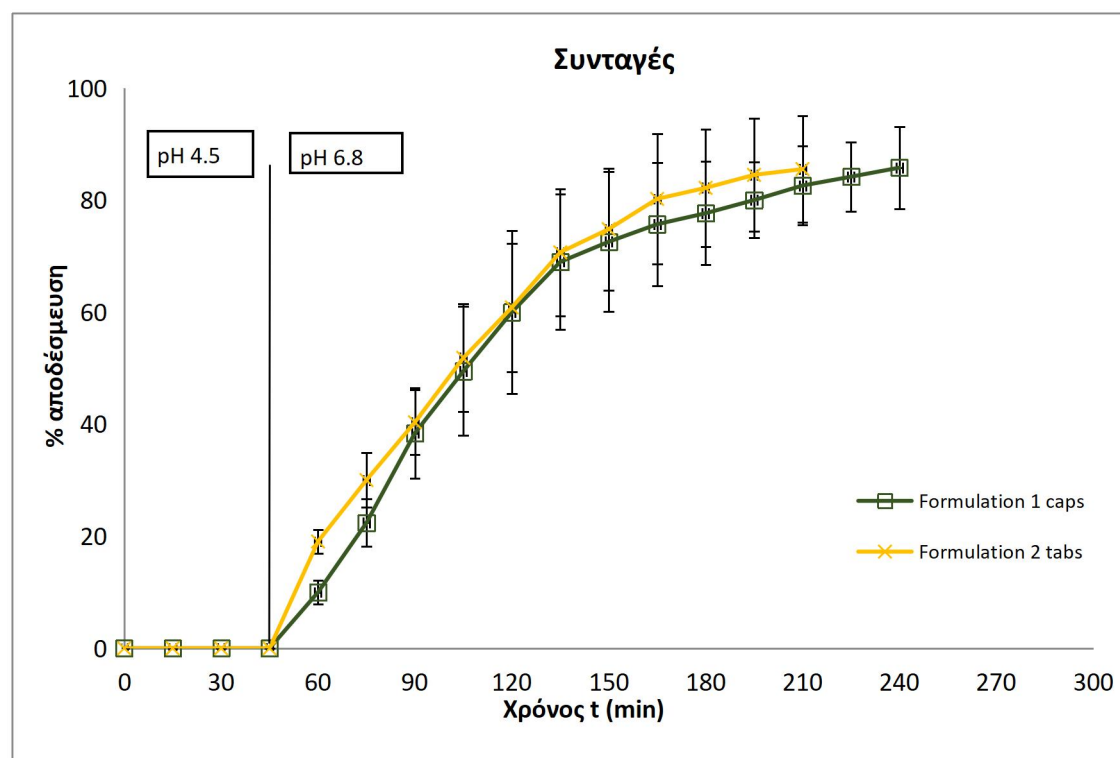


Σχήμα 13: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα δισκία του προτύπου σκευάσματος (Losec®) και της συνταγής F7 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30) σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 165 min).

Στο παραπάνω διάγραμμα, απεικονίζονται οι καμπύλες της % αποδέσμευσης-χρόνου της δραστικής ουσίας ομεπραζόλη από τα δισκία του προτύπου σκευάσματος Losec® και της συνταγής F7 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 165 min). Όπως είναι εμφανές, τα δύο αυτά σκευάσματα παρουσιάζουν παρόμοια, ταχεία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, η οποία ξεπερνάει το 80% και για τα δύο μέσα σε μόλις 120 min από την αρχή του πειράματος. Η ομοιότητα αυτή, αν και ασθενώς υποστηριζόμενη, είναι μεγαλύτερη μεταξύ των δύο αυτών καμπυλών, παρά μεταξύ καθεμιάς τους συγκρινόμενη με οποιαδήποτε άλλη καμπύλη. Μαθηματικά, αυτή η ομοιότητα ενισχύεται από τις τιμές των

συντελεστών f_1 και f_2 , καθώς και από τους μέσους χρόνους διάλυσης (MDT) των δύο συνταγών. Συγκεκριμένα, ενώ ο συντελεστής διαφοράς f_1 εμφανίζει την τιμή 18.93 και άρα υπερβαίνει ελαφρώς το θεωρούμενο όριο ομοιότητας ($0 < f_1 < 15$), ο συντελεστής ομοιότητας f_2 βρίσκεται εντός του αντίστοιχου ορίου ($50 \leq f_2 < 100$), αλλά έχοντας την τιμή 56.06, η οποία βρίσκεται κοντά στο κατώτερο σημείο αναφοράς και υποδηλώνει χαμηλή ομοιότητα. Αντιστοίχως, οι μέσοι χρόνοι διάλυσης των δύο σκευασμάτων, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 9, είναι οι χαμηλότεροι μεταξύ όλων των συνταγών, με το πρότυπο σκεύασμα να εμφανίζει σημαντικά ταχύτερη διάλυση απ' ότι η συνταγή F7 ($MDT_{Losec®} = 64.96$ έναντι $MDT_{F7} = 72.48$).

Γ.2.2. Σύγκριση των συνταγών F1 και F2

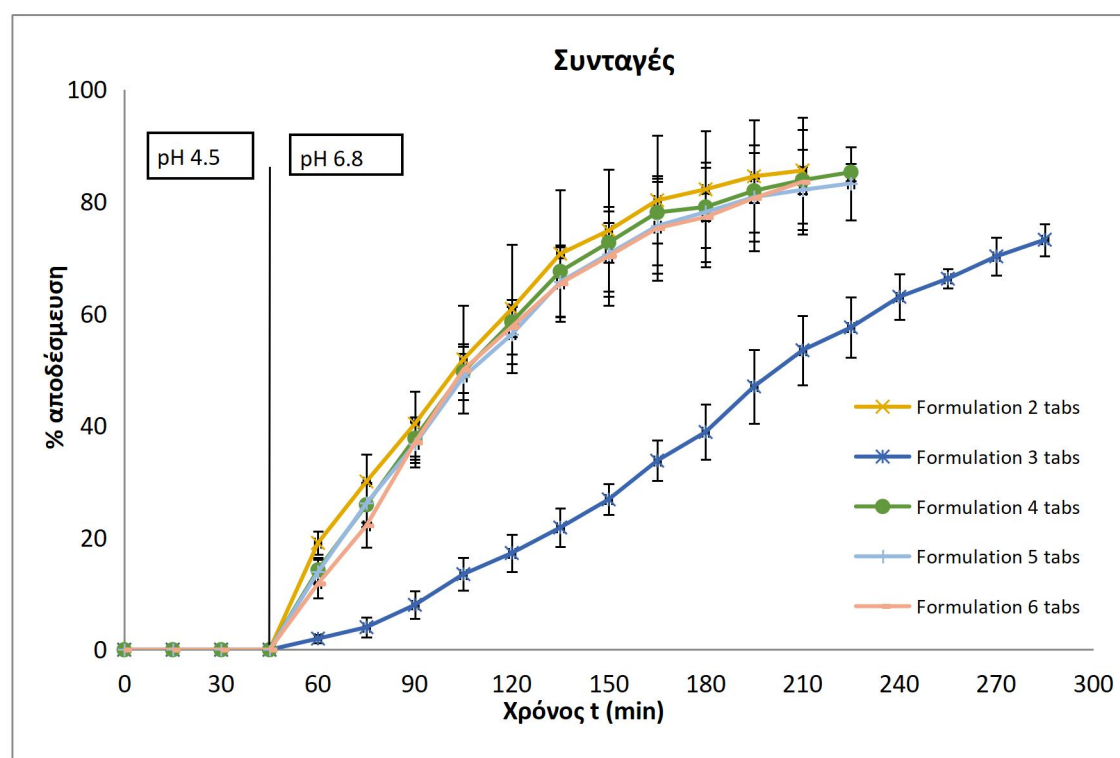


Σχήμα 14: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα καψάκια της συνταγής F1 (κάλυμμα ζελατίνης) και τα δισκία της συνταγής F2 (235 mg λακτόζη), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 240 min).

Στο παραπάνω διάγραμμα, απεικονίζονται οι καμπύλες της % αποδέσμευσης-χρόνου της δραστικής ουσίας ομεπραζόλη από τα καψάκια της συνταγής F1 (κάλυμμα ζελατίνης) και τα δισκία της συνταγής F2 (235 mg λακτόζη), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 240 min). Οι συνταγές F1 και F2 αποτελούν τα

απλούστερα σκευάσματα ομεπραζόλης που παράχθηκαν για την πραγματοποίηση του πειράματος. Και τα δύο περιέχουν ίδια ποσότητα pellets ομεπραζόλης (235 mg) και ένα μόνο τύπου εκδόχου, το καψάκιο ζελατίνης στην F1 και ένα ποσοστό μονοϋδρικής λακτόζης (235 mg) στην F2. Παρά αυτήν τους την διαφορά, οι δύο συνταγές εμφάνισαν παρόμοια μοτίβα αποδέσμευσης. Συγκεκριμένα, ο συντελεστής διαφοράς f_1 είναι πολύ χαμηλός (6.22) και εντός των θεωρούμενων ορίων ομοιότητας ($0 < f_1 < 15$), ενώ παράλληλα, ο συντελεστής ομοιότητας f_2 βρίσκεται εντός του αντίστοιχου ορίου ($50 \leq f_2 < 100$) και παίρνει την τιμή 69.75, η οποία θεωρείται σχετικά υψηλή. Ακόμα, οι μέσοι χρόνοι διάλυσης των δύο σκευασμάτων είναι σχεδόν ίσοι, καθώς διαφέρουν μόλις κατά ~4 μονάδες ($MDT_{F1}=93.73$ έναντι $MDT_{F2}=89.89$). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στις δύο αυτές συνταγές είναι ανεξάρτητη από τον τύπο των χρησιμοποιούμενων εκδόχων (ζελατίνη έναντι λακτόζης) και την μορφή του σκευάσματος (καψάκιο έναντι δισκίου) και ελέγχεται μόνο από τα χρησιμοποιούμενα pellets ομεπραζόλης.

Γ.2.3. Σύγκριση των συνταγών F3 και F2/F4/F5/F6

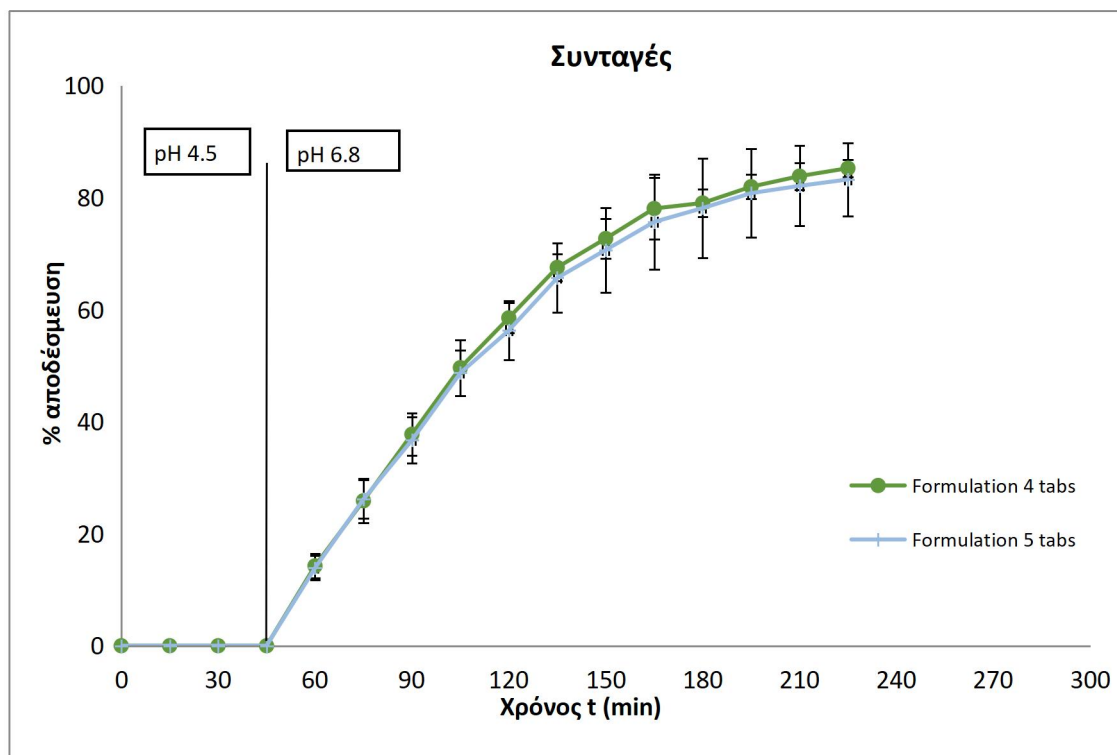


Σχήμα 15: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα δισκία των συνταγών F2-F6, σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 285 min).

Στο παραπάνω διάγραμμα, απεικονίζονται οι καμπύλες της % αποδέσμευσης-χρόνου της δραστικής ουσίας ομεπραζόλη από τα δισκία των συνταγών F2-F6, σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 285 min). Όπως φαίνεται από το διάγραμμα, τους μέσους χρόνους διάλυσης του Πίνακα 9 ($MDT_{F2}=89.89$, $MDT_{F4}=92.41$, $MDT_{F5}=92.33$ και $MDT_{F6}=93.11$) και τις αντίστοιχες τιμές ανά ζεύγη των συντελεστών f_1 και f_2 (Πίνακας 10), οι συνταγές F2 (235 mg λακτόζη), F4 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-102), F5 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-101) και F6 (235 mg κόκκων περιέχοντες 36.3% Avicel® PH-101, 60.7% λακτόζη και 3% PVP K-30) εμφανίζουν πολύ μεγάλη ομοιότητα στα μοτίβα αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα δισκία, παρά την χρήση διαφορετικών τύπων και συγκεντρώσεων εκδόχων. Επομένως, η αποδέσμευση ελέγχεται μόνο από τα χρησιμοποιούμενα pellets ομεπραζόλης.

Αντιθέτως, αναφορικά με την συνταγή F3 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg αλγινικό οξύ), παρατηρείται πολύ βραδεία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, με την συγκεκριμένη συνταγή να εμφανίζει τον υψηλότερο μέσο χρόνο διάχυσης ($MDT_{F3}=112.59$) και να μην αγγίζει ούτε το 80% της αποδέσμευσης μετά το πέρας 285 min από την αρχή του πειράματος. Ένας λόγος εξαιτίας του οποίου συνέβη αυτό πιθανόν να είναι η χρήση αλγινικού οξέος ως έκδοχο. Συγκεκριμένα, όπως προαναφέρθηκε στην αντίστοιχη υποενότητα (Α.7.2.), το αλγινικό οξύ (ως αλγινικό νάτριο) χαρακτηρίζεται ως ευθείας αλυσίδας, υδρόφιλο, κολλοειδές, πολυουρονικό οξύ αποτελούμενο από κατάλοιπα γουλουρονικού και μαννουρονικού οξέος, το οποίο μπορεί να δημιουργήσει γέλες διαφορετικών δομών σε όξινες και ουδέτερες τιμές pH. Ειδικότερα, σε τιμές pH μικρότερες του 3, δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των αλυσίδων του αλγινικού νατρίου, μετατρέποντάς το ταχέως σε αλγινικό οξύ, το οποίο διαστέλλεται και γίνεται αδιάλυτο. Ως αποτέλεσμα, η αποδέσμευση του φαρμάκου εξαρτάται μόνο από την διάχυσή του μέσω του πολυμερούς. Αντιθέτως, σε ουδέτερες τιμές pH, οι αλυσίδες του αλγινικού οξέος δημιουργούν γέλη εξαιτίας σταυροσυνδέσμων μεταξύ των καρβοξυλικών τους ομάδων και διαφόρων κατιόντων, όπως του ασβεστίου. Αυτή η ικανότητα πρόσδεσης με κατιόντα είναι ανάλογη του ποσοστού υπαρχόντων μονομερών γουλουρονικού οξέος. Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι όσο περισσότερα μονομερή γουλουρονικού οξέος εμπεριέχονται στο αλγινικό οξύ που χρησιμοποιείται, τόσο ισχυρότερη είναι η σύνδεση με τα κατιόντα και άρα η μηχανική ακαμψία της γέλης [37,40,43,53,63,79,92,168]. Επομένως, η δημιουργία ιξώδους γέλης από το έκδοχο αυτό στο συγκεκριμένο πείραμα επηρέασε σημαντικά την αποδέσμευση της ομεπραζόλης από τα δισκία της συνταγής F3, καθώς προκάλεσε αύξηση του αντίστοιχου χρόνου.

Γ.2.4. Σύγκριση των συνταγών F4 και F5



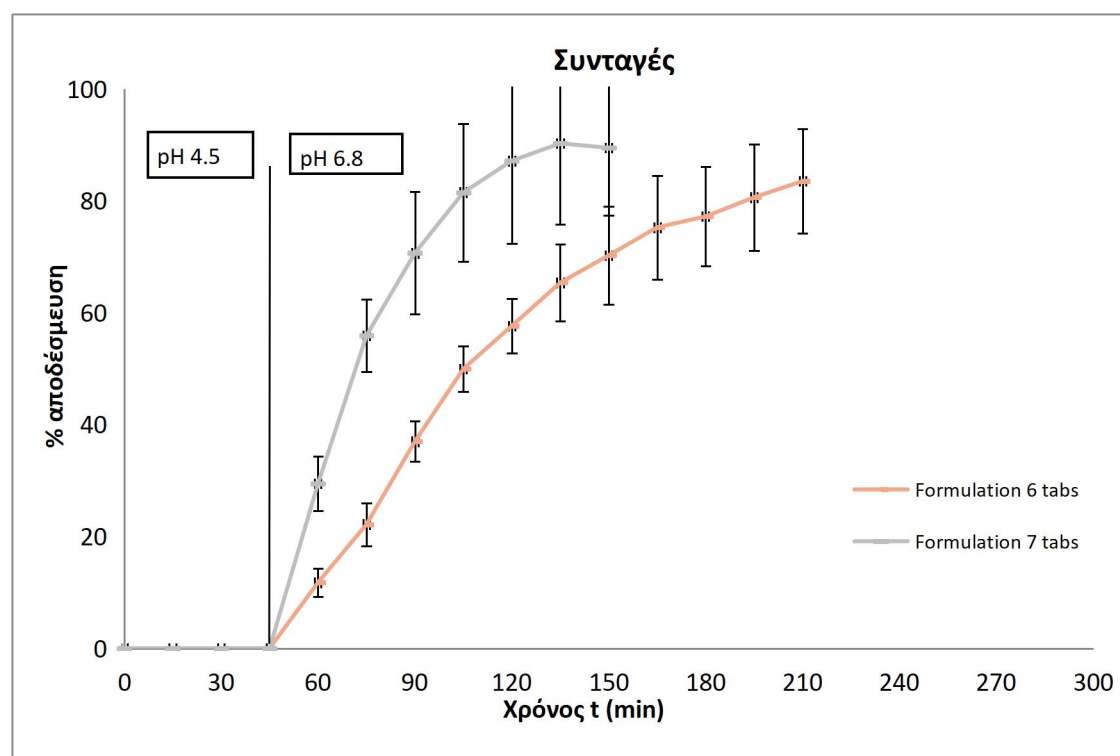
Σχήμα 16: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα δισκία των συνταγών F4 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-102) και F5 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-101), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 225 min).

Στο παραπάνω διάγραμμα, απεικονίζονται οι καμπύλες της % αποδέσμευσης-χρόνου της δραστικής ουσίας ομεπραζόλη από τα δισκία των συνταγών F4 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-102) και F5 (117.5 mg λακτόζη, 117.5 mg Avicel® PH-101), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 225 min). Όπως φαίνεται από το διάγραμμα, παρατηρείται τεράστια ομοιότητα μεταξύ των δύο καμπυλών, η οποία επαληθεύεται και από τα αποτελέσματα των μαθηματικών αναλύσεων. Ειδικότερα, ο συντελεστής διαφοράς f_1 των δύο συνταγών είναι υπερβολικά χαμηλός (2.68) και εντός των θεωρούμενων ορίων ομοιότητας ($0 < f_1 < 15$), ενώ παράλληλα, ο συντελεστής ομοιότητας f_2 βρίσκεται εντός του αντίστοιχου ορίου ($50 \leq f_2 < 100$) και παίρνει την τιμή 89.59, η οποία είναι η υψηλότερη μεταξύ όλων των μελετούμενων ζευγών. Επιπλέον, και οι μέσοι χρόνοι διάλυσης των δύο συνταγών είναι σχεδόν ταυτόσημοι, καθώς διαφέρουν μόνο κατά 0.008 μονάδες ($MDT_{F4}=92.41$ και $MDT_{F5}=92.33$). Η ομοιότητα μεταξύ αυτών των δύο σκευασμάτων μπορεί να εξηγηθεί με

ανάλυση του βασικού εκδόχου που περιέχουν, το οποίο είναι η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη αποτελεί σύνηθες έκδοχο στην φαρμακευτική βιομηχανία, με ποικίλες χρήσεις. Οι δύο συνηθέστεροι βαθμοί καθαρότητας με τους οποίους χρησιμοποιείται εμφανίζονται με τα εμπορικά ονόματα Avicel® PH-101 και Avicel® PH-102. Το Avicel® PH-101, το οποίο αποτελεί τον αρχικό βαθμό καθαρότητας, περιέχει σωματίδια κυτταρίνης μέσου μεγέθους 50 μm και χρησιμοποιείται κυρίως σε διαδικασίες υγρής κοκκοποίησης. Αντιθέτως, το Avicel® PH-102, το οποίο είναι προϊόν μερικής συσσωματοποίησης με μεγαλύτερη κατανομή των μορίων και ελαφρώς καλύτερη ρευστότητα, περιέχει σωματίδια μεγέθους 100 μm και χρησιμοποιείται κυρίως σε τεχνικές άμεσης συμπίεσης. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, παρά τις προαναφερθείσες διαφορές τους, και οι δύο βαθμοί καθαρότητας ανταποκρίνονται με παρόμοιο τρόπο κατά την διαδικασία συμπίεσης για την παραγωγή δισκίων [23,128,162]. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι εμφανές και στο συγκεκριμένο πείραμα, καθώς η αντικατάσταση του Avicel® PH-101 (F5) με ίδιο όγκο Avicel® PH-102 (F4) δεν επέφερε σημαντική μεταβολή στο μοτίβο αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα δισκία.

Γ.2.5. Σύγκριση των συνταγών F6 και F7



Σχήμα 17: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της ομεπραζόλης σε συνάρτηση με τον χρόνο από τα δισκία των συνταγών F6 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30, υγρή κοκκοποίηση) και F7 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30, απλή ανάμειξη), σε μέσο

διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 210 min).

Στο παραπάνω διάγραμμα, απεικονίζονται οι καμπύλες της % αποδέσμευσης-χρόνου της δραστικής ουσίας ομεπραζόλη από τα δισκία των συνταγών F6 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30, υγρή κοκκοποίηση) και F7 (143 mg λακτόζη, 85 mg Avicel® PH-101, 7 mg PVP K-30, απλή ανάμειξη), σε μέσο διάλυσης με pH=4.5 (διάρκεια 45 min) και μέσο διάλυσης με pH=6.8 (από 45 min έως 210 min). Όπως φαίνεται από το διάγραμμα, παρατηρείται μεγάλη διαφορά μεταξύ της μορφής των δύο καμπυλών και του ρυθμού αποδέσμευσης του φαρμάκου, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την σύγκριση των μέσων χρόνων διάλυσης ($MDT_{F6}=93.11$ έναντι $MDT_{F7}=72.48$). Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα προκαλεί έκπληξη, καθώς οι δύο συνταγές αποτελούνται από τον ίδιο τύπο και συγκέντρωση εκδόχων και άρα θα ήταν αναμενόμενο να εμφανίζουν παρόμοια χαρακτηριστικά αποδέσμευσης. Παρ' όλα αυτά, οι διαφορές τους μπορούν να εξηγηθούν ως εξής:

1) Και οι δύο συνταγές περιείχαν ποβιδόνη, η οποία είναι ένα βιοαποικοδομήσιμο, υδατοδιαλυτό πολυμερές, το οποίο δομείται από μονομερή N-βινυλοπυρρολιδόνης. Επιπροσθέτως της υδροφιλικότητάς της, η ποβιδόνη εμφανίζει εξαιρετική διαλυτότητα σε διαλύτες διαφόρων πολικότητων και ικανοποιητικές ιδιότητες πρόσδεσης. Η διαλυτότητα της μορφής της ποβιδόνης που χρησιμοποιήθηκε στο συγκεκριμένο πείραμα (PVP K-30, μέγεθος 35,000–51,000 Daltons) είχε θετική επίδραση στην διάλυση του φαρμάκου και το ιξώδες της επηρέασε ισχυρώς την αποδέσμευση της ομεπραζόλης, η οποία θεωρείται ότι έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα [49,89]. Συγκεκριμένα, η χαμηλού ιξώδους γέλη που δημιουργήθηκε κατά την διάλυση των δισκίων επέτρεψε την απαραίτητη εναιώρηση των pellets ομεπραζόλης μέσα στην πολυμερική μήτρα, προκαλώντας έτσι τον υψηλότερο ρυθμό αποδέσμευσης που παρατηρήθηκε στην συνταγή F7.

2) Για τους σκοπούς του πειράματος, κατά την παρασκευή των δισκίων χρησιμοποιήθηκαν τόσο η μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης, όσο και της άμεσης συμπίεσης. Παρά ταύτα, οι κόκκοι εμφάνισαν καλύτερη ρευστότητα, συμπιεσιμότητα και συμπαγότητα σε σχέση με τα δισκία άμεσης συμπίεσης [112]. Είναι επίσης γνωστό ότι με την μέθοδο της υγρής κοκκοποίησης παράγονται σκληρότερα δισκία, καθώς η σκληρότητα των δισκίων αποτελεί συνάρτηση του φορτίου συμπίεσης, της σκληρότητας των κόκκων ή των κρυστάλλων. Η δημιουργία υγρών γεφυρών με επακόλουθη κρυστάλλωση και σκλήρυνση των συγκολλητικών ουσιών μέσω ξήρανσης μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τις υψηλότερες τιμές σκληρότητας των δισκίων υγρής κοκκοποίησης [127]. Γι' αυτούς τους λόγους, η συνταγή F6 (δισκία από υγρή κοκκοποίηση)

εμφάνισε προφίλ περισσότερο παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με τα δισκία της συνταγής F7 (άμεση συμπίεση).

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο γίνεται συγκεντρωτική αναφορά των κυριότερων δεδομένων που παρελήφθησαν από τα αποτελέσματα της πειραματικής πορείας.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε η παρασκευή δισκίων και καψακίων για την μελέτη της παρατεταμένης αποδέσμευσης της ένωσης ομεπραζόλης, με σκοπό την εύρεση καταλλήλων εκδόχων για την αποδέσμευση της στο περιβάλλον του λεπτού εντέρου (pH=6.8).

Συνοπτικά, παρατίθενται τα εξής συμπεράσματα:

1) Κανένα από τα εξεταζόμενα σκευάσματα δεν παρουσίασε αποδέσμευση της δραστικής ουσίας σε pH=4.5, που αντιστοιχεί στο περιβάλλον του στομάχου. Αυτό υποδηλώνει ότι η εφαρμοζόμενη δύναμη δισκιοποίησης (1.5 t) δεν προκάλεσε κάποια βλάβη στα pellets της ομεπραζόλης ή στο γαστροανθεκτικό κάλυμμα εκδόχων που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε συνταγή.

2) Το ποσοστό των χρησιμοποιούμενων εκδόχων ήταν επαρκές για τον σχηματισμό των δισκίων και την διατήρηση της ομεπραζόλης εντός αυτών. Στο συγκεκριμένο πείραμα, συγκέντρωση ~50% εκδόχων χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία ενός στρώματος μεταξύ των pellets ομεπραζόλης, ώστε να αποφευχθεί η μεταξύ τους συγκόλληση και να παραχθούν σκληρά δισκία σε σχετικά χαμηλές τιμές δυνάμεων συμπίεσης. Παράλληλα, η επίδρασή τους στην αποδέσμευση της ομεπραζόλης διατηρήθηκε σε μηδενικό ή χαμηλό επίπεδο.

3) Ο μηχανισμός αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα εξεταζόμενα πολυμερικά σκευάσματα ανήκει σε μία από τις παρακάτω δύο κατηγορίες: ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση (F1 και F7) και αποδέσμευση Super Case II (Losec[®], F2-F6).

4) Τα δισκία του προτύπου σκευάσματος Losec[®] και της συνταγής F7 εμφάνισαν μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ τους, απ' ότι το καθένα με οποιαδήποτε άλλη συνταγή, όσον αφορά το προφίλ αποδέσμευσης της ομεπραζόλης. Παρ' όλα αυτά, η ομοιότητα αυτή υποστηρίζεται ασθενώς από τα μαθηματικά μοντέλα, καθώς ο συντελεστής διαφοράς $f_1=18.93$ είναι εκτός των ορίων ομοιότητας ($0 < f_1 < 15$) και ο συντελεστής ομοιότητας $f_2=56.06$ είναι εντός των ορίων ($50 \leq f_2 < 100$), αλλά έχοντας πολύ χαμηλή τιμή.

5) Οι συνταγές F1 (καψάκια ζελατίνης) και F2 (δισκία με έκδοχο μόνο λακτόζη) εμφάνισαν πολύ μεγάλη ομοιότητα στα προφίλ αποδέσμευσης της ομεπραζόλης ($f_1=6.22$, $f_2=69.75$, $MDT_{F1}=93.73$, $MDT_{F2}=89.89$), παρά την διαφορετική σύσταση και μορφή των σκευασμάτων. Επομένως, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στις δύο αυτές συνταγές ήταν ανεξάρτητη από τον τύπο των χρησιμοποιούμενων εκδόχων (ζελατίνη έναντι λακτόζης) και την μορφή του σκευάσματος (καψάκιο έναντι δισκίου) και ελέγχθηκε μόνο από τα χρησιμοποιούμενα pellets ομεπραζόλης.

6) Οι συνταγές F2, F4, F5 και F6 εμφάνισαν πολύ μεγάλη ομοιότητα στα μοτίβα αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα δισκία, παρά την χρήση διαφορετικών τύπων και συγκεντρώσεων εκδόχων.

Επομένως, η αποδέσμευση καθορίστηκε μόνο από τα χρησιμοποιούμενα pellets ομεπραζόλης.

7) Στην συνταγή F3 παρατηρήθηκε πολύ βραδεία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, με την συγκεκριμένη συνταγή να εμφανίζει τον υψηλότερο μέσο χρόνο διάχυσης ($MDT_{F3}=112.59$) και να μην αγγίζει ούτε το 80% της αποδέσμευσης μετά το πέρας 285 min από την αρχή του πειράματος. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να αποδοθεί στην χρήση του αλγινικού οξέος (με την μορφή αλγινικού νατρίου) ως κύριο έκδοχο. Σε ουδέτερες τιμές pH, οι αλυσίδες του αλγινικού οξέος δημιουργούν γέλη εξαιτίας σταυροσυνδέσμων μεταξύ των καρβοξυλικών τους ομάδων και διαφόρων κατιόντων, όπως του ασβεστίου. Αυτή η ικανότητα πρόσδεσης με κατιόντα είναι ανάλογη του ποσοστού υπαρχόντων μονομερών γουλουρονικού οξέος. Συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι όσο περισσότερα μονομερή γουλουρονικού οξέος εμπεριέχονται στο αλγινικό οξύ που χρησιμοποιείται, τόσο ισχυρότερη είναι η σύνδεση με τα κατιόντα και άρα η μηχανική ακαμψία της γέλης [37,40,43,53,63,79,92,168]. Επομένως, η δημιουργία ιζώδους γέλης από το έκδοχο αυτό στο συγκεκριμένο πείραμα επηρέασε σημαντικά την αποδέσμευση της ομεπραζόλης από τα δισκία της συνταγής F3, καθώς προκάλεσε αύξηση του αντίστοιχου χρόνου.

8) Οι συνταγές F4 και F5 εμφάνισαν τεράστια ομοιότητα μεταξύ τους, αναφορικά με τα προφίλ αποδέσμευσης της ομεπραζόλης ($f_1=2.68$, $f_2=89.59$, $MDT_{F4}=92.41$, $MDT_{F5}=92.33$). Η ομοιότητα αυτή μπορεί να αποδοθεί στους δύο τύπους του βασικού εκδόχου που χρησιμοποιήθηκε σ' αυτές τις συνταγές, την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Η συνταγή F5 περιείχε Avicel® PH-101 ως κυτταρινικό έκδοχο, ενώ η συνταγή F4 Avicel® PH-102. Παρά τις διαφορές των δύο αυτών μορφών στο μέγεθος, στην κατανομή των μορίων, στην ρευστότητα και στον βαθμό καθαρότητας, έχειδειχθεί ότι ανταποκρίνονται με παρόμοιο τρόπο κατά την διαδικασία συμπίεσης για την παραγωγή δισκίων [23,128,162]. Ως εκ τούτου, η αντικατάσταση του Avicel® PH-101 (F5) με ίδιο όγκο Avicel® PH-102 (F4) δεν επέφερε σημαντική μεταβολή στο μοτίβο αποδέσμευσης της ομεπραζόλης από τα δισκία.

9) Ενώ οι συνταγές F6 και F7 αποτελούνταν από τον ίδιο τύπο και συγκέντρωση εκδόχων και άρα θα ήταν αναμενόμενο να εμφανίσουν παρόμοια χαρακτηριστικά αποδέσμευσης, τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν μεγάλη διαφορά στους μέσους χρόνους διάλυσης και την μορφή των καμπυλών ($MDT_{F6}=93.11$ έναντι $MDT_{F7}=72.48$). Οι διαφορές αυτές μπορούν να εξηγηθούν με βάση το βασικό έκδοχο που χρησιμοποιήθηκε (ποβιδόνη) και την διαδικασία δισκιοποίησης για κάθε συνταγή (υγρή κοκκοποίηση στην F6 έναντι άμεσης συμπίεσης στην F7). Σχετικά με την ποβιδόνη, η διαλυτότητα της μορφής που χρησιμοποιήθηκε στο συγκεκριμένο πείραμα (PVP K-30, μέγεθος 35,000–51,000 Daltons) είχε θετική επίδραση στην διάλυση του φαρμάκου και το ιζώδες της επηρέασε ισχυρώς την αποδέσμευση της ομεπραζόλης, η

οποία θεωρείται ότι έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα [49,89]. Συγκεκριμένα, η χαμηλού ιξώδους γέλη που δημιουργήθηκε κατά την διάλυση των δισκίων επέτρεψε την απαραίτητη εναιώρηση των pellets ομεπραζόλης μέσα στην πολυμερική μήτρα, προκαλώντας έτσι τον υψηλότερο ρυθμό αποδέσμευσης που παρατηρήθηκε στην συνταγή F7. Αναφορικά με την διαδικασία δισκιοποίησης, είναι γνωστό ότι με την μέθοδο της υγρής κοκκοποίησης παράγονται σκληρότερα δισκία, καθώς η σκληρότητα των δισκίων αποτελεί συνάρτηση του φορτίου συμπίεσης, της σκληρότητας των κόκκων ή των κρυστάλλων. Η δημιουργία υγρών γεφυρών με επακόλουθη κρυστάλλωση και σκλήρυνση των συγκολλητικών ουσιών μέσω ξήρανσης μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τις υψηλότερες τιμές σκληρότητας των δισκίων υγρής κοκκοποίησης [127]. Γι' αυτούς τους λόγους, η συνταγή F6 εμφάνισε προφίλ περισσότερο παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με τα δισκία της συνταγής F7.

Βασικός στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη και αξιολόγηση της ικανότητας συγκεκριμένων ουσιών που χρησιμοποιούνται ως έκδοχα στην δημιουργία αποτελεσματικών συστημάτων επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου ομεπραζόλη. Για τον σκοπό αυτό, επιλέχθηκαν έξι διαφορετικά έκδοχα (lactose monohydrate, alginic acid medium viscosity, Avicel® PH-101, Avicel® PH-102, PVP K-30 και magnesium stearate). Η επιλογή έγινε με κριτήρια τις φυσικοχημικές ιδιότητες των εκδόχων αυτών (π.χ., χαμηλή τοξικότητα), καθώς και την ευκολία διάθεσης και το σχετικά χαμηλό κόστος αγοράς τους. Για την παρασκευή των δισκίων, εφαρμόστηκαν δύο διαφορετικές τεχνικές (απλή ανάμειξη-συμπύεση και υγρή κοκκοποίηση), οι οποίες χαρακτηρίζονται από την ευκολία και το χαμηλό κόστος και χρόνο εφαρμογής τους. Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν ότι τα παραγόμενα συστήματα είχαν πολύ καλή ανταπόκριση, τόσο αναφορικά με την φυσιολογία των δισκίων (σκληρότητα, μέγεθος, ομοιογένεια σύστασης), όσο και με την ικανότητα αποδέσμευσης του φαρμάκου σε καθυστερούμενο διάστημα μετά την χορήγηση. Ιδιαίτερα, μία εκ των συνταγών (F7) εμφάνισε παρόμοιο ρυθμό αποδέσμευσης με το εμπορικά διαθέσιμο σκεύασμα ομεπραζόλης Losec® (80% αποδέσμευση μέσα σε δύο ώρες), ενώ η συνταγή F3 παρουσίασε αργή, αλλά σχετικά σταθερή αποδέσμευση για μεγαλύτερο διάστημα (τουλάχιστον τέσσερις ώρες), και άρα μπορεί να θεωρηθεί υποψήφια για χρήση ως υπόβαθρο στην παρασκευή συστημάτων χορήγησης μεγάλης διάρκειας και σταθερής αποδέσμευσης (π.χ., 24ωρη αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών). Οι υπόλοιπες συνταγές εμφάνισαν παρόμοιο, ενδιάμεσης διάρκειας προφίλ αποδέσμευσης. Συνοπτικά, τα συστήματα που μελετήθηκαν χαρακτηρίζονται από το σχετικά χαμηλό κόστος παραγωγής, την υψηλή απόδοσή τους, αλλά και την ποικιλία των ρυθμών αποδέσμευσης της ομεπραζόλης που εμφάνισαν. Ως εκ τούτου, μπορούν να χαρακτηριστούν ως υψηλού ενδιαφέροντος για μελλοντική χρήση και σε άλλες δραστικές ουσίες, με τις ανάλογες τροποποιήσεις.

Πίνακας 12: Συγκεντρωτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των συνταγών.

Συνταγή	1 caps	2 tabs	3 tabs	4 tabs	5 tabs	6 tabs	7 tabs
Omeprazole pellets (8.5% w/w)	235	235	235	235	235	235	235
Lactose Monohydrate	0	235	117.5	117.5	117.5	0	143
Alginic acid medium viscosity	0	0	117.5	0	0	0	0
Avicel® PH-102	0	0	0	117.5	0	0	0
MCC (Avicel® PH-101)	0	0	0	0	117.5	0	85
Granules (MCC, lactose, PVP)	0	0	0	0	0	235	0
PVP K-30	0	0	0	0	0	0	7
Magnesium Stearate	0	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70
Συνολικός όγκος (mg)	235	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70	474.70
Διάμετρος δισκίου (mm)	0	10	10	10	10	10	10
Πάχος δισκίου (mm)	0	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
Απαιτούμενη δύναμη θραύσης (N)	NA	NA	NA	NA	81	51	62
t _{20%}	72	62	129	72	68	72	55
t _{50%}	105	102	202	105	108	105	72
t _{90%}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	155
MDT	93.73	89.89	112.59	92.41	92.33	93.11	72.48
Συντελεστής Διάχυσης	0.77	0.93	1.76	0.93	0.93	1.04	0.82
Μηχανισμός αποδέσμευσης	Ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση	Super Case II	Super Case II	Super Case II	Super Case II	Super Case II	Ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρατίθενται αριθμημένες όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας.

1. Agyilirah GA, Banker GS. Polymers for controlled drug delivery, vol. 3. 1st ed. Peter J Tarcha; 1991. Polymers for enteric coating applications; p. 39–66.
2. Aktar B, Erdal MS, Sagirli O, Güngör S, Özsoy Y. Optimization of Biopolymer Based Transdermal Films of Metoclopramide as an Alternative Delivery Approach. *Polym J* 2014; 6(5):1350–1365.
3. Alpers DH, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. *Biochimie* 2013; 95(5):989–994.
4. AL-Tahat MD, Abdul Jawwad AKM, Abu Nahleh YL, (2013), Ordinal Logistic Regression Model of Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) in Pharmaceutical Tabletting Tools. *Eng Fail Anal* 2013; 27:322– 332.
5. Anderson NH, Bauer M, Boussac N, Khan-Malek R, Munden P, Sardaro M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17:811–822.
6. Archambault AP, Pare P, Bailey RJ, Navert H, Williams CN, Freeman HJ, Baker SJ, Marcon NE, Hunt RH, Sutherland L, Kepkay DL, Saibil FG, Hawken K, Farley A, Levesque D, Ferguson J, Westin JA. Omeprazole (20 mg/day) versus cimetidine (1200 mg/day) in duodenal ulcer healing and pain relief. *Gastroenterology* 1988; 94:1130–1134.
7. Augst AD, Kong HJ, Mooney DJ. Alginate Hydrogels as Biomaterials. *Macromol Biosci* 2006; 6(8):623–633.
8. Bamberg K, Mercier F, Reuben MA, Kobayashi Y, Munson KB, Sachs G. cDNA cloning and membrane topology of the rabbit gastric H⁺/K⁺-ATPase alpha-subunit. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1131:69–77.
9. Baratta V, Own J, Di Renzo C, Ollodart J, Geibel JP, Barahona M. In Pursuit of the Parietal Cell – An Evolution of Scientific Methodology and Techniques. *Front Physiol* 2019; 10:9 pp.
10. Bardhan KD, Porro GB, Bose K, Daly M, Hinchliffe RF, Jonsson E, Lazzaroni M, Naesdal J, Rikner L, Walan A. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:408–413.
11. Batista RAB., Assunção DCB, de Penaforte FRO, Japur CC. Lactose in Processed Foods: Evaluating the Availability of Information Regarding Its Amount. *Cienc Saude ColeLtiva* 2018; 23:4119–4128.
12. Beil W, Sewing KF. Acid activation makes omeprazole a specific K⁺/H⁺-ATP-ase inhibitor [abstr]. *Gastroenterology* 1985; 88:1320.
13. Berglindh T, Hansen O, Bergqvist E. Irreversible inhibition by omeprazole. The in vivo-in vitro connection [abstr]. *Gastroenterology* 1985; 88:1322.
14. Berglindh T, Hanssen T, Bergqvist E. On the mechanism of action of omeprazole. Studies on irreversible inhibition of acid secretion [abstr]. *Acta Physiol Scand* 1985; 124:116.

15. Bhattacharyya L, Schuber S, Sheehan C, William R. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. 1st ed. CRC Press; 2006. Excipients: Background/Introduction; p. 1–2.
16. Bodmeier R. Tableting of coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43(1):1–8.
17. Bogtoft C, Alpsten M, Ekenved G. Absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated tablets in relation to gastric emptying and in-vivo disintegration. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(5):350–351.
18. Bolhuis GK, Chowhan ZT. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996. Materials for direct compaction; p. 419–500.
19. Branstrom A, Lindberg P, Junggren U. Structure-activity relationships of substituted benzimidazoles. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl 108):15–22.
20. Brockmeier D, Voegelé D, Von Hattingberg H. In vitro-in vivo correlation, a time scaling problem? Basic techniques for testing equivalence. *Arzneimittelforschung* 1983; 33(4):598–601.
21. Campelo P, Neves-Moreira F, Amorim P, Almada-Lobo B. Consistent vehicle routing problem with service level agreements: A case study in the pharmaceutical distribution sector. *Eur J Oper Res* 2009; 273:131–145.
22. Catteau D, Barthelemy C, Deveaux M, Robert H, Trublin F, Marchandise X, van Drunen H. Contribution of scintigraphy to verify the reliability of different preparation processes for enteric coated capsules. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1994; 19(2):91–98.
23. Chaerunisaa AY, Sriwidodo S, Abdassah M. Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices. 1st ed. IntechOpen; 2020. Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient; 21 pp.
24. Chauhan YP, Sapkal RS, Sapkal VS, Zamre GS. Microcrystalline cellulose from cotton rags (waste from garment and hosiery industries). *Int J Chem Sci* 2009; 7(2):681–688.
25. Chen Q, Yin Q, Xie Q, Smith EE, Zhao X, Li B, Huo G. Elucidating the physicochemical properties and surface composition of goat milk-based infant formula powders. *Food Chem* 2022; 377:131936.
26. Cheng S, Metzger LE, Martínez-Monteagudo SI. One-Pot Synthesis of Sweetening Syrup from Lactose. *Sci Rep* 2020; 10:10 pp.
27. Chew CS. Encyclopedia of Gastroenterology. 1st ed. Elsevier; 2003. Parietal Cells; p. 140–144.
28. Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; 55:3415–3422.
29. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, Beaulieu N, Lu M. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1869–1878.

30. Chuayjuljit S, Su-uthai S, Charuchinda S. Poly(vinyl chloride) film filled with microcrystalline cellulose prepared from cotton fabric waste: Properties and biodegradability study. *Waste Manag Res* 2010; 28(2):109–117.
31. Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Petereit HU, Schminke C, Beckert T, Cade D. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm* 2002; 231(1):83–95.
32. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery: Gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3:198–204.
33. Costa P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *Int J Pharm* 2001; 220:77–83.
34. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Pol Pharm* 2010; 67(3):217–223.
35. Doelker E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19:2399–2471.
36. Dominici S, Marescotti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, Zinnai A, Facioni MS. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods* 2022; 11(10):18 pp.
37. Draget KI, Skjåk-Bræk G, Smidsrød O. Alginate based new materials. *Int J Biol Macromol* 1997; 21(1–2):47–55.
38. Dutertre JP, Soulif O, Jonville AP, Cadenne M, Valat JP, Autret E. Sexual disturbances during omeprazole therapy [letter]. *lancet* 1991; 338:1002.
39. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the “hidden” Lactose in Drugs Used for the Treatment of Gastrointestinal Conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:677–687.
40. Efentakis M, Buckton G. The effect of erosion and swelling on the dissolution of theophylline from low and high viscosity sodium alginate matrices. *Pharm Dev Technol* 2002; 7(1):69–77.
41. El-Sakhawy M, Hassan ML. Physical and mechanical properties of microcrystalline cellulose prepared from agricultural residues. *Carbohydr Polym* 2007; 67:1–10.
42. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev* 2020; 100(2):573–602.
43. Enobakhare B, Bader DL, Lee DA. Concentration and M/G ratio influence the physiochemical and mechanical properties of alginate constructs for tissue engineering. *J Appl Biomech* 2006; 4(2):87–96.
44. Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial: Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1894–1899.

45. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:79–94.
46. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* 2018; 10:12 pp.
47. Foltmann H, Quadir A. Polyvinylpyrrolidone (PVP)—One of the most widely used excipients in pharmaceuticals: An overview. *Drug Deliv Technol* 2008; 8:22–27.
48. Forte JG, Forte TM, Black JA, Okamoto C, Wolosin JM. Correlation of parietal cell structure and function. *J Clin Gastro enterol* 1983; 5(Suppl 1):17–27.
49. Franco P, De Marco I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers* 2020; 12(5):29 pp.
50. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, Hanai H, Kubota T, Ishizaki T, Kaneko E. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129:1027–1030.
51. Gaikwad SS, Kshirsagar SJ. Review on Tablet in Tablet techniques. *Beni-Suef univ j basic appl sci* 2020; 9(1):7 pp.
52. Gaonkar SM, Kulkarni PR. Improved method for the preparation of microcrystalline cellulose from water hyacinth. *Textile Dyer and Printer* 1987; 20(26):19–22.
53. Ghahramanpoor MK, Najafabadi SAH, Abdouss M, Bagheri F, Eslaminejad MB. A hydrophobically-modified alginate gel system: Utility in the repair of articular cartilage defects. *J Mater Sci Mater Med* 2011; 22(10):2365–2375.
54. Goetten de Lima G, de Lima DW, de Oliveira MJ, Lugão AB, Alcántara MS, Devine DM, de Sá MJ. Synthesis and in vivo behaviour of PVP/CMC/Agar hydrogel membranes impregnated with silver nanoparticles for wound healing applications. *ACS Appl Bio Mater* 2018; 1:1842–1852.
55. Gohel MC, Sarvaiya KG, Mehta NR, Soni CD, Vyas VU, Dave RK. Assessment of similarity factor using different weighting approaches. *Dissolution Technol* 2005; 22–27.
56. Guo X, Wang Y, Qin Y, Shen P, Peng Q. Structures, properties and application of alginate acid: A review. *Int J Biol Macromol* 2020; 162:618–628.
57. Gustavsson S, Adami HO, Loof L, Nyberg A, Nyren O. Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole: double-blind dose-comparative trial. *Lancet* 1983; 2:124–125.
58. Hagymasi K, Mullner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2011; 12:873–888.

59. Hecold M, Buczkowska R, Mucha A, Grzesiak J, Rac-Rumijowska O, Teterycz H, Marycz K. The effect of PEI and PVP-stabilized gold nanoparticles on equine platelets activation: Potential application in equine regenerative medicine. *J Nanomater* 2017; 2017:11 pp.
60. Hindi SSZ. *Calotropis procera*: The miracle shrub in the Arabian Peninsula. *Int J Sci Eng Investig* 2013; 2(16):48–57.
61. Hoffmann KJ. Identification of the main urinary metabolites of omeprazole after an oral dose to rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 1986; 14:341–348.
62. Hoffmann KJ, Renberg L, Olovson SG. Comparative metabolic disposition of oral doses of omeprazole in the dog, rat, and mouse. *Drug Metab Dispos* 1986; 14:336–340.
63. Holte Ø, Onsøyen E, Myrvold R, Karlsen J. Sustained release of watersoluble drug from directly compressed alginate tablets. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20(4–5):403–407.
64. Howden CW. Optimizing the pharmacology of acid control in acid-related disorders. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(4 Suppl):17–19.
65. Huppertz T, Gazi I. Lactose in Dairy Ingredients: Effect on Processing and Storage Stability. *J Dairy Sci* 2016; 99:6842–6851.
66. Hussan SD, Santanu R, Verma P, Bhandari V. A review on recent advances of enteric coating. *IOSR J Pharm* 2012; 2(6):5–11.
67. Illanes A, Guerrero C, Wilson L, Conejeros R, Scott F. Lactose-Derived Prebiotics. 1st ed. Elsevier; 2016. Lactose: Production and Upgrading; p. 1–33.
68. Im WB, Sih JC, Blakeman DP, McGath P. Omeprazole, a specific inhibitor of gastric (H⁺/K⁺)-ATPase, is an H⁺-activated oxidizing agent of sulfhydryl groups. *J Bioi Chem* 1985; 260:4591–7.
69. Jochem V, Kirckpatrick R, Greenson J, Brogan M, Sturgis T, Cook-Glenn C. Fulminant hepatic failure related to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:523–525.
70. Johnson JM, Conforti FD. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 1st ed. Academic Press Johns Hopkins University; 2003. Lactose; p. 3472–3476.
71. Karvonen AL, Keyrilainen O, Uusitalo A, Salaspuro M, Tarpila S, Andren K, Helander HF. Effects of omeprazole in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:449–454.
72. Kempin W, Domsta V, Grathoff G, Brecht I, Semmling B, Tillmann S, Weitschies W, Seidlitz A. Immediate release 3D-printed tablets produced via fused deposition modeling of a thermo-sensitive drug. *Pharm Res* 2018; 35:12 pp.
73. Kenyon CJ, Cole ET, Wilding IR. The effect of food on the in vivo behaviour of enteric coated starch capsules. *Int J Pharm* 1994; 112(3):207–213.
74. Kurakula M, Koteswara Rao GSN. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled

- delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020; 60:24 pp.
75. Lagerstrom PO, Persson BA. Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984; 309:347–356.
 76. Landín M, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, Souto C, Concheiro A, Rowe RC. Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1993; 91:133–141.
 77. Latos-Brozio M, Masek A. The Application of (+)-Catechin and Polydatin as Functional Additives for Biodegradable Polyesters. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2):18 pp.
 78. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, Olsen JH, Laursen LS, Havelund T, Astrup L, Bendtsen F, Linde J, Bytzer P. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double-blind comparative trial. *Gut* 1988; 29:249–253.
 79. Liew CV, Chan LW, Ching AL, Heng PWS. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int J Pharm* 2006; 309(1–2):25–37.
 80. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 46(1–3):3–26.
 81. Liu F, Basit AW. A paradigm shift in enteric coating: achieving rapid release in the proximal small intestine of man. *J Control Release* 2010; 147(2):242–245.
 82. Liu F, Lizio R, Meier C, Petereit HU, Blakey P, Basit AW. A novel concept in enteric coating: a double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine. *J Control Release* 2008; 133:119–124.
 83. Liu F, Lizio R, Schneider UJ, Petereit HU, Blakey P, Basit AW. SEM/EDX and confocal microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems. *Int J Pharm* 2009; 369(1):72–78.
 84. Lorentzon P, Eklundh B, Brandstam A, Wallmark B. The mechanism for inhibition of gastric (H⁺-K⁺)-ATPase by omeprazole. *Biochim Biophys Acta* 1985; 817:25–32.
 85. Maderuelo C, Lanao JM, Zarzuelo A. Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *Eur J Pharm Sci* 2019; 138:15 pp.
 86. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *JCR* 2011; 154(1):2–19.
 87. Maeda M, Ishizaki J, Futai M. cDNA cloning and sequence determination of pig gastric (H⁺ + K⁺)-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157:203–209.

88. Maeda M, Oshiman K, Tamura S, Futai M. Human gastric ($H^+ + K^+$)-ATPase gene. Similarity to ($Na^+ + K^+$)-ATPase genes in exon/intron organization but difference in control region. *J Biol Chem* 1990; 265:9027–9032.
89. Mandal S, Basu SK, Sa B. Sustained release of a water-soluble drug from alginate matrix tablets prepared by wet granulation method. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(4):1348–1356.
90. Marks DR, Joy JV, Bonheim NA. Hemolytic anemia associated with the use of omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:217–218.
91. Marston SA, Polli JE. Evaluation of direct curve comparison metrics applied to pharmacokinetic profiles and relative bioavailability and bioequivalence. *Pharm Res* 1997; 14:1363–1369.
92. Martinsen A, Storra I, Skajak-Braek G. Alginate as immobilization material: III. Diffusion properties. *Biotech Bioeng* 1992; 39:186–194.
93. Massoomi F, Savage J, Destache CJ. Omeprazole: A Comprehensive Review. *Pharmacotherapy* 1993; 13(1):46–59.
94. McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2008; 364(2):213–226.
95. McFarland RJ, Bateson MC, Green JRB, O'Donoghue DP, Dronfield MW, Keeling PWN, Burke GJ, Dickinson RJ, Shreeve DR, Peers EM, Richardson PDI. Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine. *Gastroenterology* 1990; 98:278–283.
96. Mehta LS, Gowda D, Gupta NV, Manohar M. Formulation and development of lenalidomide loaded delayed release mini tablets in capsules. *Int J App Pharm* 2018; 10(5):239–242.
97. Melle-Milovanovic D, Milovanovic M, Nagpal S, Sachs G, Shin JM. Regions of association between the alpha and the beta subunit of the gastric H,K-ATPase. *J Biol Chem* 1998; 273:11075–11081.
98. Melia CD, Davis SS. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. I: Disintegration. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3(3):223–232.
99. Merchant HA, Goyanes A, Parashar N, Basit AW. Predicting the gastrointestinal behaviour of modified release products: utility of a novel dynamic dissolution test apparatus involving the use of bicarbonate buffers. *Int J Pharm* 2014; 475(1-2):585–591.
100. Mohamad Haafiz MK, Eichhorn SJ, Hassan A, Jawaaid M. Isolation and characterization of microcrystalline cellulose from oil palm biomass residue. *Carbohydr Polym* 2013; 93(2):628–634.
101. Monschein M, Reisinger C, Nidetzky B. Enzymatic hydrolysis of microcrystalline cellulose and pretreated wheat straw: A detailed comparison using convenient kinetic analysis. *Bioresour Technol* 2013; 128:679–687.

102. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm Technol* 1996; 20:64–74.
103. Morelli G, Chen H, Rossiter G, Rege B, Lu Y. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:845–854.
104. Nair B. Final Report On the Safety Assessment of Polyvinylpyrrolidone (PVP). *Int J Toxicol* 1998; 17(Suppl 4):95–130.
105. Nasser K, Irs had M, Howden CWO. Prevalence of male sexual dysfunction during treatment with omeprazole [abstr]. *Gastroenterology* 1992; 102(suppl 2/2):A133.
106. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BiolImpacts BI* 2012; 2(4):175–187.
107. Ohwoavworhua FO, Kunle OO, Ofoefule SI. Extraction and characterization of microcrystalline cellulose derived from *Luffa cylindrica* plant. *Afr J Pharm Res Dev* 2004; 1:1–6.
108. Okwuosa TC, Stefaniak D, Arafat B, Isreb ., Wan KW, Alhnan MA. A lower temperature FDM 3D printing for the manufacture of patient-specific immediate release tablets. *Pharm Res* 2016; 33:2704–2712.
109. Owolabia A, Haafiza M, Hossain M, Hussin H, Fazita N. Influence of alkaline hydrogen peroxide pre-hydrolysis on the isolation of microcrystalline cellulose from oil palm fronds. *Int J Biol Macromol* 2017; 95:1228–1234.
110. Ozsen AY. Conversion of Biomass to Organic Acids by Liquefaction Reactions Under Subcritical Conditions. *Front Chem* 2020; 8:14 pp.
111. Paarakh MP, Jose PA, Setty C, Christopher PGV. Release Kinetics – Concepts and Applications. *IJPRT* 2019; 8(1):12–20.
112. Patra CHN, Pandit HK, Singh SP, Devi MV. Applicability and comparative evaluation of wet granulation and direct compression technology to *Rauwolfia serpentina* root powder: a technical note. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9(1):100–104.
113. Peppas NA. A model of dissolution-controlled solute release from porous drug delivery polymeric systems. *J Biomed Mater Res* 1983; 17:1079–1087.
114. Pilbrant A, Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl 108):113–120.
115. Polli JE, Mclean AM. Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence. *Pharm Res* 2001; 18:734–741.
116. Portnoy M, Barbano DM. Lactose: Use, Measurement, and Expression of Results. *J Dairy Sci* 2021; 104:8314–8325.

117. Prichard PJ, Jones DB, Yeomans ND, Mihaly GW, Smallwood RA, Louis WJ. The effectiveness of ranitidine in reducing gastric acid-secretion decreases with continued therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:663–668.
118. Purhonen P, Thomsen K, Maunsbach AB, Hebert H. Association of renal Na,K-ATPase alpha-subunit with the beta and gamma-subunits based on cryoelectron microscopy. *J Membr Biol* 2006; 214:139–146.
119. Raj G, Raveendran R. Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action. 1st ed. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2019.
120. Rashid M, Gafur MA, Sharafat MK, Minami H, Miah MAJ, Ahmad H. Biocompatible microcrystalline cellulose particles from cotton wool and magnetization via a simple in situ co-precipitation method. *Carbohydr Polym* 2017; 170:72–79.
121. Raza SN, Khan NA. Role of Mathematical Modelling in Controlled Release Drug Delivery. *Int J Med Res Pharm Sci* 2017; 4:84–95.
122. Regardh CG. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. A survey of available results. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl 108):79–94.
123. Regardh CG. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl 108):99–104.
124. Regardh CG, Gabrielsson M, Hoffman KJ, Lofberg I, Skanberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl 108):79–94.
125. Rescigno A. Bioequivalence. *Pharm Res* 1992; 9:925–928.
126. Reuben MA, Lasater LS, Sachs G. Characterization of a beta subunit of the gastric H⁺/K⁺-transporting ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6767–6771.
127. Reza MMM, Bhuiyan MA, Quadir MA. Comparative Evaluation of Wet Granulation and Direct Compression methods for preparation of Compressed tablets using Avicel pH 101. *Bangladesh pharm j* 2002; 12(4):19–22.
128. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London and Chicago; 2009.
129. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(Suppl 2):2–8.
130. Saha S. Immediate Release Drug Delivery Systems: a Current Update. *J Appl Pharm* 2018; 6(4):1–9.
131. Sahoo PK. Pharmaceutical Technology, Tablets. In Delhi Institute of Pharmaceutical Sciences and Research 2007.
132. Santucci L, Farroni F, Fiorucci S, Morelli A. Gynecomastia during omeprazole therapy [letter]. *N Engl J Med* 1991;324:635.

133. Satav SS, Bhat S, Thayumanavan S. Feedback regulated drug delivery vehicles: Carbon dioxide responsive cationic hydrogels for antidote release. *Biomacromolecules* 2010; 11(7):1735–1740.
134. Sawaguchi A, Aoyama F, Ide S, Suganuma T. The cryofixation of isolated rat gastric mucosa provides new insights into the functional transformation of gastric parietal cells: an in vitro experimental model study. *Arch Histol Cytol* 2005; 68:151–160.
135. Schwartz JB, Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol. 1. 2nd ed. New York, Basel, HongKong: Marcel Dekker Inc; 1990. Compressed tablets by wet granulation; p. 133.
136. Sellapah S. An unusual side effect of omeprazole: case report [letter]. *Sr J Gen Pract* 1990; 40:389.
137. Seoane RG, Garcia-Recio V, Garrosa M, Rojo MÁ, Jiménez P, Gírbés T, Cordoba-Diaz M, Cordoba-Diaz D. Human Health Effects of Lactose Consumption as a Food and Drug Ingredient. *Curr Pharm Des* 2020; 26:1778–1789.
138. Shah AC, Mlodozieniec AR. Mechanism of Surface Lubrication: Influence of Duration of Lubricant-Excipient Mixing on Processing Characteristics of Powders and Properties of Compressed Tablets. *J Pharm Sci* 1977; 66(10):1377–1382.
139. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 6th ed. McGraw-Hill Education: New York City, United States of America; 2012. Modified Release Drug Products; 5 pp.
140. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935–951.
141. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2009; 457:609–622.
142. Shin JM, Vagin O, Simon W, Sachs G. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 1st ed. Elsevier; 2003. Gastric H⁺,K⁺-ATPase; p. 125–127.
143. Shull GE, Lingrel JB. Molecular cloning of the rat stomach (H⁺ + K⁺)-ATPase. *J Biol Chem* 1986;261:16788–16791.
144. Simionato LD, Petrone L, Baldut M, Bonafede SL, Segall AI. Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Saudi Pharm J*. 2018; 26:578–584.
145. Solvell L. Safety aspects of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl):129–133.
146. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. *Digestion* 1990; 47(suppl1):59–63.
147. Song Y, Zhang T, Song X, Zhang L, Zhang C, Xing J, Liang XJ. Polycations with excellent gene transfection ability based on PVP-g-PDMAEMA with random coil and micelle structures as non-viral gene vectors. *J Mater Chem B* 2015; 3:911–918.

148. Soni V, Jain P, Haider T, Pandey V, Tekade RK. Dosage Form Design Parameters. 1st ed. Elsevier; 2018. Documentation Protocol in Product Development Including Clinical Records; p. 403-440.
149. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver* 2017; 11(1):27–37.
150. Sweadner KJ, Donnet C. Structural similarities of Na,KATPase and SERCA, the Ca(2+)-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J* 2001; 356:685–704.
151. Talevi A, Quiroga P. ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success. 1st ed. Switzerland AG: Springer; 2018.
152. Tan X, Hu J. Investigation for the quality factors on the tablets containing medicated pellets. *Saudi Pharm J* 2016; 24(5):507–514.
153. Teixeira GA, Batista FF, Malagoni RA, Finzer JRD. Continuously monitored lactose crystallization in a vibrated bed. *Braz J Food Technol* 2019; 22:17 pp.
154. Toh BH, Gleeson PA, Simpson RJ, Moritz RL, Callaghan JM, Goldkorn I, Jones CM, Martinelli TM, Mu FT, Humphris DC. The 60- to 90-kDa parietal cell autoantigen associated with autoimmune gastritis is a beta subunit of the gastric H⁺/K(+) -ATPase (proton pump). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6418–6422.
155. Trenfield SJ, Basit AW. Nanotechnology for Oral Drug Delivery. 1st ed. Elsevier; 2020. Modified drug release: CHAPTER 6 – Current strategies and novel technologies for oral drug delivery; p. 177–199.
156. Trucillo P. Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. *Processes* 2022; 10:24 pp.
157. Tutuian R, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough: approach to management. *MedGenMed* 2004; 6:11.
158. Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson SN, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:627–638.
159. Van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics* 2020; 12(5):17 pp.
160. Vertzoni M, Symillides M, Iliadis A, Nicolaides E, Reppas C. Comparison of simulated cumulative drug versus time data sets with indices. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 56:421–428.
161. Vlachou M, Siamidi A, Anagnostopoulou D, Christodoulou E, Bikiaris ND. Modified Release of the Pineal Hormone Melatonin from Matrix Tablets Containing Poly(L-lactic Acid) and Its PLA-co-PEAd and PLA-co-PBAd Copolymers. *Polymers* 2022; 14(8):14 pp.

162. Vlachou M, Tsiakoulia A, Eikosipentaki A. Controlled release of the pineal hormone melatonin from hydroxypropylmethylcellulose/sodium alginate matrices in aqueous media containing dioctyl sulfosuccinate. *Curr Drug Discov Technol* 2007; 4(1):31–38.
163. Uesu NY, Pineda EA, Hechenleitner AA. Microcrystalline cellulose from soybean husk: Effects of solvent treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier. *Int J Pharm* 2000; 206:85–96.
164. Wallmark B, Brarrdstrom A, Larsson H. Evidence for acidinduced transformation of omeprazole into an active inhibitor of (H⁺ + K⁺)-ATPase within the parietal cell. *Biochim Biophys Acta* 1984; 778:549–558.
165. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H₂-receptor antagonists. *Dig Dis Sci* 1990; 35:976–983.
166. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 3):3–10.
167. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118(2 Suppl 1):9–31.
168. Yamagiwa K, Kozawa T, Ohkawa A. Effects of alginate composition and gelling conditions on diffusional and mechanical properties of calcium alginate gel beads. *J Chem Eng Jpn* 1992; 28:462–467.
169. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet* 1978; 6(6):547–558.
170. Zampieri P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical Aspects and Implications of Excipient Variability in Drug Product Performance. *Eur J Pharm Biopharm* 2017; 111:1–15.
171. Zdrojewicz Z, Zyskowska K, Wasiuk S. Lactose in Drugs and Lactose Intolerance—Realities and Myths. *Pediatr I Med Rodz* 2018; 14:261–266.
172. Zhang L, Liang Y, Meng L, Wang C. Characterization of complexation of PVP copolymer with DNA. *Polym. Adv Technol* 2009; 20:410–415.
173. Zheng X, Zhang T, Song X, Zhang L, Zhang C, Jin S, Xing J, Liang XJ. Structural impact of graft and block copolymers based on poly (N-vinylpyrrolidone) and poly (2-dimethylaminoethyl methacrylate) in gene delivery. *J Mater Chem B* 2015; 3:4027–4035.
174. Βαλσαμή Γ, Συμιλλίδου Μ. Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής-Φαρμακοκινητικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αθήνα 2015.
175. Δάλλας ΠΠ, Σημειώσεις για το Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας & Ελέγχου Ποιότητας Φαρμακοτεχνικών Μορφών, Τμήμα Φαρμακευτικής, (Ε.Κ.Π.Α.), Αθήνα 2018
176. Μαχαίρας Π, Συμιλλίδου Μ. Φαρμακοκινητική, Τμήμα Φαρμακευτικής (Ε.Κ.Π.Α.)-Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Αθήνα 2017.
177. Πολίτης ΣΝ, Ρέκκας ΔΜ. Σημειώσεις Μαθήματος Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Δισκία), Τμήμα Φαρμακευτικής (Ε.Κ.Π.Α.), Αθήνα 2018.

