



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ**

**Μελέτες τροποποιημένης αποδέσμευσης
της φουροσεμιδης
από υδρόφιλες μήτρες ουλβανών και Eudragits**

**ΓΕΡΑΝΙΟΥ ΕΥΘΥΜΙΑ
Φαρμακοποιός**

Αθήνα 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μαριλένα Βλάχου, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασίλειος Ρούσσης, Καθηγητής του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευάγγελος Καραλής, Επίκουρος Καθηγητής του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας κ. Μαριλένας Βλάχου, την οποία θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για τη καθοδήγηση της. Η στήριξη της ήταν καθοριστική καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης και της συγγραφής της παρούσας εργασίας

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον Καθηγητή του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων κ. Βασίλειο Ρούσση για τις εύστοχες διορθώσεις του κατά τη διάρκεια της παρούσας εργαστηριακής μελέτης.

Ειλικρινείς ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας κ. Ευάγγελο Καραλή για την πολύτιμη συνεργασία του.

Ακολούθως θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο Μεταδιδάκτορα του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων κ. Στέφανο Κικιώνη για την παραγωγή του νέου εκδόχου (ουλβάνες), υπό την καθοδήγηση του Καθηγητή κ. Βασίλειου Ρούσση και της Επίκουρης Καθηγήτριας κ. Ευσταθίας Ιωάννου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη Μεταδιδάκτορα του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας κ. Αγγελική Σιαμίδα για τις υποδείξεις της και το χρόνο που αφιέρωσε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Η συμπαράσταση της τόσο ηθικά όσο και ερευνητικά ήταν πολύ σημαντική για εμένα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την εμπιστοσύνη και τη συμπαράσταση τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Πίνακας περιεχομένων

A) ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
A.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
A.1.1) Γενικά στοιχεία για τη φουροσεμίδα.....	8
A.1.2) Φυσικοχημικές ιδιότητες της φουροσεμίδης.....	8
A.1.3) Βιοδιαθεσιμότητα και απέκκριση της φουροσεμίδης	9
A.1.4) Ανατομικά χαρακτηριστικά του νεφρού	10
A.1.5) Αγκύλη του Henle	13
A.1.6) Λειτουργίες των νεφρών	14
A.1.7) Διουρητικά	15
A.1.8) Μηχανισμός δράσης της φουροσεμίδης.....	16
A.1.9) Θεραπευτικές χρήσεις της φουροσεμίδης	17
A.1.10) Δοσολογία και οδοί χορήγησης.....	18
A.1.11) Ανεπιθύμητες ενέργειες της φουροσεμίδης	19
A.1.12) Σκευάσματα φουροσεμίδης άμεσης και τροποποιημένης αποδέσμευσης.....	20
A.2) <i>PER OS</i> ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	22
A.3) ΔΙΣΚΙΑ	24
A.3.1) Γενικά στοιχεία	24
A.3.2) Ιδιότητες δισκίων	25
A.3.3) Έκδοχα Δισκίων	26
A.3.4) Παρασκευή Δισκίων.....	27
A.3.5) Έλεγχος Ποιότητας Δισκίων	28
A.3.6) Τύποι δισκίων.....	29
A.4) ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ.....	31
A.4.1) Γενικά στοιχεία	31
A.4.2) Πλεονεκτήματα συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης.....	33
A.4.3) Μειονεκτήματα συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης.....	34
A.4.4) Σύγκριση σκευασμάτων άμεσης και τροποποιημένης αποδέσμευσης.....	35
A.4.5) Κατηγοριοποίηση των σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης	36
β) Συστήματα στα οποία η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με το πολυμερές	46
A.4.6) Μαθηματικά μοντέλα για την κινητική της αποδέσμευσης ενός φαρμάκου από σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης	46

A.5) ΕΚΔΟΧΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ	52
A.5.1) Eudragit (Polymethacrylate Copolymers)	52
A.5.2) Ουλβάνες (Ulvals)	55
A.5.3) Στεατικό Μαγνήσιο	59
A.5.4) Μονοϋδρική Λακτόζη (Lactose Monohydrate).....	60
A.5.5) Πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP)	61
A.5.6) Οξείδιο του πολυαιθυλενίου (Polyethylene Oxide, PEO).....	63
A.5.7) Sodium Lauryl Sulfate (SLS)	64
A.6) ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	65
B) ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	66
B.1) ΥΛΙΚΑ–ΟΡΓΑΝΑ	67
B.1.1) Υλικά.....	67
B.1.2) Συσκευές–Όργανα	68
B.2) ΜΕΘΟΔΟΙ	69
B.2.1) Πειραματικό μέρος φουροσεμίδης σε pH 1.2.....	69
B.2.1.1) Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2	69
B.2.1.2) Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων – Καμπύλη αναφοράς σε pH 1.2	69
B.2.2) Πειραματικό μέρος φουροσεμίδης σε pH 6.8.....	70
B.2.2.1) Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8 από ρυθμιστικό διάλυμα με pH 9	70
B.2.2.2) Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων – Καμπύλη αναφοράς σε pH 6.8	71
B.2.3) Παρασκευή δισκίων	72
B.2.3.1) Παρασκευή δισκίων τύπου μήτρας	72
B.2.3.2) Παρασκευή δισκίων ξηρής επικάλυψης	72
B.2.4) Προσδιορισμός της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα δισκία	79
B.3) ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	80
B.3.1) Συντελεστής Επάρκειας Διάλυσης (Dissolution Efficiency, D.E.%)	80
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	82
Γ.1) Δισκία τύπου μήτρας και ξηρής επικάλυψης που περιέχουν Eudragit®	83
Γ.1.1) Συγκεντρωτικοί πίνακες συνταγών και παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης	83
Γ.1.2) Συγκριτική μελέτη αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από το Lasix® και τις συνταγές 1-23	84
Γ.2) Δισκία τύπου μήτρας που περιέχουν ουλβάνες	91

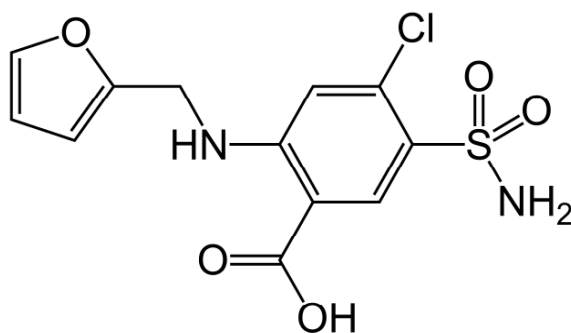
Γ.2.1) Συγκεντρωτικοί πίνακες συνταγών και παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης	91
Γ.2.2) Συγκριτική μελέτη αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από το Lasix® και τις συνταγές 2 και 24-28	92
Γ.3) Συμπεράσματα	95
Δ) ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	97
Ε) ABSTRACT	99
ΣΤ) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	101
Ζ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	108

A) ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1.1) Γενικά στοιχεία για τη φουροσεμίδη

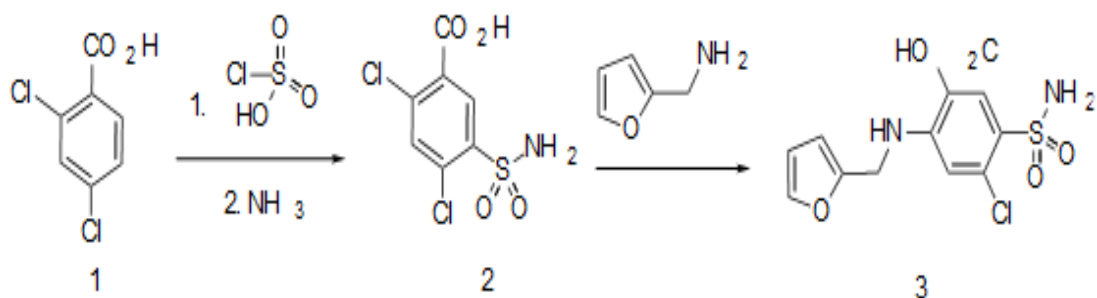
Η φουροσεμίδη (4-chloro-2-[(furan-2-yl-methyl)amino]-5-sulfamoyl benzoic acid) χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική και κατατάσσεται στα διουρητικά αγκύλης που αναπτύχθηκαν περί το 1960. Η φουροσεμίδη (σχήμα A.1) αποτελεί το πιο συχνά συνταγογραφούμενο διουρητικό αγκύλης με πάνω από 40 εκατομμύρια συνταγογραφήσεις κάθε χρόνο στις ΗΠΑ (Huang X *et al.*, 2016). Είναι ασθενές οργανικό οξύ, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των αμινοβενζυλοσουλφοναμιδίων. Η φουροσεμίδη είναι ένα ισχυρό διουρητικό που εμποδίζει την επαναρρόφηση τόσο του χλωριούχου νατρίου όσο και του ύδατος στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της υπέρτασης και στο οίδημα που προκαλείται λόγω συμφορητικής καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας (Kumar S *et al.*, 2016). Θεωρείται αποτελεσματική ακόμα και σε περιπτώσεις σοβαρής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.



Σχήμα A.1: Χημική δομή της φουροσεμίδης
(<https://en.wikipedia.org/wiki/Furosemide>)

A.1.2) Φυσικοχημικές ιδιότητες της φουροσεμίδης

Η φουροσεμίδη είναι μια άοσμη λευκή, ελαφρώς κίτρινη κρυσταλλική κόνις με Μοριακό Βάρος 330.739 g/mol. Ο συντακτικός τύπος της είναι $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Η φουροσεμίδη αποτελεί παράγωγο του σουλφαμοϋλανθρανιλικού οξέος και έχει σημείο τήξης (Σ.Τ) 206 °C. Η σύνθεση της (σχήμα A.2) περιλαμβάνει αρχικά την αντίδραση του 2,4-διχλωροβενζοϊκού οξέος (1) με το χλωροσουλφονικό οξύ παρουσία αμμωνίας και την παραγωγή του 2,4-διχλωρο-5-σουλφαμοϋλβενζοϊκού οξέος (2), το οποίο αντιδρά με τη φουρφουρυλαμίνη και μέσω μιας πυρηνόφιλης αντίδρασης αρωματικής υποκατάστασης τελικά παράγεται το μόριο της φουροσεμίδης (3).



Σχήμα Α.2: Συνθετική πορεία παρασκευής της φουροσεμίδης

Η φουροσεμίδα είναι πρακτικά αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην ακετόνη, στη μεθανόλη, στο διμεθυλοφορμαμίδιο και σε αλκαλικά διαλύματα. Στην αιθανόλη, στο χλωροφόρμιο και στον αιθέρα είναι ελαφρώς διαλυτή (Kumar S *et al.*, 2016). Επίσης, τα διαλύματά της είναι ευαίσθητα στο φως.

Η βιοδιαθεσιμότητα της φουροσεμίδης, όταν χορηγείται από το στόμα, παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση (10%-90%). Ο χρόνος ημιζωής της κυμαίνεται από 1–1.5 h, αλλά μπορεί να μεταβληθεί σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η μέγιστη διουρητική της δράση παρατηρείται μετά από 1–1.5 h στην από του στόματος χορήγηση (*per os*) και 10–30 min όταν δίνεται παρεντερικά.

A.1.3) Βιοδιαθεσιμότητα και απέκκριση της φουροσεμίδης

Η φουροσεμίδα κατατάσσεται στην τάξη IV σύμφωνα με το σύστημα BCS (Biopharmaceutics Classification System). Οι δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται στην τάξη αυτή χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαλυτότητα στο νερό και χαμηλή διαπερατότητα και κατ' επέκταση παρουσιάζουν προβλήματα απορρόφησης στην περίπτωση της από του στόματος χορήγησης (Ghadi R and Dand N, 2017). Η φουροσεμίδα στο γαστρικό υγρό αν και είναι πρακτικά αδιάλυτη παρουσιάζει υψηλή διαπερατότητα. Η χαμηλή διαλυτότητα της στο σημείο αυτό καθιστά δύσκολη τη διαπέραση της μέσω του βλεννογόνου του στομάχου και την είσοδο της στην συστηματική κυκλοφορία (Patel R *et al.*, 2010). Αντίθετα, στο λεπτό έντερο η φουροσεμίδα αν και διαλύεται εύκολα δεν μπορεί να διαπεράσει τη μεμβράνη ώστε να απορροφηθεί.

Η βιοδιαθεσιμότητα της φουροσεμίδης όταν χορηγείται από το στόμα παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση (10%-90%). Ωστόσο, μπορεί να βελτιωθεί όταν λαμβάνεται πριν από τα γεύματα, καθώς η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της (Oh SW and Han SY, 2015).

Η διακύμανση αυτή μπορεί να οφείλεται σε διαφορές κατά τη μορφοποίηση, στην τιμή του γαστρικού pH κατά το χρόνο της απορρόφησης, τη συχνότητα των δόσεων σε σχέση με τη λήψη τροφής και στη συνύπαρξη ασθενειών (Huang X *et al.*, 2016). Η φουροσεμίδα παρουσιάζει μεγαλύτερη διακύμανση στη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με άλλα διουρητικά αγκύλης, όπως είναι η τορσεμίδα και η βουμετανίδα (Malha L and Mann S, 2016).

Η απορρόφηση της φουροσεμίδης λαμβάνει χώρα κατά κύριο λόγο στο στομάχι και στο λεπτό έντερο. Η διουρητική δράση της εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της στο ουροποιητικό, το χρόνο που χρειάζεται για να φτάσει στο σημείο δράσης και την απόκριση της αγκύλης του Henle (Ho KM and Power BM, 2010). Η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 6 h όταν χορηγείται *per os* και 2 h όταν χορηγείται ενδοφλέβια. Επιπλέον, οι Oh και Han στη μελέτη τους αναφέρουν ότι η φουροσεμίδα παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό σύνδεσης (περίπου 95%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με το ανιονικό τμήμα της πρωτεΐνης. Η σύνδεση της φουροσεμίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος διευκολύνει το διουρητικό αποτέλεσμα και τη μεταφορά της στη θέση δράσης.

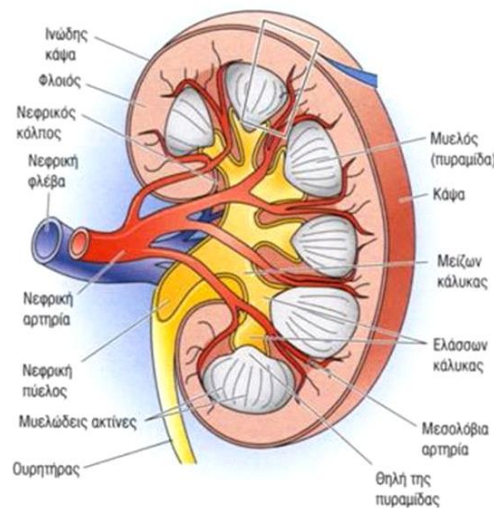
Η σύνδεση της φουροσεμίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εμποδίζει τη σπειραματική διήθηση. Η φουροσεμίδα φτάνει στο εγγύς σωληνάριο και εκκρίνεται μέσω οργανικών μεταφορέων στον αυλό όπου είναι και η θέση δράσης της. Περίπου το 50% της δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα ούρα, ενώ το υπόλοιπο μεταβολίζεται προς γλυκουρονίδιο στους νεφρούς. Η κάθαρση της φουροσεμίδης σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι $19 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (Ho KM and Power BM, 2010). Έτσι, άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πιθανόν να παρουσιάσουν μια αύξηση της συγκέντρωσης της φουροσεμίδης στο πλάσμα, λόγω μειωμένης απέκκρισης.

A.1.4) Ανατομικά χαρακτηριστικά του νεφρού

Οι νεφροί είναι ζεύγος οργάνων που βρίσκονται στο οπίσθιο τοίχωμα της κοιλίας πίσω από το περιτόναιο και εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Το βάρος του κάθε νεφρού σε έναν ενήλικα κυμαίνεται από 115 έως 170 g. Μορφολογικά ο νεφρός χωρίζεται σε δύο μέρη, το φλοιό (εξωτερικά) και τον μυελό (εσωτερικά), τα οποία αποτελούνται από νεφρώνες, αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Η νεφρική αρτηρία και φλέβα, τα νεύρα και η πύελος εισέρχονται στον νεφρό από μια εσοχή στην έσω πλευρά του. Η αιμάτωση του νεφρού είναι μεγαλύτερη από αυτή του ήπατος και των στεφανιαίων αρτηριών. Το

προσαγωγό αρτηρίδιο διοχετεύει αίμα στον νεφρό. Το αίμα εξέρχεται μέσω του απαγωγού αρτηριδίου διαφοροποιημένο, καθώς μέρος του διέρχεται από τα τριχοειδή και τη κάψα του Bowman, όπου και διηθείται (Berne & Levy, 2013).

Σχετικά με τον μυελό, αποτελείται από νεφρικές πυραμίδες των οποίων οι βάσεις βρίσκονται στο όριο του φλοιού, ενώ η κορυφή τους καταλήγει στη θηλή (βρίσκεται μέσα στον μικρό κάλυκα). Οι μικροί κάλυκες συλλέγουν ούρα από κάθε θηλή, επεκτείνονται σε μεγάλους κάλυκες και τελικά καταλήγουν στην πύελο. Η πύελος αποτελεί το πρώτο τμήμα του ουρητήρα και από εκεί τα ούρα καταλήγουν στην ουροδόχο κύστη. Τα βασικά χαρακτηριστικά τμήματα ενός νεφρού φαίνονται στο Σχήμα Α.3.



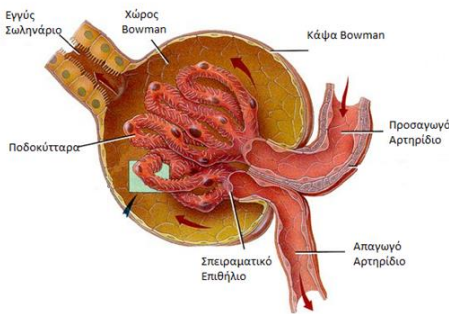
Σχήμα Α.3: Ανατομικά χαρακτηριστικά του νεφρού

(<https://slideplayer.gr/slide/11642357/>)

Όσον αφορά στον νεφρώνα πρόκειται για σωληνάρια των οποίων το τοίχωμα αποτελείται από μία μόνο κυτταρική στιβάδα. Ο νεφρώνας θεωρείται η λειτουργική μονάδα του νεφρού και κάθε νεφρός αποτελείται από περίπου 1.2 εκατομμύρια νεφρώνες. Αποτελείται από το νεφρικό σωματίο ή κάψα του Bowman, το εγγύς σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω σωληνάριο και το σύστημα των αθροιστικών σωληναρίων. Σε κάθε αθροιστικό σωληνάριο εκβάλλουν περισσότεροι από ένας νεφρώνες. Στην κάψα του Bowman επιτελείται μία από τις βασικές λειτουργίες του νεφρού που είναι η διήθηση, ενώ στα σωληνάρια γίνεται απέκκριση και επαναρρόφηση ουσιών.

Το νεφρικό σωματίο αποτελείται από σπειραματικά τριχοειδή και την κάψα του Bowman. Τα τριχοειδή σταθεροποιούνται εντός της κάψα του Bowman με τη βοήθεια του μεσαγγείου που αποτελείται από μεσαγγειακά κύτταρα και μεσαγγειακή θεμέλια ουσία.

Σχετικά με τα μεσαγγειακά κύτταρα πρόκειται για τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία συσπώνται και παράγουν συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Κατά την παραγωγή των ούρων πραγματοποιείται υπερδιήθηση του πλάσματος από τα σπειραματικά τριχοειδή στην κοιλότητα Bowman. Η λειτουργία αυτή είναι σημαντική για τη διατήρηση της εσωτερικής ομοιόστασης του οργανισμού. Το υπερδιήθημα που προκύπτει είναι απαλλαγμένο από πρωτεΐνες. Τα σπειραματικά τριχοειδή αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία καλύπτονται από το βασικό υμένα που περιβάλλεται από ποδοκύτταρα. Το ενδοθήλιο των τριχοειδών, ο βασικός υμένας και οι δακτυλοειδείς αποφυάδες των ποδοκυττάρων σχηματίζουν το φραγμό διήθησης. Το ενδοθήλιο είναι διάτρητο και πλήρως διαπερατό από το νερό και από τις περισσότερες πρωτεΐνες, αλλά δεν είναι διαπερατό από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Τέλος, ο βασικός υμένας αποτελείται από αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες γεγονός που τον καθιστά σημαντικό φραγμό στη διήθηση των πρωτεϊνών του πλάσματος.



Σχήμα Α.4: Κάψα του Bowman

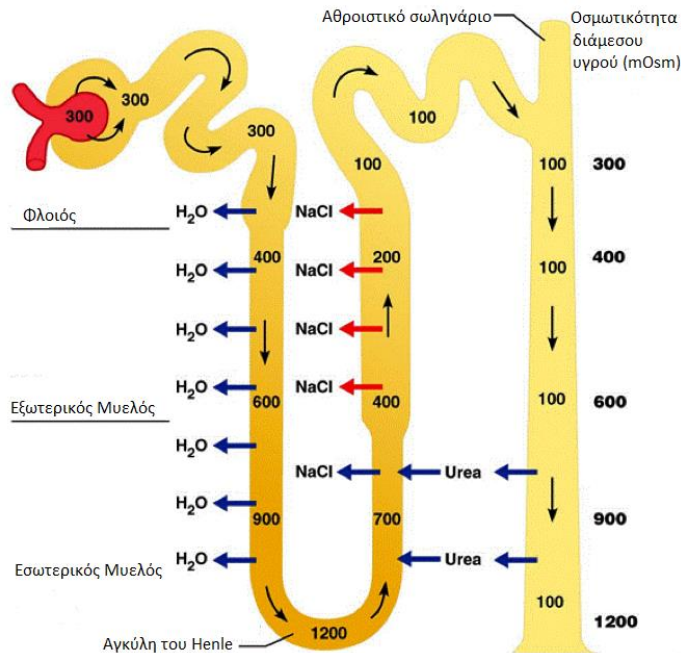
(τροποποιημένο από <http://www.beltina.org/healthdictionary/glomerulus-function-definition.html>)

Το εγγύς σωληνάριο επαναρροφά μεγάλο ποσοστό του διηθούμενου νερού, καθώς και Na^+ , Cl^- , K^+ . Στο σημείο αυτό επαναρροφάται και μεγάλο μέρος της γλυκόζης και των αμινοξέων που διηθούνται από το σπείραμα. Η επαναρρόφηση πραγματοποιείται μέσω της αντλίας $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$. Στο πρώτο ήμισυ του εγγύς σωληναρίου η επαναρρόφηση του Na^+ λαμβάνει χώρα μαζί με διττανθρακικά (HCO_3^-) και με κάποιες διαλυμένες ουσίες, όπως γλυκόζη, αμινοξέα και γαλακτικό. Στο άλλο μέρος του σωληναρίου, η επαναρρόφηση του Na^+ γίνεται μαζί με τα ιόντα Cl^- μέσω της διακυτταρικής και της παρακυτταρικής οδού. Η επαναρρόφηση του νερού στο εγγύς σωληνάριο βασίζεται στην

διασωληναριακή ωσμωτική κλίση που δημιουργείται με την επαναρρόφηση διαλελυμένων ουσιών, όπως το NaCl και η γλυκόζη.

A.1.5) Αγκύλη του Henle

Η αγκύλη του Henle, η οποία σχηματίζεται από την ευθεία μοίρα του εγγύς σωληναρίου, από το κατιόν σκέλος, από το λεπτό ανιόν σκέλος και το παχύ ανιόν σκέλος, παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων. Στην αγκύλη του Henle επαναρροφάται περίπου το 25% του διηθούμενου NaCl και 15% του νερού. Η επαναρρόφηση του NaCl γίνεται στο λεπτό ανιόν και παχύ ανιόν σκέλος, ενώ το κατιόν δεν επαναρροφά NaCl. Αντίθετα, επαναρρόφηση του νερού γίνεται μόνο στο κατιόν σκέλος και το ανιόν είναι αδιαπέραστο στο νερό. Στην αγκύλη του Henle πραγματοποιείται και επαναρρόφηση Ca^{++} και HCO_3^- . Σημαντική παθητική επαναρρόφηση NaCl γίνεται στο λεπτό ανιόν σκέλος, ενώ επαναρρόφηση, έως και 25 %, στα μυελικά και φλοιώδη παχιά τμήματα του ανιόντος σκέλους (Pacifici GM, 2013). Επειδή το παχύ ανιόν σκέλος είναι σχετικά αδιαπέραστο από το νερό η ωσμομοριακότητα μειώνεται σταδιακά όσο διαρκεί η επαναρρόφηση. Στο παχύ ανιόν σκέλος, η αντλία $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{ATPάση}$ της βασεοπλευρικής μεμβράνης είναι πολύ σημαντική για την επαναρρόφηση των διαλυμένων ουσιών. Ο συμμεταφορέας $1\text{Na}^+ / 1\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ είναι υπεύθυνος για την ροή του Na^+ , K^+ και Cl^- από τον αυλό στα επιθηλιακά κύτταρα στο ανιόν σκέλος της αγκύλης. Αυτός ο συμμεταφορέας αντιλαμβάνεται την ηλεκτροχημική βαθμίδα του Na^+ που δημιουργείται στη βασεοπλευρική αντλία Na^+ και οδηγεί στην ανοδική πορεία τα ιόντα K^+ και Cl^- μέσα στο κύτταρο. Η απουσία διαεπιθηλιακής διαφοράς δυναμικού έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της απέκκρισης του Ca^{2+} και του Mg^{2+} και έτσι την αύξηση του pH των ούρων (Pacifici GM, 2013).



Σχήμα Α.5: Αγκύλη του Henle
(τροποποιημένο από <https://www.slideshare.net/prema5252/201-urinary>)

Α.1.6) Λειτουργίες των νεφρών

Η βασική λειτουργία των νεφρών είναι η ρύθμιση του όγκου και της σύστασης των υγρών του ανθρώπινου σώματος. Η ρύθμιση του όγκου των υγρών είναι σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Συγκεκριμένα, η ρύθμιση γίνεται έμμεσα με τις διαδικασίες αποβολής ή κατακράτησης ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξέων ανάλογα με τις απαιτήσεις για τη διατήρηση της εσωτερικής ομοιόστασης. Η ρύθμιση της αποβολής ή επαναρρόφησης του Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Cl^- , Ca^{++} , H^+ και του νερού είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της οσμωτικότητας, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Η απέκκριση των ηλεκτρολυτών πρέπει να ισούται με την ημερήσια πρόσληψή τους, προκειμένου να διατηρείται το ισοζύγιο σταθερό. Σε περίπτωση που η απέκκριση ενός ηλεκτρολύτη είναι μικρότερη της πρόσληψής του ο ηλεκτρολύτης αυτός αυξάνεται και ο οργανισμός βρίσκεται σε θετικό ισοζύγιο για το συγκεκριμένο ηλεκτρολύτη (Berne & Levy, 2013).

Άλλη σημαντική λειτουργία των νεφρών είναι η εξασφάλιση της οξεοβασικής ισορροπίας στον οργανισμό. Οι περισσότερες μεταβολικές λειτουργίες που πραγματοποιούνται στον οργανισμό εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την τιμή του pH. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο το pH να διατηρείται σε στενά όρια. Αυτό

επιτυγχάνεται με τα ρυθμιστικά διαλύματα των υγρών του σώματος και τη συντονισμένη λειτουργία των πνευμόνων, του ήπατος και των νεφρών (Berne & Levy 2013). Επιπλέον, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την απέκκριση των τελικών ουσιών του μεταβολισμού, όπως είναι η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη και οι ορμόνες. Ο ρυθμός που αυτές οι ουσίες απομακρύνονται από τον οργανισμό έχει άμεση σχέση με το ρυθμό παραγωγής τους, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ισορροπία τους στα υγρά του σώματος. Επίσης, οι νεφροί είναι ο βασικός μηχανισμός απέκκρισης από τον οργανισμό ξένων ουσιών, όπως φαρμακευτικές ουσίες.

Ο νεφρός εκτός από τις ρυθμιστικές και απεκκριτικές ιδιότητες έχει και εκκριτικές λειτουργίες. Είναι σημαντικά ενδοκρινή όργανα καθώς συνθέτουν και εκκρίνουν ρενίνη, καλσιτριόλη και ερυθροποιητίνη. Η ρενίνη είναι σημαντική για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνη-αγγειοτασίνη-αλδοστερόνη, ενώ η καλσιτριόλη είναι μεταβολίτης της βιταμίνης D3 και παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση και εναπόθεση του ασβεστίου στα οστά. Τέλος, η ερυθροποιητίνη διεγείρει την παραγωγή ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών. Τυχόν προβλήματα στη νεφρική λειτουργία έχει ως αποτέλεσμα πρόβλημα στην παραγωγή αυτών των ουσιών και διαταραχή των λειτουργιών που εμπλέκονται.

A.1.7) Διουρητικά

Τα διουρητικά ανάλογα με το μηχανισμό και σημείο δράσης τους χωρίζονται στα θειαζιδικά διουρητικά, στα διουρητικά της αγκύλης, στα καλιοσυντηρητικά και στους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης. Τα θειαζιδικά διουρητικά περιλαμβάνουν την χλωροθειαζίδη, ινδαπαμίδα, μετολαζόνη, χλωροθαλιδόνη και την υδροχλωροθειαζίδη και επηρεάζουν τη λειτουργία του άπω σωληναρίου (Duarte J and Cooper-DeHoff R., 2010). Τα διουρητικά αυτά ονομάζονται και διουρητικά οροφής, καθώς αύξηση της δόσης πάνω από το κανονικό δεν επιφέρει μεγαλύτερη απόκριση (Harvey R and Champe P, 2007). Τα καλιοσυντηρητικά περιλαμβάνουν τη σπειρονολακτόνη, η οποία ανταγωνίζεται την αλδοστερόνη (αντιδιουρητική δράση) στους ενδοκυττάρους κυτταροπολασματικούς υποδοχείς της, και τις τριαμετένη και αμιλορίδη, που αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων μεταφοράς Na^+ με αποτέλεσμα τη μείωση της ανταλλαγής Na^+-K^+ . Η ακεταζολαμίδα αναστέλλει την καρβονική ανυδράση που βρίσκεται ενδοκυττάρια και στο κορυφαίο τμήμα της μεμβράνης του επιθηλίου του εγγύς σωληναρίου. Τα διουρητικά της

αγκύλης περιλαμβάνουν τη φουροσεμίδη, βουμετανίδη, τορσεμίδη και το αιθακρυνικό οξύ και ασκούν την κύρια δράση τους αναστέλλοντας το συμμεταφορέα $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ στα επιθηλιακά κύτταρα του ανιόντος τμήματος της αγκύλης του Henle εμποδίζοντας έτσι την επαναρρόφηση του νατρίου, καλίου και χλωρίου (Kumar S *et al.*, 2016). Οι Kumar *et al* αναφέρουν ότι τα διουρητικά αγκύλης αυξάνουν την παραγωγή των προσταγλανδινών το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της παροχής αίματος στο νεφρό. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι πιο αποτελεσματικά σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ τα διουρητικά αγκύλης είναι αποτελεσματικά και σε περιπτώσεις ανεπαρκούς νεφρικής λειτουργίας.

A.1.8) Μηχανισμός δράσης της φουροσεμίδης

Η φουροσεμίδη ανήκει στα διουρητικά αγκύλης, τα οποία ασκούν την κύρια δράση τους στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Ο νεφρός κατέχει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ιοντικής σύνθεσης και του όγκου των ούρων, λόγω της ενεργητικής επαναρρόφησης ή της έκκρισης διάφορων ιόντων και της παθητικής επαναρρόφησης του νερού. Τα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του *Henle* είναι τα μοναδικά στον οργανισμό που είναι αδιαπέραστα από το νερό (Harvey R and Champe P, 2007). Η επαναρρόφηση του Na^+ , του K^+ και του Cl^- σε αυτό το σημείο είναι ενεργητική και ρυθμίζεται με τη ταυτόχρονη μεταφορά $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$. Η αγκύλη του Henle θεωρείται μια βασική θέση για την επαναρρόφηση αλάτων που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υψηλής ωσμωτικότητας του διάμεσου υγρού. Τα διουρητικά αγκύλης δρουν σε αυτό το σημείο, αναστέλλουν το συμμεταφορέα $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ στη κορυφαία μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και κατ' επέκταση την επαναρρόφηση αυτών των ιόντων (Oh SW and Han SY, 2015). Συγκεκριμένα, ανταγωνίζονται για τη θέση δέσμευσης του Cl. Επιπλέον, η επαναρρόφηση του Mg και του Ca εξαρτάται από την κλίση του K^+ και έτσι τα διουρητικά αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση και αυτών των ιόντων (Naveed S *et al.*, 2014). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερτονικών ούρων (μεγαλύτερες ποσότητες αλάτων από το φυσιολογικό). Η αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ από τη φουροσεμίδη οδηγεί στη μείωση της ωσμωτικότητας του διηθήματος και προλαμβάνει την παθητική επαναρρόφηση του νερού σε αυτό το σημείο του νεφρώνα (Van Warta S *et al.*, 2014). Αυτός ο μηχανισμός οδηγεί στην παθητική μεταφορά του νερού για να διατηρηθεί η ωσμωτική ισορροπία. Όλα αυτά οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ούρων.

Η διούρηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ποσότητας του νερού που επαναρροφάται στο αίμα και έτσι τη μείωση του όγκου του αίματος. Μια άλλη επίδραση των διουρητικών αγκύλης είναι η αύξηση της παραγωγής των προσταγλανδινών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αυξημένη παροχή αίματος (Naveed S *et al.*, 2014).

Επιπλέον, η φουροσεμίδα είναι δραστική στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στο εγγύς σωληνάριο. Φάρμακα που αναστέλλουν την καρβονική ανυδράση αυξάνουν την ουρική έκκριση του HCO_3^- και του φωσφόρου (Pacifici GM, 2013; Huang X *et al.*, 2016).

A.1.9) Θεραπευτικές χρήσεις της φουροσεμίδης

Η φουροσεμίδα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης και του οιδήματος που συχνά συνδέονται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια. Πιο συγκεκριμένα, το οίδημα σχετίζεται με έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, με κίρρωση του ήπατος και προβλήματα στη νεφρική λειτουργία (Kumar S *et al.*, 2016; Naveed S. *et al.*, 2014). Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για συμπτωματική αντιμετώπιση της δύσπνοιας, του οιδήματος και της πνευμονικής συμφόρησης που συνοδεύουν την έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας. Έρευνες καταδεικνύουν ότι η φουροσεμίδα μειώνει το υγρό στη θωρακική κοιλότητα (Brodin LA *et al.*, 1986). Η φουροσεμίδα, όπως και όλα τα διουρητικά της αγκύλης, είναι αποτελεσματικά και σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά, που είναι πιο αποτελεσματικά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Χρησιμοποιείται επίσης στο εγκεφαλικό ή πνευμονικό οίδημα ως συμπληρωματική θεραπεία όπου χρειάζεται ταχεία διούρηση (Kumar S *et al.*, 2016).

Η φουροσεμίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη θεραπεία της υπέρτασης κυρίως σε συνδυασμό και με άλλες δραστικές ουσίες. Η υπέρταση είναι μια συχνή κατάσταση και εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να προκαλέσει βλάβες στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στους νεφρούς, στα αιμοφόρα αγγεία και σε άλλα σημεία του σώματος. Η βλάβη σε αυτά τα όργανα μπορεί να εκδηλωθεί με καρδιακό επεισόδιο, έκπτωση καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας ή και απώλεια όρασης. Τα διουρητικά της αγκύλης δεν χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία στην υπέρταση, λόγω απουσίας δεδομένων και έτσι τα θειαζιδικά διουρητικά προτιμώνται στην περίπτωση αυτή (Malha L and Mann N, 2016). Ωστόσο, σε περιπτώσεις νεφρικής νόσου τελευταίου σταδίου, σε πρωτεϊνουρία και σε

καρδιακή δυσλειτουργία προτιμάται κάποιο διουρητικό αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη. Δόση 40 mg φουροσεμίδης τη μέρα φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική πίεση σε σχέση με το placebo (Malha L and Mann N, 2016). Επιπλέον, τα διουρητικά αγκύλης προτιμώνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια και έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Η συγχορήγηση της φουροσεμίδης με βαλσαρτάνη/σακουμπιτρίλη μειώνει τη C_{max} της πρώτης κατά 50% και τη νεφρική απέκκριση κατά 26%. Παρόλο που η 24ωρη νατριούρηση μειώνεται, η 24ωρη διούρηση παραμένει αμετάβλητη (Ayala Somayajula S *et al.*, 2017).

A.1.10) Δοσολογία και οδοί χορήγησης

Η φουροσεμίδη χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης και μέχρι στιγμής χορηγείται από το στόμα και παρεντερικά. Οι δύο αυτοί οδοί χορήγησης οδηγούν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις της φουροσεμίδης στο πλάσμα και σε διαφορετικό ρυθμό ουρικής απέκκρισης. Αντίθετα, η τορσεμίδη, που επίσης ανήκει στα διουρητικά αγκύλης, φαίνεται να παρουσιάζει τις ίδιες τιμές συγκέντρωσης στο πλάσμα τόσο στην από του στόματος χορήγηση, όσο και στην παρεντερική χορήγηση (Vargo D *et al.*, 1995). Η παρεντερική και πιο συγκεκριμένα η ενδοφλέβια χορήγηση είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτείται γρήγορη διουρητική δράση και η εντερική απορρόφηση μπορεί να καθυστερήσει λόγω γαστρεντερικού οιδήματος (Naveed S *et al.*, 2014). Σε ασθενείς με σοβαρό οίδημα η δράση της φουροσεμίδης μπορεί να μεταβληθεί λόγω της ανεπαρκούς γαστρεντερικής απορρόφησης. Έτσι, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην από του στόματος χορήγηση ίσως χρειάζεται ενδοφλέβια χορήγηση. Η ενδοφλέβια δόση της φουροσεμίδης είναι περίπου στο μισό της δόσης που δίνεται στην από του στόματος χορήγηση. Η συνήθης δόση της φουροσεμίδης όταν χορηγείται από το στόμα είναι 40 mg, ενώ κατά την ενδοφλέβια χορήγηση είναι 20 mg.

Τα διουρητικά αγκύλης παρουσιάζουν δόση κατωφλίου, δηλαδή κάτω από αυτή τη δόση δεν εμφανίζεται θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η δόση κατωφλίου μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο και εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενή. Για παράδειγμα, σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η δόση κατωφλίου για την ενδοφλέβια χορήγηση είναι 10 mg, ενώ σε άτομα με νεφρικές δυσλειτουργίες αυξάνεται και κυμαίνεται από 80–160 mg (Oh SW and Han SY, 2015). Τα διουρητικά αγκύλης εκτός από τη δόση κατωφλίου παρουσιάζουν και δόση οροφής, δηλαδή δόση στην οποία

παρουσιάζεται το μέγιστο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Περαιτέρω αύξηση της δόσης δεν συνεπάγεται και αύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Η δόση οροφής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή νεφρωτικό σύνδρομο κυμαίνεται από 80–200 mg, ενώ σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια από 40–80 mg (Oh SW and Han SY, 2015). Με άλλα λόγια, η δοσολογία της φουροσεμίδης κάθε φορά προσαρμόζεται στον κάθε ασθενή ανάλογα με τις ανάγκες και την κατάσταση της υγείας του.

A.1.11) Ανεπιθύμητες ενέργειες της φουροσεμίδης

Με τη χορήγηση της φουροσεμίδης παρατηρείται συχνά διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και υποογκαιμία λόγω της αυξημένης διούρησης που προκαλείται. Η εκτεταμένη διούρηση εξαιτίας υψηλών δόσεων του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σε ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την αγγειοδιαστολή και τη νατριουρητική δράση της φουροσεμίδης καθώς αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών (Oh SW and Han SY, 2015). Όσον αφορά στους ηλεκτρολύτες οι διαταραχές περιλαμβάνουν υποκαλιαιμία, υπονατρίαemia λόγω της αναστολής της επαναρρόφησης του K^+ και του Na^+ και παρατηρούνται μειωμένες συγκεντρώσεις των ιόντων αυτών στο αίμα. Η υποκαλιαιμία μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, όπως είναι η σπειρονολακτόνη. Παράλληλα, αναστέλλεται και η επαναρρόφηση των ιόντων Mg^{++} και Ca^{++} και έτσι παρατηρείται υπομαγνησισαιμία και υπασβεστιαίμία.

Η φουροσεμίδα ανταγωνίζεται με το ουρικό οξύ κατά την απέκκριση της με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο αίμα (υπερουριχαιμία). Αυτό μπορεί να προκαλέσει επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας ή να τα επιδεινώσει όταν προϋπάρχουν. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη, καθώς η υποκαλιαιμία που παρατηρείται λόγω της χορήγησης της φουροσεμίδης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αρρυθμίες.

Επιπλέον, η φουροσεμίδα είναι ένα σουλφοναμίδιο και μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξάνθημα ή οξεία νεφρίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να αντικατασταθεί με το αιθακρυνικό οξύ που αν και είναι διουρητικό αγκύλης δεν ανήκει στα σουλφοναμίδια. Μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια της φουροσεμίδης είναι η

ωτοτοξικότητα, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδες, η οποία όμως είναι αναστρέψιμη. Η συγχορήγηση της φουροσεμίδης και του αιθακρυνικού οξέος πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης ωτοτοξικότητας. Και σε αυτή την περίπτωση χρειάζεται προσοχή και προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με πρόβλημα νεφρικής λειτουργίας. Κίνδυνος εμφάνισης ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας παρουσιάζεται και κατά τη συγχορήγηση φουροσεμίδης και σισπλατίνης.

Η φουροσεμίδα μπορεί να εκτοπίσει τη βαρφαρίνη από τις θέσεις δέσμευσής της στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Στην περίπτωση αυτή ίσως απαιτείται μείωση της δόσης της βαρφαρίνης για αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αιμορραγία. Επίσης, καθώς τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση (COX) που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών μπορούν να μειώσουν τη αποτελεσματικότητα των διουρητικών του βρόγχου (Naveed S *et al.*, 2014).

Τέλος, η παρατεταμένη χορήγηση διουρητικών αγκύλης σε ασθενείς που παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, τα διουρητικά μειώνουν τον ολικό όγκο και την πίεση του αίματος. Προκειμένου να παραμείνει η πίεση του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα πραγματοποιείται αντισταθμιστική συστηματική και νεφρική αγγειοσύσπαση (Al-Naher A *et al.*, 2018). Καθώς η λειτουργία των σπειραμάτων προβλέπει μια σταθερή ροή από τα νεφρικά αρτηρίδια, οποιαδήποτε μεταβολή της ροής μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική νόσο ή να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα. Για όλους αυτούς τους λόγους η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται.

A.1.12)Σκευάσματα φουροσεμίδης άμεσης και τροποποιημένης αποδέσμευσης

Η φουροσεμίδα χαρακτηρίζεται από χαμηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα και κατατάσσεται στη κλάση IV του συστήματος BCS. Η χαμηλή διαλυτότητα της στα γαστρικά υγρά καθιστά δύσκολη τη διαπέραση της μέσω του βλεννογόνου του στομάχου αν και σε αυτό το σημείο παρουσιάζει αυξημένη διαπερατότητα (Patel R *et al.*, 2010). Σε περιπτώσεις δραστικών ουσιών περιορισμένης διαλυτότητας, ο ρυθμός διάλυσης της ουσίας αποτελεί το περιοριστικό στάδιο κατά τη διαδικασία απορρόφησης. Αντίθετα με το τι συμβαίνει στη περιοχή του στομάχου, η φουροσεμίδα στο pH του λεπτού εντέρου διαλύεται εύκολα προκαλώντας μια γρήγορη και έντονη διουρητική και νατριουρητική

δράση. Τα προβλήματα που παρουσιάζονται σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα και τη διάρκεια δράσης της φουροσεμίδης οδήγησαν πολλούς ερευνητές στην αναζήτηση νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων ώστε να αρθούν οι παραπάνω περιορισμοί και να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Οι Brodin *et al* (1986) μελέτησαν την επίδραση σκευασμάτων άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης φουροσεμίδης στη μείωση του υγρού της θωρακικής κοιλότητας σε ασθενείς με καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς χορηγήθηκε είτε σκεύασμα 40 mg φουροσεμίδης για άμεση αποδέσμευση είτε σκεύασμα φουροσεμίδης 60 mg για παρατεταμένη αποδέσμευση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μείωση του θωρακικού υγρού και στις δύο ομάδες ασθενών ήταν περίπου ίδια με το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης να πετυχαίνει ποσοστό αποδέσμευσης στο 70-80% του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης.

Οι Aveses *et al* προκειμένου να αυξήσουν τη διαλυτότητα της φουροσεμίδης παρασκεύασαν στερεές διασπορές, όπου ως φορείς χρησιμοποιήθηκαν Eudragit RS και RL. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η διαλυτότητα της φουροσεμίδης, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται ο ρυθμός διάλυσης και παρατείνεται η αποδέσμευση της. Η αύξηση της διαλυτότητας της φουροσεμίδης οφείλεται στη μετατροπή της από κρυσταλλική σε σφαιρικά σωματίδια όταν γίνει στερεή διασπορά. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση του Eudragit επηρεάζει το ρυθμό διάλυσης της φουροσεμίδης (Aveses JM *et al.*, 2000).

Σε μια άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν αλγινικό νάτριο και Carborol προκειμένου να παραταθεί η αποδέσμευση της φουροσεμίδης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όταν χρησιμοποιείται το Carborol η αποδέσμευση της φουροσεμίδης παρατείνεται φτάνοντας στο 30% της συνολικής δόσης μετά από 8 h. Για το ίδιο διάστημα όταν στη μορφοποίηση χρησιμοποιείται αλγινικό νάτριο η φουροσεμίδα έχει αποδέσμευση 100%. Ο μηχανισμός αποδέσμευσης που συμβαίνει στην περίπτωση του αλγινικού νατρίου είναι η διόγκωση και η διάβρωση/διάλυση του πολυμερούς ενώ για το Carborol είναι η χαλάρωση του πολυμερούς και η διάχυση της δραστικής ουσίας μέσα από αυτό (Efentakis M *et al.*, 2000).

Μια άλλη προσέγγιση για την παραγωγή σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης και την αύξηση της διαλυτότητας υδρόφοβων φαρμάκων είναι η χρήση κυκλοδεξτρινών. Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται ευρέως όταν επιθυμείται βελτίωση του ρυθμού

διάλυσης υδρόφοβων φαρμάκων. Η μελέτη έδειξε ότι όταν η φουροσεμίδα συνδυάζεται με την 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin ο ρυθμός διάλυσης της αυξάνεται λόγω της δημιουργίας ενός συμπλόκου ανάμεσα στα δύο αυτά μόρια. (Vlachou M and Papaioannou G, 2003).

Οι Patel *et al* (2010) στη μελέτη τους προσπάθησαν να επιτύχουν χρόνο διάλυσης της φουροσεμίδης λιγότερο από 30 min, ώστε να επιτευχθεί γρήγορη διάλυση. Μελέτησαν στερεές διασπορές 40 mg φουροσεμίδης με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 6000) και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC) σε διάφορες αναλογίες των δύο τελευταίων και κατάφεραν να βρουν τη συνταγή που πετυχαίνει το στόχο των 30 min. Η MCC δρα ως προσροφητικό μετατρέποντας την κολλοειδή διασπορά σε κόνις με ελεύθερη ροή.

Οι Jain *et al* (2010) χρησιμοποίησαν υδρόξυπρόπυλο μεθυλοκυτταρίνη (HPMC) διαφορετικού βαθμού ιξώδους (K4M, K100M) κατά την παρασκευή σκευασμάτων φουροσεμίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Οι συνταγές που μελέτησαν διέφεραν τόσο στο είδος του πολυμερούς όσο και στην αναλογία δραστικής ουσίας και πολυμερούς. Δισκία που αποτελούνταν από 80mg φουροσεμίδης και 100 mg K4M έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα. Ταυτόχρονα χρησιμοποίησαν sodium bicarbonate για να παρατείνουν το χρόνο της γαστρικής κένωσης και να ενισχύσουν την παρατεταμένη αποδέσμευση της φουροσεμίδης.

A.2) PER OS ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η έναρξη δράσης, η ένταση και η διάρκεια του φαρμακολογικού αποτελέσματος ενός φαρμάκου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τρόπο χορήγησης του. Οι συνηθέστερες οδοί χορήγησης είναι η *per os*, η παρεντερική ή υπογλώσσια, η ρινική, η διαδερμική, η παρεντερική (ενδομυϊκή, ενδοφλέβια, υποδόρια) και η ορθική. Ταχύτερη άφιξη του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία και κατ' επέκταση ταχύτερη εμφάνιση φαρμακολογικού αποτελέσματος παρουσιάζεται στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης. Σε όλες τις άλλες οδούς χορήγησης το δραστικό μόριο πρέπει να περάσει μέσα από διάφορους ιστούς προκειμένου να φτάσει στη γενική κυκλοφορία και έτσι η έναρξη δράσης καθυστερεί.

Ως πιο διαδεδομένος τρόπος χορήγησης φαρμάκων θεωρείται η *per os* χορήγηση κατά την οποία η δραστική ουσία ακολουθεί μια πολύπλοκη πορεία έως ότου φτάσει στους ιστούς. Η χορήγηση από το στόμα περιλαμβάνει φάση απορρόφησης. Η δραστική ουσία

χρειάζεται πρώτα να απορροφηθεί ώστε να φτάσει στη γενική κυκλοφορία και στη συνέχεια μέσω αυτής στο σημείο δράσης του. Το λεπτό έντερο και συγκεκριμένα το δωδεκαδάκτυλο αποτελεί για την πλειονότητα των φαρμάκων το σημείο εισόδου τους στη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις φαρμάκων που απορροφώνται στο στομάχι. Προκειμένου να απορροφηθούν τα μόρια του δραστικού συστατικού πρέπει να βρίσκονται σε διαλυμένη μορφή στα γαστρεντερικά υγρά.

Όταν η δραστική ουσία απορροφηθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία και περνά από το ήπαρ προτού κατανεμηθεί στη γενική κυκλοφορία. Έτσι, μόνο ένα μέρος της χορηγούμενης ποσότητας θα φτάσει τελικά στη γενική κυκλοφορία. Επίσης, ο μεταβολισμός που υφίστανται οι δραστικές ουσίες κατά την επαφή τους με το έντερο ή το ήπαρ μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητά τους (μεταβολισμός <<πρώτης διόδου>>). Η ποσότητα που θα φτάσει τελικά στη θέση δράσης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της φαρμακοτεχνικής μορφής, τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας και την κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα (φυσιολογικοί παράγοντες, παρουσία τροφής).

Per os χορήγηση παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως:

- Εύκολη και ανώδυνη χορήγηση
- Δυνατότητα επιλογής του ρυθμού απορρόφησης ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή
- Ορισμένα φάρμακα έχουν τη δυνατότητα απορρόφησης από τη στοματική κοιλότητα (υπογλώσσια δισκία) παρακάμπτοντας έτσι το μεταβολισμό πρώτης διόδου
- Οι πεπτικές εκκρίσεις διευκολύνουν τη διάλυση της δραστικής ουσίας
- Η διακύμανση της τιμής του pH σε όλο το μήκος της πεπτικής οδού διευκολύνει την απορρόφηση πολλών φαρμάκων
- Δυνατότητα έγκαιρης επέμβασης σε περίπτωση λάθους λόγω της σχετικά βραδείας απορρόφησης του φαρμάκου

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν αρκετές ουσίες για τις οποίες η *per os* χορήγηση είναι δύσκολη έως αδύνατη. Για παράδειγμα, οι πρωτεΐνες και η ισταμίνη είναι ασταθείς και διασπώνται στα πεπτικά υγρά. Επιπλέον, η απορρόφηση ενός φαρμάκου μπορεί να μεταβληθεί από την παρουσία άλλων φαρμάκων και την ύπαρξη ή όχι τροφής. Τέλος, η

per os χορήγηση μπορεί να επηρεαστεί και από την κατάσταση υγείας του ασθενούς (αχλωρυδρία, υποχλωρυδρία, έμετος, διάρροια).

Με την *per os* χορήγηση μπορούν να χορηγηθούν είτε υγρές (σιρόπια, εναιωρήματα) είτε στερεές (δισκία, κάψουλες) φαρμακοτεχνολογικές μορφές. Οι στερεές φαρμακοτεχνολογικές μορφές διακρίνονται σε άμεσης (*immediate*) και τροποποιημένης (*modified*) αποδέσμευσης. Τα τροποποιημένης αποδέσμευσης κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε μορφές παρατεταμένης (*extended*) αποδέσμευσης και μορφές καθυστερούμενης (*delayed*) αποδέσμευσης. Στην παρούσα εργασία μελετώνται δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν ως δραστική ουσία τη φουροσεμίδα.

A.3) ΔΙΣΚΙΑ

A.3.1) Γενικά στοιχεία

Τα δισκία είναι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές όπου μίγμα δραστικής ουσίας και εκδόχων (όταν είναι απαραίτητα) συμπιέζονται σε δίσκο. Θεωρούνται τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μέσα για τη χορήγηση ενός φαρμάκου. Αν και η πλειονότητα των δισκίων δίνονται από το στόμα υπάρχουν και άλλα, όπως είναι τα εμφυτεύσιμα δισκία και αυτά για κολπική και εξωτερική χορήγηση. Τα δισκία εκτός από τη δραστική ουσία περιέχουν και μια σειρά εκδόχων. Τα έκδοχα δίνουν στο δισκίο ιδιότητες που είναι απαραίτητες για την παρασκευή, αποσάθρωση και διαλυτοποίησή του. Η διαδικασία παραγωγής τους περιλαμβάνει αρκετά στάδια, τα οποία διαφοροποιούνται ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται και τις απαιτούμενες ιδιότητες του προϊόντος. Η ανάμειξη της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα, η κοκκοποίηση και τέλος η δισκιοποίηση του μίγματος στις δισκιοποιητικές μηχανές αποτελούν βασικά στάδια σε όλες τις μεθόδους.

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν αυτές οι μορφές δικαιολογούν την ευρεία χρήση τους. Τα δισκία παρουσιάζουν εύκολο και οικονομικό τρόπο παραγωγής, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα ακρίβεια στη δόση. Η συμμόρφωση του ασθενούς είναι ικανοποιητική σε σχέση με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές, καθώς είναι ευκολόχρηστα στη χορήγηση και μεταφέρονται εύκολα (Maderuelo C *et al.*, 2011). Επιπλέον, τα δισκία εμφανίζουν αυξημένη φυσική, χημική και μικροβιακή σταθερότητα.

Για να μορφοποιηθεί μια δραστική ουσία σε δισκίο χρειάζεται να χαρακτηρίζεται από καλή συμπιεστότητα. Ορισμένες δραστικές συμπιέζονται δύσκολα και έτσι δεν είναι

δυνατή η μορφοποίηση τους σε δισκία. Επίσης, ουσίες που χαρακτηρίζονται από μικρή διαβρεκτικότητα και υδατοδιαλυτότητα είναι πιθανό να μην παρουσιάζουν καλή βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγούνται σε μεγάλη δόση.

Τα δισκία μπορούν να διακριθούν σε απλά, επικαλυμμένα και παρατεταμένης αποδέσμευσης. Τα απλά δισκία αποτελούνται από το μίγμα κόνεων, το οποίο συμπιέζεται σε δισκία. Τα απλά δισκία πολλές φορές επικαλύπτονται με στρώμα σάκχαρης ή με κάποιο πολυμερικό υλικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η επικάλυψη είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της σταθερότητας του δισκίου ή για τη στοχευμένη διάλυση του δισκίου στον εντερικό αυλό και όχι στο στομάχι. Άλλες φορές πάλι καλύπτει αισθητικούς λόγους όπως είναι η κάλυψη της δυσάρεστης γεύσης και οσμής. Υπάρχουν και περιπτώσεις που η επικάλυψη είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση και την αναγνώριση των δισκίων. Η επικάλυψη μπορεί να επηρεάσει τις ιδιότητες του δισκίου, όπως για παράδειγμα το ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατείνουν σημαντικά το χρόνο αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας στον οργανισμό.

A.3.2) Ιδιότητες δισκίων

Τα δισκία πρέπει να διαθέτουν κάποιες ιδιότητες ώστε να είναι κατάλληλα για χρήση. Τα δισκία πρέπει να χαρακτηρίζονται από ομοιομορφία βάρους και περιεκτικότητας σε δραστικό συστατικό. Προσδιορίζονται με δοκιμασίες ομοιομορφίας βάρους και περιεχομένου και συνδέονται με τα χαρακτηριστικά ροής των κόνεων κατά την παραγωγή των δισκίων. Επιπλέον, τα δισκία πρέπει να έχουν επαρκή σκληρότητα για να ανθίστανται στις καταπονήσεις που υποβάλλονται κατά την παραγωγή, συσκευασία και μεταφορά τους. Η ικανότητα σκληρότητας προσδιορίζεται μέσα από δοκιμασίες σκληρότητας και ευθρυπτότητας. Σε ένα δισκίο πρέπει να εξασφαλίζεται η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού, το οποίο προσδιορίζεται από δοκιμασίες αποσάθρωσης και διαλυτοποίησης. Ο υπολογισμός της βιοδιαθεσιμότητας είναι περίπλοκο φαινόμενο και έτσι πολλές φορές απαιτούνται περαιτέρω δοκιμασίες για τον προσδιορισμό της. Όσον αφορά στα εξωτερικά χαρακτηριστικά των δισκίων πρέπει να διαθέτουν καλή εμφάνιση, χρώση και σχήμα. Τα δισκία πρέπει να διατηρούν αυτές τις ιδιότητες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους και ταυτόχρονα να χαρακτηρίζονται από την προβλεπόμενη φαρμακολογική δράση, σταθερότητα και μικροβιολογική καθαρότητα.

A.3.3) Έκδοχα Δισκίων

Τα δισκία εκτός από τη δραστική ουσία περιέχουν και ένα σύνολο ουσιών χρήσιμες κατά την παραγωγή του. Οι ουσίες αυτές καλούνται έκδοχα και προσδίδουν στα δισκία τις επιθυμητές ιδιότητες. Οι βασικές κατηγορίες εκδόχων που περιέχονται στα δισκία είναι οι εξής (Αυγουστάκης Κ και Χατζηαντωνίου Σ, 2015):

➤ Συνδετικά

Οι ουσίες αυτές βοηθούν στη συγκράτηση των τεμαχιδίων σε κόκκους και των κόκκων σε δισκία. Η ποσότητα του συνδετικού που προστίθεται επηρεάζει βασικές ιδιότητες του δισκίου, όπως την μηχανική αντοχή του δισκίου, το χρόνο αποσάθρωσης και το ρυθμό διάλυσης του δισκίου. Κάποια από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συνδετικά είναι διάφορα παράγωγα κυτταρίνης (HPMC, EC), το άμυλο και η πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP).

➤ Αραιωτικά

Είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα του μίγματος που πρόκειται να δισκιοποιηθεί, ώστε να διευκολύνεται η παρασκευή και η χρήση των δισκίων. Η λακτόζη, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και η μαννιτόλη είναι ορισμένες ουσίες που προστίθενται για αυτό τον σκοπό.

➤ Βελτιωτικά ροής/ Λιπαντικά/ Αντικολλητικά

Τα λιπαντικά είναι απαραίτητα, καθώς ελαττώνουν τις τριβές που αναπτύσσονται μεταξύ του προς δισκιοποίηση μίγματος και του τοιχώματος της μήτρας της δισκιοποιητικής μηχανής. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ασφαλής εξαγωγή του δισκίου από τη μήτρα και ομοιομορφία βάρους ανάμεσα στα δισκία. Το στεατικό μαγνήσιο και το στεατικό οξύ χρησιμοποιούνται ευρέως ως λιπαντικά. Οι ποσότητες που προστίθενται χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή καθώς τα λιπαντικά μπορούν να επηρεάσουν το ρυθμό διάλυσης και την αποσάθρωση του δισκίου.

Τα βελτιωτικά ροής βελτιώνουν τις ιδιότητες ροής των κόκκων κατά την διαδικασία παρασκευής των δισκίων. Το κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (Aerosil) χρησιμοποιείται ευρέως για αυτό τον λόγο.

Τα αντικολλητικά είναι ουσίες που εμποδίζουν τους κόκκους να κολλήσουν στην επιφάνεια των εμβόλων και στα τοιχώματα της δισκιοποιητικής μηχανής. Ο τάλκης προστίθεται στα δισκία για το λόγο αυτό.

➤ Αποσαθρωτικά

Οι ουσίες αυτές διευκολύνουν τον καταθρυμματισμό του δισκίου σε σωματίδια όταν αυτό εισέλθει στον οργανισμό και συγκεκριμένα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η αποσάθρωση του δισκίου είναι απαραίτητη, γιατί έτσι διευκολύνεται η διάλυση της δραστικής ουσίας και κατ' επέκταση η απορρόφηση της. Ως μέσα καταθρυμματισμού χρησιμοποιούνται το άμυλο και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

➤ Χρωστικές/ Βελτιωτικά γεύσης και οσμής

Οι χρωστικές δεν είναι απαραίτητες για την παρασκευή των δισκίων αλλά χρησιμοποιούνται για να προσδώσουν στα δισκία χαρακτηριστικά τέτοια που να διευκολύνεται η ταυτοποίηση τους καθώς και για λόγους αισθητικής.

Πιθανές δυσάρεστες οσμές ή γεύση του φαρμάκου καλύπτονται με την προσθήκη βελτιωτικών γεύσης και οσμής. Η μαννιτόλη και η σορβιτόλη χρησιμοποιούνται συχνά για το σκοπό αυτό.

➤ Πολυμερικές ουσίες

Προστίθενται σε συστήματα που επιθυμείται ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσία. Σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και ως υλικά επικάλυψης. Παραδείγματα πολυμερικών ουσιών είναι η υδροξυπροπυλο-μεθυλοκυτταρίνη (HPMC), υδροξυπροπυλο-κυτταρίνη(HPC) και η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG).

A.3.4) Παρασκευή Δισκίων

Κατά την παρασκευή των δισκίων πραγματοποιείται συμπίεση του μίγματος της δραστικής ουσίας και των εκδόχων και μπορεί να γίνει είτε με τη μέθοδο της κοκκοποίησης (υγρή ή ξηρή) είτε με τη μέθοδο της απευθείας συμπίεσης. Στην παρούσα μελέτη η παρασκευή των δισκίων έγινε με τη μέθοδο της απευθείας συμπίεσης.

Πιο συγκεκριμένα η μέθοδος της απευθείας συμπίεσης περιλαμβάνει το στάδιο της ανάμιξης του μίγματος των συστατικών του δισκίου και το στάδιο της συμπίεσης του μίγματος στη δισκιοποιητική μηχανή. Η μέθοδος της απευθείας συμπίεσης παρουσιάζει τα εξής πλεονεκτήματα (Αυγουστάκης Κ και Χατζηαντωνίου Σ, 2015):

- Είναι πιο σύντομη και οικονομική διαδικασία σε σχέση με τη μέθοδο της κοκκοποίησης.
- Το προϊόν διατηρείται σταθερό καθώς δεν χρησιμοποιούνται θέρμανση και νερό.

➤ Μεγαλύτερος ρυθμός διάλυσης καθώς καταθρυμματίζονται ταχέως στα σωματίδια του φαρμάκου.

Ωστόσο, η διαδικασία αυτή παρουσιάζει και κάποια μειονεκτήματα:

➤ Προκειμένου το μίγμα των κόνεων να έχει καλά ρεολογικά χαρακτηριστικά τα σωματίδια των συστατικών είναι σχετικά μεγάλα, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ομοιογενή ανάμιξη.

➤ Απαιτείται η χρήση ειδικά σχεδιασμένων εκδόχων με κατάλληλες ιδιότητες ροής τα οποία είναι πιο ακριβά σε σχέση με τα συνήθη έκδοχα δισκιοποίησης.

A.3.5) Έλεγχος Ποιότητας Δισκίων

Με τους ελέγχους ποιότητας δισκίων διασφαλίζεται ότι τα δισκία έχουν τις απαραίτητες ιδιότητες και εάν βρίσκονται εντός των προδιαγραφών. Οι έλεγχοι των δισκίων που πραγματοποιούνται είναι οι εξής (Αυγουστάκης Κ και Χατζηαντωνίου Σ, 2015):

➤ Οπτικός έλεγχος

Ελέγχεται η γενική εμφάνιση του δισκίου και ιδιότητες όπως το μέγεθος, το σχήμα, οι διαστάσεις και το χρώμα.

➤ Έλεγχος σκληρότητας και ευθρυπτότητας

Μέσω αυτών των διαδικασιών ελέγχεται εάν τα δισκία έχουν τη μηχανική αντοχή που χρειάζεται προκειμένου να ανθίστανται στις καταπονήσεις που υφίστανται κατά τη συσκευασία, παραγωγή, μεταφορά και αποθήκευση τους.

➤ Δοκιμασία αποσάθρωσης

Η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητη ώστε να προσδιοριστεί ο χρόνος που απαιτείται για τον καταθρυμματισμό του δισκίου σε τεμαχίδια όταν έρθει σε επαφή με τα υγρά του στομάχου.

➤ Δοκιμασίες ομοιομορφίας μάζας/ βάρους/ περιεχομένου

Εξασφαλίζεται ότι τα δισκία είναι ομοιόμορφα και την περιέχουν την ποσότητα φαρμάκου που απαιτείται.

➤ Δοκιμασία Διάλυσης (dissolution test)

Με τη διαδικασία αυτή προσδιορίζεται ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου καθώς επίσης και το ποσοστό αποδέσμευσης.

A.3.6) Τύποι δισκίων

Υπάρχουν διάφοροι τύποι δισκίων και η επιλογή τους εξαρτάται από τον επιθυμητό τρόπο, χρόνο και σημείο δράσης. Διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

➤ Απλά Δισκία (Compressed tablets):

Χορηγούνται για συστηματική δράση και μπορεί να είναι επικαλυμμένα ή μη (στην πιο απλή μορφή τους). Είναι σχεδιασμένα για να παρέχουν γρήγορη αποσάθρωση στα γαστρικά υγρά και γρήγορη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Έτσι η δραστική ουσία είναι άμεσα ελεύθερη για απορρόφηση. Παράγονται με συμπίεση του μίγματος της δραστικής ουσίας και των εκδόχων με τη χρήση εμβόλων μέσα σε μήτρες. Τα επικαλυμμένα αποτελούνται είτε από ένα λεπτό στρώμα ζάχαρης (sugar-coated tablets) είτε από ένα λεπτό στρώμα από πολυμερές (film-coated tablets).

➤ Εντεροδιαλυτά Δισκία:

Είναι επικαλυμμένα δισκία τα οποία περιέχουν ουσίες που πρέπει να μεταφερθούν στον εντερικό σωλήνα. Αυτό είναι απαραίτητο όταν στον εντερικό αυλό παρουσιάζουν καλύτερη απορρόφηση ή όταν είναι ερεθιστικά ή ασταθή στο γαστρικό περιβάλλον. Τα δισκία αυτά λοιπόν επικαλύπτονται με τρόπο τέτοιο ώστε να διέλθουν αναλλοίωτα μέσω του στομάχου.

➤ Δισκία πολλαπλών στιβάδων:

Τα δισκία αυτά αποτελούνται από 2-3 στιβάδες, όπου η κάθε στιβάδα μπορεί να περιέχει κόκκους του ίδιου δραστικού συστατικού ή κόκκους από διαφορετικά δραστικά συστατικά. Στην πρώτη περίπτωση αυτό μπορεί να εξυπηρετεί διαφορετικό χρόνο αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού. Όσον αφορά στα διαφορετικά δραστικά συστατικά αυτό γίνεται για να επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός των δραστικών συστατικών λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Ο διαχωρισμός επιτυγχάνεται με μία ενδιάμεση στιβάδα από αδρανές υλικό. Με την παρασκευή δισκίων πολλαπλών στιβάδων είναι δυνατός ο έλεγχος της αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από το δισκίο με στιβάδες που δρουν σαν φραγμός ρυθμίζοντας το ρυθμό διάλυσης και αποδέσμευσης του φαρμάκου. Συνήθως στη μία στιβάδα η αποδέσμευση του φαρμάκου γίνεται σχετικά γρήγορα έτσι ώστε να αρχίσει η δράση του φαρμάκου, ενώ στην άλλη καθυστερεί επιμηκύνοντας το χρόνο δράσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τα δισκία παράγονται με εισαγωγή στη μήτρα του υλικού διαφορετικών μιγμάτων το ένα μετά το άλλο. Μετά

την εισαγωγή του κάθε υλικού ακολουθεί ελαφρά συμπίεση για αποφυγή της ανάμιξης των κόνεων μεταξύ τους και η τελική συμπίεση πραγματοποιείται στο τέλος. Είναι χρήσιμα για την εισαγωγή στην ίδια φαρμακομορφή συστατικών που είναι ασύμβατα μεταξύ τους. Στην κατηγορία αυτή μπορούν να συμπεριληφθούν και δισκία με δομή πυρήνα–περιβλήματος. Κατά την παρασκευή αυτών των δισκίων ο πυρήνας είναι ένα προσχηματισμένο δισκίο το οποίο τοποθετείται με ακρίβεια στο κέντρο της μήτρας της δισκιοποιητικής μηχανής, στην συνέχεια εισάγεται το υπόλοιπο υλικό των κόνεων που θα αποτελέσει το περίβλημα και τέλος ακολουθεί η συμπίεση. Και στην περίπτωση αυτή μπορεί τα δύο μέρη να περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό οπότε σκοπός είναι η δημιουργία δισκίων βραδείας αποδέσμευσης είτε διαφορετικά δραστικά συστατικά που είναι ασύμβατα μεταξύ τους.

➤ Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης:

Τα δισκία αυτά τροποποιούν το ρυθμό διάλυσης της δραστικής ουσίας και κατ' επέκταση και την αποδέσμευση του φαρμάκου επιτυγχάνοντας έτσι παράταση του χρόνου δράσης. Σε κάποιες περιπτώσεις επιδιώκεται και σταθερή αποδέσμευση του φαρμάκου για κάποιο διάστημα.

➤ Αναβράζοντα Δισκία (Effervescent Tablets):

Είναι μη επικαλυμμένα δισκία που περιέχουν οργανικά οξέα (όπως κιτρικό οξύ) και βασικούς παράγοντες (όπως διττανθρακικό νάτριο) μαζί με τη δραστική ουσία. Ο συνδυασμός του οργανικού και αλκαλικού παράγοντα αποτελεί το αναβράζον μίγμα. Όταν έρθουν σε επαφή με το νερό αντιδρούν γρήγορα και απελευθερώνουν διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο προάγει τον καταθρυμματισμό τους παράγοντας εναιώρημα ή υδατικό διάλυμα. Χρησιμοποιούνται για την χορήγηση πολλών δραστικών ουσιών, όπως αναλγητικά, αντιόξινα, συμπληρώματα διατροφής κ.α. Κατά την παρασκευή τους χρειάζεται συνεχώς έλεγχος της υγρασίας και για το λόγο αυτό απαιτούνται κατάλληλοι χώροι ελεγχόμενης θερμοκρασίας τόσο κατά την παρασκευή όσο και κατά την αποθήκευσή τους.

➤ Μασώμενα Δισκία (Chewable tablets):

Είναι χρήσιμα σε περιπτώσεις που ο ασθενής δυσκολεύεται κατά την κατάποση ενός δισκίου. Περιλαμβάνουν προϊόντα για τοπική δράση στη στοματική κοιλότητα, αντιόξινα προϊόντα και βιταμίνες ως συμπληρώματα διατροφής. Με τη μάσηση διευκολύνεται η

διάσπαση και ο καταθρυμματισμός τους και κατ' επέκταση η διάλυση τους. Τα δισκία αυτά αποφεύγονται όταν υπάρχουν θέματα με την αποδοχή της γεύσης του δισκίου. Η παρασκευή τους περιλαμβάνει την υγρή κοκκοποίηση.

➤ Λειχόμενα Δισκία (lozenges):

Πρόκειται για σχετικά μεγάλου μεγέθους συμπιεσμένα δισκία που διαλύονται αργά στο στόμα. Καλούνται τροχίσκοι ή παστίλιες και προκαλούν τοπικό αποτέλεσμα στο στόμα ή στο λαιμό. Παράγονται με υψηλή συμπίεση με τη χρήση εμβόλων με επίπεδη επιφάνεια. Περιέχουν ουσίες που δίνουν στα δισκία απαλή γεύση.

➤ Παρεικά (buccal) και Υπογλώσσια Δισκία (sublingual tablets):

Είναι δισκία που εφαρμόζονται στην παρεία ή κάτω από τη γλώσσα. Η σύνθεση των παρειικών καθιστά τη διάλυση τους μέσα στη στοματική κοιλότητα αργή, ενώ τα υπογλώσσια διαλύονται πιο γρήγορα μόλις τοποθετηθούν κάτω από τη γλώσσα και επάγουν ταχύτατη φαρμακολογική δράση. Αυτές οι μορφές είναι χρήσιμες για φάρμακα που καταστρέφονται στα γαστρικά υγρά ή που η απορρόφηση τους στο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ανεπαρκής. Από τις πιο γνωστές ουσίες που μορφοποιούνται σε υπογλώσσια δισκία είναι η νιτρογλυκερίνη ενώ παρεικά οι στεροειδείς ορμόνες. Τα δισκία αυτά παρασκευάζονται με ελαφρά συμπίεση ώστε να είναι μαλακά και δεν περιέχουν μέσο καταθρυμματισμού και περιέχουν γλυκαντικές ουσίες.

➤ Εμφυτευόμενα Δισκία (Implant tablets):

Είναι στείρα μικρά κυλινδρικά δισκία που παράγονται με συμπίεση μόνο του δραστικού συστατικού καθώς δεν περιέχουν έκδοχα. Εμφυτεύονται στους ιστούς του σώματος χρησιμοποιώντας ειδική συσκευή και το δραστικό συστατικό αποδεσμεύεται σταδιακά προκαλώντας παρατεταμένο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Καθοριστικός παράγοντας στην αποδέσμευση του δραστικού συστατικού είναι η διαθέσιμη επιφάνεια του σκευάσματος. Τέτοιου τύπου δισκία χρησιμοποιούνται συχνά για τη χορήγηση στεροειδών ορμονών. Παρασκευάζονται με απλή συμπίεση και περιέχουν σπάνια έκδοχα εκτός από λιπαντικές ουσίες.

A.4) ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

A.4.1) Γενικά στοιχεία

Με τον όρο αποδέσμευση του φαρμάκου εννοούμε το σύνολο των διαδικασιών που συμβαίνουν κατά τη μετάβαση της δραστικής ουσίας από τη στερεή φαρμακοτεχνική

μορφή στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αποδέσμευση μιας δραστικής ουσίας εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας, από τον τύπο της φαρμακομορφής που χορηγείται και την κατάσταση του βιολογικού συστήματος. Για την είσοδο μιας ουσίας στην αιματική κυκλοφορία είναι απαραίτητη η διαπέραση των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Η διαπέραση είναι δυνατή μόνο όταν η δραστική ουσία βρίσκεται στη διαλυμένη της μορφή μέσα στα γαστρεντερικά υγρά.

Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας μπορεί να είναι άμεση ή να καθυστερεί. Στην πρώτη περίπτωση όλη η ποσότητα του δραστικού συστατικού αποδεσμεύεται άμεσα από τη φαρμακοτεχνολογική μορφή αμέσως μετά τη λήψη, διαλύεται στα υγρά του σώματος και περνάει στην αιματική κυκλοφορία. Έτσι, η δραστική ουσία παρουσιάζει γρήγορα υψηλή συγκέντρωση στο αίμα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα, όπως εμφάνιση τοξικών συμπτωμάτων. Το πρόβλημα είναι πιο έντονο σε περιπτώσεις φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων. Επιπλέον, παρόλο που η συγκέντρωση του φαρμάκου φτάνει γρήγορα σε υψηλά επίπεδα εξίσου γρήγορα μειώνεται, με αποτέλεσμα να μην παραμένει σταθερή στον οργανισμό για μεγάλο διάστημα και να απαιτείται επανάληψη της δόσης για να διατηρηθεί το φαρμακευτικό αποτέλεσμα. Στα συστήματα αυτά η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας εξαρτάται κατά βάση από τα χαρακτηριστικά της ουσίας και από τις συνθήκες που επικρατούν στο σημείο της απορρόφησης και όχι τόσο από το είδος του συστήματος που χρησιμοποιείται.

Από την άλλη πλευρά τα συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιτυγχάνουν πιο αργή αποδέσμευση του φαρμάκου από τη φαρμακομορφή. Ο όρος τροποποιημένη αποδέσμευση χρησιμοποιείται για να περιγράψει προϊόντα που μεταβάλλουν σκόπιμα τον ρυθμό ή/και το χρόνο αποδέσμευσης της φαρμακευτικής ουσίας. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές αυτές είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να αποδίδουν τη δραστική ουσία με ρυθμό που εξαρτάται κυρίως από τις ιδιότητες του φαρμακοτεχνικού συστήματος που χρησιμοποιείται και όχι τόσο από τα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας. Στόχος των συστημάτων αυτών είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου να διατηρείται σταθερή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προσφέροντας μεγαλύτερης διάρκειας φαρμακευτικό αποτέλεσμα και αυξάνοντας έτσι το χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα στις δόσεις. Επιπλέον, μπορεί να επιτευχθεί αποδέσμευση απευθείας στο όργανο-στόχο (τοπική και εξειδικευμένη δράση) μειώνοντας τον αριθμό των χορηγούμενων δόσεων. Ταυτόχρονα

μειώνονται τόσο οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. στόμαχος) όσο και οι γενικές παρενέργειες (Maderuelo C *et al.*, 2011). Με τα συστήματα αυτά μπορεί να αυξηθεί και η απορρόφηση της δραστικής ουσίας μέσω της αποδέσμευσης στο επιθυμητό σημείο, όπως για δραστικές ουσίες που είναι ασταθείς στο όξινο περιβάλλον του στομάχου. Τέλος, η αποδέσμευση μπορεί να καθυστερεί όταν επιθυμείται μια εξειδικευμένη δράση μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Η τροποποιημένη αποδέσμευση συνδέεται με τους όρους παρατεταμένη (sustained) και ελεγχόμενη (controlled) αποδέσμευση. Οι δύο αυτοί όροι αν και πολλές φορές νοούνται ταυτόσημοι εμφανίζουν μια βασική διαφορά. Στην παρατεταμένη αποδέσμευση επιτυγχάνεται σταθερή αποδέσμευση του φαρμάκου για κάποιο χρονικό διάστημα. Στην ελεγχόμενη αποδέσμευση, εκτός από τη σταθερή αποδέσμευση επιθυμείται και η διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα ή στους ιστούς (Βλάχου-Κωνσταντινίδου Μ., 2017-2018). Τέλος, κατά την παρασκευή μιας φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη α) η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, β) η διαλυτότητα της στο νερό γ) το μέγεθος των μορίων της, γ) η κρυσταλλική της μορφή, δ) η πρωτεϊνική σύνδεση και ε) το pKa.

A.4.2) Πλεονεκτήματα συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης

Τα τελευταία χρόνια τα συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης έχουν γίνει χρήσιμο εργαλείο στην ιατρική πρακτική, καθώς προσφέρουν ένα ευρύ φάσμα πλεονεκτημάτων. Ειδικότερα, η χορήγηση τέτοιων συστημάτων από το στόμα αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για δραστικές ουσίες με μικρό χρόνο ημιζωής που απαιτούν συχνή χορήγηση. Πιο συγκεκριμένα τα συστήματα αυτά παρουσιάζουν τα εξής πλεονεκτήματα (Shah S *et al.*, 2015; Ummadi S *et al.*, 2013; Langer S and Peppas N, 1981):

- Μειώνουν τη συχνότητα χορήγησης της δραστικής ουσίας και παρατείνουν το χρόνο που η συγκέντρωση βρίσκεται σε θεραπευτικά επίπεδα, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.
- Μειώνουν την τοξικότητα και τυχόν επιβλαβείς παρενέργειες, καθώς η απορρόφηση είναι πιο αργή και κατ' επέκταση αποφεύγονται οι υψηλές συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στην αιματική κυκλοφορία και η συσσώρευση της σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης.

- Βελτιώνουν τη συμμόρφωση του ασθενούς, γιατί χρειάζεται να χορηγούνται λιγότερο συχνά σε σχέση με τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης και δεν χρειάζεται να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της νύχτας.
- Μείωση των τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Προστατεύουν τη δραστική ουσία από υδρόλυση ή άλλες αλλαγές μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα της,
- Παρέχουν τη δυνατότητα στοχευμένης αποδέσμευσης και δράσης στο επιθυμητό σημείο μειώνοντας έτσι πιθανούς ερεθισμούς του γαστρεντερικού βλεννογόνου.
- Μπορούν να επιτευχθούν διάφορα πρότυπα αποδέσμευσης ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα.

A.4.3) Μειονεκτήματα συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης

Τα συστήματα αυτά δεν παρουσιάζουν μόνο πλεονεκτήματα αλλά και κάποιους περιορισμούς. Τα μειονεκτήματα είναι τα εξής:

- Παρατηρείται καθυστερημένη έναρξη θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω του μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος που χρειάζεται για την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα.
- Οι φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης πολλές φορές περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα δραστικού συστατικού, το οποίο αποδίδουν σταδιακά και με σταθερό ρυθμό. Υπάρχει λοιπόν κίνδυνος απώλειας της ακεραιότητας του συστήματος με αποτέλεσμα να χαθούν τα χαρακτηριστικά αποδέσμευσης της δοσολογικής μορφής, να απελευθερωθεί μεγάλη ποσότητα του φαρμάκου και να εκδηλωθούν τοξικές δράσεις. Γίνεται πιο σοβαρό σε περιπτώσεις δραστικών ουσιών με μικρό θεραπευτικό δείκτη.
- Το μεγάλο μέγεθος που μπορεί να έχουν μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση.
- Ο ρυθμός αποδέσμευσης μπορεί να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως την τροφή και το ρυθμός διαπέρασης μέσα από το στόμαχο και το έντερο.
- Ο ρυθμός αποδέσμευσης και ο χρόνος που απαιτείται για την απορρόφηση της δραστικής ουσίας μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο. Για παράδειγμα, η συγχρόνηση άλλων φαρμάκων, η παρουσία ή μη τροφών και η κατάσταση της

γαστρεντερικής οδού μπορεί να προκαλέσουν διακυμάνσεις ανάμεσα στους ασθενείς που είναι δύσκολο να προβλεφθούν.

- Δυσκολία στην ακριβή ρύθμιση της δόσης σε σχέση με τις συμβατικές μορφές, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μεταβλητότητα στο ρυθμό αποδέσμευσης.
- Υψηλό κόστος παραγωγής λόγω του εξοπλισμού που απαιτείται για την παραγωγή τους.
- Προβλήματα ανεκτικότητας όταν ο ιστός-στόχος εκτίθεται στο δραστικό συστατικό για εκτεταμένη περίοδο.
- Υπάρχει περιορισμός στις ουσίες που μπορούν να μορφοποιηθούν σε σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης. Δραστικές ουσίες των οποίων η εφάπαξ δόση μπορεί να ξεπεράσει το 1gr είναι δύσκολο έως και αδύνατο κάποιες φορές να μορφοποιηθούν σε τέτοια σκευάσματα. Άλλοι περιοριστικοί παράγοντες είναι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της (απαιτείται μικρός χρόνος ημιζωής) και η υδατοδιαλυτότητα της δραστικής ουσίας (πολύ υδατοδιαλυτές ουσίες είναι δύσκολο να μορφοποιηθούν).
- Θεραπευτικοί παράγοντες των οποίων η απορρόφηση ρυθμίζεται από ενεργό μεταφορέα δεν θεωρούνται τόσο κατάλληλοι για μορφοποίηση σε τέτοια συστήματα.

A.4.4) Σύγκριση σκευασμάτων άμεσης και τροποποιημένης αποδέσμευσης

Στα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης (immediate release) η διαδικασία που λαμβάνει χώρα όταν το σκεύασμα εισέλθει στον οργανισμό και έλθει σε επαφή με τα γαστρεντερικά υγρά περιλαμβάνει τη διάβρωση του σκευάσματος (αποσάθρωση), τη διάλυση του εξωτερικού περιβλήματος (όποτε υπάρχει) και την αποσυσσωμάτωση του δραστικού συστατικού σε μεμονωμένα σωματίδια. Σε όλες τις περιπτώσεις πραγματοποιείται παράλληλα και διάλυση του δραστικού συστατικού. Από την άλλη πλευρά, στα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης η διαδικασία μετάβασης του φαρμάκου στα γαστρεντερικά υγρά περιλαμβάνει τη διάλυση του φαρμάκου ή και μέρος του υλικού στο οποίο έχει ενσωματωθεί το δραστικό συστατικό με διεύθυνση γαστρεντερικών υγρών και την αποδέσμευση του δραστικού συστατικού, ανάλογα με τον τύπο του σκευάσματος, με μηχανισμούς διάχυσης, ώσμωσης και ιοντανταλλαγής (Ummadi S *et al.*, 2013).

Στις στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης οι διαδικασίες που επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την παροχή του φαρμάκου από το σκεύασμα στα γαστρεντερικά υγρά είναι η αποσάθρωση και η διάλυση των στερεών σωματιδίων της

δραστικής ουσίας. Ο ρυθμός διάλυσης της δραστικής ουσίας εξαρτάται από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της και από τις συνθήκες που επικρατούν στο σημείο της διάλυσης. Η αποσάθρωση δεν συνεπάγεται και διάλυση της δραστικής ουσίας, αλλά αποτελεί προϋπόθεση προκειμένου να αρχίσει η διαδικασία της διάλυσης. Αντίθετα, για τα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης η κινητικά σημαντική διαδικασία είναι η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από το σύστημα που εξαρτάται όχι μόνο από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας και τις συνθήκες που επικρατούν στο γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά από τον τύπο του συστήματος που χρησιμοποιείται. Η ρύθμιση του ρυθμού αποδέσμευσης εξαρτάται από τη δυνατότητα πρόβλεψης των συνθηκών που επικρατούν στο γαστρεντερικό σωλήνα καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Οι λόγοι που οδήγησαν στην προσπάθεια ανάπτυξης συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης σχετίζονται με τα προβλήματα που προκύπτουν από τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης. Πιο συγκεκριμένα, στις μορφές άμεσης αποδέσμευσης η συμμόρφωση του ασθενούς είναι πιο δύσκολη, γιατί προκειμένου να διατηρείται η θεραπευτική συγκέντρωση και να μην παρατηρούνται διακυμάνσεις απαιτείται συχνή χορήγηση δόσεων. Το πρόβλημα είναι εντονότερο σε περιπτώσεις όπου ο χρόνος ημιζωής της δραστικής είναι μικρός και απαιτείται ακόμα πιο συχνή χορήγηση (Ummadi S *et al.*, 2013). Οι διακυμάνσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά όταν ο θεραπευτικός δείκτης της ουσίας είναι μικρός (Shah S *et al.*, 2015).

A.4.5) Κατηγοριοποίηση των σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης

Ιδανικά ένα σύστημα τροποποιημένης αποδέσμευσης πρέπει να αποδεσμεύει τη φαρμακευτική ουσία στο επιθυμητό σημείο με το μικρότερο δοσομετρικό σχήμα. Στα περισσότερα σκευάσματα γίνεται αποδέσμευση μιας αρχικής ποσότητας από τη φαρμακευτική ουσία, ώστε να υπάρξει θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύντομο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια γίνεται αποδέσμευση σταθερά μικρής ποσότητας της ουσίας σε τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να διατηρηθούν τα θεραπευτικά επίπεδα. Η τροποποίηση της αποδέσμευσης μπορεί να σχετίζεται όχι μόνο με το χρόνο αποδέσμευσης αλλά και με το σημείο που θα γίνει η αποδέσμευση. Τα συστήματα που μπορούν να δράσουν ως φορείς δραστικών ουσιών είναι (Βλάχου-Κωνσταντινίδου Μ., 2017-2018):

- Συστήματα που αποτελούνται από μία μεμβράνη από πολυμερές και τη δραστική ουσία σε στερεά μορφή ή σε μορφή διαλύματος (συστήματα ρεζερβουάρ - reservoir systems).

- Συστήματα που αποτελούνται από μία πολυμερική μήτρα, μέσα στην οποία υπάρχει μια ετερογενής διασπορά ή ένα ομογενές διάλυμα της δραστικής ουσίας (μονολιθικά συστήματα τύπου μήτρας-monolith matrix systems).
- Στρώματα της δραστικής ουσίας ανάμεσα σε στρώματα του πολυμερούς.
- Μικροσωματίδια μιας διογκούμενης γέλης (πχ μιας δικτυωμένης υδρογέλης, όπου η δραστική ουσία βρίσκεται διεσπαρμένη ή διαλυμένη μέσα στη μήτρα της γέλης).
- Εγκλεισμός της δραστικής ουσίας σε ένα ιξώδες διάλυμα.
- Σχηματισμός ενός χημικού δεσμού της δραστικής ουσίας με την αλυσίδα του πολυμερούς.
- Μακρομοριακές δομές της δραστικής ουσίας που σχηματίζονται με ιοντικούς ή ομοιοπολικούς δεσμούς.
- Συστήματα που αποτελούνται από μία ημιπερατή πολυμερική μεμβράνη και μια οπή, μέσα από την οποία η αποδέσμευση πραγματοποιείται λόγω οσμωτικής πίεσης

Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τη μορφοποίηση των σκευασμάτων αυτών. Τα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης ανάλογα με το μηχανισμό με τον οποίο πραγματοποιείται η αποδέσμευση κατηγοριοποιούνται στις εξής κατηγορίες:

- Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από τη διάχυση της διαμέσου του πολυμερούς (Diffusion Controlled Devices)
- Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος (Solvent Controlled Devices)
- Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από χημική αντίδραση (Chemically Controlled Devices)

A.4.5.1) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από τη διάχυσή της διαμέσου του πολυμερούς (Diffusion Controlled Devices)

Σε αυτό τον τύπο σκευασμάτων η δραστική ουσία διαχέεται διαμέσω του πολυμερικού υλικού, το οποίο είναι αδιάλυτο στο νερό, ελέγχει τη ροή του νερού και κατ' επέκταση την αποδέσμευση του διαλυμένου φαρμάκου από τη μορφή δοσολογίας. Η διάχυση συμβαίνει όταν το δραστικό συστατικό περνά μέσα από το πολυμερές σχηματίζοντας τη διάταξη της ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η διάχυση μπορεί να συμβεί είτε μέσω των πόρων του πολυμερούς είτε με διέλευση μέσω των αλυσίδων του πολυμερούς. Τα συστήματα αυτά

είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα. Κατηγοριοποιούνται σε α) συστήματα τύπου δεξαμενής (Reservoir systems) και β) Συστήματα τύπου μήτρας (Matrix systems).

α) Συστήματα τύπου δεξαμενής (Reservoir systems)

Αποτελούνται από έναν πυρήνα (δεξαμενή), στον οποίο περιέχεται η δραστική ουσία, και από μια μεμβράνη επικάλυψης που θεωρείται το φράγμα διάχυσης. Στις μεμβράνες επικάλυψης χρησιμοποιούνται πολυμερή που είναι αδιάλυτα στο νερό. Το δραστικό συστατικό διαχέεται από τη δεξαμενή μέσω της μεμβράνης επικάλυψης. Η μεμβράνη αυτή (πολυμερική μήτρα) περιορίζει την ταχύτητα διάχυσης της δραστικής ουσίας. Το ποσοστό αποδέσμευσης του φαρμάκου παραμένει σχετικά σταθερό (Ummadi S *et al.*, 2013). Στα συστήματα δεξαμενών χρησιμοποιούνται κυρίως παράγωγα κυτταρίνης. Ο ρυθμός αποδέσμευσης ελέγχεται από τις ιδιότητες του πολυμερούς (σύνθεση και μοριακό βάρος πολυμερούς), το πάχος της επικάλυψης και τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας περιλαμβάνουν τη διαλυτότητα της, το μέγεθος των σωματιδίων και το μοριακό βάρος της (Wan-Wan Y and Pierstorff E, 2012). Στα συστήματα αυτά όπου περιβάλλονται από μια πολυμερική μεμβράνη υδρογέλης ο πρώτος νόμος του Fick μπορεί να περιγράψει την αποδέσμευση του δραστικού συστατικού μέσω της μεμβράνης (Shah S *et al.*, 2015). Οι ρυθμοί αποδέσμευσης από τις μεμβράνες καθορίζονται από την εξίσωση στο νόμο του Fick (Langer S and Peppas N, 1981):

$$J = -D * \frac{dC}{dx} \quad (\text{Εξ. 1})$$

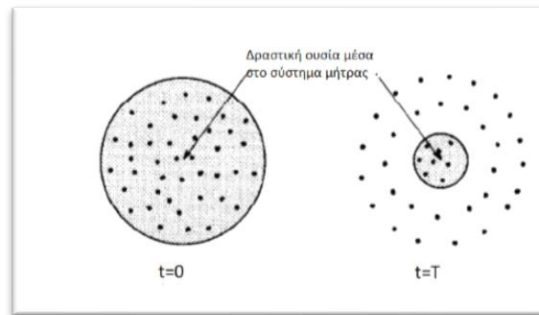
Όπου J η ροή του δραστικού συστατικού, D ο συντελεστής διάχυσης και dC/dx η βαθμίδα συγκέντρωσης μέσα στη μεμβράνη. Ο συντελεστής D δεν έχει σταθερή τιμή και αλλάζει στις υψηλές συγκεντρώσεις. Το αρνητικό πρόσημο στην εξίσωση δείχνει ότι η ροή της μετακινούμενης ύλης είναι αντίθετη από τη διεύθυνση που αυξάνει η συγκέντρωση της (Βλάχου - Κωνσταντινίδου M., 2017-2018).

Η αποδέσμευση του φαρμάκου περιλαμβάνει τη διείσδυση του υγρού μέσα από τη μεμβράνη στον πυρήνα της δεξαμενής όπου βρίσκεται το φάρμακο, τη διαλυτοποίηση του φαρμάκου μέσα στη δεξαμενή, τη διάχυση μεταξύ του μέσου διασποράς και της μεμβράνης, τη διάχυση εντός της μεμβράνης και του διαλυτικού μέσου και τελικά την απομάκρυνση του δραστικού συστατικού από την επιφάνεια του συστήματος προς το διάλυμα. Τα συστήματα αυτά είναι χρήσιμα όταν επιθυμείται μια

μεσοπρόθεσμη/μακροπρόθεσμη χορήγηση ενός φαρμάκου σε μια συγκεκριμένη περιοχή όταν η δραστική ουσία είναι τοξική. Τέλος, είναι χρήσιμα για μακροχρόνια συστηματική χορήγηση όταν χορηγείται η δραστική ουσία με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση ή εμφύτευση (Wan-Wan Y and Pierstorff E, 2012).

β) Συστήματα τύπου μήτρας (Matrix devices)

Τα συστήματα μήτρας είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος τύπος συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης όταν αυτά πρόκειται να χορηγηθούν από το στόμα. Στα συστήματα αυτά, η δραστική ουσία είναι διασκορπισμένη στη μήτρα του πολυμερούς ώστε να σχηματίζεται ένα ομοιογενές σύστημα. Η διάχυση της δραστικής ουσίας πραγματοποιείται όταν περνά από τη μήτρα του πολυμερούς στο εξωτερικό περιβάλλον. Η διάχυση γίνεται μέσα από τους πόρους του πολυμερούς και καθώς η αποδέσμευση συνεχίζεται το ποσοστό της αποδέσμευσης μειώνεται. Η μείωση οφείλεται στη διόγκωση του πολυμερούς με αποτέλεσμα το δραστικό συστατικό να έχει προοδευτικά μεγαλύτερη απόσταση να διανύσει προκειμένου να αποδεσμευτεί και έτσι απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος διάχυσης (Ummadi S *et al.*, 2013). Η σχηματική αναπαράσταση των συστημάτων τύπου μήτρας φαίνεται στο παρακάτω σχήμα Α.6 (Langer S and Peppas N, 1981).

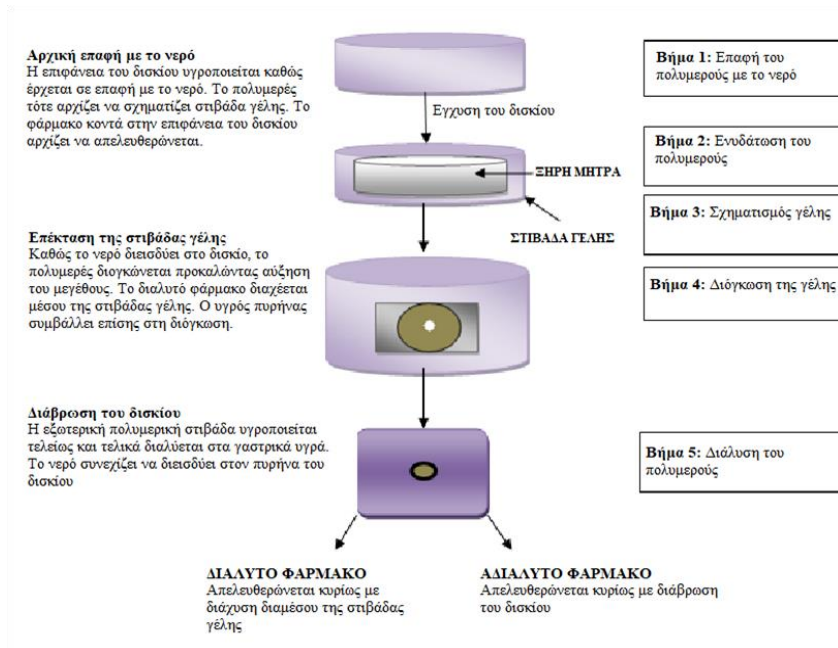


Σχήμα Α.6: Τρόπος διάχυσης της δραστικής ουσίας σε συστήματα τύπου μήτρας

(τροποποιημένο από: http://www.gatewaycoalition.org/files/Hidden/deliv/ch4/4_4_2f.htm)

Τα συστήματα αυτά σε αντίθεση με τα τύπου δεξαμενής μπορούν να κατασκευασθούν χρησιμοποιώντας συμβατικές διαδικασίες και εξοπλισμό. Επίσης, μπορούν να φορτωθούν τόσο με χαμηλή όσο και με υψηλή ποσότητα δραστικού συστατικού παρέχοντας, ένα ευρύ φάσμα φυσικών και χημικών ιδιοτήτων ανάλογα με τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν. Η είσοδος της μήτρας στο υδατικό περιβάλλον περιλαμβάνει τη διείσδυση του ύδατος και τη διάχυση της διαλυμένης ουσίας, διαδικασίες που συμβαίνουν ταυτόχρονα. Καθώς το νερό διεισδύει στη μήτρα, το αρχικά ξηρό πολυμερές αρχίζει να ενυδατώνεται και να

διογκώνεται και έτσι ο αρχικός όγκος της μήτρας αυξάνεται. Ο μηχανισμός αποδέσμευσης φαίνεται αναλυτικά στο Σχήμα Α.7. Η διαπερατότητα στο διογκούμενο πολυμερές είναι πολύ αυξημένη και έτσι η διαλυμένη δραστική ουσία μπορεί να διαχυθεί ελεύθερα προς το περιβάλλον υγρό (Βλάχου - Κωνσταντινίδου Μ., 2017-2018). Εκτός από τις διευκολύνσεις που προσφέρουν τα συστήματα μήτρας παρουσιάζουν και κάποιους περιορισμούς. Τα συστήματα μήτρας δεν διαθέτουν ευελιξία στην προσαρμογή τους σε συνεχώς μεταβαλλόμενα επίπεδα δοσολογίας και όταν απαιτείται κάτι τέτοιο χρειάζεται εκ νέου διατύπωση και πρόσθετοι όροι. Επιπλέον, σε προϊόντα που έχουν μοναδικά προφίλ αποδέσμευσης απαιτούνται πιο σύνθετες τεχνολογίες. Τα συστήματα μήτρας μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τους τύπους των υλικών που χρησιμοποιούνται.



Σχήμα Α.7: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού αποδέσμευσης δραστικής ουσίας από συστήματα τύπου μήτρας

(τροποποιημένο από https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-drug-release-from-a-hydrophilic-matrix-tablet-adapted-from-The-DowChemical_fig6_236913076)

1. Υδρόφοβες μήτρες

Στα συστήματα αυτά δεν είναι απαραίτητη η χρήση πολυμερούς για την παροχή ελεγχόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως έχουν χρησιμοποιηθεί και αδιάλυτα πολυμερή. Τα κύρια υλικά που ελέγχουν το ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου είναι αδιάλυτα στο νερό. Τέτοια υλικά είναι γλυκερίδια,

λιπαρά οξέα, κηροί και πολυμερή όπως αιθυλοκυτταρίνη, μεθυλοκυτταρίνη. Προκειμένου να ρυθμιστεί η αποδέσμευση μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διαλυτά συστατικά στη σύνθεση όπως είναι η λακτόζη. Τα συστήματα αυτά δεν είναι κατάλληλα για αδιάλυτα φάρμακα καθώς η κλίση της συγκέντρωσης είναι πολύ χαμηλή για να είναι επαρκής η αποδέσμευση του φαρμάκου (Shah S *et al.*, 2015). Το ρυθμιστικό βήμα της αποδέσμευσης για αυτού του είδους τις μορφές είναι η διείσδυση του υγρού μέσα στη μήτρα.

2. Υδρόφιλες μήτρες

Είναι από τα ευρέως πιο χρησιμοποιούμενα συστήματα για τον έλεγχο του ρυθμού αποδέσμευσης των φαρμάκων. Μια υδρόφιλη μήτρα είναι μια ομοιογενής διασπορά μιας δραστικής ουσίας όπου ένα ή περισσότερα έκδοχα είναι ενσωματωμένα σε ένα υδρόφιλο πολυμερές. Το υδρόφιλο πολυμερές μπορεί να είναι παράγωγο κυτταρίνης, αλγινικό νάτριο, κόμμι ξανθάνης, carborol κ.α., τα οποία διογκώνονται κατά την επαφή τους με το νερό. Τα έκδοχα που προστίθενται είναι λιπαντικά, αραιωτικά και αντιπροσκολλητικά (Maderuelo C *et al.*, 2011).

Στις υδρόφιλες μήτρες αυτό που θα ρυθμίσει την αποδέσμευση είναι η διόγκωση του πολυμερούς. Τα πολυμερή όταν έρθουν σε επαφή με υδατικό διάλυμα σχηματίζουν ένα στρώμα πηκτής στην επιφάνεια του συστήματος. Συγκεκριμένα, οι υδρόφιλες μήτρες σε επαφή με το νερό ενυδατώνονται με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του πολυμερούς και τη χαλάρωση των πολυμερικών αλυσίδων λόγω της εισόδου του διαλύτη. Η γέλη που σχηματίζεται αποτελεί το φραγμό μεταξύ του συστήματος και του μέσου διάλυσης. Τα φαινόμενα μεταφοράς που πραγματοποιούνται μέσα από το στρώμα του πηκτώματος είναι η είσοδος του υδατικού μέσου, η έξοδος της δραστικής ουσίας στο εξωτερικό του συστήματος και φαινόμενα διάβρωσης της μήτρας. Όσο μεγαλώνει η διόγκωση του πολυμερούς τόσο μεγαλώνει και η απόσταση διάχυσης που πρέπει να διανύσει η δραστική ουσία προκειμένου να αποδεσμευτεί από το σύστημα. Εκτός όμως από τη διάχυση, η διάλυση (διάβρωση) του πολυμερούς είναι επίσης μια σημαντική διαδικασία που συμβάλλει στη ρύθμιση της αποδέσμευσης. Τελικά ο ρυθμός αποδέσμευσης είναι συνάρτηση και των δύο παραγόντων (Shah S *et al.*, 2015). Τα συστήματα αυτά είναι κατάλληλα για την αποδέσμευση δυσδιάλυτων δραστικών ουσιών.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη κατά την ανάπτυξη ενός τέτοιου σκευάσματος είναι το ποσοστό, η διαλυτότητα και το μέγεθος των σωματιδίων του

δραστικού συστατικού καθώς και ο τύπος, το ποσοστό, ο βαθμός ιξώδους και το μέγεθος σωματιδίων του πολυμερούς. Σημαντικό ρόλο έχει και η αναλογία φαρμάκου/πολυμερούς και η ποσότητα του νερού που εισέρχεται στη μήτρα. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η δύναμη συμπίεσης που εφαρμόζεται κατά την παρασκευή του σκευάσματος, γιατί καθορίζει την ποσότητα αέρα που παγιδεύεται στη μήτρα (Maderuelo C *et al.*, 2011).

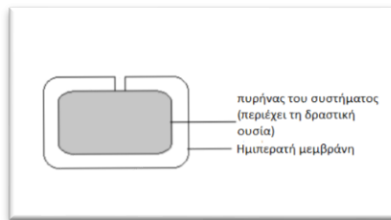
A.4.5.2) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από τη διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος (Solvent Controlled Devices)

Στα συστήματα αυτά η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας εξαρτάται από τη διείσδυση του διαλύτη μέσα στο σύστημα. Ανάλογα με το μηχανισμό διείσδυσης του διαλύτη διακρίνονται σε α) Ωσμωτικά Συστήματα και β) Διογκούμενα Συστήματα.

α) Ωσμωτικά Συστήματα (Osmotically Controlled Devices)

Τα ωσμωτικά συστήματα αποδίδουν τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό χρησιμοποιώντας ως κινούσα δύναμη την ωσμωτική πίεση. Ως ώσμωση ορίζεται η αυθόρμητη κίνηση του διαλύτη (πχ νερό) από διάλυμα χαμηλής συγκέντρωσης διαλυμένης ουσίας σε διάλυμα υψηλότερης συγκέντρωσης της ίδιας ουσίας μέσα από ημιπερατή μεμβράνη. Η πίεση που ασκείται στην πλευρά της υψηλότερης συγκέντρωσης για να αναστείλει η ροή του διαλύτη ονομάζεται ωσμωτική πίεση και οδηγείται από τη διαφορά της δραστικής ουσίας κατά μήκος της μεμβράνης (Keraliya R *et al.*, 2012; Gupta BP *et al.*, 2010).

Τα συστήματα αυτά είναι παρόμοια με τα συστήματα δεξαμενής, αλλά περιέχουν ένα ωσμωτικό παράγοντα που δημιουργεί μια ημιπερατή μεμβράνη. Ο πυρήνας του συστήματος, ο οποίος αποτελείται από ένα συμπαγές, στερεό υδατοδιαλυτό δραστικό μόριο και από ένα διογκούμενο από νερό πολυμερές, είναι εγκλεισμένος από μια ημιπερατή μεμβράνη. Η μεμβράνη αυτή είναι εκλεκτικά περατή στο νερό αλλά αδιαπέραστη από τη δραστική ουσία. Η διαπέραση της δραστικής ουσίας γίνεται μόνο μέσω μιας ή περισσότερων οπών που υπάρχουν πάνω στη μεμβράνη. Όταν το σύστημα βρεθεί σε κάποιο υδατικό περιβάλλον το νερό διαχέεται από τη μεμβράνη μέσα στον πυρήνα δημιουργώντας μια υδροστατική πίεση. Η πίεση που παράγεται μέσα στο σύστημα ωθεί το διάλυμα της δραστικής ουσίας να περάσει μέσα από την οπή και να απελευθερωθεί στο περιβάλλον του σκευάσματος.



Σχήμα Α.8: Σχηματική απεικόνιση ενός ωσμωτικά ελεγχόμενου συστήματος

(Τροποποιημένο από: Gupta BP *et al.*, 2010)

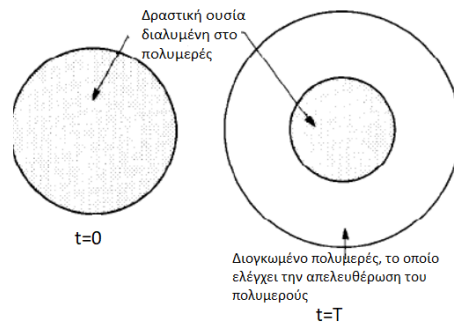
Ο ρυθμός με τον οποίο ο πυρήνας απορρόφα νερό εξαρτάται από την ωσμωτική πίεση που δημιουργείται από τα συστατικά του πυρήνα και από τη διαπερατότητα της μεμβράνης επικάλυψης. Ο ρυθμός αποδέσμευσης μπορεί να τροποποιηθεί αλλάζοντας το μέγεθος της οπής και τον ωσμωτικό παράγοντα (Ummadi S *et al.*, 2013). Καθώς ο πυρήνας απορροφά νερό επεκτείνεται σε όγκο ωθώντας το εναιώρημα ή το διάλυμα της δραστικής ουσίας προς τα έξω μέσω της οπής. Το βασικό πλεονέκτημα των ωσμωτικών συστημάτων έναντι των υπολοίπων ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι ότι οι ωσμωτικές αντλίες απελευθερώνουν τη δραστική ουσία με ρυθμό ανεξάρτητο από το *pH* και την υδροδυναμική κατάσταση του μέσου διάλυσης (Keraliya RA *et al.*, 2012). Επίσης, δεν επηρεάζονται από τους φυσιολογικούς παράγοντες που μπορεί να επικρατούν μέσα στο γαστρεντερικό αυλό (Verma RK *et al.*, 2000). Έτσι τα χαρακτηριστικά της αποδέσμευσης μπορούν εύκολα να προβλεφθούν βασιζόμενοι στις ιδιότητες του δραστικού μορίου και της δοσολογικής μορφής λόγω της καλής συσχέτισης ανάμεσα στα *in vitro/in vivo* αποτελέσματα. Επιπλέον, τα ωσμωτικά συστήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για χορήγηση από το στόμα είτε για εμφύτευση. Ωστόσο, τα συστήματα αυτά εμφανίζουν και κάποιους περιορισμούς, όπως ότι χρειάζεται ειδικός εξοπλισμός για την κατασκευή της οπής στη μεμβράνη καθώς και ότι ο χρόνος παραμονής του συστήματος στο σώμα ποικίλει ανάλογα με τη γαστρική κινητικότητα ενώ μπορεί να προκληθεί και ερεθισμός λόγω της αποδέσμευσης κεκορεσμένου διαλύματος του φαρμάκου (Gupta BP *et al.*, 2010).

β) Διογκούμενα Συστήματα (Swelling Systems)

Τα συστήματα αυτά αναφέρονται και ως υδρογέλες. Οι υδρογέλες είναι μια κατηγορία ελεγχόμενης αποδέσμευσης πολλά υποσχόμενη και η ύπαρξη τους χρονολογείται από το 1960. Στην περίπτωση αυτών των συστημάτων η αποδέσμευση του ενεργού συστατικού ελέγχεται με μηχανισμούς διόγκωσης. Ως υδρογέλη θεωρείται ένα πολυμερές το οποίο έχει την ικανότητα να απορροφά >20% το βάρος του σε νερό εξακολουθώντας να διατηρεί μια

ξεχωριστή δομή (Gupta P *et al.*, 2002). Η υδροφιλικότητα του πολυμερούς είναι αυτό που προσδίδει στο σύστημα την ικανότητα προσέλκυσης νερού. Το πολυμερές παραμένει αδιάλυτο στο νερό λόγω της παρουσίας χημικών ή φυσικών διασυνδέσεων.

Οι υδρογέλες διατίθενται σε διάφορα δομικά στοιχεία και χημικές μορφές. Για το σχηματισμό τους είναι απαραίτητη διάλυση ή διασπορά της δραστικής ουσίας σε μια πολυμερική μήτρα η οποία έχει την ιδιότητα να διογκώνεται όταν τοποθετείται σε κάποιο μέσο αποδέσμευσης που είναι θερμοδυναμικά συμβατό με το πολυμερές (Βλάχου-Κωνσταντινίδου Μ., 2017-2018). Ο διαλύτης διεισδύει στους ελεύθερους χώρους των αλυσίδων του πολυμερούς διέρχεται μέσα στα σωματίδια και διαλύει τον ενεργό παράγοντα ο οποίος στη συνέχεια διαχέεται μέσα από τη διογκωμένη πολυμερική μήτρα.



Σχήμα Α.9: Σχηματική απεικόνιση συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης που

ελέγχεται από τη διόγκωση του πολυμερούς (Τροποποιημένο από: Gupta BP *et al.*, 2010)

Ο συντελεστής που ελέγχει τον ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου είναι η αντίσταση του πολυμερούς στην αύξηση του όγκου του και στην αλλαγή του σχήματός του. Οι υδρογέλες έχουν την ικανότητα να απαντούν σε αλλαγές ερεθισμάτων ελέγχοντας την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Ένα παράδειγμα είναι η ανταπόκριση τους στις διαφορετικές τιμές pH που υπάρχουν στα διάφορα μέρη του σώματος. Επίσης ανάλογα με το είδος του πολυμερούς επιτρέπεται η χρήση διαφορετικού μεγέθους μορίων (Gupta P *et al.*, 2002).

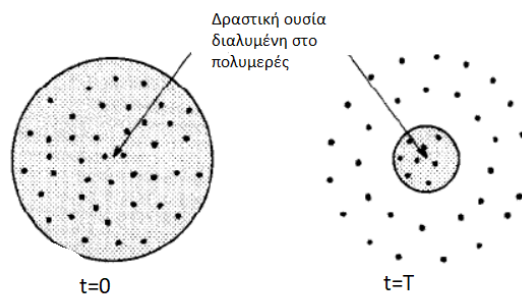
Τα συστήματα μήτρας και δεξαμενής ακολουθούν το μοντέλο Higuchi όπου η αποδέσμευση του δραστικού συστατικού είναι ανάλογη προς τη τετραγωνική ρίζα του χρόνου οδηγώντας έτσι σε μη ομοιόμορφους ρυθμούς αποδέσμευσης. Αντίθετα, οι υδρογέλες υπερτερούν ως προς αυτό καθώς έχουν σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης.

A.4.5.3) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από χημική αντίδραση (Chemically Controlled Devices)

Στα συστήματα αυτά η αποδέσμευση του ενεργού παράγοντα ελέγχεται από χημική αντίδραση, η οποία μπορεί να είναι υδρόλυση ή μια ενζυματική αντίδραση. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

α) Συστήματα όπου η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από τη διάβρωση του πολυμερούς

Στα συστήματα αυτά αναμειγνύονται οι δραστικές ουσίες με πολυμερή που βιοαποικοδομούνται. Τα πολυμερή είναι διαθέσιμα σε μεγάλη ποικιλία διαφορετικών ιδιοτήτων ανάλογα με το τι επιθυμείται. Τα υλικά αυτά αποικοδομούνται μέσα στον οργανισμό μέσω των βιολογικών διεργασιών που πραγματοποιούνται και απελευθερώνουν τη δραστική ουσία με σταθερό ρυθμό. Το πολυμερές δεν λειτουργεί μόνο ως φορέας της δραστικής ουσίας, αλλά συμμετέχει ενεργά στο μηχανισμό αποδέσμευσης του συστήματος. Η αποδέσμευση του φαρμάκου από τέτοια συστήματα ελέγχεται από το ρυθμό διάβρωσης του πολυμερούς (Ummadi S *et al.*, 2013). Ταυτόχρονα και σε μικρότερο βαθμό μπορεί να συμβαίνει και διάλυση ή τήξη του πολυμερούς. Σε επαφή με το μέσο διάλυσης το πολυμερές αρχίζει και διογκώνεται σχηματίζοντας ένα στρώμα πηκτώματος. Όταν οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται έχουν χαμηλό ιξώδες ο μηχανισμός αποδέσμευσης που λαμβάνει χώρα είναι η διάβρωση του πολυμερούς όπου η κινητική είναι μηδενικής τάξης (Zuleger S and Lippold B, 2001). Η δραστική ουσία απελευθερώνεται μόνο μετά από διάρρηξη της πολυμερικής μήτρας.



Σχήμα A.10: Μηχανισμός αποδέσμευσης σε συστήματα όπου συμβαίνει διάβρωση του πολυμερούς (Τροποποιημένο από: Gupta BP *et al.*, 2010)

Η διάβρωση είναι ένα φυσικό φαινόμενο που εξαρτάται από τη διαλυτοποίηση και τη διάχυση. Μπορούν να ταυτοποιηθούν δύο μηχανισμοί διάβρωσης: η επιφανειακή (surface)

και η ομοιογενής (bulk). Η επιφανειακή διάβρωση συμβαίνει όταν ο ρυθμός διάβρωσης υπερβαίνει το ρυθμό διείσδυσης του νερού στο πολυμερές. Στις περισσότερες περιπτώσεις πολυμερών και ανάλογα με τη χημική τους δομή εμφανίζονται και τα δύο είδη διάβρωσης. Η διάβρωση της επιφάνειας εμφανίζεται όταν ο ρυθμός διάβρωσης υπερβαίνει το ρυθμό διείσδυσης του νερού στο σύνολο του πολυμερούς. Ο αργός ρυθμός διαπέρασης του νερού σε συστήματα με επιφανειακή διάβρωση βοηθά στην προστασία των ασταθών στο νερό φαρμάκων μέχρι τη στιγμή της αποδέσμευσης. Η διάβρωση της επιφάνειας μπορεί να οδηγήσει σε αποδέσμευση φαρμάκου μηδενικής τάξης υπό την προϋπόθεση ότι η αποδέσμευση λόγω διάχυσης είναι περιορισμένη (Uhrich K *et al.*, 1999). Η ομοιογενής διάβρωση συμβαίνει όταν τα μόρια του νερού διεισδύουν στη πολυμερική μήτρα πιο γρήγορα από ότι συμβαίνει η διάβρωση. Έτσι, τα μόρια του πολυμερούς μπορεί να υδρολυθούν με τη κινητική της διάβρωσης να είναι περισσότερο πολύπλοκη σε σχέση με την επιφανειακή διάβρωση.

β) Συστήματα στα οποία η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με το πολυμερές

Στη περίπτωση αυτή η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με το πολυμερές και η αποδέσμευση γίνεται με υδρολυτική ή ενζυματική σχάση των ασταθών δεσμών. Ο τύπος του δεσμού που δημιουργείται ανάμεσα στη δραστική ουσία και το πολυμερές διαφέρει ανάλογα με το είδος της δραστικής ουσίας. Τα συστήματα, που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο υποκατηγορίες:

- Δημιουργία χημικού δεσμού μεταξύ δραστικής ουσίας και πολυμερούς.
- Συμπολυμερισμός της δραστικής ουσίας ή των προϊόντων τους.

Η αποδέσμευση από τα συστήματα αυτού του τύπου ελέγχεται από την κινητική της σχάσης του συγκεκριμένου δεσμού (Βλάχου-Κωνσταντινίδου Μ., 2017-2018).

A.4.6) Μαθηματικά μοντέλα για την κινητική της αποδέσμευσης ενός φαρμάκου από σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κατά την *in vitro* μελέτη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι αναγκαία η χρήση μαθηματικών εργαλείων προκειμένου να κατανοηθεί και να προβλεφθεί η κινητική της αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η πολυπλοκότητα της διαδικασίας κατά την αποδέσμευση του δραστικού συστατικού από τα συστήματα μήτρας καθιστά την αναλυτική μελέτη της κινητικής της αποδέσμευσης δύσκολη. Ωστόσο, η ποσοτική ανάλυση των ρυθμών αποδέσμευσης και

διάλυσης είναι ευκολότερη όταν χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα για να περιγράψουν τη διαδικασία (Dash S *et al.*, 2010). Σε ορισμένες περιπτώσεις η ανάλυση της διαδικασίας μπορεί να γίνει από ένα θεωρητικό μαθηματικό μοντέλο όπως συμβαίνει στην περίπτωση της μηδενοταξικής κινητικής (Zero-order model). Σε περιπτώσεις όπως δισκία και κάψουλες σε επικαλυμμένες ή μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι θεωρητικές προσεγγίσεις δεν αρκούν και πρέπει να χρησιμοποιηθούν οι κατάλληλες εμπειρικές εξισώσεις. Έτσι, κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες εμπειρικές κυρίως σχέσεις που απεικονίζουν την ποσότητα του δραστικού συστατικού που απελευθερώνεται στο διάλυμα σε σχέση με το χρόνο. Η μαθηματική μοντελοποίηση των διαδικασιών μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού ενός θεραπευτικού σκευάσματος βασιζόμενοι στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων μοντέλων αποδέσμευσης. Κάτω από κάποιες συνθήκες τα μαθηματικά μοντέλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στην αξιολόγηση φαρμάκων σε μελέτες Βιοϊσοδυναμίας (Costa P *et al.*, 2001). Το είδος του φαρμάκου, η πολυμορφική του μορφή, η κρυσταλλικότητα, το μέγεθος των σωματιδίων, η διαλυτότητα και η ποσότητα του δραστικού συστατικού μπορούν να επηρεάσουν την κινητική της αποδέσμευσης (Costa P *et al.*, 2001).

Στη συνέχεια περιγράφονται ορισμένοι μηχανισμοί αποδέσμευσης και οι αντίστοιχες εξισώσεις κινητικής που τους περιγράφουν.

A.4.6.1) Εξίσωση Higuchi (Square Root Law)

Το πρώτο παράδειγμα μαθηματικού μοντέλου ανέπτυξαν οι Higuchi W.I. και Higuchi T. το 1962 και 1963 αντίστοιχα με σκοπό να περιγράψουν το ρυθμό αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από συστήματα μήτρας. Στην αρχή το μοντέλο αναπτύχθηκε για αδιάλυτες μήτρες και μελετήθηκε σε υδρόφιλες βάσεις αλοιφών (Higuchi WI, 1962). Ο Higuchi W.I εισήγαγε την ακόλουθη εξίσωση (Εξ.2) σχετικά με την ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται από ένα στρώμα της αλοιφής στο οποίο η δραστική ουσία έχει αρχικά διαλυθεί ομοιόμορφα.

$$Q = hCo[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp \left(-\frac{D(2m+1)^2}{4h^2} \pi^2 t \right)] \quad (\text{Εξ } 2)$$

όπου Q η ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται ανά μονάδα εφαρμογής, h το πάχος του στρώματος, C₀ η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου στη μήτρα, D ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στην μήτρα, t ο χρόνος μετά την εφαρμογή και m

ακέραιος που παίρνει τιμές από 0 έως ∞. Στην εξίσωση γίνονται οι εξής παραδοχές: α) στη μήτρα υπάρχει μια δραστική ουσία, β) ο συντελεστής διάχυσης D είναι σταθερός, γ) μόνο η δραστική ουσία είναι ικανή να διαχέεται από το στρώμα (τα άλλα συστατικά δεν μπορούν να διαχυθούν).

Ο Higuchi T. ανέπτυξε μαθηματικές σχέσεις για σωματίδια που είναι διασκορπισμένα σε ομοιογενή πολυμερική μήτρα, η οποία δρα ως μέσο διάχυσης και για περιπτώσεις όπου τα σωματίδια του φαρμάκου ενσωματώνονται σε μια κοκκώδη μήτρα και απελευθερώνονται καθώς ο διαλύτης διεισδύει σε αυτή (Higuchi T, 1963). Η μελέτη του ήταν μια προσπάθεια συσχέτισης του ποσοστού αποδέσμευσης δραστικών συστατικών με τους απλούς νόμους διάχυσης. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση της ομοιογενούς μήτρας όπου η δραστική ουσία είναι ομοιογενώς κατανεμημένη στην μήτρα του πολυμερούς η εξίσωση που δίνει την αποδέσμευση είναι η εξής (Higuchi T., 1963):

$$Q = \sqrt{D(2A - Cs)Cs t} \quad (\text{Εξ. 3})$$

όπου Q η ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται μέχρι τη χρονική στιγμή t, D ο συντελεστής διάχυση της ουσίας μέσα στη μήτρα, A η συνολική ποσότητα δραστικής ουσίας (διαλυμένης ή μη) που υπάρχει στη μήτρα και Cs η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στη μήτρα. Στα συστήματα αυτά αρχικά συμβαίνει διάλυση της δραστικής ουσίας μέσα στη μήτρα και στη συνέχεια ακολουθεί η απελευθέρωσή της από το σύστημα μέσω του μηχανισμού της διάχυσης.

Στην περίπτωση της ετερογενούς μήτρας αρχικά συμβαίνει διείσδυση του υγρού και στη συνέχεια διαλύεται η δραστική ουσία και απομακρύνεται. Η εξίσωση Higuchi στην περίπτωση αυτή έχει την παρακάτω μορφή:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon Cs)Cs t} \quad (\text{Εξ. 4})$$

όπου ε το πορώδες της ετερογενούς μήτρας και τ το ελικοειδές του τριχοειδούς συστήματος του δισκίου της μήτρας. Το πορώδες είναι το κλάσμα της μήτρας στο οποίο μπορεί να εισέλθει το περιβάλλον υγρό. Στα συστήματα αυτά αρχικά το περιβάλλον υγρό διεισδύει στη μήτρα προκειμένου να διαλυθεί η ουσία και στη συνέχεια γίνεται η απομάκρυνση της ουσίας μέσω των διαύλων του δισκίου (Ummadi S *et al.*, 2013).

Οι εξισώσεις αυτές υπόκεινται στις εξής παραδοχές (Higuchi T, 1963; Dash S *et al.*, 2010):

➤ Ύπαρξη ψευδό – σταθερής κατάστασης κατά τη διαδικασία αποδέσμευσης

- Τα σωματίδια της δραστικής ουσίας είναι πολύ μικρότερα σε σχέση με την απόσταση που διανύουν κατά τη διάχυση
- Τα σωματίδια είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα στη μήτρα και η διάχυση λαμβάνει χώρα σε μια μόνο διάχυση
- Οι εξισώσεις έχουν ισχύ όταν το A είναι μεγαλύτερο από τα Cs και εCs κατά 3 με 4 τάξεις μεγέθους
- Η διόγκωση και η διάλυση της μήτρας είναι αμελητέες

Οι εξισώσεις αναπτύχθηκαν από τον Higuchi για να περιγράψει το μηχανισμό διάλυσης δραστικών ουσιών από βάσεις αλοιφών αλλά συμφωνούν και με τους μηχανισμούς διάλυσης και άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών (Costa P *et al.*, 2001). Οι προσεγγίσεις του Higuchi βρίσκουν εφαρμογή και σε περιπτώσεις υδατοδιαλυτής μήτρας (Lapidus H and Lordi G N, 1966) και διαδερμικών συστημάτων (Dash S *et al.*, 2010). Στην περίπτωση της υδρόφιλης μήτρας η διόγκωση και η διάβρωση του πολυμερούς συμβαίνει ταυτόχρονα και έτσι στο τελικό ποσοστό αποδέσμευση του δραστικού συστατικού συμβάλλουν και οι δύο μηχανισμοί (Ummadi S *et al.*, 2013).

A.4.6.2) Μοντέλο Korsmeyer–Peppas

Οι Korsmeyer–Peppas αρχικά μελέτησαν τους μηχανισμούς αποδέσμευσης φαρμάκων και τις διεργασίες διάχυσης σε υδρόφιλα πολυμερή συστήματα. Τα συστήματα αυτά μελετήθηκαν σε δύο μακρομοριακές καταστάσεις, την υαλώδη και ελαστική κατάσταση κατά την αρχική φάση διάχυσης του νερού στο πολυμερές και στην ελαστική κατάσταση εφόσον έχει επέλθει θερμοδυναμική ισορροπία (Korsmeyer R and Peppas N, 1981). Η ανάπτυξη ενός μαθηματικού μοντέλου κινητικής για ένα σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης προϋποθέτει τη διερεύνηση της δομής και της μορφολογίας της μήτρας καθώς επίσης και τις θερμοδυναμικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο πολυμερές, τη δραστική ουσία και το μέσο διάλυσης. Πιο αναλυτικά μερικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη διάχυση του μέσου διάλυσης στο πολυμερές είναι οι εξής (Korsmeyer R and Peppas N, 1981):

- Η κινητικότητα της αλυσίδας
- Η πυκνότητα της διασταυρούμενης σύνδεσης
- Ο βαθμός διόγκωσης του πολυμερούς μέχρι να επέλθει ισορροπία
- Η κρυσταλλικότητα

- Το πορώδες του πολυμερούς
- Η διαλυτότητα του διαλυτικού μέσου στο πολυμερές

Οι Korsmeyer *et al* για να ερευνήσουν τον μηχανισμό αποδέσμευσης από ένα πολυμερικό σύστημα προσάρμοσαν τα δεδομένα αποδέσμευσης για το αρχικό τμήμα της καμπύλης αποδέσμευσης (δεδομένα για αποδέσμευση έως 60%) στην παρακάτω εξίσωση (Korsmeyer RW *et al.*, 1983; Peppas N and Sahlin J, 1989):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n \quad (\text{Εξ.5})$$

Όπου $\frac{M_t}{M_\infty}$ το ποσοστό της δραστικής ουσίας που απελευθερώνεται, k κινητική σταθερά που ενσωματώνει τα δομικά και γεωμετρικά χαρακτηριστικά των δισκίων, t ο χρόνος αποδέσμευσης και n εκθέτης ενδεικτικός του μηχανισμού διάχυσης της δραστικής ουσίας μέσω του πολυμερούς. Οι δύο μηχανισμοί αποδέσμευσης Fickian και Case II είναι τα όρια του φαινομένου αυτού (Peppas N and Sahlin J, 1989).

Τα βασικά χαρακτηριστικά του μοντέλου αυτού είναι (Ummadi S *et al.*, 2013):

- Η γεωμετρία του δισκίου είναι κυλινδρική
- Οι συντελεστές διάχυσης του νερού και των φαρμάκων ποικίλουν ανάλογα με τη συγκέντρωση του νερού
- Περιλαμβάνεται η διάλυση του πολυμερούς
- Στο μοντέλο ενσωματώνεται το πρώτο 60% των δεδομένων της αποδέσμευσης

Στο μοντέλο αυτό εξετάζονται διάφορες ταυτόχρονες διαδικασίες που συμβαίνουν, όπως (Ummadi S *et al.*, 2013):

- Η διάχυση του νερού στο δισκίο
- Η διόγκωση του συστήματος καθώς εισέρχεται το νερό
- Ο σχηματισμός του πηκτώματος (gel)
- Διάχυση του φαρμάκου και του πληρωτικού υλικού από το δισκίο
- Διάλυση του πολυμερούς της μήτρας

Σε περιπτώσεις που παρατηρείται Fickian διάχυση η τιμή του n είναι 0,45, ενώ για Non-Fickian διάχυση το n παίρνει τιμές μεγαλύτερες από 0,5. Πιο αναλυτικά οι τιμές του n που χαρακτηρίζουν τους διαφορετικούς μηχανισμούς αποδέσμευσης φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα Α.1 (Singhvi G and Singh M, 2011; Ummadi S *et al.*, 2013).

***Πίνακας Α.1:** Οι τιμές του εκθέτη n ανάλογα με το μηχανισμό της διάχυσης κατά την αποδέσμευση*

Τιμή εκθέτη n	Μηχανισμός Αποδέσμευσης
0.45	Fickian διάχυση
$0.45 < n < 0.89$	Ανώμαλη (non-Fickian) διάχυση
0.89	Case-II αποδέσμευση
$n > 0.89$	Super case II αποδέσμευση

Γενικά σε εύκαμπτα (rubbery) πολυμερή παρατηρείται Fickian διάχυση, ενώ σε υαλώδεις καταστάσεις η διάχυση είναι είτε Fickian είτε Non-Fickian ανάλογα με το ποσοστό χαλάρωσης του πολυμερούς κατά τη διάχυση του νερού μέσα σε αυτό. Η διάχυση δεύτερου τύπου (Case II) παρατηρείται όταν ένα μέρος του διαλύτη διεισδύει αρχικά στο υαλώδες πολυμερές με σταθερή ταχύτητα και γενικά συμβαίνει όταν το μέσο διάλυσης μεταβάλει το πολυμερές από την υαλώδη στην ελαστική κατάσταση (Korsmeyer R and Peppas N, 1981; Peppas N and Sahlin J, 1989). Η Fickian διάχυση και η Δευτέρου τύπου διάχυση (Case II) ορίζονται με τιμές n ίσες με 0,5 και 1 αντίστοιχα. Ανώμαλη συμπεριφορά αποδέσμευσης παρατηρείται ανάμεσα στη Fickian και Case II που αντικατοπτρίζεται με τις ενδιάμεσες τιμές του n (0,5 έως 1). Ένα πιθανά επιθυμητός μηχανισμός είναι αυτός που οδηγεί σε τιμή $n=1$ και χαρακτηρίζει τη συμπεριφορά αποδέσμευσης μηδενικής τάξης.

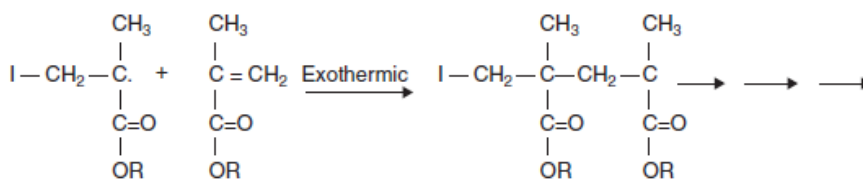
Όσον αφορά στην εξάρτηση του μηχανισμού αποδέσμευσης από τη γεωμετρία του συστήματος στη περίπτωση της Fickian διάχυσης, η αποδέσμευση εξαρτάται από την τετραγωνική ρίζα του χρόνου για πλάκες, κυλίνδρους και σφαίρες. Για την Case II περίπτωση ορίζεται από μια αρχικά γραμμική χρονική εξάρτηση για όλες τις γεωμετρίες (Ritger PL and Peppas NA, 1987). Μια τιμή n ίση με 1 σημαίνει ότι η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας είναι ανεξάρτητη του χρόνου και της γεωμετρίας του συστήματος. Η αποδέσμευση μηδενικής τάξης υπάρχει για οποιαδήποτε γεωμετρία και στην περίπτωση των πλακών συμπίπτει με την Case II διάχυση. Σχετικά με την επίδραση του ιξώδους οι Mockel και Lippold C αναφέρουν ότι πολυμερή με χαμηλό ιξώδες παρουσιάζουν μηδενιταξική κινητική, ενώ σε υψηλότερο ιξώδες η αποδέσμευση εξαρτάται από τη

τετραγωνική ρίζα του χρόνου (Möckel JE and Lippold BC, 1993). Οι τιμές του εκθέτη n της σχέσης Korsmeyer–Peppas ανάλογα με τη γεωμετρία του συστήματος και το μηχανισμό διάχυσης φαίνονται στον Πίνακα Α.2 (Ritger PL and Peppas NA, 1987). Τέλος, η εξ. 5 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και κατά την ανάλυση διογκούμενων συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Ritger PL and Peppas NA, 1987).

A.5) ΕΚΔΟΧΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ

A.5.1) Eudragit (Polymethacrylate Copolymers)

Τα πολυμεθακρυλικά πολυμερή είναι συνθετικά κατιονικά, ανιονικά και ουδέτερα συμπολυμερή μεθακρυλικού οξέος, μεθακρυλικών/ακρυλικών εστέρων και μεθακρυλικών διμεθυλαμινοαιθυλεστέρων σε ποικίλες αναλογίες (Rowe EC *et al.*, 2006). Τα μεθακρυλικά συμπολυμερή συντίθενται μέσω πολυμερισμού ελευθέρων ριζών όπου ενσωματώνονται διάφορα παράγωγα ακρυλικού και μεθακρυλικού (Σχήμα Α.11). Πρόκειται για συστατικά μη τοξικά, μη βιοαποικοδομήσιμα, τα οποία δεν απορροφώνται. Ανάλογα των λειτουργικών ομάδων που απαρτίζεται, το πολυμερές παρουσιάζει διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες. Είναι ευρέως γνωστά με το εμπορικό όνομα Eudragit και διατίθενται ως ξηρές κόνεις, υδατικές διασπορές, γκράνουλες ή οργανικά διαλύματα (συνήθως μίγμα ακετόνης–προπαν-2-όλης αναλογίας 60:40). Οι διάφοροι τύποι Eudragit είναι γενικά διαλυτοί σε οργανικούς διαλύτες. Η θερμοκρασία μετάπτωσης υάλου τους κυμαίνεται μεταξύ 9-150°C (Thakral S *et al.*, 2013).



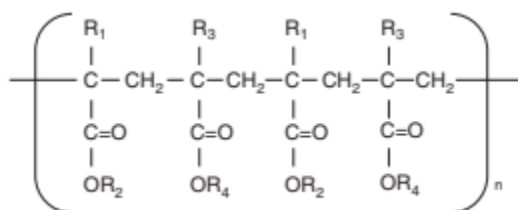
Σχήμα Α.11: Πολυμερισμός ελευθέρων ριζών κατά το σχηματισμό των Eudragits

(Thakral S *et al.*, 2013)

Οι διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες που παρουσιάζουν τα Eudragit τα καθιστούν χρήσιμα έκδοχα στην παρασκευή ποικίλων φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων. Ανάλογα των υποκαταστατών που υπάρχουν στο μόριο τους μπορούν να επιτύχουν διαφορετικό προφίλ αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Βρίσκουν εφαρμογή σε περιπτώσεις που επιθυμείται παρατεταμένη αποδέσμευση και αποδέσμευση της δραστικής ουσίας σε

συγκεκριμένο σημείο του γαστρεντερικού αυλού (π.χ. λεπτό έντερο, παχύ έντερο). Τα έκδοχα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμούς με άλλα για καλύτερα αποτελέσματα.

Τα Eudragits χρησιμοποιούνται στην παρασκευή δισκίων μήτρας. Με την είσοδο τους στον οργανισμό σχηματίζεται μια διογκούμενη μήτρα μέσω της οποίας ελέγχεται η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Το πάχος του στρώματος διάχυσης καθορίζει τον ρυθμό με τον οποίο λαμβάνει χώρα η αποδέσμευση. Τα δισκία τύπου μήτρας μπορούν να κατασκευασθούν με άμεση συμπίεση, υγρή κοκκοποίηση ή εξώθηση τήγματος (Thakral S *et al.*, 2013). Η γενική συντακτική δομή των Eudragits φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (A.12). Ανάλογα των υποκαταστατών που έχει το κάθε πολυμερές έχουμε διαφορετικό τύπο Eudragit (Πίνακας A.3).



Σχήμα A.12: Βασική δομή Eudragit (Thakral S *et al.*, 2013)

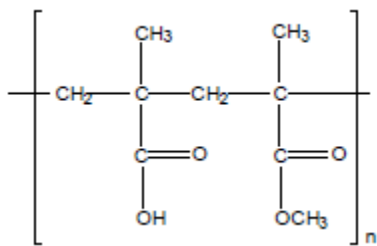
Πίνακας A.2 Διάφοροι τύποι Eudragit (τροποποιημένο από Thakral S *et al.*, 2013)

Eudragit Grades	R1	R2	R3	R4
L 100	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
L 100-55	-	-	CH ₃	-
S 100	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
RL 100	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ Cl
RS 100	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ Cl
E 100	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ , C ₄ H ₉

A.5.1.1) Eudragit L

Είναι ένα ανιονικό συμπολυμερές του μεθακρυλικού οξέος και του μεθακρυλικού μεθυλεστέρα σε αναλογία 1:1 (Rowe EC *et al.*, 2006). Στην περίπτωση του Eudragit L οι υποκαταστάτες τη γενικής χημικής δομής του πολυμερούς είναι για R1, R3=CH₃, R2=H και R4=CH₃ (Σχήμα A.13). Είναι εύκολα διαλυτό σε ουδέτερες έως ασθενώς αλκαλικές συνθήκες (pH 6-7) και σχηματίζει άλατα με αλκάλια. Τα σχηματιζόμενα άλατα είναι ανθεκτικά στις γαστρικές συνθήκες αλλά διαλυτά στο εντερικό περιβάλλον (Thakral S *et al.*, 2013). Η

ιδιότητα του αυτή το καθιστά χρήσιμο σε περιπτώσεις που επιθυμείται εντερική επικάλυψη προκειμένου να αποφευχθεί η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στο στομάχι και να διευκολυνθεί η αποδέσμευση στο λεπτό έντερο. Είναι διαθέσιμο ως οργανικό διάλυμα και σε μορφή κόνεως. Το Eudragit L 100 είναι λευκή κόνις με κατάλληλες ρεολογικές ιδιότητες. Η αποτελεσματικότητα του στο έντερο αποδίδεται στην παρουσία των καρβοξυλικών ομάδων που μετασχηματίζονται σε καρβοξυλικά ιόντα σε τιμές pH 5-7 με σχηματισμό άλατος όταν αντιδρούν με αλκάλια ή αμίνες. Στο νερό και σε διαλύματα ασθενών οξέων το L 100 σχηματίζει μια αδιάλυτη στο νερό μεμβράνη που είναι ανθεκτική στα γαστρικά υγρά. Το pH στο οποίο διαλύονται οι διάφοροι τύποι Eudragit εξαρτάται από την περιεκτικότητα του σε καρβοξυλικές ομάδες. Όσον αφορά στο Eudragit L 100 είναι διαλυτό σε τιμές pH>6.



Σχήμα A.13: Χημική Δομή Eudragit L (Hamman JH, 2010)

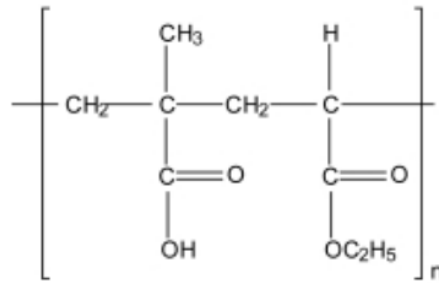
A.5.1.2) Eudragit S

Είναι ένα ανιονικό συμπολυμερές του μεθακρυλικού οξέος και του μεθακρυλικού μεθυλεστέρα σε αναλογία 1:2. Στην περίπτωση του Eudragit S οι υποκαταστάτες τη γενικής χημικής δομής του πολυμερούς είναι για R₁, R₃=CH₃, R₂=H και R₄=CH₃. Διαλύεται σε pH >7 λόγω της ύπαρξης περισσότερων εστεροποιημένων ομάδων σε σχέση με τις καρβοξυλικές ομάδες. Χρησιμοποιείται ευρέως σε σκευάσματα που επιθυμείται στοχευμένη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας σε τμήμα τους παχέος εντέρου (Thakral S *et al.*, 2013). Το Eudragit S προσφέρει προστασία στο γαστρικό pH ενώ πραγματοποιείται σταδιακή αποδέσμευση σε ασθενές αλκαλικό περιβάλλον. Το Eudragit S 100 είναι λευκή κόνις με κατάλληλες ρεολογικές ιδιότητες. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυάζεται με Eudragit L100 (διαλύεται σε pH>6) προκειμένου να εξασφαλίζεται η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ακόμα και όταν η τιμή του pH στον γαστρεντερικό αυλό είναι μικρότερη από 6.8.

A.5.1.3) Eudragit L 100-55

Το Eudragit L 100-55 είναι ένα ανιονικό πολυμερές του μεθακρυλικού οξέος και του ακρυλικού αιθυλεστέρα σε αναλογία 1:1 και προκύπτει από την αντικατάσταση του

ακρυλικού μεθυλεστέρα στο Eudragit L 100 με ακρυλικό αιθυλεστέρα. Η διαλυτότητα του εξαρτάται από το pH και συγκεκριμένα διαλύεται εύκολα σε pH μεγαλύτερο του 5.5 (Lin SY and Yu HL, 1999). Χρησιμοποιείται ευρέως σε εντερικές επικαλύψεις όπου επιθυμείται ελεγχόμενη αποδέσμευση στο σημείο του εντέρου. Συνδυάζεται και με άλλους τύπους Eudragit προκειμένου να επιτευχθεί το κατάλληλο προφίλ αποδέσμευσης (Hao S *et al.*, 2013). Η χημική δομή του Eudragit L 100-55 φαίνεται στο Σχήμα A.15.



Σχήμα A.14: Χημική Δομή Eudragit L 100-55 (Hamman JH, 2010)

A.5.1.4) Eudragit RL και RS

Τα Eudragit RL και RS είναι ουδέτερα πολυμερή που αποτελούνται από ακρυλικό αιθυλεστέρα, μεθακρυλικό μεθυλεστέρα και μεθακρυλικό εστέρα με ομάδες τεταρτοταγούς αμμωνίου. Η διαφορά τους έγκειται στο διαφορετικό αριθμό αμινομάδων και καρβονιλομάδων. Οι ομάδες αμμωνίου είναι με τη μορφή αλάτων και καθιστούν το πολυμερές διαπερατό. Η διαλυτότητά τους δεν εξαρτάται από το pH και παραμένουν αδιάλυτα στο νερό. Η διαπερατότητα και η ικανότητα διόγκωσης καθιστά τους τύπους RL και RS χρήσιμα σε συστήματα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Ο βαθμός διαπερατότητας του πολυμερούς εξαρτάται από τη συγκέντρωση των ομάδων του τεταρτοταγούς αμμωνίου. Το Eudragit RL περιέχει τις ομάδες αυτές σε μεγαλύτερη συγκέντρωση σε σχέση με το Eudragit RS και έτσι εμφανίζει μεγαλύτερη διαπερατότητα. Ο μηχανισμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από συστήματα που περιέχουν RL βασίζεται στη διαπερατότητα του πολυμερούς και στη διάχυση της δραστικής μέσω αυτού. Οι πόροι του πολυμερούς είναι μεγαλύτεροι και η διάχυση πιο έντονη στην περίπτωση του Eudragit RL σε σύγκριση με το Eudragit RS (Thakral S *et al.*, 2013).

A.5.2) Ουλβάνες (Ulvan)

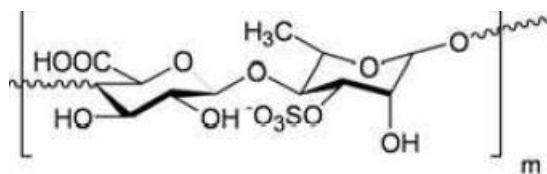
Κατά την προσπάθεια αναζήτησης νέων πηγών πολυμερικών υλικών, το βασίλειο της θάλασσας έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Πιο συγκεκριμένα, διάφορα είδη

θαλάσσιων φυκών έχουν αποτελέσει σημαντικές πηγές πολυσακχαριτών λόγω των ιδιαίτερων δομών που διαθέτουν και των λειτουργικών ιδιοτήτων που προσφέρουν (Lahaye M and Robic A, 2007; Majee SB *et al.*, 2017).

Τα κυτταρικά τοιχώματα των θαλάσσιων φυκών είναι πλούσια σε θειικούς πολυσακχαρίτες, όπως είναι η καραγενάνη, το ulvan και η φουκοϊδάνη που συναντώνται στα Rhodophyta, Phaeophyta και Chlorophyta αντίστοιχα. Οι καραγενάνες βρίσκουν ευρεία εφαρμογή ως γαλακτωματοποιητές και σταθεροποιητές, ενώ οι ουλβάνες είναι λιγότερο μελετημένες. Η χημική σύνθεση των πολυσακχαριτών που λαμβάνονται από τις διάφορες οικογένειες θαλάσσιων φυκών διαφέρει ως προς το βαθμό και την κατανομή των θεικών ομάδων (Majee SB *et al.*, 2017). Οι θεικοί πολυσακχαρίτες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα λόγω της πιθανής χρησιμότητάς τους στο σχεδιασμό συστημάτων χορήγησης φαρμάκων και στη στοχευμένη θεραπεία (Cunha L and Grenha A, 2016).

Οι ουλβάνες είναι διακλαδισμένοι ανιονικοί θεικοί πολυσακχαρίτες, οι οποίοι απομονώνονται από τα κυτταρικά τοιχώματα των χλωροφυκών (green seaweed) της τάξης Ulvales (Chlorophyta) (Toskas G *et al.*, 2011) των γενών *Ulva* και *Enteromorpha*. Η χημική σύνθεση και το μοριακό βάρος καθορίζουν τις ιδιότητες των ουλβανών (Cunha L and Grenha A, 2016). Οι πολυμερικές αλυσίδες αποτελούνται από διάφορα σάκχαρα, όπως είναι η γλυκόζη, ραμνόζη, ξυλόζη, γλυκουρονικό οξύ, ιδουρονικό οξύ και θεική ραμνόζη. Η παρουσία του ιδουρονικού οξέος και της θεικής ραμνόζης καθιστά τις ουλβάνες μοναδικές σε σχέση με άλλους θαλάσσιους πολυσακχαρίτες και καθορίζει την ομοιότητα τους με τις γλυκοζαμινογλυκάνες των θηλαστικών (Majee SB *et al.*, 2017; Toskas G *et al.*, 2011; Vlachou M *et al.*, 2018). Επίσης, η παρουσία θεικών ομάδων προσδίδει στα πολυμερή κάποιες βιολογικές ιδιότητες όπως αντιπηκτική, αντιοξειδωτική, αντινεοπλασματική, αντική, ανοσορρυθμιστική και αντιλιπιδαιμική (Vlachou M *et al.*, 2018 ; Cunha L and Grenha A, 2016).

Επίσης, η ύπαρξη κάποιων επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών οδηγεί στο σχηματισμό υδρογέλης (Chiellini F *et al.*, 2011). Οι ουλβάνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συστήματα που επιθυμείται η βραδεία και παρατεταμένη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, χάρις στο σχηματισμό του συστήματος υδρογέλης που δημιουργείται (Cunha L and Grenha A, 2016).



Σχήμα A.16: Δομή των επαναλαμβανόμενων δισακχαριτών που διακρίνονται στις ουλβάνες (τροποποιημένο από Chiellini F *et al.*, 2011)

Τα πολυμερή που χρησιμοποιούνται κατά τη χορήγηση φαρμάκων πρέπει να διατηρούν την ακεραιότητα τους ή να αποικοδομούνται αργά προκειμένου να διατηρηθεί η ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Αυτό είναι δύσκολο να συμβεί όταν χρησιμοποιούνται πολυσακχαρίτες, γιατί η υψηλή υδροφιλικότητα τους, τους καθιστά διαλυτούς στο νερό. Έτσι, η χρήση πολυσακχαριτών σε τέτοιες περιπτώσεις είναι δυνατή έπειτα από κατάλληλες τροποποιήσεις, προκειμένου να μειωθεί η υδροφιλικότητα τους.

Ένας απλός τρόπος για τη μείωση της υδροφιλικότητας των πολυσακχαριτών είναι η εισαγωγή υδρόφοβων ομάδων στις δομές τους. Μια άλλη στρατηγική που ακολουθήθηκε τα τελευταία χρόνια είναι η επαγωγή 'ζωνών σύνδεσης' μεταξύ των πολυμερικών αλυσίδων μέσω του σχηματισμού μόνιμων ή προσωρινών διασυνδεδεμένων δικτύων που εμφανίζουν χαρακτηριστικά υδρογέλης. Οι δομές αυτές διατηρούν τις χημικές ιδιότητες του αρχικού πολυμερούς.

Οι υδρογέλες που σχηματίζονται από πολυσακχαρίτες δεν διαθέτουν καλές μηχανικές ιδιότητες λόγω της υψηλής πρόσληψης νερού και της διόγκωσης που οδηγεί στο σχηματισμό μεγάλων πόρων. Η ύπαρξη θεικών και καρβοξυλικών ομάδων οδηγεί σε πιο έντονη απορρόφηση μορίων νερού παρεμποδίζοντας έτσι τη δημιουργία μηχανικά σταθερών υδρογελών.

Οι ουλβάνες διαλύονται κατά κύριο λόγο στο νερό, με τη διαλυτότητα τους στους οργανικούς διαλύτες να είναι περιορισμένη. Τα διαλύματα που σχηματίζονται έχουν χαμηλό ιξώδες. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές η διάλυση των ουλβανών στο νερό δεν είναι πλήρης, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό εναιωρημάτων. Οι ουλβάνες λόγω της έντονης παρουσίας μεθυλίων και της ραμνόζης παρουσιάζουν και μια ασυνήθιστη υδρόφοβη συμπεριφορά (Chiellini F *et al.*, 2011).

Οι ουλβάνες παρουσιάζουν μειωμένη τοξικότητα σε σχέση με φυσικούς πολυσακχαρίτες που προέρχονται από μικροοργανισμούς και θεωρούνται βιοσυμβατά και

βιοαποικοδομήσιμα υλικά (Chiellini F *et al.*, 2011). Παρουσιάζουν καλή σταθερότητα και το κόστος τους είναι χαμηλό.

Οι υδρογέλες που δημιουργούνται με βάση τις ουλβάνες ανάλογα με τη σταθερότητα που προσφέρουν διακρίνονται σε:

Φυσικές Υδρογέλες

Η δημιουργία τους βασίζεται στην ικανότητα των πολυηλεκτρολυτών να δίνουν υδρογέλες παρουσία αντι-ιόντων. Η παρασκευή τους απαιτεί τη παρουσία βορικού οξέος και ιόντων ασβεστίου σε ελαφρώς βασικές συνθήκες. Η χρήση υψηλότερων συγκεντρώσεων ιόντων σε διαφορετικό pH μπορεί να προκαλέσει αστάθεια στην υδρογέλη. Ο μηχανισμός σχηματισμού του πηκτώματος δεν έχει αποκαλυφθεί πλήρως, αλλά πιστεύεται ότι βασίζεται στο σχηματισμό βορικών εστέρων μεταξύ των μονομερών του πολυμερούς, οι οποίοι σταθεροποιούνται μέσω ιόντων ασβεστίου (Chiellini F *et al.*, 2011). Οι φυσικές υδρογέλες έχουν περιορισμένη εφαρμογή, καθώς παρουσιάζουν αστάθεια λόγω της διάλυσης τους στα φυσιολογικά υγρά. Τέλος, οι σχηματιζόμενες υδρογέλες είναι επιρρεπείς σε αλλαγές τις θερμοκρασίας, της ιονικής ισχύς, του pH και της συγκέντρωσης των ιόντων (Cunha L and Grenha A, 2016).

Χημικές Υδρογέλες

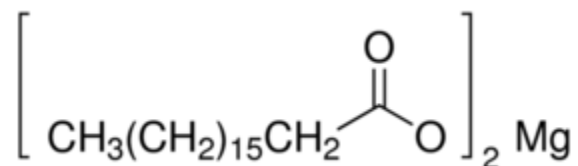
Οι υδρογέλες χαρακτηρίζονται ως χημικές όταν οι ζώνες σύνδεσης του πολυμερούς σταθεροποιούνται με ομοιοπολικούς δεσμούς. Προκειμένου να ξεπεραστούν τα προβλήματα αστάθειας που παρουσιάζουν οι φυσικές υδρογέλες ουλβανών και ταυτόχρονα να διευρυνθεί το φάσμα των εφαρμογών τους αναπτύχθηκαν χημικά συνδεδεμένες υδρογέλες.

Ένας τρόπος παραγωγής χημικά συνδεδεμένων υδρογελών είναι ο φωτοπολυμερισμός με τη χρήση ορατού ή υπεριώδους φωτός (UV). Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση ευαίσθητων στο φως ενώσεων (φωτοεκκινητές) και τη δημιουργία ελεύθερων ριζών που μπορούν να προκαλέσουν πολυμερισμό ενώσεων όταν αυτές περιέχουν τις κατάλληλες δραστικές ομάδες. Η συγκράτηση του νερού και η ικανότητα διόγκωσης αποτελεί βασική παράμετρο για την αξιολόγηση της ποιότητας και της σταθερότητας μιας υδρογέλης και πολλές φορές καθορίζει τη πιθανή χρήση της. Η αντικατάσταση υδρόξυλικων ομάδων που υπάρχουν στο μόριο του πολυσακχαρίτη από

υδρόφοβες ομάδες οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση μορίων ύδατος και βελτιώνει τις μηχανικές ιδιότητες της υδρογέλης (Chiellini F *et al.*, 2011).

A.5.3) Στεατικό Μαγνήσιο

Το στεατικό μαγνήσιο είναι μια άοσμη, λευκή χημική ουσία με Μοριακό Βάρος 551.257 g/mol και σημείο τήξης στους 88.5 °C. Ο συντακτικός τύπος του στεατικού μαγνησίου είναι $\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$, ενώ το όνομα του κατά IUPAC είναι οκταδεκανοϊκό μαγνήσιο. Το στεατικό μαγνήσιο παράγεται μετά από αντίδραση του στεατικού νατρίου με άλατα μαγνησίου ή από την αλληλεπίδραση του οξειδίου του μαγνησίου με το στεατικό οξύ σε αυξημένη θερμοκρασία. Είναι πρακτικά αδιάλυτο σε αιθανόλη, αιθανόλη (95%), αιθέρα και νερό, ενώ είναι ελαφρά διαλυτό σε θερμό βενζόλιο και ζεστή αιθανόλη (95%)



Σχήμα A.17: Χημικός τύπος του στεατικού μαγνησίου

Το στεατικό μαγνήσιο χρησιμοποιείται ευρέως ως λιπαντικό έκδοχο σε στερεά φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως δισκία και κάψουλες. Η κύρια λειτουργία των λιπαντικών σε ένα δισκίο είναι η μείωση των τριβών μεταξύ των κόκκων του μίγματος και της μήτρας κατά την διαδικασία της συμπίεσης τους σε δισκία (Kikuta JI and Kitamori N, 1994). Πιο συγκεκριμένα, το στεατικό μαγνήσιο χάρις στις λιπαντικές ιδιότητές του ελαττώνει τις τριβές του προς δισκιοποίηση μίγματος με τα τοιχώματα της μήτρας, εμποδίζοντας έτσι την προσκόλληση των συστατικών του δισκίου στην δισκιοποιητική μηχανή.

Όσον αφορά στην ασφάλεια του στεατικού μαγνησίου, θεωρείται μια μη τοξική ουσία και η *per os* χορήγηση του είναι ασφαλής. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η από του στόματος χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων στεατικού μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει καθαρτικό αποτέλεσμα ή να οδηγήσει σε ερεθισμό του γαστρεντερικού βλεννογόνου.

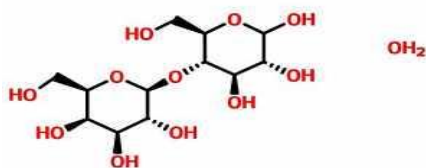
Παρουσιάζει ασυμβασία με ισχυρά οξέα, αλκάλια και άλατα σιδήρου και πρέπει να αποφεύγεται η ανάμιξη του με ισχυρά οξειδωτικά μέσα. Η χρήση στεατικού μαγνησίου σε φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν ασπιρίνη και αλκαλοειδή άλατα πρέπει να αποφεύγεται (Bharate S *et al.*, 2010). Επίσης, η υδρόφοβη φύση του στεατικού μαγνησίου

καθιστά απαγορευτική τη χρήση του στην παραγωγή διαλυτών δισκίων, όπως είναι τα μασώμενα, τα αναβράζοντα και τα λειχόμενα.

Το στεατικό μαγνήσιο παρουσιάζει ένα εξαιρετικά υδρόφοβο χαρακτήρα και μπορεί να μειώσει σημαντικά την ικανότητα διαβροχής του δισκίου, επιβραδύνοντας με αυτό τον τρόπο το ρυθμό διάλυσης του δισκίου όταν εισέλθει στον οργανισμό. Επιπλέον, ελαττώνει την ισχύ των δεσμών μεταξύ των κόκκων οδηγώντας έτσι στην παραγωγή δισκίων με αυξημένη ευθρηπτότητα. Υψηλές συγκεντρώσεις στεατικού μαγνησίου και ταυτόχρονα μεγάλοι χρόνοι ανάμιξης με το μίγμα των κόνεων έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της σκληρότητας και την αύξηση του χρόνου αποσάρθρωσης του δισκίου. Ο ρυθμός διάλυσης και η αντοχή των δισκίων στην σύνθλιψη μειώνεται όταν αυξάνεται ο χρόνος ανάμιξης (Kikuta JI and Kitamori N, 1994). Έτσι, το στεατικό μαγνήσιο πρέπει να προστίθεται στην ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση και λίγο πριν τη συμπίεση των κόκκων. Τέλος, σε εργαστηριακές και βιομηχανικές εργασίες ανάμιξης ο χρόνος ανάμιξης αλλά και η συγκέντρωση του στεατικού μαγνησίου είναι απαραίτητο να ελέγχονται προσεκτικά προκειμένου να παράγονται δισκία με επιθυμητά χαρακτηριστικά (Rowe EC *et al.*, 2006).

A.5.4) Μονοϋδρική Λακτόζη (Lactose Monohydrate)

Η μονοϋδρική λακτόζη είναι μια άοσμη, λευκή έως υπόλευκη ουσία με Μοριακό Βάρος 360.312 g/mol και συντακτικό τύπο $C_{12}H_{24}O_{12}$. Είναι ένας φυσικός δισακχαρίτης, ο οποίος προκύπτει από τη συνένωση ενός μονομερούς γαλακτόζης με ένα μονομερές γλυκόζης μέσω ενός β -1,4-γλυκοζιτικού δεσμού. Παρουσιάζει καλή φυσική και χημική σταθερότητα, έχει καλή διαλυτότητα στο νερό και δεν είναι υγροσκοπική (Gohel MC, 2005). Η λακτόζη εμφανίζεται με διάφορες πολυμορφικές μορφές ανάλογα με τις συνθήκες κρυστάλλωσης και ξήρανσης κατά την σύνθεση της, όπως α -άνυδρη λακτόζη, β -άνυδρη λακτόζη και μονοϋδρική λακτόζη. Οι μορφές αυτές εμφανίζουν διαφορετικές φυσικές ιδιότητες σχετικά με την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων και τα χαρακτηριστικά ροής (Rowe EC *et al.*, 2006). Αυτό παρέχει τη δυνατότητα χρήσης της καταλληλότερης μορφής ανάλογα με την εφαρμογή. Στην περίπτωση παρασκευής στερεών φαρμακοτεχνολογικών προϊόντων η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή λακτόζης είναι η μονοϋδρική λακτόζη.



Σχήμα A.18: Χημικός τύπος της μονοϋδρική λακτόζη

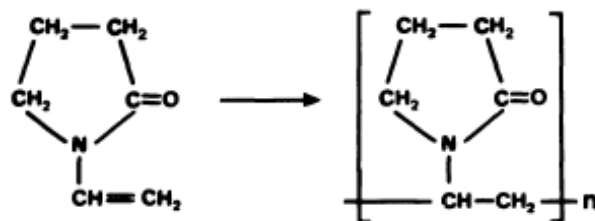
Η μονοϋδρική λακτόζη χρησιμοποιείται ευρέως ως πληρωτικό ή αραιωτικό έκδοχο σε δισκία και κάψουλες και σε πιο περιορισμένη έκταση και σε λυοφιλοποιημένα προϊόντα. Συχνά χρησιμοποιείται στη παρασκευή δισκίων με τη μέθοδο της απευθείας συμπίεσης λόγω των καλών ρεολογικών ιδιοτήτων που διαθέτει. Στην μέθοδο της άμεσης συμπίεσης το μίγμα της δραστικής ουσίας και των απαραίτητων εκδόχων συμπιέζεται άμεσα σε δισκία χωρίς να χρειάζεται προηγουμένως κοκκοποίηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυάζεται με μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και ο συνδυασμός τους οδηγεί σε μικρότερο χρόνο αποσάρθρωσης. Η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων της μονοϋδρικής λακτόζης οδηγεί επίσης σε αύξηση της σκληρότητας και της αντοχής του δισκίου (Gohel MC, 2005).

Μίγματα που περιέχουν λακτόζη δίνουν υψηλότερο ποσοστό αποδέσμευσης σε σχέση με μίγματα που περιέχουν άλλα έκδοχα (Tukaram BN *et al.*, 2009). Επιπλέον, οι Tukaram BN *et al* στη μελέτη τους αναφέρουν ότι κατά την είσοδο του δισκίου στον οργανισμό η λακτόζη όταν διαλύεται αφήνει πόρους πάνω στη μήτρα, οι οποίοι πληρώνονται με νερό με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται ταχύτερα και σε μεγαλύτερο βαθμό διείσδυση του νερού στη μήτρα. Όσο αυξάνεται το ποσοστό της λακτόζης στη μήτρα τόσο αυξάνεται και η πρόσληψη του νερού και κατ' επέκταση η διόγκωση της μήτρας. Χάρης λοιπόν σε αυτή της την ιδιότητα η μονοϋδρική λακτόζη χρησιμοποιείται συχνά σε συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης.

A.5.5) Πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP)

Η πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP) είναι ένα υδατοδιαλυτό πολυμερές με μοριακό τύπο $(C_6H_9NO)_n$, το οποίο παράγεται από τον πολυμερισμό της Ν-βινυλοπυρρολιδόνη όταν βρίσκεται στο νερό ή στην ισοπροπανόλη και είναι γνωστή και με την ονομασία ποβιδόνη (Haaf F *et al.*, 1985). Εμφανίζεται ως μια λεπτή, λευκή έως υποκίτρινη κόνις, ιδιαίτερα

υγροσκοπική. Ανάλογα με το βαθμό πολυμερισμού προκύπτουν πολυμερή διαφορετικού μοριακού βάρους (M_w : 2.500 -1.000.000). Πολυμερή μικρού μοριακού βάρους προκύπτουν παρουσία οργανικών διαλυμάτων, ενώ μεγάλου μοριακού βάρους σε υδατικά διαλύματα.



Σχήμα A 19: Πολυμερισμός N- βινυλοπυρρολιδόνη σε πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP)

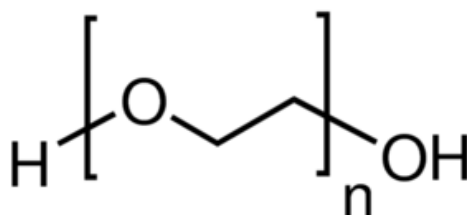
(Haaf F *et al.*, 1985)

Όσον αφορά στις φυσικοχημικές ιδιότητες της εμφανίζει διαλυτότητα στο νερό και σε αρκετούς πολικούς οργανικούς διαλύτες, όπως είναι η μεθανόλη, αιθανόλη και το χλωροφόρμιο. Η ιδιότητα της αυτή οφείλεται στην ύπαρξη στη δομή του πολυμερούς τόσο υδρόφιλων όσο και υδρόφοβων ομάδων (Haaf F *et al.*, 1985). Επίσης, εμφανίζει καλές ιδιότητες διαβροχής και το ιξώδες της εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση και το μοριακό βάρος του πολυμερούς (Rowe EC *et al.*, 2006). Τα πολυμερή πολυβινυλοπυρρολιδόνης μεγάλου μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται σε αρκετές περιπτώσεις σαν παράγοντες αύξησης ιξώδους τόσο σε υδατικά όσο και αλκοολικά διαλύματα.

Χρησιμοποιείται ευρέως σαν έκδοχο σε φαρμακευτικά σκευάσματα ως αποσπαστικό, συνδετικό μέσο και λόγω της ιδιότητας της να σχηματίζει εύκολα φιλμ ως υλικό επικάλυψης σε δισκία. Η *per os* χορήγηση της πολυβινυλοπυρρολιδόνης θεωρείται ασφαλής, καθώς εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση στο γαστρεντερικό βλεννογόνο. Προστίθεται σε εναιωρήματα σαν παράγοντας απαιώρησης και σε παρεντερικά σκευάσματα ως βοηθητικό διάλυσης σε περιπτώσεις δυσδιάλυτων δραστικών ουσιών (Haaf F *et al.*, 1985). Η πολυβινυλοπυρρολιδόνη σχηματίζει σύμπλοκα με αρκετές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους, βοηθώντας έτσι στη διαλυτοποίησή τους. Ωστόσο, τα σύμπλοκα που σχηματίζονται σε κάποιες περιπτώσεις μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας. Ένα σύμπλοκο της πολυβινυλοπυρρολιδόνης είναι με το ιώδιο (Betadine) που χρησιμοποιείται ευρέως σαν τοπικό αντισηπτικό.

A.5.6) Οξείδιο του πολυαιθυλενίου (Polyethylene Oxide, PEO)

Το οξείδιο του πολυαιθυλενίου (PEO) είναι ένα μη ιονικό πολυμερές, το οποίο παρασκευάζεται με πολυμερισμό του αιθυλενοξειδίου παρουσία κατάλληλου καταλύτη. Είναι ευρέως γνωστό ως Polyox και έχει μοριακό τύπο $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, όπου n είναι ο μέσος αριθμός ομάδων αιθυλενοξειδίου. Είναι μια λευκή με καλές ιδιότητες ροής κρυσταλλική κόνις και διατίθενται σε μια μεγάλη ποικιλία μοριακών βαρών. Είναι διαλυτό στο νερό και σε διάφορους οργανικούς διαλύτες, όπως ακετονιτρίλιο, χλωροφόρμιο και μεθυλενοχλωρίδιο. Ωστόσο, σε αλειφατικούς υδρογονάνθρακες και στις περισσότερες αλκοόλες η διαλυτότητα του είναι περιορισμένη. Η χρήση του Polyox αποφεύγεται σε φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν ισχυρούς οξειδωτικούς παράγοντες, καθώς παρουσιάζει ασυμβασία με αυτά (Rowe EC et al., 2006).



Σχήμα A.20: Χημικός τύπος του πολυαιθυλενοξειδίου

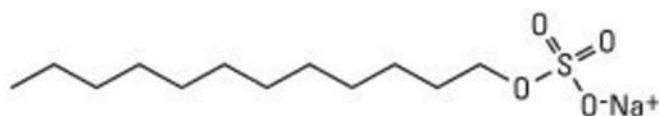
Όσον αφορά στα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του, το πολυαιθυλενοξείδιο παρουσιάζει συνδετικές ικανότητες όταν χρησιμοποιείται σε κόνιες, και ψηλό βαθμό διαβροχής όταν βρίσκεται σε υδατικό περιβάλλον. Το ιξώδες ενός διαλύματος που περιέχει Polyox αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του πολυμερούς, ενώ τα μοριακά τους βάρη κυμαίνονται από 100.000 έως 8.000.000.

Χρησιμοποιείται ευρέως στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων χάρις στις συγκολλητικές ιδιότητες του και στην συνεισφορά του στην αύξηση του ιξώδους. Βρίσκει εφαρμογή σε σκευάσματα δισκίων άμεσης αποδέσμευσης αλλά και σε σκευάσματα που επιθυμείται παρατεταμένη αποδέσμευση ουσίας που δρουν στο γαστρεντερικό. Πιο συγκεκριμένα, τα πολυμερή χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας λόγω της διάβρωσης του πολυμερούς που λαμβάνει χώρα. Αντίθετα, τα Polyox μεγάλου μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα που επιθυμείται καθυστερούμενη ή ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Τέλος, χρησιμοποιείται στην παρασκευή δισκίων μήτρας καθυστερώντας το ρυθμό αποδέσμευσης διαλυτών και αδιάλυτων ουσιών (Shah et al., 2014).

A.5.7) Sodium Lauryl Sulfate (SLS)

Είναι ένα ανιονικό επιφανειοδραστικό με συντακτικό τύπο $C_{12}H_{25}NaO_4S$ και μοριακό βάρος 288.38g/mol, το οποίο προέρχεται φυσικά από έλαιο καρύδας. Εμφανίζεται με τη μορφή λευκών έως ελαφρώς κίτρινων κρυστάλλων ή με τη μορφή κόνεως. Μειώνει την επιφανειακή τάση των υδατικών διαλυμάτων και οι κυριότεροι λόγοι χρήσης του είναι ως γαλακτοματοποιητής, παράγοντας διαβροχής σε καλλυντικά και φαρμακευτικά προϊόντα και είναι αποτελεσματικό και σε βασικές και σε όξινες συνθήκες. Επίσης, το SLS παρουσιάζει ασθενή μικροβιοκτόνο δράση. Όσο αφορά στα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του είναι εύκολα διαλυτό στο νερό ενώ στο χλωροφόρμιο και τον αιθέρα είναι πρακτικά αδιάλυτο. Περιέχει υγρασία σε ποσοστό περίπου 45% και δεν είναι υγροσκοπικό (Rowe EC et al., 2006).

Παρουσιάζει ασυμβασία με αλκαλοειδή άλατα και δημιουργεί ιζήματα με άλατα μολύβδου και καλίου.



Sodium dodecyl sulfate (SDS)

MW 288

Σχήμα A16: Χημική δομή λαουρυλοθειικού νατρίου (SLS)

A.6) ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τα *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική, με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης να αποτελούν τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας επικεντρώνεται στον έλεγχο της αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών από δισκία τροποποιημένης αποδέσμευσης. Επιπλέον, στην προσπάθεια αναζήτησης νέων πηγών πολυμερικών ουσιών, οι ερευνητές στράφηκαν προς τους πολυσακχαρίτες θαλάσσιας προέλευσης (ουλβάνες) με στόχο τη χρήση τους σε συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Στόχο της παρούσας εργασίας αποτελεί η ανάπτυξη δισκίων τροποποιημένης αποδέσμευσης της φουροσεμίδης με τη χρήση πολυμερικών υλικών Eudragit και ουλβανών. Σε αντίθεση με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης της φουροσεμίδης, που προκαλούν έντονη αρχική διουρητική και νατριουρητική δράση, τα συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσής της δεν προκαλούν τόσο έντονα προβλήματα με αποτέλεσμα να προτιμώνται από τους ασθενείς. Επιπλέον, απαιτούν λιγότερο συχνή χορήγηση, σε σχέση με τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης, και συμβάλλουν στη συμμόρφωση των ασθενών.

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές, που παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης εργασίας, αποσκοπούν στην αρχικά βραδεία αποδέσμευση της φουροσεμίδης στο γαστρικό περιβάλλον, με στόχο την αποδέσμευσή της με ελεγχόμενο ρυθμό στον εντερικό αυλό.

Β) ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των υλικών και των πειραματικών διαδικασιών που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διεξαγωγή του πειράματος καθώς επίσης και των στατιστικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

B.1) ΥΛΙΚΑ–ΟΡΓΑΝΑ

B.1.1) Υλικά

✓ Δραστική ουσία Furosemide, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, Mw 330.739 g/mol, light sensitive, #LOT: P50057, Sigma–Aldrich (Steinheim, Germany)

✓ Έκδοχα

- Ulvan: συλλογή από τα θαλάσσια φύκη του γένους *Ulvan rigida*, σε βάθος 0.5–1 m, (Μάρτιος 2008, Χαλκίδα, Ελλάδα), Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Magnesium Stearate, #LOT:405220, Riedel–De Haen (Hannover, Germany)
- Polyvinylpyrrolidone average, Mw 10.000, #LOT:070M0079V, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)
- Lactose Monohydrate, #LOT:107660, Merck (Darmstadt, Germany)
- Eudragit L100–55, #LOT:1390060, Röhm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany)
- Eudragit L100, #LOT: B071003084, Röhm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany)
- Eudragit S100 #LOT: B080705121, Röhm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany)
- Eudragit RL100 #LOT:0680068, Röhm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany)
- Eudragit RS100 #LOT:0680086, Röhm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany)
- Poly (ethylene oxide), Mw 900,000, LOT#MKBH0306V, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)
- Poly (ethylene oxide), Mw 4,000,000, LOT# 372775, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)

- Poly (ethylene oxide), Mw 5,000,000, LOT# 372485, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)
- Poly (ethylene oxide), Mw 7,000,000, LOT# 372485, Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)
- Sodium Lauryl Sulfate, LOT MFCD00036175 Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)

✓ **Αντιδραστήρια**

- Μονόξινο Φωσφορικό Κάλιο (K_2HPO_4 , Di-Potassium Hydrogen Phosphate), αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, LachNer (Neratovice, Czech Republic)
- Υδροχλωρικό οξύ (HCl, Hydrochloric acid), αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, 37%, Ficher Schientific (Loughborough, UK)
- Χλωριούχο Νάτριο, (NaCl, Sodium Chloride), αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Panreac Quimicasa (Barcelona, Spain)
- Methanol (MeOH), Sigma–Aldrich (Darmstadt, Germany)

B.1.2) Συσκευές–Όργανα

Οι συσκευές και τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων είναι τα εξής:

- Αναλυτικός ζυγός ακριβείας AE200 Mettler Toledo (Columbus–OH, USA)
- Αναμεικτήρας Turbula T2F WAB (Willy A. Bachofen) (Zofinger, Germany)
- Δοσομετρική Πιπέτα 100–1000 μ l LLG Labware (Meckenheim, Germany)
- Λουτρό υπερήχων Ultrasonic Cleaner 5200 Branson (Hayward–CA, USA)
- Μαγνητική πλάκα ανάδευσης IKA RCT standard LLG Labware (Meickenheim, Germany)
- Μήτρες δισκιοποίησης 10 mm Maassen GmbH (Reutlingen, Germany)
- Ογκομετρικές φιάλες 2 L
- Παχύμετρο 6" Vis Vernier Caliper (Thumbblack, Poland)
- Ποτήρια ζέσεως 0.5 και 2 L
- Πρέσα δισκιοποίησης MP150 Maassen GmbH (Reutlingen, Germany)
- Σιφόνια των 3 και 5 ml
- Σκληρόμετρο THB 28 Erweka Apparatebau GmbH (Heusenstamm, Germany)
- Συσκευή διάλυσης Pharma Test Apparatebau GmbH (Hainburg, Germany)

- Συσκευή μέτρησης pH Multi 3410 SET 1 WTW (Weilheim, Germany)
- Συσκευή περιδίνησης MX-S Vortex Mixer Scilogex (Rocky Hill-CT, USA)
- Φασματοφωτόμετρο UV-Vis model uniSPEC 2 Spectrophotometer LLG Labware (Meckenheim, Germany)
- Φίλτρα κυτταρίνης 0.45 μm Titan 2 HPLC Filter-Lt Brown Sun SRI

B.2) ΜΕΘΟΔΟΙ

B.2.1) Πειραματικό μέρος φουροσεμίδης σε pH 1.2

B.2.1.1) Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2

Σε ογκομετρική φιάλη των 1000 ml προστίθενται 600 ml απιονισμένου νερού. Ζυγίζεται ποσότητα 4 g NaCl και μεταφέρεται στην ογκομετρική φιάλη. Η ογκομετρική φιάλη τοποθετείται σε μαγνητικό αναδευτήρα και αναδεύεται μέχρι την πλήρη διάλυση του NaCl. Αφού διαλυθεί πλήρως το NaCl προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι τη χαραγή και το περιεχόμενο της ογκομετρικής φιάλης μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως, όπου αναδεύεται με τη βοήθεια μαγνητικού αναδευτήρα και μετράται το pH με τη βοήθεια πεχαμέτρου. Προστίθεται στο διάλυμα στάγδην πυκνό HCl 37% παρουσία του ηλεκτροδίου έως όπου το pH να γίνει ίσο με 1.2.

Το ρυθμιστικό διάλυμα χρησιμοποιείται τόσο στην κατασκευή της καμπύλης αναφοράς όσο και στον έλεγχο του ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου

B.2.1.2) Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων – Καμπύλη αναφοράς σε pH 1.2

Η παρασκευή των πρότυπων διαλυμάτων έγινε με τρόπο τέτοιο, ώστε η καμπύλη αναφοράς που προκύπτει στο φασματοφωτόμετρο UV-Vis να καλύπτει όλη την περιοχή απορροφήσεων που μπορούν να προκύψουν κατά τον υπολογισμό της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα δισκία.

Παρασκευή stock διαλύματος σε pH 1.2

Για την παρασκευή του stock διαλύματος σε pH 1.2 ζυγίζονται 20 mg φουροσεμίδης, τοποθετούνται σε ογκομετρική φιάλη των 100 ml και προστίθεται μεθανόλη (MeOH) μέχρι τη χαραγή. Η φουροσεμίδα είναι εύκολα διαλυτή στη μεθανόλη (MeOH). Η ογκομετρική φιάλη τοποθετείται σε λουτρό υπερήχων προκειμένου να πραγματοποιηθεί η πλήρης διάλυση της δραστικής ουσίας. Στη συνέχεια, λαμβάνεται 1 ml από το πρότυπο

διάλυμα της φουροσεμίδης με μεθανόλη και τοποθετείται σε ογκομετρική φιάλη των 10 ml. Στην ογκομετρική φιάλη προστίθεται ρυθμιστικό διάλυμα pH 1.2 μέχρι τη χαραγή και τελικά παρασκευάζεται πρότυπο διάλυμα (stock 1) με συγκέντρωση 0.02 mg/ml. Από το διάλυμα αυτό προέκυψαν με διαδοχικές αραιώσεις τα πρότυπα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία της καμπύλης αναφοράς.

Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων για καμπύλη αναφοράς της φουροσεμίδης σε pH 1.2

Από το πρότυπο διάλυμα (stock 1) λαμβάνεται ποσότητα και αραιώνεται σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2 και παρασκευάζονται συνολικά 3 διαλύματα συγκεντρώσεων 2 µg/ml, 5 µg/ml, 10µg/ml. Τα πρότυπα αυτά διαλύματα στη συνέχεια μετρούνται στο φασματοφωτόμετρο για τη δημιουργία της καμπύλης αναφοράς σε pH 1.2.

Πίνακας Β.1: Χαρακτηριστικά της καμπύλης αναφοράς της φουροσεμίδης σε pH 1.2

Μέσο Διάλυσης	Κλίση \pm SD	Τεταγμένη επί την αρχή	r^2
pH=1.2.	27.21 \pm 0.22	0.0158 \pm 0.0004	0.9996

B.2.2) Πειραματικό μέρος φουροσεμίδης σε pH 6.8

B.2.2.1) Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8 από ρυθμιστικό διάλυμα με pH 9

Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 9

Σε ογκομετρική φιάλη των 1000 ml προστίθενται 600 ml απιονισμένου νερού. Ζυγίζονται 24.6 g K_2HPO_4 και προστίθεται στην ογκομετρική φιάλη. Η ογκομετρική φιάλη τοποθετείται στη συνέχεια σε λουτρό υπερήχων προκειμένου να διαλυθεί το στερεό K_2HPO_4 . Μετά την πλήρη διάλυση του K_2HPO_4 προστίθεται απιονισμένο νερό μέχρι τη χαραγή της ογκομετρικής φιάλης.

Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8

Για την παρασκευή του ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8 αναμειγνύονται ίσοι όγκοι ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2 και pH 9. Πιο συγκεκριμένα, για την παρασκευή 1000 ml ρυθμιστικού διαλύματος με pH 6.8 τοποθετούνται σε ποτήρι ζέσεως 500 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2 και 500 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH 9. Το διάλυμα αυτό στη συνέχεια αναδεύεται με τη χρήση μαγνητικού αναδευτήρα και πραγματοποιείται η μέτρηση του pH

Το ρυθμιστικό διάλυμα χρησιμοποιείται τόσο στην κατασκευή της καμπύλης αναφοράς όσο και στον έλεγχο του ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου

B.2.2.2) Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων – Καμπύλη αναφοράς σε pH 6.8

Η παρασκευή των πρότυπων διαλυμάτων έγινε με τρόπο τέτοιο ώστε η καμπύλη αναφοράς που προκύπτει στο φασματοφωτόμετρο UV–Vis να καλύπτει όλη την περιοχή απορροφήσεων που μπορούν να προκύψουν κατά τον υπολογισμό της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα δισκία.

Παρασκευή stock διαλύματος σε pH 6.8

Για την παρασκευή του stock διαλύματος σε pH 6.8 ζυγίζονται 20 mg φουροσεμίδης, τοποθετούνται σε ογκομετρική φιάλη των 100 ml, στην οποία προστίθεται μεθανόλη (MeOH) μέχρι τη χαραγή. Η φουροσεμίδα είναι εύκολα διαλυτή στη μεθανόλη (MeOH). Η ογκομετρική φιάλη τοποθετείται σε λουτρό υπερήχων προκειμένου να πραγματοποιηθεί πλήρης διάλυση της ουσίας. Στη συνέχεια λαμβάνεται 1 ml από το πρότυπο διάλυμα της φουροσεμίδης με μεθανόλη και τοποθετείται σε φιάλη των 10 ml. Στην ογκομετρική φιάλη προστίθεται ρυθμιστικό διάλυμα pH 6.8 μέχρι τη χαραγή και τελικά παρασκευάζεται πρότυπο διάλυμα (stock 2) με συγκέντρωση 0.02 mg/ml. Από το διάλυμα αυτό προέκυψαν με διαδοχικές αραιώσεις τα πρότυπα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία της καμπύλης αναφοράς.

Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων για καμπύλη αναφοράς της φουροσεμίδης σε pH 6.8

Από το πρότυπο διάλυμα stock 2 λαμβάνεται ποσότητα και αραιώνεται σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8 και παρασκευάζονται συνολικά 4 πρότυπα διαλύματα συγκεντρώσεων 0.5μg/ml, 8μg/ml, 11μg/ml, και 15μg/ml. Τα πρότυπα αυτά διαλύματα στη συνέχεια μετρούνται στο φασματοφωτόμετρο για τη δημιουργία της καμπύλης αναφοράς σε pH 6.8.

Πίνακας B.2: Χαρακτηριστικά της καμπύλης αναφοράς της φουροσεμίδης σε pH 6.8

Μέσο Διάλυσης	Κλίση $a \pm SD$	Τεταγμένη επί την αρχή	r^2
pH=6.8 από pH 9	22.14±0.21	0.0209±0.0005	0.9983

B.2.3) Παρασκευή δισκίων

B.2.3.1) Παρασκευή δισκίων τύπου μήτρας

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε κατά την παρασκευή των δισκίων τύπου μήτρας είναι η ακόλουθη:

1. Ζύγιση των επιμέρους συστατικών του δισκίου με τη βοήθεια ζυγού ακριβείας.
2. Ανάμειξη όλων των συστατικών εκτός του στεατικού μαγνησίου στον αναμεικτήρα για 10 λεπτά σε 32 rpm. Μετά το πέρας των 10min προστίθεται το στεατικό μαγνήσιο και η ανάμειξη συνεχίζεται για άλλα 5min σε 32 rpm.
3. Ζύγιση της επιθυμητής ποσότητας του μίγματος (200 mg/δισκίο) για την παρασκευή του κάθε δισκίου και τοποθέτηση του μείγματος της κόνεως σε στρογγυλή μήτρα των 10 mm. Η συμπίεση του μείγματος γίνεται με τη χρήση ηλεκτρονικής πρέσας με πίεση τέτοια ώστε η προκύπτουσα σκληρότητα των δισκίων να είναι μεταξύ 9–11 Kp. Ο προσδιορισμός της κατάλληλης πίεσης προκειμένου τα δισκία να έχουν την επιθυμητή σκληρότητα υπολογίσθηκε προηγουμένως με έλεγχο σκληρότητας σε σκληρόμετρο δισκίων τα οποία παρασκευάστηκαν κατά τον ίδιο τρόπο και με την ίδια σύσταση με τα δισκία που χρησιμοποιήθηκαν κατά την μελέτη. Όλα τα δισκία που παρασκευάστηκαν ήταν κυλινδρικού σχήματος και η μέτρηση του πάχους των δισκίων έγινε με χρήση παχύμετρου.

B.2.3.2) Παρασκευή δισκίων ξηρής επικάλυψης

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε κατά την παρασκευή των δισκίων ξηρής επικάλυψης είναι η ακόλουθη:

1. Ζύγιση των επιμέρους συστατικών του δισκίου με τη βοήθεια ζυγού ακριβείας.
2. Ανάμειξη των συστατικών για την επικάλυψη στον αναμεικτήρα για 10 λεπτά σε 32 rpm. Μετά το πέρας των 10 λεπτών προστίθεται το στεατικό μαγνήσιο και η ανάμειξη συνεχίζεται για άλλα 5 λεπτά στις ίδιες στροφές.
3. Ζύγιση της επιθυμητής ποσότητας της δραστικής ουσίας (φουροσεμίδα) και τοποθέτηση της κόνεως σε στρογγυλή μήτρα των 7.5 mm. Η δραστική ουσία αποτελεί τον πυρήνα του σκευάσματος του δισκίου. Η συμπίεση της δραστικής ουσίας γίνεται με τη χρήση ηλεκτρονικής πρέσας με την άσκηση μικρής πίεσης.
4. Το δισκίο αυτό κεντραρίστηκε σε μήτρα 10 mm και προστέθηκαν σαν εξωτερικό

στρώμα 140 mg του μίγματος για την επικάλυψη και με συμπίεση στην πρέσα δισκιοποίησης παρασκευάστηκε το δισκίο. Η κατάλληλη πίεση για τα δισκία της κάθε συνταγής είχε υπολογιστεί και ελεγχθεί προηγουμένως με σκληρόμετρο σε πανομοιότυπα δισκία. Όλα τα δισκία που παρασκευάζονται είναι κυλινδρικού σχήματος και η μέτρηση του πάχους των δισκίων γίνεται με χρήση παχύμετρου.

Στους πίνακες που ακολουθούν αναφέρονται οι συνταγές των δισκίων που παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν στη παρούσα εργασία. Οι συνταγές διαφέρουν τόσο στην ποσοτική όσο και στην ποιοτική σύσταση τους. Οι συνταγές 11 έως 15 έγιναν με ξηρή επικάλυψη.

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 1 (F1)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100-55	70	35
Lactose monohydrate	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 2 (F2)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	70	35
Lactose monohydrate	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 3 (F3)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit S 100	70	35
Lactose monohydrate	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 4 (F4)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RL 100	70	35
Lactose monohydrate	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 5 (F5)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RS 100	70	35
Lactose monohydrate	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 6 (F6)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit EL 100-55	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 7 (F7)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit EL 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 8 (F8)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit ES 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 9 (F9)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RL 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 10 (F10)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RS 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 11 (ξηρής επικάλυψης) (F11)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit EL 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 12 (ξηρής επικάλυψης) (F12)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit EL 100 - 55	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 13 (ξηρής επικάλυψης) (F13)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit ES 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 14 (ξηρής επικάλυψης) (F14)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RL 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 15 (ξηρής επικάλυψης) (F15)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit RS 100	70	35
PVP (M.W 10.000)	68	34
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 16 (F16)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	70	35
Lactose monohydrate	40	20
PVP (M.W 10.000)	28	14
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 17 (F17)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	70	35
Lactose monohydrate	34	17
PVP (M.W 10.000)	34	17
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 18 (F18)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	70	35
Lactose monohydrate	28	14
PVP(MW 10.000)	40	20

Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 19 (F19)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Polyox 0.9 *10⁶	138	69
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 20 (F20)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Polyox 4*10⁶	138	69
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 21 (F21)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Polyox 5 *10⁶	138	69
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 22 (F22)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Polyox 7 *10⁶	138	69
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ **ΣΥΝΤΑΓΗ 23 (F23)**

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Polyox 0.9 *10⁶	132	66
SLS	6	3
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 24 (F24)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	69	34.5
Ulvan	69	34.5
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 25 (F25)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	69	34.5
Lactose monohydrate	34,5	17.25
Ulvan	34.5	17.25
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 26 (F26)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	69	34.5
PVP(MW 10.000)	34,5	17.25
Ulvan	34.5	17.25
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 27 (F27)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Eudragit L 100	69	34.5
Ulvan	63	31.5
SLS	6	3
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 28 (F28)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Ulvan	138	69
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

✓ ΣΥΝΤΑΓΗ 29 (F29)

Συστατικά	Βάρος (mg)	Περιεκτικότητα (%)
Furosemide	60	30
Ulvan	132	66
SLS	6	3
Magnesium Stearate	2	1
Σύνολο	200	100

B.2.4) Προσδιορισμός της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα δισκία

Η αποδέσμευση της φουροσεμίδης προσδιορίστηκε σε συσκευή διάλυσης με τη μέθοδο του περιστρεφόμενου πτερυγίου για τα παρασκευασθέντα δισκία και στη συνέχεια με μέτρηση της απορρόφησης των δειγμάτων που ελήφθησαν με φασματοφωτόμετρο UV–Vis. Κατά τη μελέτη της διάλυσης χρησιμοποιήθηκαν ποτήρια κυλινδρικού σχήματος με σφαιρικό πυθμένα, ύψους 16 cm και εσωτερικής διαμέτρου 10 cm. Για τις δύο πρώτες ώρες κατά τη μελέτη της διάλυσης χρησιμοποιήθηκαν 450 ml ρυθμιστικού διαλύματος pH 1.2 και στη συνέχεια έγινε προσθήκη 450 ml ρυθμιστικού διαλύματος με pH 9 (τελικός όγκος 900 ml) έτσι ώστε το τελικό pH να γίνει 6.8 μετά τις 2 ώρες. Η θερμοκρασία του συστήματος κατά τη μελέτη ήταν ρυθμισμένη στους 37 ± 0.5 °C.

Η περιστροφή των πτερυγίων (USP Apparatus II) για τα δισκία ρυθμίστηκε σε 50 rpm. Για τις 2 πρώτες ώρες της μελέτης η δειγματοληψία γινόταν κάθε μισή ώρα, ενώ μετά το πέρας των 2 ωρών κάθε μια ώρα μέχρι και τη συμπλήρωση των 8 ωρών. Ο όγκος του δείγματος που λαμβανόταν κάθε φορά κατά τη δειγματοληψία ήταν 5 ml. Μετά από κάθε δειγματοληψία η ποσότητα αυτή αναπληρωνόταν προκειμένου να διατηρείται σταθερός ο όγκος καθ'όλη τη διάρκεια του πειράματος. Τα δείγματα διηθούνταν μέσω φίλτρων κυτταρίνης διαμέτρου 0.45 μm. Ο προσδιορισμός της απορροφητικότητας του διηθήματος έγινε με φασματοφωτόμετρο UV–Vis. Η μέτρηση της απορρόφησης των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε και μήκος κύματος $\lambda_{\max} = 274$ nm για pH 1.2 και $\lambda_{\max} = 234$ nm για pH 6.8. Τέλος, η συγκέντρωση της αποδεσμευμένης φουροσεμίδης προσδιορίστηκε έπειτα από σύγκριση της απορρόφησης των δειγμάτων με τις προαναφερθείσες καμπύλες αναφοράς.

B.3) ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

B.3.1) Συντελεστής Επάρκειας Διάλυσης (Dissolution Efficiency, D.E.%)

Η μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας και της αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών θεωρούνται από τις πιο βασικές παραμέτρους που υπολογίζονται κατά την ανάπτυξη νέων φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων. Η *in vitro* μελέτη του ρυθμού διάλυσης έχει οδηγήσει στην ανεύρεση παραμέτρων που είναι χρήσιμοι στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τη βιοδιαθεσιμότητα ενός σκευάσματος.

Ένας από τους πιο διαδεδομένους τρόπους αξιολόγησης της αποδέσμευσης ενός δραστικού συστατικού είναι η σύγκριση του χρόνου που απαιτείται για την αποδέσμευση ενός συγκεκριμένου ποσοστού αυτού σε συγκεκριμένο χρόνο. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται ευρέως σε αυτή την περίπτωση είναι το $t_{20\%}$, $t_{50\%}$ και $t_{90\%}$. Οι χρόνοι αυτοί αντιστοιχούν στο χρόνο που από τη φαρμακοτεχνική μορφή έχει αποδεσμευθεί το 20%, 50% και 90% της δραστικής ουσίας αντίστοιχα (Khan K A, 1975).

Ο συντελεστής επάρκειας διάλυσης (Dissolution Efficiency, D.E.%) είναι επίσης μια παράμετρος που χρησιμοποιείται κατά τη μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης και διάλυσης μιας δραστικής ουσίας. Κατά τον υπολογισμό του συντελεστή επάρκειας διάλυσης είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη τα εξής (Khan KA, 1975):

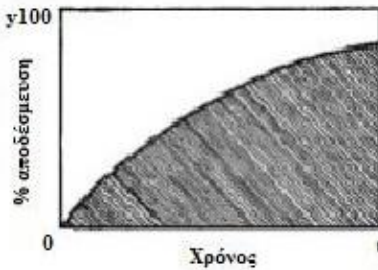
- Οι τιμές που μπορεί να λάβει ο συντελεστής D.E.% εξαρτάται από τα χρονικά διαστήματα που επιλέγονται κατά τον υπολογισμό του, τα οποία πρέπει να είναι συνεχή. Θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος από το $t_{90\%}$ ώστε να εξασφαλίζεται ότι λαμβάνεται υπόψη το μεγαλύτερο μέρος των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τη μελέτη του ρυθμού διάλυσης. Σε περιπτώσεις όπου η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας είναι πολύ αργή αυτό είναι δύσκολο να συμβεί.
- Θα πρέπει η συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που περιέχεται στη φαρμακοτεχνική μορφή να είναι διαθέσιμη για αποδέσμευση και δεν βρίσκεται αδιάλυτη ή σε αλληλεπίδραση με άλλα υλικά του σκευάσματος.
- Το D.E.% είναι μια συγκριτική παράμετρος και προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα αναφέρεται σε συνδυασμό με τις τιμές $t_{50\%}$ και $t_{90\%}$.

Ο συντελεστής αυτός ορίζεται από το λόγο της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη αποδέσμευσης-χρόνου προς την επιφάνεια του ορθογωνίου που ορίζεται από το 100% της

αποδέσμευσης επί τη χρονική στιγμή που γίνεται ο υπολογισμός. Όταν το υπό μελέτη σκεύασμα είναι δισκίο ο συντελεστής αυτός έχει την εξής μορφή:

$$D.E. \% = \frac{AUC}{y_{100}} t * 100\% \quad (\text{εξ.10})$$

Όπου y_{100} είναι το 100% της διάλυσης της δραστικής ουσίας και t ο χρόνος που γίνεται η τελευταία δειγματοληψία.



Σχήμα Β1: Διαγραμματική απεικόνιση υπολογισμού του συντελεστή επάρκειας διάλυσης (D.E.%) στα δισκία (Khan KA, 1975)

Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα που προκύπτει από τη χρήση του D.E.% κατά την μελέτη πειραμάτων διάλυσης είναι το γεγονός ότι μπορεί να συσχετιστεί και με *in vivo* δεδομένα. Η *in vivo* απορρόφηση μιας ουσίας που χορηγείται *per os* σχετίζεται με τη συγκέντρωση της ουσίας στα γαστρικά υγρά και το χρόνο που έρχεται σε επαφή με την περιοχή όπου γίνεται η απορρόφηση στο γαστρεντερικό αυλό. Επίσης, το γεγονός ότι ο δείκτης D.E.% αναφέρεται με μια μόνο αριθμητική τιμή καθιστά τη σύγκριση διαφορετικών πειραμάτων διάλυσης και αποδέσμευσης εύκολη δοκιμασία. Επίσης, δίνει πιο ρεαλιστικά αποτελέσματα, καθώς λαμβάνει υπόψη το προφίλ της αποδέσμευσης καθ'όλη τη διάρκεια που συμβαίνει σε αντίθεση με το $t_{50\%}$ και $t_{90\%}$ που αναφέρονται σε μια μόνο χρονική στιγμή (Khan KA, 1975).

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γ.1) Δισκία τύπου μήτρας και ξηρής επικάλυψης που περιέχουν Eudragit®

Γ.1.1) Συγκεντρωτικοί πίνακες συνταγών και παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης

Πίνακας Γ1: Συγκεντρωτικός πίνακας συνταγών F1-F15

Formulation (mg)		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15
		Matrix tablets										Dry coated tablets				
Furosemide		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Eudragit®	L100-55	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-
	L100	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-
	S100	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-
	RL100	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-
	RS100	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70	-	-	-	-	70
Lactose		68	68	68	68	68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP 10.000		-	-	-	-	-	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68
MgStearate		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Total		200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200

Πίνακας Γ2: Συγκεντρωτικός πίνακας συνταγών F16-F23

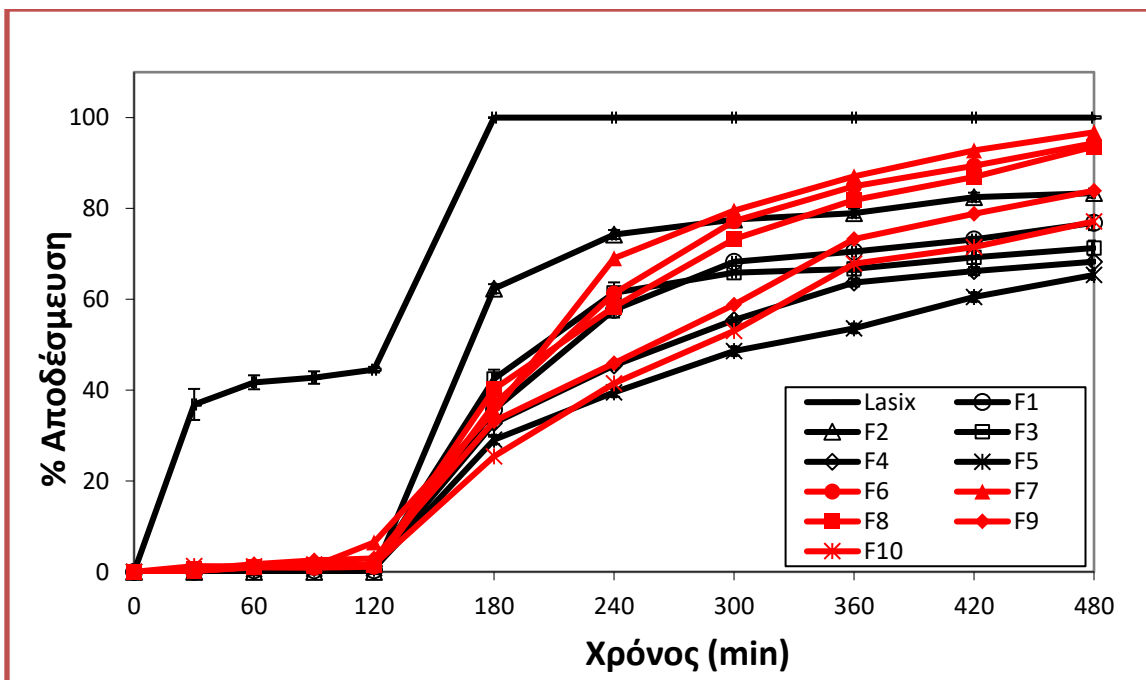
Formulation (mg)	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23
Furosemide	60	60	60	60	60	60	60	60
Eudragit® L100	70	70	70	-	-	-	-	-
Lactose	40	34	28	-	-	-	-	-
PVP 10.000	28	34	40	-	-	-	-	-
Polyox™ 0.9x10 ⁶	-	-	-	138	-	-	-	134
Polyox™ 4x10 ⁶	-	-	-	-	138	-	-	-
Polyox™ 5x10 ⁶	-	-	-	-	-	138	-	-
Polyox™ 7x10 ⁶	-	-	-	-	-	-	138	-
SLS	-	-	-	-	-	-	-	4
Mg Stearate	2	2	2	2	2	2	2	2
Total	200	200	200	200	200	200	200	200

Πίνακας Γ3: Συγκεντρωτικός πίνακας των παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης ανά συνταγή για τις συνταγές 1-23

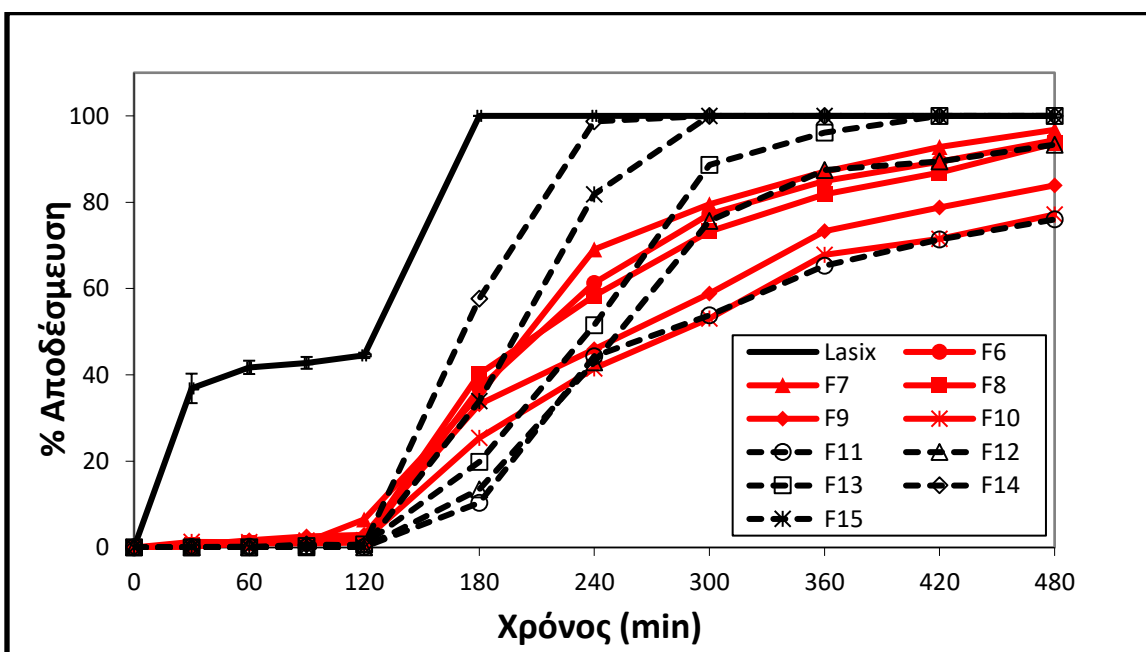
Formulation	t _{20%}	t _{50%}	t _{90%}	D.E.%	n
Lasix®	15	125	170	79.36	0.13
F1	155	218	>480	43.04	1.19
F2	125	162	>480	54.69	3.29
F3	150	205	>480	42.88	0.57
F4	158	265	>480	37.45	0.78
F5	160	314	>480	33.15	0.77
F6	152	212	420	49.84	1.08
F7	148	204	390	52.22	1.37
F8	148	213	448	48.72	0.83
F9	155	260	>480	42.05	0.90
F10	167	284	>480	37.61	0.98
F11	196	276	>480	35.41	1.15
F12	193	250	421	44.45	1.18
F13	180	236	310	50.85	2.71
F14	140	172	225	63.39	-
F15	155	200	262	58.22	-
F16	144	188	242	60.69	-
F17	144	184	239	61.35	-
F18	141	176	248	62.06	-
F19	147	228	456	45.17	0.81
F20	172	342	>480	31.56	0.92
F21	176	404	>480	26.98	0.98
F22	197	>480	>480	23.59	0.89
F23	162	282	455	40.43	1.32

Στον πίνακα Γ3 παρουσιάζονται οι παράμετροι που αφορούν στην κινητική αποδέσμευσης, από στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές του εμπορικού σκευάσματος της φουροσεμίδης, Lasix®, καθώς και των συνταγών που παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης εργασίας. Οι όροι t_{20%}, t_{50%} και t_{90%} αναφέρονται στο χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθεί το 20%, 50% και 90% της αποδέσμευσης αντίστοιχα. Το D.E.% εκφράζει την % αποδοτικότητα της διαδικασίας διαλυτοποίησης, και *n* είναι ο συντελεστής διάχυσης που υπολογίζεται από την εξίσωση Korsmeyer – Peppas (εξίσωση 5).

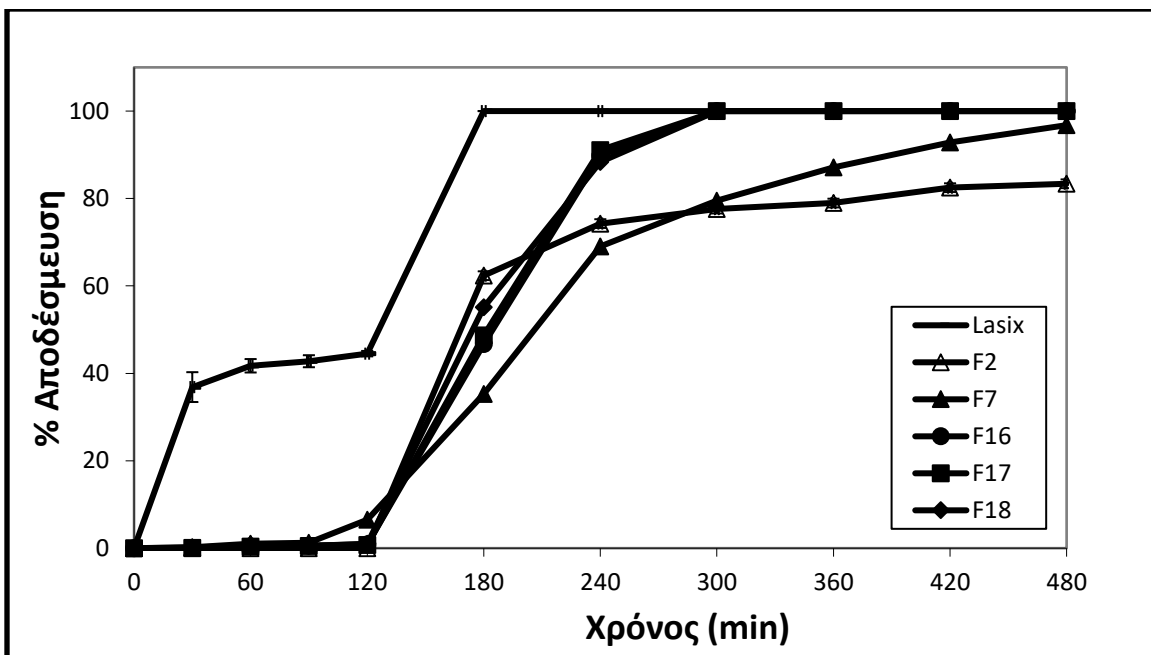
Γ.1.2) Συγκριτική μελέτη αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από το Lasix® και τις συνταγές 1-23



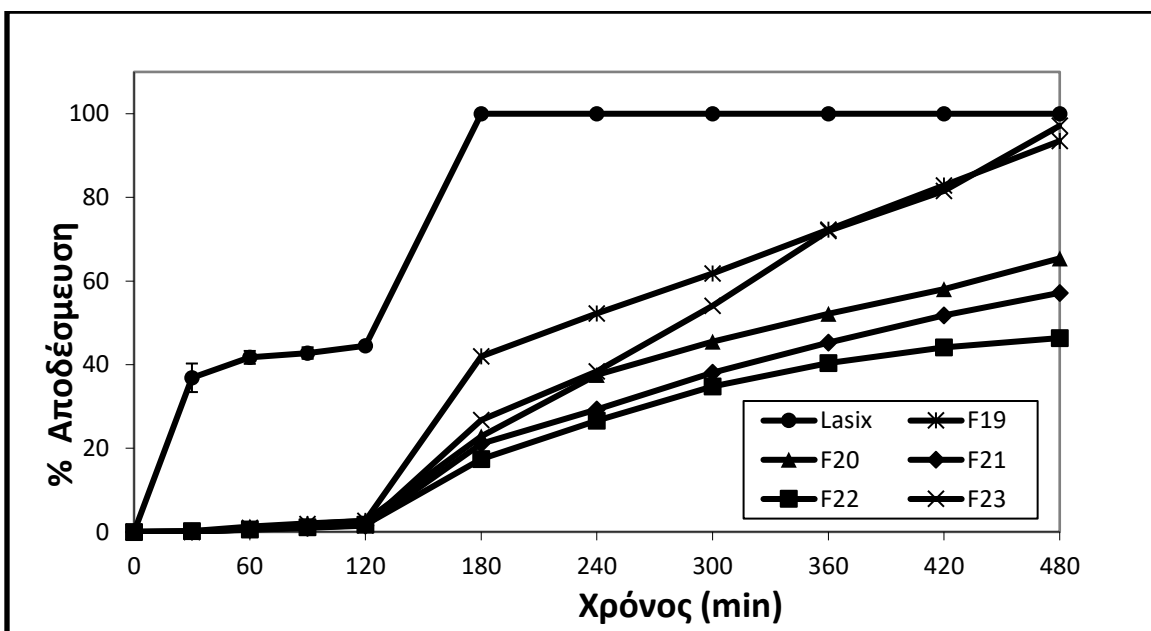
Σχήμα Γ1: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης σε συνάρτηση με το χρόνο από τα δισκία των συνταγών F1-F10 και του Lasix σε μέσο διάλυσης με pH 1.2 (0-2 ώρες) και με pH 6.8 (2-8 ώρες)



Σχήμα Γ2: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης σε συνάρτηση με το χρόνο από τα δισκία των συνταγών F6-F15 και του Lasix σε μέσο διάλυσης με pH 1.2 (0-2 ώρες) και με pH 6.8 (2-8 ώρες)



Σχήμα Γ3: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης σε συνάρτηση με το χρόνο από τα δισκία των συνταγών F2,F7 και F16-F18 και του Lasix σε μέσο διάλυσης με pH 1.2 (0-2 ώρες) και με pH 6.8 (2-8 ώρες)

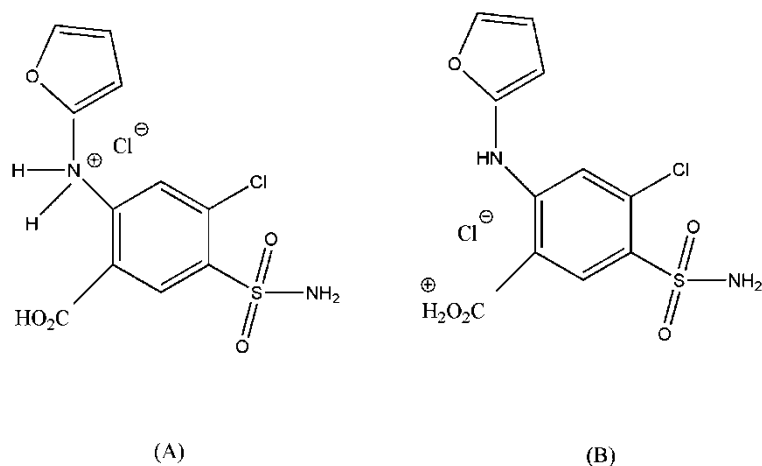


Σχήμα Γ4: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης σε συνάρτηση με το χρόνο από τα δισκία των συνταγών F19-F23 και του Lasix σε μέσο διάλυσης με pH 1.2 (0-2 ώρες) και με pH 6.8 (2-8 ώρες)

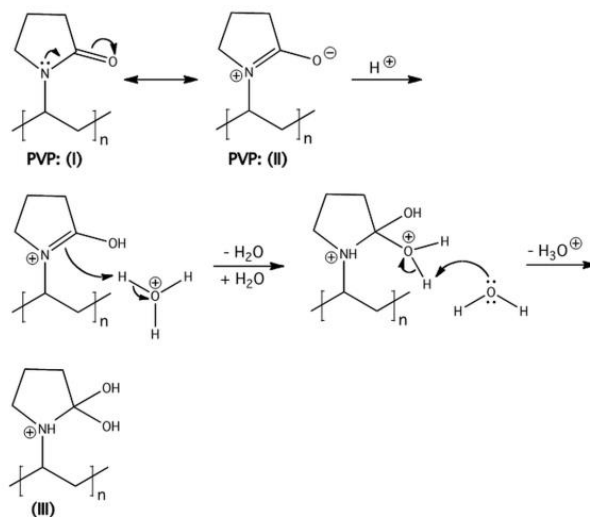
Στα σχήματα Γ1- Γ4 παρουσιάζεται η αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τις συνταγές που παρασκευάστηκαν, με στόχο τη στοχευμένη αποδέσμευση της φουροσεμίδης στο έντερο. Πιο συγκεκριμένα, σε pH 6.8 τα εξαρτώμενα από το pH υδατοδιαλυτά πολυμερή Eudragit® L100-55, L100 και S100 επιτρέπουν την εύκολη διείσδυση του νερού στις συγκεκριμένες μήτρες, στις οποίες εμπεριέχονται. Έτσι, οι συνταγές που περιέχουν αυτά τα πολυμερή παρουσιάζουν μία συνεχή και σταθερού ρυθμού διάλυση της δραστικής ουσίας. Από την άλλη πλευρά, η χρήση των διογκούμενων πολυμερών Eudragit® RL και RS, η διαλυτότητα των οποίων δεν εξαρτάται από το pH, οδηγεί σε χαμηλότερη αποδέσμευση (Σχήματα Γ1 και Γ2) (D.E.% F4=37.45 και F5=33.1 vs F1=43.05, F2=54.69, F3=42.88). Τα συμπεράσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές (Han M *et al.*, 2018 ; Akbuga J, 1999).

Η λακτόζη είναι ένα υδατοδιαλυτό έκδοχο, το οποίο προκαλεί ταχύτερη χαλάρωση των πολυμερικών αλυσίδων και έτσι διευκολύνει τη διάχυση της δραστικής ουσίας μέσω της υδρόφιλης πολυμερικής μήτρας. Έτσι, η λακτόζη θεωρείται ένα από τα πλέον κατάλληλα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για την επιτάχυνση της αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Tukaram BN *et al.*, 2010). Η αντικατάσταση της λακτόζης από PVP φαίνεται ότι αυξάνει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης σε pH 6.8 (Σχήμα Γ1) (D.E.% F1=43.04 vs. F6=49.84 και F3=42.88 vs. F8=48.72). Αυτή η αύξηση της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης με τη χρήση του PVP επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατη έρευνα (Iannuccelli V *et al.*, 2010). Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι, σε pH 1.2 η πρωτονίωση του ανιλινο-αζώτου της φουροσεμίδης προτιμάται από την πρωτονίωση του CO₂H, αν και η εγγύτητα των ομάδων της αμίνης και του οξέος, στο μόριο της φουροσεμίδης, φαίνεται να επιτρέπει μια ταυτόχρονη αλληλεπίδραση του πρωτονίου και με τις δύο ομάδες, σταθεροποιώντας έτσι τις δομές Α και Β (Σχήμα Γ5). Στο όξινο αυτό περιβάλλον το PVP υφίσταται με τη μορφή της *gem-diol* (III σχήμα Γ6) (Vlachou M *et al.*, 2019). Η μορφή αυτή δεν διευκολύνει τη διάλυση της φουροσεμίδης, καθώς ο σχηματισμός Η-δεσμού μεταξύ του OH της διόλης και του ανιλινο-αζωτούχο αζώτου της φουροσεμίδης δεν είναι εφικτός λόγω της πρωτονίωσης του αρυλο-NH (δομή Α). Αντίθετα, στο ουδέτερο pH ο σχηματισμός του δεσμού υδρογόνου μεταξύ του ατόμου του οξυγόνου του PVP (δομή συντονισμού II) και

του υδρογόνου του αρυλο-NH (δομή B, σχήμα Γ5) οδηγούν στη παρατηρούμενη αυξημένη υδατοδιαλυτότητα της φουροσεμίδης.



Σχήμα Γ5: Αμινοπρωτονιωμένη μορφή της φουροσεμίδης (A) Μορφή πρωτονιωμένου καρβοξυλίου της φουροσεμίδης (B)



Σχήμα Γ6: Μετατροπή του PVP στο gem-διολοπαράγωγο III, στο όξινο pH

Στο Σχήμα Γ2 φαίνεται η σύγκριση της αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα δισκία μήτρας και τα δισκία ξηρής επικάλυψης. Παρατηρείται ότι όταν το pH μεταβάλλεται από όξινο σε ουδέτερο, στα 120 λεπτά, η επικάλυψη στα δισκία F14 και F15, που αποτελείται από Eudragit® RL-100, RS-100 και PVP, αντίστοιχα, ενισχύει την αποδέσμευση της

φουροσεμίδης από τα δισκία ξηρής επικάλυψης. Αντίθετα, η επικάλυψη στα δισκία F11, F12, και F13, που αποτελείται από Eudragit® L100-55, L-100, S-100 και PVP, αντίστοιχα, επιβραδύνει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα ξηρά επικαλυμμένα δισκία (D.E.% F14=63.39, F15=58.22 έναντι F11=35.41, F12=44.45, F13=50.85). Η αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα δισκία μήτρας που περιέχουν τα αντίστοιχα έκδοχα (F6, F7 και F8) είναι γενικώς υψηλότερη.

Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τα δισκία μήτρας (F9 και F10) που περιέχουν Eudragit® RL-100, RS-100 και PVP εμφανίζει χαμηλότερες τιμές απ' ό,τι στις φαρμακοτεχνικές μορφές F6-F8 (D.E.% F9=42.05, F10=37.61), παρουσιάζοντας κινητική μηδενικής τάξης ($n=0.90$, Πίνακας Γ3). Ο μηχανισμός αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από τα ξηρά επικαλυμμένα δισκία σε όλες τις περιπτώσεις αντιστοιχεί σε κινητική αποδέσμευσης Super Case II ($n>0.89$) (Πίνακας Γ3).

Όταν το PVP συνδυάζεται με λακτόζη σε διαφορετικές αναλογίες στα συστήματα μήτρας, η διάλυση της δραστικής ουσίας αυξάνεται σε όλες τις περιπτώσεις σε σύγκριση με τις συνταγές όπου τα έκδοχα αυτά χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά (D.E.% F16=60.69, F17=61.35, F18=62.06, έναντι F2=54.69, F7=52.22), (Σχήμα Γ3, Πίνακας Γ3). Αυτό πιθανά να οφείλεται στη συνεργιστική επίδραση του PVP, το οποίο όπως ήδη αναφέρθηκε, σε pH 6.8 υφίσταται υπό τη μορφή της ιονικής δομής II (Σχήμα Γ5), ενισχύοντας έτσι το συνολικό ιοντικό χαρακτήρα του μίγματος λακτόζης/ PVP.

Επιπλέον, η χρήση πολυαιθυλενοξειδίου, διαφορετικών μοριακών βαρών, οδηγεί σε διαφορετικούς ρυθμούς αποδέσμευσης. Ο ρυθμός αποδέσμευσης φαίνεται να μην επηρεάζεται από τη παρουσία του επιφανειοδραστικού SLS (D.E.% F19=45.17, F23=40.43) (Σχήμα Γ4). Είναι γνωστό ότι όσο χαμηλότερο είναι το μοριακό βάρος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (D.E.% F19=45.17, F20=31.56, F21=26.98, F22=23.59). Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από πολυαιθυλενοξείδιο χαμηλού μοριακού βάρους σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μηχανισμό διάλυσης του πολυμερούς, ενώ η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από πολυαιθυλενοξείδιο υψηλού μοριακού βάρους σχετίζεται κυρίως με τη διόγκωση του υλικού και όχι με τη διάλυσή του (Apicella A *et al.*, 1993). Ο μηχανισμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, όταν χρησιμοποιείται πολυαιθυλενοξείδιο χαμηλού μοριακού βάρους ($0.9 \cdot 10^6$) αντιστοιχεί στην κινητική αποδέσμευσης Anomalous diffusion ($n=$

0.81), ενώ όταν χρησιμοποιείται PEO υψηλότερου μοριακού βάρους ($4 \cdot 10^6$ και $5 \cdot 10^6$), η κινητική αποδέσμευσης αντιστοιχεί σε Super Case II ($n > 0.89$). Τέλος, όταν χρησιμοποιείται PEO μοριακού βάρους $7 \cdot 10^6$ η αποδέσμευση της φουροσεμίδης καθίσταται μηδενοταξική ($n = 0.89$, Case II).

Γ.2) Δισκία τύπου μήτρας που περιέχουν ουλβάνες

Γ.2.1) Συγκεντρωτικοί πίνακες συνταγών και παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης

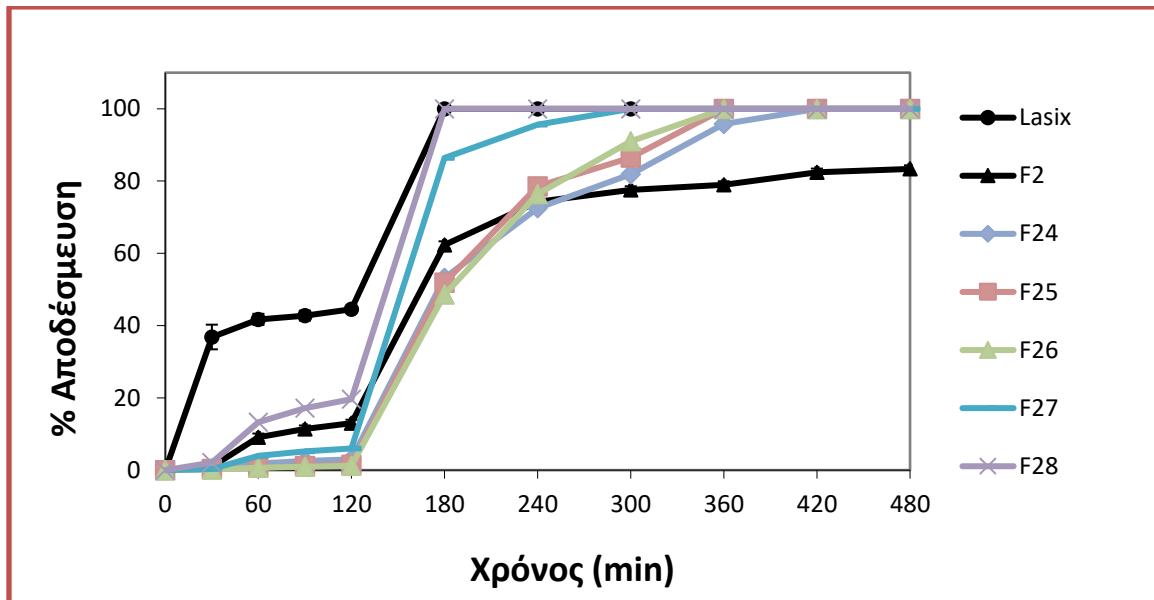
Πίνακας Γ4: Συγκεντρωτικός πίνακας συνταγών F24-F28

ΣΥΝΤΑΓΗ (mg)	F24	F25	F26	F27	F28
Furosemide	60	60	60	60	60
Eudragit L100	69	69	69	69	-
Lactose	-	34.5	-	-	-
PVP 10.000	-	-	34.5	-	-
Ulvan	69	34.5	34.5	63	138
SLS	-	-	-	6	-
Magnesium Stearate	2	2	2	2	2
<i>Σύνολο</i>	<i>200</i>	<i>200</i>	<i>200</i>	<i>200</i>	<i>200</i>

Πίνακας Γ5: Συγκεντρωτικός πίνακας των παραμέτρων αποδέσμευσης της φουροσεμίδης ανά συνταγή για τις συνταγές F2, F24-F28

Formulation	t _{20%}	t _{50%}	t _{90%}	D.E.%	n
Lasix®	15	125	170	79.36	0.13
F2	125	162	>480	54.69	3.29
F24	140	177	335	57.25	0.82
F25	141	180	316	58.62	0.93
F26	144	185	296	58.48	-
F27	130	152	203	67.65	-
F28	120	142	172	72.57	0.56

Γ.2.2) Συγκριτική μελέτη αποδέσμευσης της φουροσεμίδης από το Lasix® και τις συνταγές 2 και 24-28



Σχήμα Γ7: Συγκριτική απεικόνιση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης σε συνάρτηση με το χρόνο από τα δισκία των συνταγών 2 και 24-28

Ο πίνακας Γ5 απεικονίζει τις παραμέτρους της αποδέσμευσης του εμπορικού σκευάσματος της φουροσεμίδης, Lasix®, καθώς και των συνταγών, που παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης εργασίας. Οι ορισμοί των παραμέτρων $t_{20\%}$, $t_{50\%}$ και $t_{90\%}$ καθώς και του D.E.% έχουν ήδη αποδοθεί (vide supra).

Η διαφορά μεταξύ των συνταγών F24, F25, F26 και F27 έγκειται στη χρήση διαφορετικών εκδόχων και στη χρήση ουλβανών σε διάφορες περιεκτικότητες. Όλες οι συνταγές περιέχουν την ίδια ποσότητα Eudragit L100. Επιπλέον, οι F25, F26 και F27 περιέχουν, επιπλέον, λακτόζη, PVP και SLS, αντίστοιχα. Όλες οι συνταγές περιέχουν στεατικό μαγνήσιο.

Από το σχήμα Γ7 προκύπτει ότι η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης στις συνταγές F24, F25, F26 δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές (D.E.% F24=57.25, F25=58.62 F26=58.48). Μικρές διαφορές παρατηρούνται στο ρυθμό της αποδέσμευσης, με τη F24 που περιέχει μόνο ουλβάνη και L100, να είναι πιο παρατεταμένη ($t_{90\%}=335$) σε σύγκριση με τις συνταγές που περιέχουν λακτόζη ($t_{90\%}=316$ min) ή PVP ($t_{90\%}=296$ min). Στην περίπτωση της λακτόζης αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς είναι ένα υδατοδιαλυτό έκδοχο,

το οποίο όταν προστίθεται έχει τη τάση να αυξάνει το ρυθμό της αποδέσμευσης (Tukaram BN *et al.*, 2010). Επίσης, και στις 3 περιπτώσεις η αποδέσμευση τα πρώτα 120 min (όπου βρίσκονται σε όξινο pH) είναι μικρή, με το 50% της αποδέσμευσης να επιγχάνεται περίπου στα 140 min. Έτσι, φαίνεται ότι παρόλο που το ποσοστό της αποδέσμευσης παραμένει σχεδόν αμετάβλητο, η προσθήκη λακτόζης ή PVP επηρεάζει το ρυθμό της αποδέσμευσης.

Όσον αφορά στη συνταγή F27, η οποία περιέχει SLS, η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης αυξάνεται (D.E.% F27=67.65 vs F24=57.25). Η προσθήκη του SLS επηρεάζει και το ρυθμό της αποδέσμευσης με τη τιμή $t_{90\%}$ για την F24 να είναι περίπου 335 min, ενώ για την F27 περίπου 203 min. Μία πιθανή εξήγηση αποτελεί η μείωση της επιφανειακής τάσης, μεταξύ του μέσου διάλυσης και της δραστικής ουσίας, που προκαλείται από την παρουσία του SLS.

Τέλος, στη συνταγή F28 δεν περιέχεται καθόλου Eudragit L100 παρά μόνο ουλβάνη. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται το μεγαλύτερο ποσοστό αποδέσμευσης, με τη τιμή του D.E.% να είναι ίση με 72.57, που είναι παρεμφερής με αυτή του Lasix (D.E.% 79.36). Όπως φαίνεται και στο σχήμα μόνο στην περίπτωση αυτή παρατηρείται ένα μικρό ποσοστό της αποδέσμευσης να λαμβάνει χώρα και στο όξινο pH (120 min). Έτσι, φαίνεται ότι η προσθήκη του Eudragit L100 μπορεί να καθυστερήσει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης από συστήματα μήτρας. Αυτό φαίνεται και από τη σύγκριση με την F2, που περιέχει μόνο Eudragit L100 και λακτόζη (D.E.% F2=54.69 έναντι F28=72.57). Εκτός από την τιμή του pH, και τα ιδιαίτερα στερεοηλεκτρονικά χαρακτηριστικά των ουλβανών (άμορφη δομή και το μέγεθος των σωματιδίων των ουλβανών) επηρεάζουν τη διάλυση της φουροσεμίδης. Είναι ευρύτερα γνωστό ότι η άμορφη δομή των σωματιδίων διευκολύνει γενικώς την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών (Lee JH *et al.*, 2013). Επιπλέον, τα σωματίδια των ουλβανών έχουν δομή με μεγάλες κοιλότητες, μέσω των οποίων τα μόρια του υδατικού μέσου διεισδύουν ταχύτερα και βαθύτερα στο εσωτερικό της μήτρας (Vlachou M *et al.*, 2017).

Βασιζόμενοι στη σχέση Krosmeier-Peppas έγινε προσπάθεια υπολογισμού του εκθέτη n . Τα αριθμητικά δεδομένα για τις συνταγές F26 και F27 δεν ήταν επαρκή για τον υπολογισμό της τιμής του n . Ωστόσο, για τις συνταγές F24 και F25 οι τιμές του n βρέθηκαν ίσες με 0.82 και 0.93, αντίστοιχα. Έτσι, η διάχυση για την συνταγή F24, η οποία περιέχει Eudragit L100 και Ulvan, μπορεί να θεωρηθεί ($n < 0.89$) ενώ η συνταγή F25 παρουσιάζει

αποδέσμευση Super Case II ($n > 0.89$). Τέλος, η συνταγή F28 έχει τιμή $n = 0.56$ και παρουσιάζει non-Fickian διάχυση.

Γ.3) Συμπεράσματα

- Ο τύπος Eudragit[®], που χρησιμοποιείται, επηρεάζει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης. Συγκεκριμένα, τα εξαρτώμενα από το pH υδατοδιαλυτά πολυμερή Eudragit[®] L100-55, L100 και S100 επιτρέπουν την ευχερή διείσδυση του νερού στο δισκίο, σε αντίθεση με τα διογκούμενα Eudragit[®] RL και RS, η χρήση των οποίων οδηγεί σε χαμηλότερη αποδέσμευση.
- Η αντικατάσταση της λακτόζης από PVP φαίνεται ότι αυξάνει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης σε pH 6.8. Όταν όλα τα υπόλοιπα έκδοχα παραμένουν σταθερά τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά, οι συνταγές που περιέχουν PVP εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό αποδέσμευσης. (D.E.% F1=43.04 vs. F6=49.84 και F3=42.88 vs.F8=48.72).
- Σχετικά με τα δισκία μήτρας και ξηρής επικάλυψης, παρατηρήθηκε ότι όταν το pH μεταβάλλεται από όξινο σε ουδέτερο, στα 120 λεπτά, η επικάλυψη στις συνθέσεις F14 και F15, οι οποίες αποτελούνται από Eudragit[®] RL-100, RS-100 και PVP, αντίστοιχα, ενισχύει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα δισκία ξηρής επικάλυψης. Αντίθετα, η επικάλυψη στις συνθέσεις F11, F12, και F13, οι οποίες αποτελούνται από Eudragit[®] L100-55, L-100, S-100 και PVP, αντίστοιχα, επιβραδύνει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα ξηρά επικαλυμμένα δισκία (D.E.% F14=63.39, F15=58.22 έναντι των F11=35.41, F12=44.45, F13=50.85). Η αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα δισκία μήτρας που περιέχουν τα αντίστοιχα έκδοχα (F6, F7 και F8) είναι γενικά υψηλότερη.
- Όταν τα PVP και η λακτόζη συνδυάζονται μαζί σε διαφορετικές αναλογίες στα συστήματα μήτρας, η διάλυση της δραστικής ουσίας αυξάνεται σε όλες τις περιπτώσεις σε σύγκριση με τις συνταγές όπου τα έκδοχα αυτά χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά (D.E.% F16=60.69, F17=61.35, F18=62.06, έναντι F2=54.69, F7=52.22).
- Επιπλέον, η χρήση πολυαιθυλενοξειδίου διαφόρων μοριακών βαρών οδηγεί σε διαφορετικούς ρυθμούς αποδέσμευσης. Είναι γνωστό ότι όσο χαμηλότερο είναι το μοριακό βάρος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (D.E.% F19=45.17, F20=31.56, F21=26.98, F22=23.59). Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από πολυαιθυλενοξείδιο χαμηλού μοριακού βάρους σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μηχανισμό διάλυσης του πολυμερούς, ενώ η αποδέσμευση της

δραστικής ουσίας από πολυαιθυλενοξειδίου υψηλού μοριακού βάρους σχετίζεται κυρίως με τη διόγκωση του PEO και όχι με τη διάλυσή του.

- Γενικά οι συνδυασμοί εκδόχων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη όταν συμπιεσθούν σε δισκία μήτρας ή ξηρής επικάλυψης προωθούν τη τροποποιημένη αποδέσμευση της φουροσεμίδης σε περιβάλλον παρόμοιο με το γαστρεντερικό.
- Παρατηρήθηκε ότι ο τύπος των δισκίων που χρησιμοποιούνται, ακόμα και όταν περιέχουν τους ίδιους συνδυασμούς εκδόχων, επηρεάζει την αποδέσμευση και το μηχανισμό αποδέσμευσης της φουροσεμίδης.
- Η χρήση ουλβανών όταν μάλιστα συνδυάζεται με λακτόζη ή PVP μπορεί να οδηγήσει σε πιο αργή αποδέσμευση της φουροσεμίδης, ενώ ταυτόχρονα το ποσοστό αποδέσμευσής της παραμένει σχεδόν αμετάβλητο. Όταν στη συνταγή περιέχεται μόνο ουλβάνη, και όχι λακτόζη ή PVP, παρατηρείται αποδέσμευση και στο όξινο περιβάλλον. Οι ουλβάνες, λόγω της σημαντικής απορρόφησης διαλυτών, υφίστανται μια εξαιρετικά μεγάλη ενυδάτωση, διόγκωση και διάβρωση της πολυμερικής τους μήτρας, οδηγώντας έτσι σε μια άμεση και υψηλού ποσοστού αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τις εξετασθείσες μορφές. Συγκεκριμένα, προκύπτει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα των ουλβανών, που εμπεριέχονται στις δοσολογικές μορφές, τόσο μεγαλύτερου ρυθμού είναι η αποδέσμευση της φουροσεμίδης.
- Η προσθήκη του Eudragit L100 μπορεί όντως να καθυστερήσει την αποδέσμευση της φουροσεμίδης από συστήματα μήτρας. Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ουλβάνη προκαλεί πιο βραδεία αποδέσμευση της φουροσεμίδης, σε σχέση με τη συνταγή που περιείχε μόνο ουλβάνη.
- Όσον αφορά στις συνταγές με ουλβάνες και Eudragit L100, η προσθήκη SLS οδήγησε σε αύξηση της % αποδέσμευσης της φουροσεμίδης.

Δ) ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φουροσεμίδη (4-chloro-2-[(furan-2-yl-methyl)amino]-5-sulfamoyl benzoic acid) χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική και αποτελεί ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα διουρητικά αγκύλης. Η φουροσεμίδη είναι ένα ισχυρό διουρητικό που εμποδίζει την επαναρρόφηση τόσο του χλωριούχου νατρίου όσο και του νερού στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της υπέρτασης και στο οίδημα που προκαλείται, λόγω συμφορητικής καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αντίθεση με διουρητικά άλλων κατηγοριών θεωρείται αποτελεσματική ακόμα και σε περιπτώσεις σοβαρής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η φουροσεμίδη είναι ένα ασθενές οξύ, το οποίο παρουσιάζει χαμηλή διαλυτότητα στα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού αυλού, αλλά ταυτόχρονα έχει υψηλή διαπερατότητα στο στόμαχο. Ωστόσο, εξαιτίας της χαμηλής διαλυτότητας δεν μπορεί να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Με την είσοδό της στα εντερικά υγρά λαμβάνει χώρα ταχεία αποδέσμευση με έντονες διουρητικές και νατριουρητικές επιπτώσεις, γεγονός που ορισμένες φορές προκαλεί δυσαρέσκεια στους ασθενείς. Έτσι, ένα σύστημα που θα αποδεσμεύει τη φουροσεμίδη πιο αργά και θα προκαλεί μικρότερη αρχική διουρητική δράση θα είναι σαφώς προτιμητέο από τους ασθενείς.

Στη παρούσα εργασία διεξήχθησαν μελέτες για παρασκευή δισκίων τροποποιημένης αποδέσμευσης της φουροσεμίδης με στόχο τη μικρότερη αρχική διουρητική δράση της φουροσεμίδης και την παρατεταμένη αποδέσμευση στον εντερικό αυλό. Η αποδέσμευση της φουροσεμίδης, από τα δισκία που παρασκευάστηκαν, συγκρίθηκε με την αποδέσμευσή της από το εμπορικά διαθέσιμο σκεύασμα Lasix®. Οι μελέτες αποδέσμευσης πραγματοποιήθηκαν αρχικά σε μέσο διάλυσης pH 1.2, για τις δύο πρώτες ώρες, και στη συνέχεια σε μέσο διάλυσης με pH 6.8. Η διαδικασία αυτή ακολουθήθηκε προκειμένου να προσομοιαστεί η *in vivo* μεταφορά του φαρμάκου υπό τις όξινες συνθήκες του στομάχου και του αλκαλικού περιβάλλοντος του λεπτού εντέρου.

Κατά την παρασκευή των δισκίων χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι τύποι του πολυμερούς Eudragit, καθώς και πολυαιθυλενοξείδιο διαφορετικών μοριακών βαρών. Τόσο το Eudragit όσο και το πολυαιθυλενοξείδιο είναι πολυμερή υλικά τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στα συστήματα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε και μια πολυμερική ένωση θαλάσσιας προέλευσης, η ουλβάνη, η οποία σε επαφή με τα

φυσιολογικά υγρά σχηματίζει ένα στρώμα υδρογέλης, που περιβάλλει τη φαρμακοτεχνική μορφή και επιτρέπει τη παρατεταμένη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στον οργανισμό.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η χρήση των πολυμερών Eudragit δεν οδηγεί σε αποδέσμευση της ουσίας σε μέσο διάλυσης pH 1.2, αλλά προκαλεί παρατεταμένη αποδέσμευση στα εντερικά υγρά. Επιπλέον, οι συνταγές που περιείχαν πολυαιθυλενοξείδιο εμφάνισαν πιο αργή αποδέσμευση στα εντερικά υγρά, η οποία εξαρτάται από το μοριακό βάρος του PEO, με τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή να προκαλούν μία πιο παρατεταμένη αποδέσμευση σε σχέση με τα μικρότερου μοριακού βάρους PEO. Όσον αφορά στις συνταγές που περιείχαν ουλβάνες φαίνεται ότι θα μπορούσαν να προκαλέσουν μια πιο αργή αποδέσμευση της φουροσεμίδης. Όταν μάλιστα συνδυαστούν με λακτόζη ή PVP η αποδέσμευση παρατείνεται ακόμη περισσότερο.

E) ABSTRACT

Furosemide (4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl) amino]-5-sulfamoylbenzoic acid) is widely used as diuretic for the treatment of high blood pressure and fluid retention caused by heart failure or kidney disease. It is considered as a loop diuretic, which inhibits the re-absorption of sodium in the thick ascending limb of the loop of Henle and conversely to the other diuretics, it is effective in cases of renal failure. Furosemide is a weak acid and it is characterized by a low solubility and poor permeability in the upper GI tract, and thus it is classified as a class IV drug in the BCS system. However, with the entrance of furosemide in the gastrointestinal fluids a rapid release of the drug occurs, with a high peak of natriuretic and diuretic effect caused displeasure to the patients. As a result, a slow release formulation would be probably preferred by patients because of a lower initial diuretic effect and a more extended duration of action.

In the context of this study, a series of furosemide modified released tablets were prepared and analyzed in order to achieve a slower initial diuretic effect and to extend the duration of its release. The dissolution profiles of these new formulations were compared with those of the market drug Lasix[®]. The dissolution studies were performed at pH 1.2 dissolution medium for the first 2 hours, and then at pH 6.8 fluids. These dissolution media were used in order to stimulate the *in vivo* transition of the drug from gastric fluids to the intestine fluids.

In this study, different grades of Eudragit polymers and different molecular weight poly (ethylene)oxides were used for the preparation of the tablets. Both of them are commonly used when the modification of the drugs' release rate is sought. Moreover, in some formulations a new polymeric biomaterial, which is extracted from the green seaweeds, known as ulvan, was used. Ulvan is suitable for preparing sustained release tablet matrices and when upon interaction with the dissolution fluids, it starts swelling releasing the drug with a sustained release rate. These excipients are formulated in matrix systems or reservoir systems for oral administration.

In summary, the results from the present study showed that the use of Eudragit[®] polymers in combination with either PVP or lactose monohydrate led to a slow release rate in the intestinal fluid. Also, the formulations incorporating PEO showed a sustained release of furosemide, which depends on the molecular weight of PEO. The low molecular weight

PEO promoted a faster drug release compared to the high molecular weight PEO. Regarding the formulation incorporating ulvan, the results indicated a slower release rate in the intestinal fluids. The formulations containing ulvan in combination with either PVP or lactose monohydrate showed a slower release rate than those containing only ulvan.

The formulations developed in this work constitute promising drug delivery systems for the modified release of *per os* administered furosemide.

ΣΤ) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aceves JM, Cruz R, Hernandez E (2000), Preparation and Characterization of Furosemide-Eudragit Controlled Release Systems, International Journal of Pharmaceutics, Vol 195, pp 45–53.
- Akbuga J (1999), Preparation and evaluation of controlled release furosemide microspheres by spherical crystallization. International Journal of Pharmaceutics, Vol 53, pp 99-105
- Al-Naher A, Wright D, Alexander M, Devonald J, Pirmohamed M (2018) Renal Function Monitoring in Heart Failure - What Is the Optimal Frequency? A Narrative Review: Frequency of Renal Monitoring in Heart Failure, British Journal of Clinical Pharmacology, Vol 84, No 1, pp 5–17.
- Apicella A, Cappello B, Del Nobile MA, La Rotonda MI, Mensitiera G, Nicolais L (1993), Poly(Ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release, Biomaterials, Vol 14, pp 83-90
- Ayalasomayajula S, Schuehly U, Pal P, Chen F, Wei Zhou, Sunkara G, Langenickel T (2018), Effect of the Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Dose of Furosemide: Drug-Drug Interaction Effect of LCZ696 on Furosemide, British Journal of Clinical Pharmacology, Vol 84, No 5, pp 926–936.
- Bharate SS, Bharate SB, Bajaj A (2010), Interactions and Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review, Excipients and Food Chem, Vol 3.
- Brodin LÅ, Jogestrand ., Larsen F, Walldius G, Tedner B (1986), Effects of Furosemide and Slow-Release Furosemide on Thoracic Fluid Volumes, Clinical Cardiology, Vol 9, No 1, pp 561–564.
- Cardoso MJ, Costa RR, Mano JF, (2016), Marine Origin Polysaccharides in Drug Delivery Systems, Marine Drugs, Vol 14, No 34, pp 1-27
- Costa P, Sousa JM (2001), Modeling and Comparison of Dissolution Profiles, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 13, No 2, pp123–133.

- Dash S, Murthy PN, Chowdhury LN (2010), Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*, Vol 67, No 3, pp 217–223.
- Duarte JD, Cooper-DeHoff RM (2010), Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics, *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, Vol 8, pp 793–802.
- Efentakis M, Koutlis A, Vlachou M (2000), Development and Evaluation of Oral Multiple-unit and Single-unit Hydrophilic Controlled-release Systems, *AAPS PharmSciTech*, Vol 1, No 4.
- Frenot A, Chronakis IS (2003) Polymer nanofibers assembled by electrospinning, *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, Vol 8, pp 64-75
- Garg T, Rath G, Goyal AK (2014), Biomaterials-based nanofiber scaffold: targeted and controlled carrier for cell and drug delivery, *Journal of Drug Target*, pp 1-20
- Ghadi R, Dand N (2014), BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development, *Journal of controlled release*, Vol 248, pp 71– 5.
- Gohel MC (2005), A review of co-processed directly compressible excipients, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 8, No 1, pp 76-93
- Gupta B, Thakur N, Jain N, Banweer J, Jain S (2010), Osmotically Controlled Drug Delivery System with Associated Drugs, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, Vol 13, No 4, pp 571–588.
- Gupta P, Vermani K, Garg S (2002), Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, *Drug Discovery Today*, Vol 7, No 10, pp 569–579.
- Hamman JH (2010), Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials in Drug Delivery Systems, *Marine Drugs*, Vol 8, pp 1305-1322.
- Han M, Yu Q, Liu X, Hu F, Yuan H (2018), Preparation and characterization of a novel aqueous dispersion for enteric coating of pantoprazole sodium pellets, *Acta Pharmaceutica*, Vol 68, pp 441-455
- Hao S, Wang B, Wang Y, Zhu L, Wang B, Guo T (2013), Preparation of Eudragit L 100-55 enteric nanoparticles by a novel emulsion diffusion method, *Colloids Surf Biointerfaces*, Vol 108, pp 127-133

- Higuchi T **(1963)**, Mechanism of Sustained-action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 52, No 12, pp 1145–1149.
- Higuchi WI **(1962)**, Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 51, No 8, pp 802–804.
- Ho KM, Power BM **(2010)**, Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury Anaesthesia, Vol 65, pp 283–293.
- Huang X, Dorhout Mees E, Vos, P, Hamza S, Braam B **(2016)**, Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask, *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.*, Vol 310, pp 958–971.
- Iannuccelli V, Coppi G, Leo E, Fontana F, Bernabei MT **(2000)** PVP Solid Dispersions for the Controlled Release of Furosemide from a Floating Multiple-Unit System, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 26, No 6, pp 595-603
- Jain D, Verma S, Shukla SB, Jain AK, Jain P, Yadav P **(2010)**, Formulation and evaluation of gastroretentive tablets of Furosemide (Evaluation based on drug release kinetics and factorial designs), *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol 2, No 4, pp 935-978.
- Keraliya AR, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TG, Patel RC, Patel MM **(2012)**, Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form, *ISRN Pharmaceutics*, pp 1–9.
- Khan KA **(1975)**, The concept of dissolution efficiency, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol 27, pp 48-49
- Kikuta JI, Kitamori N **(2008)**, Effect of Mixing Time on the Lubricating Properties of Magnesium Stearate and the Final Characteristics of the Compressed Tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 20, No 3, pp 343–355.
- Korsmeyer WR, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA **(1983)**, Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers, *International Journal of Pharmaceutics* Vol 15, No 1, pp 25–35.
- Korsmeyer WR, Peppas NA **(1981)**, Effect of the Morphology of Hydrophilic Polymeric Matrices on the Diffusion and Release of Water Soluble Drugs, *Journal of Membrane Science*, Vol 9, No 3, pp 211–227.

- Kumar S, Kumar MA (2016), Preformulation study of furosemide, *Der Pharmacia Lettre* Vol 8, pp 214–222.
- Langer R, Peppas N (1981), Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems, *Biomaterials* 2, No. 4, pp 201–214.
- Lapidus H, Lordi N (1966), Some Factors Affecting the Release of a Water-Soluble Drug from a Compressed Hydrophilic Matrix, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 55, No 8, pp 840–843.
- Lee JH, Kim MJ, Yoon H, Shim CR, Ko HA, Cho SA, Lee D, Khang G (2013) Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC based solid dispersions prepared by spray drying method, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol 43, pp 205–213
- Lin SY and Yu HL (1999), Thermal Stability of Methacrylic Acid Copolymers of Eudragits L, S, and L30D and the Acrylic Acid Polymer of Carbopol, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, Vol. 37, pp 2061–2067
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao J (2011), Critical Factors in the Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices, *Journal of Controlled Release*, Vol 154, No 1, pp 2–19.
- Malha L, Mann SJ (2016), Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension, *Curr Hypertens*, Vol 27, pp 18–27.
- Mockel EJ, Lippold BC (1993), Zero-Order Drug Release from Hydrocolloid Matrices, *Pharmaceutical Research*, Vol 10, No 7, pp 1066-1070.
- Moore JW, Flanner HH (1996), Mathematical Comparison of Curves with an Emphasis on *in Vitro* Dissolution Profiles, *Pharmaceutical Technology*, Vol 20, pp 64-74
- Naveed S, Qamar F, Zainab S (2014), Simple UV spectrophotometric assay of Furosemide, *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, Vol 1, No 3, pp 97-101.
- Oh SW, Han SY (2015), Loop Diuretics in Clinical Practice, *Electrolytes Blood Press*, Vol 13, pp 17–21.
- Pacifici G (2013), Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review, *Pharmaceuticals*, Vol 6, pp 1094–1129.

- Patel RC, Keraliya RA, Patel MM, Patel NM (2010), Formulation of furosemide solid dispersion with micro crystalline cellulose for achieve rapid dissolution, J Adv. Pharm. Tech. Res, Vol 1, pp 180-189.
- Peppas NA, Sahlin JJ (1989), A Simple Equation for the Description of Solute Release. III. Coupling of Diffusion and Relaxation, International Journal of Pharmaceutics, Vol 57, No 2, pp 169–172.
- Ritger PL, Peppas NA (1987), A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices, Journal of Controlled Release, Vol 5, No 1, pp 37–42.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC (2006), Handbook of pharmaceutical excipients, 5th edn, Pharmaceutical Press.
- Shah JS, Shah PB, Patel MS, Patel MR (2015), A review on extended release drug delivery system and multiparticulate system, World Journal of Pharmaceutical Research, Vol 4, No 08, pp 724–747.
- Singhvi G, Singh M (2011), Review: in-vitro drug release characterization models, International Journal of Pharmaceutical Studies and Research, Vol. II, pp 77-84
- Son YJ, Kim WJ, Yoo HS (2014) Therapeutic applications of electrospun nanofibers for drug delivery systems, Archives of Pharm acal Research, Vol 37, pp 69-78
- Thakra S, Thakral NK, Majumdar DK (2013), Eudragit: A technology evaluation
- Tukaram BN, Rajagopalan IV, Shartchandra PS (2010), The Effects of Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, Vol 9, No 4, pp 349-358.
- Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM (1999), Polymeric Systems for Controlled Drug Release, Chemical Reviews, Vol 99, No11, pp 3181–3198.
- Ummadi S, Shravani B, Raghavendra Rao NG, Reddy S, Sanjeev B (2013), Overview on Controlled Release Dosage Form, International Journal of Pharma Sciences, Vol. 3, No 4, pp 258-269.
- Van Wart SA, Shoaf SE, Mallikaarjun S, Mager DE (2014), Population-based meta-analysis of furosemide pharmacokinetics, Biopharmaceutics & Drug Disposition, Vol 35, pp 119–133.

- Vargo D, Kramer W, Black P, Smith W, Serpas T, Brater C **(1995)**, Bioavailability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torsemide and Furosemide in Patients with Congestive Heart Failure, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol 57, No 6, pp 601–609.
- Verma, RK, Mishra B, Garg S **(2000)**, Osmotically Controlled Oral Drug Delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 26, No 7, pp 695–708.
- Vlachou M and Papaioannou G **(2003)**, Preparation and Characterization of the Inclusion Complex of Furosemide with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, *Journal of Biomaterials Applications*, Vol 17, No 3, pp 197–206.
- Vlachou M, Kikionis S, Siamidi A, Tragou K, Kapoti S, Ioannou E, Roussis V, Tsotinis A **(2019)**, Fabrication and characterization of electrospun nanofibers for the modified release of the chronobiotic hormone melatonin, *Current Drug Delivery*, Vol 16, pp 79-85
- Vlachou M, Siamidi A, Spaneas A, Lentzos D, Ladia P, Anastasiou K, Papanastasiou I, Foscolos AS, Georgiadis MO, Karalis V, Kellici T, Mavromoustakos T **(2017)** *In vitro* controlled release of two new tuberculocidal adamantine aminoethers from solid pharmaceutical formulations (II), *Drug Research*, Vol 67, pp 1-8
- Yang WW, Pierstorff E **(2012)**, Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems *Journal of Laboratory Automation*, VOL 17, No 1, pp 50–58.
- Zuleger S, Lippold BC **(2001)**, Polymer Particle Erosion Controlling Drug Release. I. Factors Influencing Drug Release and Characterization of the Release Mechanism, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 217, No 1–2, pp 139–152
- Bruce M. Koeppen, Bruce S. Stanton **(2013)** 6^η Έκδοση Berne & Levy Φυσιολογία, pp 545–550 pp 565 – 577.
- Harvey R. and Champe P., (ed.), 2007, Lippicott's illustrated Reviews: Pharmacology, 3th Edition by Howland R., Mycek M., NJ: Lippicott Williams & Wilkins, pp 287 – 290.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αντιμησιάρη ΣΓ (2012) Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II: Μορφές χορήγησης φαρμάκων, Εισαγωγή στη Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Αυγουστάκης Κ (2012) Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II: Στερεές και Αέριες Φαρμακομορφές, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Βλάχου-Κωνσταντινίδου ΜΔ (2017-2018) Φυσική Φαρμακευτική, Σημειώσεις Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Βιομηχανική Φαρμακευτική, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Z: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας Z1: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 1 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.29	0.59	0.20	0.36	0.20	56.72
180	34.47	34.67	38.00	35.71	1.98	5.55
240	58.17	55.80	59.16	57.71	1.73	2.99
300	68.37	68.15	68.16	68.23	0.12	0.18
360	70.52	70.88	70.11	70.50	0.39	0.55
420	72.45	73.56	73.45	73.15	0.61	0.84
480	77.65	74.98	77.85	76.83	1.60	2.09

Πίνακας Z2: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 2 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	3.93	9.00	14.47	9.13	5.27	57.75
90	5.12	11.61	17.40	11.38	6.14	53.99
120	6.34	13.43	19.12	12.96	6.40	49.37
180	56.41	62.78	67.82	62.34	5.72	9.28
240	74.48	78.04	70.25	74.26	3.90	5.25
300	75.69	79.65	77.38	77.57	1.98	2.56
360	77.59	80.01	79.26	78.95	1.24	1.57
420	82.54	82.74	82.14	82.47	0.31	0.37
480	83.74	83.12	83.25	83.37	0.33	0.39

Πίνακας Z3: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 3 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.70	0.70	0.70	0.00	0.02
90	0.92	0.92	0.92	0.00	0.02
120	1.22	0.81	1.02	0.29	28.79
180	43.92	41.07	42.49	2.01	4.74
240	63.06	59.85	61.45	2.27	3.70
300	66.08	65.68	65.88	0.28	0.42
360	67.12	66.23	66.68	0.63	0.94
420	69.41	69.12	69.27	0.21	0.30
480	70.13	72.45	71.29	1.64	2.30

Πίνακας Z4: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 4 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	1.08	0.83	0.96	0.18	18.31
90	0.84	0.97	0.90	0.10	10.73
120	1.17	1.31	1.24	0.10	7.86
180	30.63	34.89	32.76	3.01	9.18
240	45.06	45.84	45.45	0.55	1.21
300	55.06	55.84	55.45	0.55	0.99
360	63.08	64.32	63.70	0.88	1.38
420	65.56	66.83	66.19	0.90	1.35
480	68.12	68.45	68.29	0.23	0.34

Πίνακας Z5: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 5 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.90	0.45	0.68	0.32	47.14
120	0.94	0.61	0.78	0.23	29.76
180	32.76	25.45	29.11	5.17	17.77
240	44.15	34.91	39.53	6.53	16.51
300	53.05	44.13	48.59	6.31	12.99
360	56.49	50.69	53.59	4.10	7.65
420	60.51	60.47	60.49	0.03	0.05
480	66.42	64.31	65.37	1.49	2.28

Πίνακας Z6: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 6 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	1.00	0.89	1.00	0.96	0.18	18.22
90	1.00	0.67	1.03	0.90	0.10	10.78
120	1.28	0.95	1.22	1.15	0.10	8.46
180	38.85	36.19	35.57	36.87	3.01	8.15
240	63.42	59.43	61.03	61.29	0.55	0.90
300	67.34	75.21	89.12	77.22	0.55	0.71
360	77.34	88.24	89.12	84.90	0.88	1.03
420	85.32	90.25	92.56	89.38	0.90	1.00
480	95.32	93.25	94.52	94.36	0.23	0.25

Πίνακας Z7: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 7 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.61	0.00	0.00	0.20	0.35	0.00
60	0.72	1.44	0.92	1.03	0.37	36.14
90	0.97	1.64	1.22	1.28	0.34	26.25
120	6.24	6.90	6.38	6.51	0.35	5.39
180	29.93	39.20	36.74	35.29	4.80	13.61
240	65.21	67.48	74.48	69.06	4.84	7.00
300	83.44	79.60	75.53	79.52	3.96	4.97
360	89.35	85.48	86.43	87.09	2.02	2.32
420	95.23	90.36	92.80	92.80	3.44	3.71
480	96.23	97.32		96.78	0.77	0.80

Πίνακας Z8: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 8 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	1.69	1.08	1.39	0.43	31.01
120	1.75	1.17	1.46	0.41	28.22
180	42.81	37.60	40.20	3.69	9.18
240	58.83	57.76	58.30	0.75	1.29
300	75.48	70.97	73.23	3.19	4.36
360	81.87	81.82	81.84	0.03	0.04
420	89.23	84.56	86.90	3.30	3.80
480	92.00	95.23	93.62	2.28	2.44

Πίνακας Z9: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 9 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	1.14	0.00	0.57	0.86	
60	1.77	1.63	1.70	0.49	28.65
90	2.57	2.46	2.52	0.43	17.09
120	2.91	2.99	2.95	0.41	13.96
180	31.66	34.70	33.18	3.69	11.12
240	42.93	48.89	45.91	0.75	1.64
300	59.17	58.48	58.83	3.19	5.43
360	73.33	73.19	73.26	0.03	0.05
420	79.25	78.35	78.80	3.30	4.19
480	82.45	85.36	83.91	2.28	2.72

Πίνακας Z10: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 10 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	1.31	1.11	1.21	0.14	11.51
90	1.58	1.64	1.61	0.04	2.23
120	1.56	1.72	1.64	0.11	6.95
180	24.66	26.16	25.41	1.06	4.15
240	45.96	37.05	41.50	6.30	15.18
300	51.83	54.32	53.08	1.77	3.33
360	69.21	66.40	67.80	1.99	2.93
420	70.23	72.80	71.52	1.82	2.54
480	76.35	77.95	77.15	1.13	1.47

Πίνακας Z11: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 11 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	000	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	000	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	000	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	000	0.00	
120	0.00	0.00	0.00	000	0.00	
180	4.08	14.29	12.65	10.34	5.48	53.02
240	41.57	45.79	45.50	44.29	2.35	5.31
300	53.91	52.09	55.37	53.79	1.64	3.06
360	61.88	66.25	67.70	65.28	3.02	4.63
420	73.64	69.79	70.76	71.40	2.00	2.80
480	76.00	76.00	76.00	76.00	0.00	0.00

Πίνακας Z12: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 12 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
180	15.45	19.77	5.21	13.48	7.48	55.47
240	53.58	28.85	46.35	42.93	12.72	29.62
300	79.31	70.28	77.42	75.67	4.76	6.30
360	87.83	85.65	88.86	87.45	1.64	1.87
420	82.85	90.84	94.61	89.43	6.00	6.71
480	92.00	93.00	95.00	93.33	1.53	1.64

Πίνακας Z13: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 13 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.67	0.39	0.95	0.67	0.28	41.45
180	20.73	21.53	17.32	19.86	2.24	11.26
240	50.55	51.33	52.61	51.50	1.04	2.02
300	80.59	90.04	95.40	88.68	7.50	8.46
360	95.25	96.95	96.21	96.14	0.85	0.88
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.00
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.00

Πίνακας Z14: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 14 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
180	49.42	65.93	57.62	57.66	8.26	14.32
240	96.11	100.00	100.00	98.70	2.25	2.28
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z15: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 15 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
180	35.56	38.46	27.74	33.92	5.54	16.35
240	85.11	85.59	74.72	81.81	6.14	7.51
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z16: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 16 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.58	0.53	0.25	0.46	0.18	38.82
90	0.61	0.67	0.50	0.60	0.08	14.23
120	0.78	1.00	0.78	0.85	0.13	14.97
180	45.49	47.15	47.37	46.67	1.03	2.21
240	87.85	91.52	90.07	89.82	1.85	2.06
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z17: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 17 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.42	0.39	0.75	0.52	0.08	16.24
120	0.72	0.67	0.84	0.74	0.13	17.20
180	42.66	54.17	49.18	48.67	1.03	2.12
240	82.83	95.15	95.27	91.08	1.85	2.03
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z18: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 18 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.42	0.94	0.50	0.62	0.28	45.31
90	0.42	0.78	0.34	0.51	0.24	45.84
120	0.81	1.28	0.95	1.01	0.24	23.97
180	51.64	61.42	52.29	55.12	5.47	9.92
240	87.33	89.66	88.20	88.39	1.18	1.33
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z19: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 19 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.94	0.56	1.27	0.92	0,36	38.83
90	1.52	1.14	3.04	1.90	1.01	52.97
120	2.10	1.58	4.26	2.65	1.42	53.62
180	40.86	40.15	44.92	41.98	2,57	6.13
240	51.90	52.91	51.88	52.23	0,59	1.13
300	60.47	63.11	61.91	61.83	1.32	2.13
360	71.15	72.22	73.57	72.31	1.21	1.67
420	82.77	84.49	81.27	82.85	1.61	1.95
480	92.76	93.36	94.32	93.48	0.78	0.84

Πίνακας Z20: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 20 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	1.17	5.37	1.37	2.63	2.37	89.98
180	20.62	22.41	25.55	22.86	2.49	10.90
240	38.71	35.05	38.76	37.51	2.13	5.68
300	46.63	45.87	44.09	45.53	1.30	2.86
360	53.92	49.68	52.86	52.15	2.21	4.23
420	58.36	57.41	58.47	58.08	0.58	1.00
480	64.47	65.35	66.42	65.41	0.98	1.50

Πίνακας Z21: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 21 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
120	0.78	2.55	1.08	1.47	0.95	64.35
180	20.58	20.37	22.28	21.08	1.05	4.96
240	29.84	30.39	27.52	29.25	1.52	5.21
300	38.89	39.82	35.61	38.11	2.21	5.80
360	45.84	42.40	47.53	45.26	2.62	5.78
420	51.38	50.30	53.59	51.76	1.68	3.24
480	57.83	58.48	55.20	57.17	1.74	3.04

Πίνακας Z22: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 22 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.89	0.56	0.36	0.60	0.27	43.97
90	1.44	1.00	0.78	1.07	0.34	31.48
120	2.57	1.50	1.19	1.76	0.73	41.35
180	16.93	17.29	18.11	17.44	0.61	3.47
240	26.71	26.61	26.46	26.59	0.13	0.47
300	32.15	35.83	36.34	34.77	2.29	6.58
360	37.08	43.62	40.45	40.39	3.27	8.10
420	43.94	45.68	42.82	44.15	1.44	3.27
480	46.83	47.87	44.38	46.36	1.79	3.87

Πίνακας Z23: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 23 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	3.92	3.81	4.06	3.93	0.58	14.65
90	5.11	4.89	5.67	5.23	0.12	2.38
120	6.01	5.65	6.42	6.03	0.40	6.60
180	79.67	89.69	89.93	86.43	0.39	0.45
240	87.10	100.00	99.67	95.59	5.86	6.13
300	100.00	100.00	100.00	100.00	7.35	7.35
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z24: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 24 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	1.55	2.05	1.80	0.35	19.53
90	1.94	3.24	2.59	0.92	35.43
120	2.61	3.38	2.99	0.55	18.34
180	51.36	55.13	53.25	2.67	5.01
240	67.40	77.55	72.47	7.18	9.90
300	72.35	91.49	81.92	13.53	16.52
360	93.72	97.96	95.84	3.00	3.13
420	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z25: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 25 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.86	0.45	0.65	0.29	44.68
90	1.14	1.19	1.17	0.04	3.28
120	1.36	1.61	1.49	0.17	11.76
180	51.93	51.86	51.90	0.05	0.10
240	78.38	78.74	78.56	0.26	0.33
300	88.27	84.66	86.46	2.55	2.95
360	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z26: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 26 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %		Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	0.67	0.78	0.72	0.08	10.80
90	0.92	0.97	0.94	0.04	4.16
120	1.17	1.28	1.22	0.08	6.41
180	50.63	46.65	48.64	2.82	5.79
240	77.17	75.59	76.38	1.11	1.46
300	94.66	87.41	91.04	5.13	5.63
360	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z27: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 27 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	3.92	3.81	4.06	3.93	0.58	14.65
90	5.11	4.89	5.67	5.23	0.12	2.38
120	6.01	5.65	6.42	6.03	0.40	6.60
180	79.67	89.69	89.93	86.43	0.39	0.45
240	87.10	100.00	99.67	95.59	5.86	6.13
300	100.00	100.00	100.00	100.00	7.35	7.35
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	

Πίνακας Z28: Η % αποδέσμευση της φουροσεμίδης από τα τρία δισκία της συνταγής 28 σε συνάρτηση με το χρόνο

t (min)	Αποδέσμευση %			Μέσος όρος	Σχετική απόκλιση (STDEV)	Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)
	Δισκίο 1	Δισκίο 2	Δισκίο 3			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60	13.55	12.20	14.08	13.28	0.97	7.30
90	17.30	16.06	18.21	17.19	1.08	6.28
120	19.90	18.38	20.76	19.68	1.21	6.12
180	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
240	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
300	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
360	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
420	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	
480	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	