

**Tablettknusing i eldreomsorgen,
sett fra et legemiddelteknologisk perspektiv**

Av
Faraz Forooghi



Masteroppgave i farmasi

Senter for farmasi
Universitetet i Bergen
2011

Oppgaven er utført ved
Høgskolen i Nord-Trøndelag avdeling Namsos

Veileder
Førsteamanuensis
Daniel Zeiss

Forord

Dette er min avsluttende oppgave for graden master i farmasi. Oppgaven er gjennomført i laboratoriet på Høgskolen i Nord-Trøndelag avdeling Namsos gjennom perioden september 2010 til mai 2011.

Jeg vil gjerne rette en stor takk til min veileder Førsteamanuensis Daniel Zeiss for enestående faglig veiledning og motivasjon. Der det har vært hindringer har du alltid sett konkrete løsninger og uansett hvor travel du var i laboratorieperioden var det alltid rom for spørsmål fra meg. Jeg vil også takke farmasøyt og lærer Anne-Beate Øvereng for all den praktiske bistanden jeg har fått på laboratoriet. Dagene hadde vært tyngre og mye lengre uten din hjelp.

Takk til Senter for farmasi ved Svein Haavik og Anne Berit Apold for at jeg fikk gjennomføre oppgaven i Nord-Trøndelag. Slik tilrettelegging åpner blant annet opp for at man kan få et samarbeid på tvers av de ulike utdanningsinstitusjonene. Jeg vil også vise min takknemlighet med tanke på at det lot seg gjøre å få gjennomført min avsluttende eksamen også i Nord-Trøndelag.

Til slutt vil jeg takke mine to yndlingspersoner, min kjære forlovede Monica. Takk for at du er verdens skjønneste og mest tålmodige person som aldri blir lei av å høre meg snakke om slike farmasøytiske uinteressante ting. Til sist og aller minst, takk kjære Oliver for at du sparket vilt i magen til mamma gjennom oppgaveskrivingen. Du har uten tvil vært den aller største inspirasjonskilden.

Faraz Forooghi
Mai 2011 Steinkjer

Innholdsfortegnelse

Forord.....	3
Innholdsfortegnelse.....	5
Sammendrag.....	7
1. Introduksjon.....	9
1.1. Bakgrunn.....	9
1.2. Hensikt.....	9
2. Teori.....	10
2.1. Fysiologien i Gastrointestinaltrakten (GIT).....	10
2.2. Farmakokinetikk.....	16
2.2.1. Liberation.....	16
2.2.2 Absorpsjon.....	22
2.3. Fysiologiske aldersbetingede endringer.....	32
2.4. Legemidlene.....	35
3. Dissolution testing.....	38
3.1. Type 2 apparatur.....	38
3.2. Hydrodynamiske faktorer.....	39
3.3. Medium.....	40
3.4. Temperatur.....	41
4. Metode og materiale.....	42
4.1. Prøveopparbeidelse.....	42
4.2. Analysebetingelser.....	44
4.3. Prøvehåndtering.....	45
4.4. Validering.....	49
4.5. Begrensninger til metode.....	52
5. Resultater.....	54
6. Diskusjon.....	60
6.1. Drøfting av resultater.....	62
6.2. Vurdering med henblikk på biofarmasien.....	64
6.3. Vurdering med hensyn til fysiologiske endringer.....	69
6.4. IVIVC.....	71
7. Avslutning.....	72
8. Kilder.....	73

Sammendrag

Bakgrunn

Vi blir stadig eldre og med økende alder følger også økt morbiditet og dermed også medisinbruk. Mange eldre bor i omsorgsboliger og får tildelt medisiner av helsepersonell. Ofte kan det av ulike grunner være behov for å knuse eller dele tablettene. Fysiologisk betingede vansker ved svelgingen eller at pasienter har mistillit til helsepersonell og ikke vil innta tablettene kan resultere i at tablettene ofte blir delt eller knust for å redusere partikkelstørrelse eller rett og slett maskere tablettene. Det har lenge vært kjent at tabletter kan deles i mindre biter eller knuses. Imidlertid er det ikke lenge siden man ble klar over at enkelte medisiner ikke skal knuses og / eller deles. Modified Release (MR) formuleringer er av typen som kan føre med seg uheldige virkninger dersom de deles og / eller knuses.

Mål

I felleskatalogen, som er et oppslagsverk mange ulike helsepersonell benytter seg av står det oppført hvilke tabletter som ikke kan knuses eller deles. Informasjon er tilgjengelig, men det er derimot gjort lite kvantitative tester for å se forskjeller mellom henholdsvis hele, delte og knuste tabletter.

Formålet med denne oppgaven er å analysere ulike tablettformuleringer, gi et kvantitativt bilde av problemstillingen og til en viss grad sette lys på mulige negative helseeffekter som følge av knusing eller deling av ulike tabletter.

Metode

Det ble utført *in-vitro* dissolution test i type 2 apparatur med padler av 3 ulike MR formuleringer, Selo-zok[®], Cardizem Retard[®] og Theo-dur[®]. Hele, delte og knuste legemidler ble undersøkt og sammenlignet med bakgrunn i prosentvis frigjøring av virkestoff opp mot tid. Prøveuttakene ble målt opp mot standardløsninger ved hjelp av UV-spektrofotometer. Løsningsmediene brukt her Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) med pH 1,8 for å simulere magesaft og fosfatbufferløsning med pH 6,8 for å simulere tarmsaft.

Resultater

Det er en tydelig forskjell i resultatene for henholdsvis hele, delte og knuste tabletter. På et generelt grunnlag kan det sies at hele og delte tabletter som regel avgir virkestoff jevnt med en fin stigning med unntak av Cardizem Retard[®]. For knuste tabletter derimot er det tydelig at den prosentvise frigjøringen er mye høyere enn for hele og delte og at tiden det tar før nær sagt all virkestoff er frigjort er mye kortere.

Resultatene stemmer godt overrens med mine antagelser forut for undersøkelsen om at knuste tabletter ville få frisatt en mye høyere prosentandel enn hele og delte. Det er med bakgrunn i problematikken viktig med kvantitativ informasjon slik at man i større grad kan belyse omfanget. En del usikkerhet er forbundet med tallene for dataene og kunne vært redusert med bruk av kromatografiske metoder slik det er beskrevet i litteratur. På bakgrunn av at essensen i denne undersøkelsen har vært å kunne kvantifisere forskjeller mellom henholdsvis hele, delte og knuste tabletter, vil denne metoden være et godt utgangspunkt for disse legemidlene.

1. Introduksjon

1.1. Bakgrunn

I følge verdens helse organisasjon blir man definert som eldre i en alder av 65 år. Dette gjelder vel og merke for de fleste vestlige land[1]. Om lag 15 prosent av befolkningen i Norge var i 2008 65 år og eldre. De talte til sammen 700 000 personer. Personer fra 65 år og oppover bruker 45 prosent av alle legemidler, regnet i DDD, såkalte definerte døgndoser[2]. Personer over 70 år bruker ofte flere legemidler og større doser enn det yngre gjør. Nær 60 prosent av legemiddelbrukere over 70 år hentet mer enn fem ulike legemidler på apoteket i 2008. Hver femte hentet mer enn 10 forskjellige legemidler på resept[3].

Det har lenge vært kjent at tabletter kan deles i mindre deler eller knuses før de inntas, dersom man av ulike årsaker har behov for legemidler med mindre partikkelstørrelse. Det er derimot ikke lenge siden man ble oppmerksom på at enkelte legemidler ikke bør deles eller knuses, med tanke på ulike negative effekter.

Ulike entero tabletter og depot – formuleringer er av typen tabletter som kan gi negativ helsegevinst dersom de knuses eller deles. Det fremgår i en artikkel fra 2009 at det er utført en studie for å se på omfanget av tablett knusing i sykehjem. Denne studien viste at det er vanlig å knuse tabletter i 19 nordtrønderske sykehjem[4].

1.2. Hensikt

Problemstillingen omhandler knusing og deling av Modified Release (MR) formuleringer i eldreomsorgen. I felleskatalogen, som er et oppslagsverk mange ulike helsepersonell benytter seg av står det oppført hvilke tabletter som ikke kan knuses eller deles.

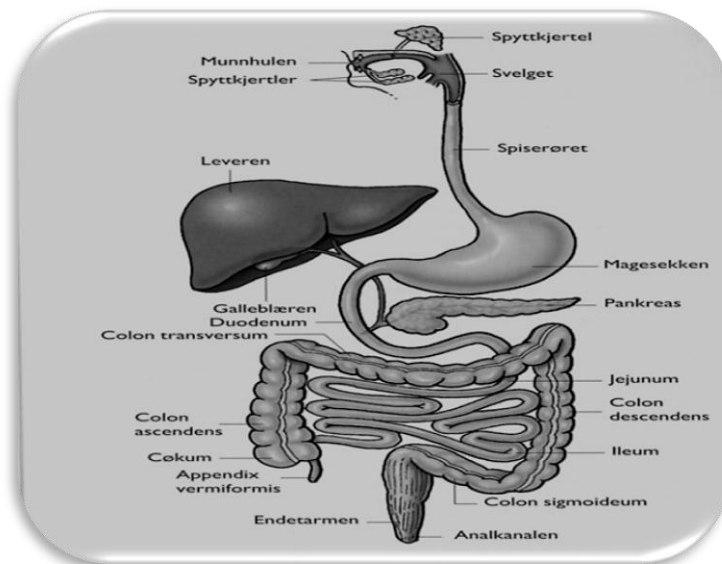
Informasjon er tilgjengelig, men det er derimot gjort lite kvantitative tester for å se forskjeller mellom henholdsvis hele, delte og knuste tabletter.

Formålet med denne oppgaven er å analysere ulike tablettformuleringer, gi et kvantitativt bilde av problemstillingen og til en viss grad sette lys på mulige negative helseeffekter som følge av knusing eller deling av ulike tabletter.

2. Teori

2.1. Fysiologien i Gastrointestinaltrakten (GIT)

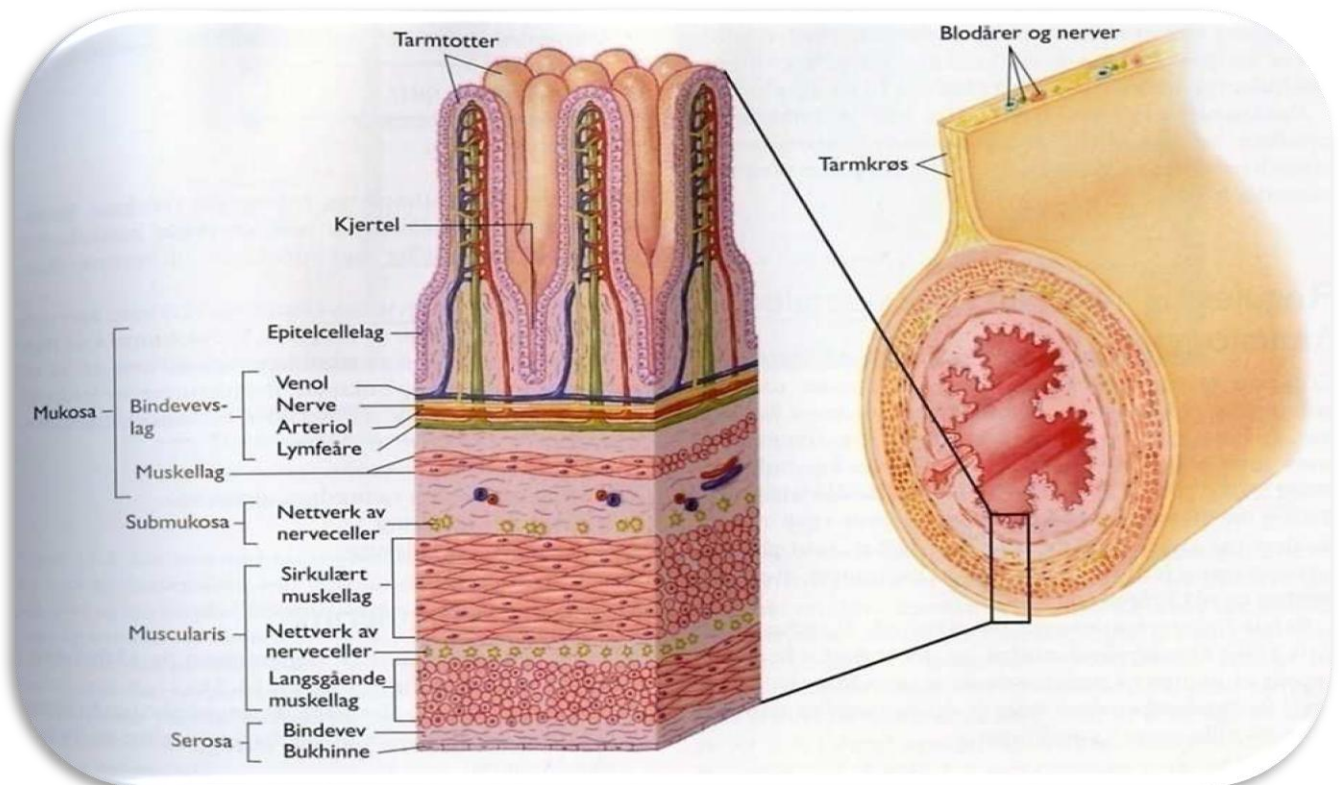
Legemidler kan administreres på mange ulike måter. Inntak av legemidler gjennom munnen er den mest brukte og anerkjente metoden for administrering av legemidler og den orale ruten er den det fokuseres på i denne oppgaven. Det er en rekke fysiologiske faktorer å ta hensyn til ved inntak av perorale formuleringer. Faktorer som volum, sammensetningen av GIT væske, pH og buffer kapasitet av GIT væsken, enzymer i fordøyelseskanalen, bevegelsesmønster i tarmene og den bakterielle tarmfloraen. I tillegg bør man også ha inntak av mat med i betraktning til slike formuleringer og påvirkning av maten på den indre flora og legemiddelet.



Figur 1. Oversiktsbilde over GIT [5]

GIT er inngangsporten for forsyning av væske og næringsstoffer til kroppen. Som det fremgår av figur 1 strekker den seg fra munnhulen, gjennom spiserøret, ned til magesekken, videre gjennom pylorusringmuskelen, til duodenum (tolvvingertarmen), jejunum (tynntarmens øvre del), ileum (tynntarmens nedre del), over til kolon (tykktarmen) og ut rektum (endetarmen). Det er i tillegg knyttet andre funksjoner som spyttet, leveren, galleblæren og bukspyttkjertelen til GIT[6].

Mesteparten av fordøyelseskanalen er bygd opp på tilsvarende måte som tynntarmen vist i figur 2. Fra innerst til ytterst har man mukosa, submukosa, muscularis og serosa.



Figur 2. Tynntarmens anatomi [5]

Magesekken

Magesekken er forsynt med den tiende hjernenerven, vagus nerven, lokale nervenetverk, hormoner, mekano- og kjemo- reseptorer. Spiserørets innhold passerer gjennom den øverste delen av magesekken kardia og ned til korpus og antrum. Overflatearealet her er lite (ca.0,2 m²), slik at magesekken normalt spiller en liten rolle i absorpsjon av legemidler. For legemidler der hurtig virkning tilstrebes er det derfor viktig at oppholdet i magesekken er kortvarig. Magesekken har to hovedfunksjoner; den ene er at den virker som et midlertidig reservoar for maten vi inntar, for så å sende den videre til duodenum i kontrollert hastighet. Det andre er å øke overflatearealet på matpartiklene, blande det sammen med magesaft og enzymer til en så å si homogen slimete blanding kalt kymus. En annen funksjon med magesekken er at den virker som et hinder for bakterier og virus. Magesekken hvilende volum er på rundt 30 – 50 mL, mens den uten problemer kan strekkes til 1 -1,5 L. Fastende pH i magesekken er vanligvis mellom 1 og 3,5 og er hovedsakelig som følge av saltsyre sekresjon fra parietalceller.

Tabell 1. Transittider uttrykt som halveringstid i minutter for uttømmning av magesekken, adaptert fra [7]

Legemiddelform	Fastende eller etter et lett måltid (minutter)	Etter et fettrikt måltid (minutter)
Vandig oppløsning	10 -20	40
Suspensjon av fine partikler	30 - 90	35 - 75
Pellets, granulater (<2mm)	60 - 150	100 -300
Tabletter, ikke-henfallende	15 - 120	180 - 780

Den inntatte føden og legemidler blandes med magesekkens sammensetning før magesekkens muskler sørger for kontraksjoner som sender maten som kymus videre gjennom pylorusringmuskelen. Tiden et legemiddel bruker for å passere en struktur i GIT kalles for transittiden. Den varierer avhengig av partikkelstørrelse og inntak av mat. I litteraturen står det ofte at faste stoffer tilbakeholdes av pylorus inntil de er brutt ned til mindre partikler i størrelsesordenen 0,1 – 2 mm. Det er imidlertid studier som viser at større partikler sammen med væske kan passere. Normal oppholdstid i magesekken er mellom 5 minutter til 2 timer[8-10].

Magesekkens kontraksjoner kan inndeles i 4 faser også kalt migrating myoelectric complex (MMC). Fase 1 består av 40-60 minutter med få kontraksjoner, fase 2 med litt flere kontraksjoner, mens fase 3 er den fasen med sterke kontraksjoner som får pylorusringmuskelen til å åpne seg og slippe gjennom føde. Fase 3 er ofte kalt "the housekeeper wave". Fase 4 er igjen korte kontraksjoner som gir en fin overgang mellom fase 3 og 1[8,10].

Den totale transittiden består av oppholdstid i spiserør, magesekken, tynntarmen, tykktarmen og rekturm. Oppholdstiden i magesekken er som nevnt meget variabel og avhenger av motiliteten og inntak av mat, mens oppholdstiden i tynntarmen vanligvis er mer konstant.

I fastende tilstand vil tømning av partikler fra magesekken være avhengig av hvilken fase MMC komplekset befinner seg i, og delvis på bakgrunn av hvilken mengde væske som er inntatt sammen med partiklene. Dersom det er lite væske inntatt sammen med faste partikler og magesekken befinner seg i fase 1 av MMC komplekset, er det ikke sikkert tømning av magesekken foregår med en 1. ordens hastighet og man får et opphold kalt Lag time (t_0). Partikler som henfaller vil suspenderes i væsken, følge tømningmønsteret til væsken og dermed lettere migrere til duodenum. Partikler over 1 mm i diameter som ikke henfaller vil følge MMC kompleksets fase 2 og 3 og vil dermed ha en større t_0 . Gjennomsnittstiden for en MMC syklus er ca. 2 timer og tømningstiden for partiklene vil da være en kombinasjon av umiddelbar tømning og en forsinkelse på inntil 2 timer. Av tabell 2 kan man også se at det ikke vil være store forskjeller på oppholdstid i magesekken på bakgrunn av partikkelstørrelse for partikler > 1 mm[11].

Tabell 2. Oppholdstid for ulike partikkel størrelser, adaptert fra [11]

Størrelse	Analysemetode	Oppholdstid i magesekken [minutter]
25u microsferer	Y-scintigrafi	32 – 87
1 mm	Y-scintigrafi	60 -150
3 mm	Y-scintigrafi	15 -420
14 mm	Y-scintigrafi	15 – 210

Lag time (t_0)

Av ulike årsaker vil absorpsjonen av legemidler ikke alltid foregå umiddelbart og man får en oppholdstid mellom inntatt dose og igangsatt 1. ordens absorpsjon. Denne perioden kalles lag time eller forsinket oppholdstid og kan skyldes blant annet:

- ✓ Treg henfallstid på tablett
- ✓ Dårlig oppløselighet på stoffet fra formuleringen
- ✓ Dårlig fukting av partiklene kan resultere i mindre kontaktflate og dermed høyere overflatespenning som igjen gir dårligere løselighet grunnet agglomering av uløselige partikler.
- ✓ MR formulering

Lag time, t_0 representerer starten på absorpsjonen og skal ikke forveksles med det farmakologiske uttrykket onset time som beskriver latenstiden, tiden det tar før man når den minimum effektive konsentrasjonen. [10,12]

Væskesammensetningen i magesekken har også et innhold av proenzymet pepsinogen som ved omforming til enzymet pepsin starter nedbryting av proteiner til peptider, ved lave pH verdier. Pepsin denatureres ved pH over 5. Gjennomsnittsverdier for pepsin i magesekken har vist seg å ligge mellom 0,1 – 1,3 mg/ml, avhengig av inntak av vann forut for prøveansamlingen. Ved samtidig inntak av mat ligger den litt høyere 0,3 -1,7 mg/ml.

Ionene som dominerer innholdet i magesekken er klorid (Cl^-), natrium (Na^+) og kalium (K^+). På fastende mage har de verdier som ligger på 102 mM for klorid, 66 mM for natrium og 13 mM for kalium.

Alt som er løst opp i magesekken bidrar til magesaftens osmolalitet. På fastende mage vil osmolaliteten være avhengig inntaket av vann forut for prøveinnsamlingen, og ligger mellom 30 til 280 mOsm/kg. Verdier over 100 mOsm/kg ser ut til å være mest vanlige. Alle stoffene i den fastende magesaften bidrar til viskositeten til magesaften.

Magesaftens grenseflatespenning til luft ligger mellom 35 -50 mN/m noe som er lavere enn for vann (70 mN/m ved 37 grader celcius). Lavere overflatespenning har betydning for størrelsesordenen av overflateareal som et legemiddelstoff fuktes med, og har dermed noe å si i forhold til stoffer som kan være noe vanskeligere å løse opp[13,14].

Tynntarmen

Tolvfingertarmen utgjør ca. 25 cm av den øverste delen av tynntarmen og det er her bukspyttkjertelen og galleblæren munner ut. Bukspyttet inneholder foruten en rekke enzymer, ca. 0,5 % natriumhydrogenkarbonat som virker nøytraliserende på magesekkens innhold. Bukspyttet har derfor en pH på rundt 7,5 -8, slik at magesekkens innhold nøytraliseres til at den som regel stiger til pH 5 -6. Gallesaften inneholder høye konsentrasjoner av grenseflateaktive stoffer som lecithin og gallesalter. Slike stoffer har betydning for absorpsjon av fettstoffer.

Tynntarmen er til sammen ca 6 meter langt, slik at absorpsjonsarealet også er stort. Den effektive overflateareal er vanskelig å bestemme, men ligger rundt 100-200 m². Dette skyldes stort sett tarmens mange folder og tarmtotter (villi og mikrovilli). Slike folder (folds of kerckring) kan være flere millimeter i dybde, mens villier er 0,5 -1,5 mm lange. Hver villus inneholder arteriole, venole og lymfekar og er meget godt egnet til absorpsjon. Tynntarmen deles inn i jejunum og ileum. Jejunum er mellom duodenum og ileum, mens ileum er mellom jejunum og kolon. Tynntarmens hovedfunksjoner er fordøyelse av maten som allerede har startet i magesekken, samt absorpsjon av næringsstoffer og andre viktige komponenter. Tynntarmens segmenteringsbevegelser (blander maten) og peristaltiske (skyver maten nedover) skjer med over en lengre tidsperiode og kontraksjonene skiller ikke mellom faste stoffer eller væske i noen stor grad. Transittiden i tynntarmen er i gjennomsnitt beregnet til 3 timer.

Bukspyttet sender som kjent ut natriumhydrogenkarbonat som nøytraliserer den sure magesaften. I tillegg inneholder bukspyttet også enzymer som trypsin, chymotrypsin, lipase og amylase som alle er med på spalting av proteiner, karbohydrater og fett. Det sekreseres ca 1-2 liter bukspytt daglig. De ionene som dominerer i tynntarmen er natrium (142 mM), klorid (126mM), kalium (5 mM) og bikarbonat (2-75 mM). Til tross for enzymer fra bukspyttkjertelen og elektrolyttinnholdet i tynntarmen, virker osmolaliteten å være hypoosmotisk og ligger mellom 140 - 270 mOsm/kg.

Gallesaften består som nevnt av grenseflateaktive stoffet lecithin, men også andre fosfolipider, kolesterol, bilirubin og gallesyrer. Gallesaften bedrer absorpsjonen av fett ved å virke emulgerende og nedsette grenseflateaktiviteten slik at fukting og oppløsning av slike hydrofobe stoffer lettere kan foregå. Gallens pigmentstoff bilirubin blir for det meste skilt ut via feces, mens størsteparten av resterende gallesaft blir reabsorbert i ileum og returnert til leveren via portvenen. Prosessen kalles enterohepatisk resirkulering. Som følge den grenseflateaktiviteten fra gallesaften ligger overflatespenningen på rundt 30 mN/m. I tynntarmen sekreseres det også ut bikarbonat fra Brunner's kjertler slik at kymus fra magesekken blir ytterligere nøytralisert og pH i tarmlumen beregnes å ligge mellom 6 og 7,5[6,8,10,11].

Tykkntarmen

Tykkntarmen er ca. 1,5 meter lang og inneholder ikke tarmtotter og folder slik som i tynntarmen. Det gjør at absorpsjonsflaten her heller ikke er like stor som for tynntarmen. Det er likevel en viss grad av absorpsjon i tykkntarmen. Hovedsakelig absorberes det vann og elektrolytter, men også legemidler som for eksempel *metoprolol* og *teofyllin* absorberes godt i denne regionen av GIT. Tykkntarmens bevegelser ligner mye på tynntarmens, her foregår segmenteringsbevegelser, mindre grad av peristaltiske bevegelser (MMC), og i tillegg antiperistaltiske bevegelser som gjør at innholdet skyves i motsatt retning for å forsinke transporten av tarminnholdet og dermed øke opptak av vann og salter. Det utskilles ikke enzymer i tykkntarmen, men slim som letter passasjen av innholdet. Transittiden i tykkntarmen angis noe forskjellig ut fra ulike bøker, og kan i prinsippet variere mellom 2 – 48 timer, men ligger som regel rundt 10- 16 timer. Ut fra den lange passasjetiden kan man også tenke seg at MR formuleringer er gode kandidater for opptak av virkestoff i tykkntarmen. Denne delen av GIT er kolonisert av et høyt antall bakterier (10^{12} per gram innhold). Her finnes anaerobe og aerobe bakterier som bistår i den videre fordøyelse av maten. pH verdien i proksimale tykkntarmen ligger mellom 6 og 6, 5, mens i distale tykkntarm ligger pH verdien mellom 7 og 7,5. Overflatespenningen i tykkntarmen ligger på rundt 40 mN/m og osmolaliteten strekker seg mellom 30 -350 mOsm/kg[6,8,11].

2.2. Farmakokinetikk

Farmakokinetikk stammer fra ordene *Farmakon* "legemiddel" og *Kinetikos* "noe som har med bevegelse å gjøre"[15]

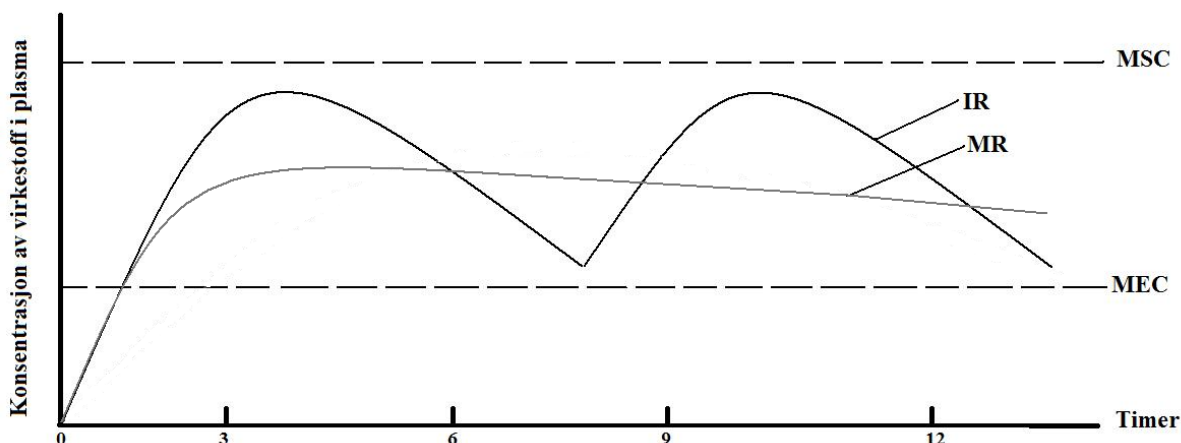
Farmakokinetikk kan best beskrives ut fra LADME – prinsippet, der **L**iberation, **A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolism, og **E**limination til sammen gir oss informasjon til å danne et bilde av hvordan et legemiddel blir behandlet i kroppen. Selv om det i prinsippet er ADME som er gullstandarden i farmakokinetikk studier, er det utviklet mye de senere år, der man har modifisert de tradisjonelle IR formuleringene. Mange nye formuleringer under fellesbetegnelsen MR er på plass og dermed har frisetting også fått sin naturlige plass i slike studier. [16]

En enda mer spesifikk inndeling av LADME – prinsippet, vil være å sette Liberation og Absorption under biofarmasøytiske studier.

Biofarmasi er en meget stor del av farmasøytisk forskning som relateres til fysikalsk kjemiske egenskaper av legemidler og legemiddelformuleringer. Biofarmasiens hovedoppgave er å ta for seg de første stegene etter administrering av et legemiddel, nemlig å sørge for at et virkestoff forlater legemiddelformuleringer og kommer seg i blodbanen. For å få til dette er det en rekke variabler å ta hensyn til[8,17].

2.2.1. Liberation

Liberation eller rettere sagt frisetting, omhandler virkestoffets frisettingsprofil fra sin legemiddelformulering, herunder ofte tablettene. Et virkestoff må altså frigjøres fra enheten den kom i for så å bli løst opp, dette for at absorpsjonen av virkestoffet skal kunne gjennomføres. Enheten et virkestoff ankommer i er ofte den konvensjonelle tablettene. Det er derimot mange administreringsruter for legemidler som avgir virkestoff fra sin enhet. Den orale ruten er den det fokuseres på i denne oppgaven. De aller fleste legemidler på markedet beregnet til oral administrasjon, er formulert på en slik måte at de frigir virkestoffene umiddelbart etter inntak for å oppnå rask og fullstendig systemisk absorpsjon av de aktive substansene. Slike produkter går under navnet immediate – release produkter og kjennetegnes ved at de har et relativt raskt opptak, og dermed også rask farmakodynamisk effekt. Som nevnt vil slike formuleringer avgi hele dosen med en gang. Dosen vil etter hvert distribueres, metaboliseres og elimineres fra kroppen. Dette vil føre til at konsentrasjonen i blodet etter hvert minker og man kommer under konsentrasjonsgrensen for terapi effekt (MEC). Før derimot dette skjer gir man som regel en ny dose for å opprettholde den ønskede effektive konsentrasjonen av virkestoffet i blodet. Alternativt til dette er å gi en formulering som avgir virkestoffet gradvis over en lengre periode, slik at man slipper å dosere like ofte. Slike formuleringer går under fellesbetegnelsen modified-release.



Figur 3. Oversikt over forskjeller mellom IR og MR formuleringer med hensyn til dosering og konsentrasjon i plasma over tid. MSC=maximum safe concentration, MEC=minimum effective concentration

USP Subcommittee on Biopharmaceutics definerte I 1988 MR formuleringer som;
"as one for which the drug-release characteristics of time course and/or location are chosen to accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage forms such as solutions, ointments, or promptly dissolving dosage forms as presently recognized" [10]

En videre navnsetting/inndeling av slike formuleringer er også nødvendig for en mer nøyaktig klassifisering av slike systemer:

- ✓ **Delayed release** indikerer at virkestoff ikke frisettes umiddelbart etter administrering, men etter en viss tidsperiode. (for eksempel entero – tabletter, kapsler med en pulserende frigivelse av virkestoff)
- ✓ **Repeat action** indikerer at en individuell dose frigjøres umiddelbart etter administrering, og at dose nummer to og/eller tre frigjøres etter et visst tidsintervall.
- ✓ **Prolonged release** indikerer at virkestoff frisettes og er tilgjengelig for absorpsjon gjennom en lengre tidsperiode enn vanlige konvensjonelle IR formuleringer. Imidlertid vil virkningens begynnelse "onset" være noe forsinket grunnet den generelt lave frigjøringshastigheten.
- ✓ **Sustained release** indikerer at det frisettes innledningsvis litt til å begynne med slik at man oppnår en terapeutisk dose rett etter administrering, og at det videre frigis gradvis over en forlenget periode.

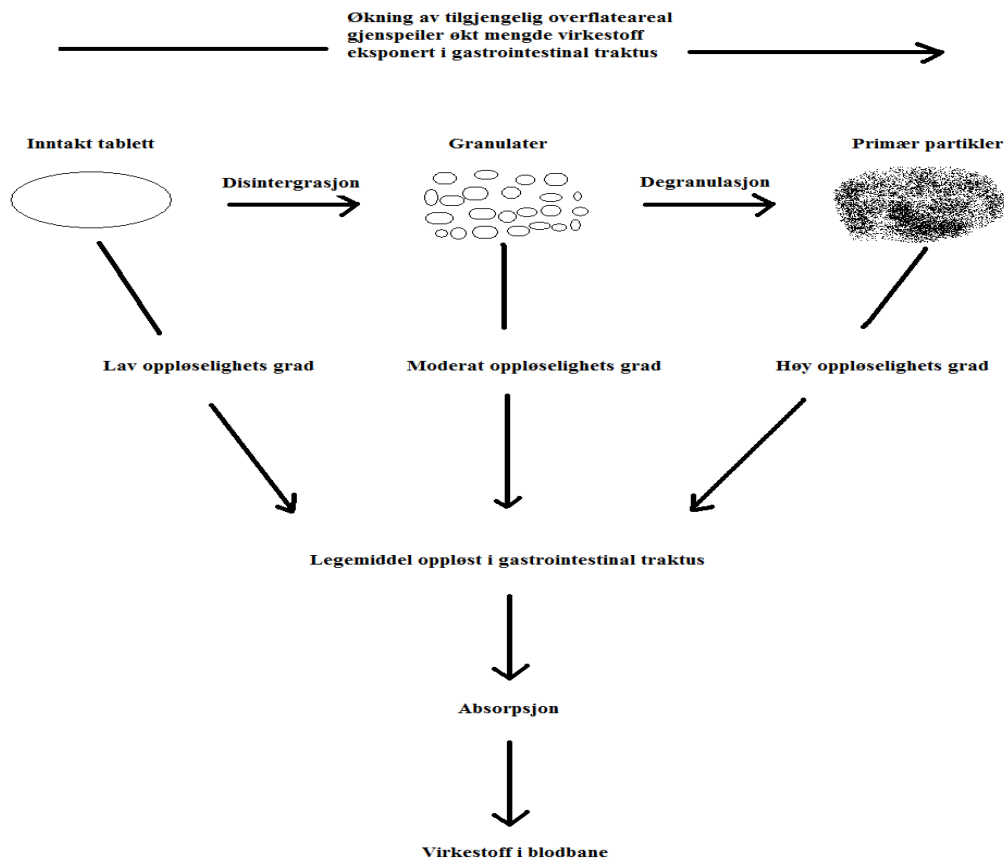
- ✓ **Extended release (ER)** indikerer at virkestoff frigjøres langsomt, slik at plasma konsentrasjonen blir vedlikeholdt i ønsket terapeutisk konsentrasjon over en forlenget periode som vanligvis er mellom 8-12 timer.
- ✓ **Controlled release (CR)** indikerer at virkestoff frigis ved lik hastighet slik at man oppnår jevn og konstant plasma konsentrasjon av virkestoffet over tid.

I mange lærebøker omtales disse begrepene litt forskjellig, eksempelvis er det enkelte som tolker systemer som controlled release, sustained release og andre langtidsvirkende systemer som extended release. Andre derimot mener de aller fleste kunne falt inn under betegnelsen controlled release. Slike systemer fører som nevnt til mindre fluktuasjoner i plasmakonsentrasjon etter dosering, noe som gir en forlenget og mer konsekvent klinisk respons. Mindre fluktuasjoner i plasmakonsentrasjon medfører også til mindre bivirkninger og bedre compliance for pasienten.

Det er også forbundet enkelte ulemper ved bruk av MR formuleringer. Slike formuleringer inneholder som regel en mengde som tilsvarer to eller flere doser i forhold til den konvensjonelle IR formuleringen. Dersom formuleringen skulle henfalle eller på en annen måte frigjøre alt innholdet på en gang ville man få uheldige mengder virkestoff tilgjengelig for absorpsjon. Dette kalles *dose dumping* og kan være potensielt toksisk som følge av unormalt høye plasmakonsentrasjons verdier. Det er derfor av praktiske grunner ikke egnet for legemidler som gis i store doser som for eksempel doser tilsvarende 500 mg i IR formuleringer. Det er heller ikke hensiktsmessig å bruke stoffer med veldig kort halveringstid (<2 timer), da høye doser igjen trengs for gi den varigheten man etterstreber av slike formuleringer. Veldig lang halveringstid er heller ikke anbefalt. Kandidater som vil være aktuelle for slike formuleringer besitter som regel egenskaper som smal terapeutisk vindu, og det at de absorberes godt fra GIT [8,10,18].

Partikkel størrelse

Partikkelstørrelse er en parameter man skal ta hensyn til innen biofarmasøytisk forskning. Reduksjon av partikkelstørrelsen gir som visualisert i figur 4, økning i overflateareal. Altså et større areal for væskefasen å omringe partikkelen. Det fører da til at mer væske kommer til områder det ellers ikke ville gjort dersom partikkelen var større.



Figur 4. Oversikt over konsekvenser av økende overflateareal. Adaptert fra [8].

Oppløsningshastighet, absorpsjonshastighet, innholdsstoffenes ensartethet og stabilitet av systemet er til en viss grad avhengige av partikkelstørrelsen, størrelsesordenen på partiklenes fordeling og interaksjon mellom solide overflater.

Finkornet pulverblandinger kan øke absorpsjon av luft, noe som kan gi utslag i at kornene ikke blir vætet nok til at de lett kan løse seg, eller det kan gi utslag i at kornene klumper seg sammen (agglomerering)[8].

Oppløselighet

Stoffer må uavhengig av administrasjonsruten til en viss grad løse seg for at en terapeutisk effekt skal kunne finne sted. Den mengden av et stoff som går over og blir løst opp i en løsning slik at likevekt finner sted og løsningen da blir mettet ved en konstant temperatur og trykk kalles for løseligheten til et stoff. Det er mulig å tilføre en løsning mer av et gitt stoff etter at løsningen er mettet, men slike løsninger er ofte ustabile. Oversikt over nomenklatur som blir brukt til beskrivelse av et stoffs løselighet og som ofte er å finne i ulike oppslagsverk vises nedenfor i tabell 3.

Tabell 3. Standardiserte begrep i forhold til løselighet ved temperaturer mellom 15-25 C⁰ utarbeidet av den europeiske farmakope, adaptert fra [19].

Betegnelse	Tilnærmet volum på løsningsmiddel i [mL] for hvert gram løst opp			
Very soluble	less than	1		
Freely soluble	from	1	to	10
Soluble	from	10	to	30
Sparingly soluble	from	30	to	100
Slightly soluble	from	100	to	1 000
Very slightly soluble	from	1 000	to	10 000
Practically insoluble	more than			10 000

Det var ikke før i begynnelsen av 1950-årene at man ble klar over at oppløselighet kunne være det hastighetsbegrensende trinnet for perorale legemidler. Før den tid antok man at henfallstiden til en peroral formulering var nok til å kunne forutsi tilgjengeligheten av stoffet *in-vivo*.

Det stilles krav til at et stoff skal bli absorbert fra tarmene, nemlig at det er løst opp. Faste stoffer/partikler må altså løses i væske for at de skal kunne passere membranen, uansett om det er snakk om transcellulær passiv diffusjon (gjennom cellen), paracellulær passiv diffusjon (mellom celler), aktiv transport (energikrevende), ionepar transport, konveksjons transport (forflytning av molekyler med en trykkgradient) eller fasilitert transport (ulike transportproteiner).

Unntaket er fettløselige vitaminene A, D, E, K og enkelte andre lipider som transporteres over ved hjelp av pinocytose (fagocytose).

Oppløsningshastigheten til et stoff kan beskrives ut fra Noyes-Whitney ligningen:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C)$$

Hvorav dC/dt er oppløsningshastigheten til en partikkel, D er diffusjonskoeffisienten til stoffet i løsningen i gastrointestinal væsken, A er overflatearealet til partikkelen i kontakt med løsningen, h er tykkelsen på diffusjonslaget på partikkelen, C_s er metningskonsentrasjonen på stoffet i løsningen, og C er konsentrasjonen av stoffet i løsningen[8,17].

Disse variablene er under påvirkning av den komplekse sammensetningen *in-vivo*. Komponenter som enzymer, gallesyrer, elektrolytter og en rekke lipider har innvirkning på oppløseligheten til et stoff. Sammensetningen av de forskjellige stoffene i henholdsvis magesekken og tynntarmen er av stor betydning når det gjelder dissolution testing, siden man vil etterligne miljøet *in-vivo* i størst grad.

Miljøet i GIT kan påvirke disse parametrene i ligningen til Noyes-Whitney, og dermed også endre oppløsningshastigheten for et legemiddel. For eksempel kan inntak av substanser som øker viskositeten i mageinnholdet senke diffusjonskoeffisienten D . Inntak av mat kan senke oppløsningshastigheten til et stoff ved at diffusjonshastigheten vekk fra diffusjonslaget til en gitt partikkel nedsettes. Surfaktanter i magesaft og gallesyrer vil påvirke fukting av partikkelen i GIT og dermed påvirke overflateareal A som er tilgjengelig. Tykkelsen på diffusjonslaget h kan påvirkes av motilitet, grunnet sammentrekninger i GIT. Altså kan bevegelse/rystelse føre til at tykkelsen på diffusjonslaget lettere kan minke, og oppløsningshastigheten dermed øke.

Konsentrasjonen C til et stoff i GIT vil bli påvirket av faktorer som posisjonen til formuleringen /stoffpartikkelen i GIT, volumet av væske tilgjengelig i GIT for å løse opp partikkelen, inntak av mat, mengde stoff absorbert og hastigheten på absorpsjonen. For enkelte stoffer vil absorpsjonen og den videre transport av det oppløste stoffet ofte skje meget hurtig, slik at konsentrasjonen C i oppløsningen ikke når over 10-20 % av C_s . Man har da noe som kalles "sink condition" og under en slik betingelse må man endre ligningen til:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA C_s}{h}$$

Faktorer som i prinsippet har størst innvirkning på oppløseligheten til et stoff i GIT er volumet på væsken, komposisjonen på væsken og hydrodynamiske forhold. I tillegg vil permeabiliteten ha mye å si i forhold til opprettholdelse av "sink conditions" [7,8,11,13,18].

Tabell 4. Ulike parametere som har innvirkning på oppløseligheten til et stoff i GIT, adaptert fra [11].

Faktor	Fysikalsk - kjemisk parameter	Fysiologisk parameter
✓ Overflate areal på partikkelen	✓ Partikkelstørrelse	✓ Overflateaktive stoffer i mage og tarmsystemet og viskositetsendring av gallestoffer.
✓ Diffusjonsevnen til stoffet	✓ Partikkelens fuktighetsgrad	✓ Motilitetsmønster og gjennomstrømnings hastighet
✓ Tykkelsen på diffusjonslaget	✓ Molekylvekt	✓ pH, buffer kapasitet, komponenter i mat
✓ Løselighet	✓ Partikkelens hydrofob/hydrofile egenskaper	✓ Sekresjon og tilleggs administrert væske
✓ Mengde allerede oppløst	✓ Krystall struktur	
✓ Volum på løsning tilgjengelig	✓ Solubilisering/ micelledanneelse	

2.2.2 Absorpsjon

Når et virkestoff har blitt løst opp i GIT, vil det straks være tilgjengelig for absorpsjon slik at det når frem til den systemiske sirkulasjonen. Virkestoffet vil imidlertid måtte passere en rekke biologiske membraner som for mange stoffer vil være et hinder på veien. Den viktigste og mest brukte veien gjennom slike membraner er via passiv diffusjon, der konsentrasjonsgradienten mellom hver side av membranene er drivkraften til transporten. For aktiv transport vil legemiddel molekyler vanligvis bli transportert fra et område med lav konsentrasjon til et område med høy konsentrasjon. Her foregår transporten mot en konsentrasjonsgradient og er energikrevende. Forskjellen mellom aktiv og passiv transport er at ved aktiv transport er det et begrenset antall transportører i membranen som følger Michaelis-Menten kinetikk, noe som fører til at transporten kan bli mettet.

I passiv transport via diffusjon er det en direkte proporsjonalitet mellom fordelingskoeffisienten ($\log P$) for molekylet, overflatearealet på cellen tilgjengelig for legemiddelet og konsentrasjonsgradienten som bygges opp over cellemembranen. Passiv diffusjon følger dermed 1.ordens kinetikk (jo høyere konsentrasjon, jo høyere hastighet på diffusjonen). Her foregår transporten fra et område med høy konsentrasjon til et område med lav konsentrasjon. Prosessen kan matematisk beskrives med Fick's lov om diffusjon:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_{m/v} AD}{h} (C_{GIT} - C_{BLOD})$$

Slik at (dC/dt) absorpsjons hastighet er direkte proporsjonal med (A) overflatearealet, $(K_{m/v})$ membran/væske fordelingskoeffisienten for et gitt legemiddel, (D) diffusjonskoeffisienten og omvendt proporsjonal med (h) membran tykkelsen. Biologiske membraner består av hydrofile hoder som peker ut, og hydrofobe haler som er på innsiden pekende mot et nytt lag som ligger vendt i motsatt retning ofte kalt bilayer (dobbeltag). Legemiddel molekyler skal som nevnt passere slike membraner og må derfor være små, uioniserte og besitte og hydrofobe egenskaper [8,12,20].

Opptak av et virkestoff fra en formulering og inn til blodbanen er aldri raskere enn det mest langsomme steget i prosessen. Det hastighets begrensende steget vil kontrollere den samlede hastigheten, samt omfanget av intakte tilgjengelige legemiddel molekyler i sirkulasjonen og vil være forskjellig fra molekyl til molekyl. Dersom et legemiddel har dårlig løselighet, vil oppløsningshastigheten være det hastighetsbegrensende steget for absorpsjon i GIT.

For et legemiddel med god løselighet, vil da permeabiliteten gjennom biologiske membraner være det hastighetsbegrensende steget.

Andre hastighetsbegrensende steg kan være av formuleringer der det som nevnt finnes

MR formuleringer som avgir virkestoffer kontrollert over en lengre tidsperiode, det kan være formuleringer som ikke avgir virkestoffet i riktig tidspunkt slik at områder der det er høyest absorpsjon av legemiddelet blir forbi passert. Legemiddelet kan bli nedbrutt eller danne komplekser som gjør absorpsjonen vanskeligere. Hastigheten magesekken tømmer sitt innhold i tynntarmen og metabolisme av legemiddelmolekyler i tarmveggen vil til en viss grad være hastighetsbegrensende steg[8,11].

Ulike faktorer med innvirkning på absorpsjonen

Mange legemidler er formulert som salter for å øke løseligheten og dermed også tilgjengeligheten for absorpsjon. Eksempelvis kan legemidler som er svake syrer løses dårlig opp i magesekken med pH rundt 1-3,5. Dersom man binder legemiddelet til et salt som natrium eller kalium vil man heve pH i diffusjonslaget og dermed øke oppløseligheten.

Kompleksdannelse av et molekyl kan oppstå i GIT væsken, noe som kan føre til endret permeabilitet og dermed absorpsjon for legemiddelet. For eksempel kan mucin, et glykosylert protein som normalt er å finne i GIT væsken binde seg til ulike legemidler og endre absorpsjonen. Kalsium er et annet eksempel som kan danne komplekser med ulike legemidler, som tetracykliner.

Den kjemiske stabiliteten for et stoff kan være avgjørende for absorpsjonen. Dersom et stoff er ustabil med tanke på det sure miljøet i magesekken, eller at det blir påvirket av enzymer i GIT, vil det kunne hydrolysere / degraderes og ha innvirkning på absorpsjonen. Et godt eksempel på dette er Erythromycin, et makrolidantibiotikum som lett nedbrytes i det sure miljøet i magesekken.

Faktorer relatert til hjelpestoffer i en formulering, valg av hjelpestoffer samt mengdene av de ulike hjelpestoffene kan ha innvirkning. Selve formuleringen av et legemiddel kan ha mye å si i forhold til virkestoff frigjøring. Som nevnt tidligere finnes det en rekke ulike typer MR formuleringer i tillegg til kapsler og den tradisjonelle tabletten.

Fysiologiske faktorer som hindre på veien, ventrikkelens tømningstid, passasjetid gjennom tarmen er også medvirkende for hvor stor del av et legemiddel som blir absorbert. Med hindre på veien menes her fysiologiske hindre som spiserøret. En formulering kan til dels starte sin oppløsning i munnhulen og deretter henfalle på tur ned spiserøret, noe som kan føre til at enkelte partikler blir sittende fast. Dette er lite sannsynlig for intakte formuleringer, men kan være aktuelt for delte og knuste tabletter.

Tarmene inneholder i tillegg til ulike transportproteiner også enzymer. Ulike typer enzymfamilier som lipaser/esteraser og amidaser/proteaser er lumenale enzymer og finnes for det meste i øvre del av GIT, mens konjugeringsenzymer som glukoronidaser og sulfotransferaser for det meste er å finne i tykktarmen. Cyp-enzymatisk metabolisme av

legemidler er også uttalt, spesielt i øvre del av tynntarmens epitelceller. Enzymer som er mest uttalt her er Cyp 3A4, 2D6 og 2C9. Legemidler som entrer epitelcellene trenger ikke å være substrat for efflux transportproteiner (proteiner som transporterer substanser ut av cellen), men kan være substrat for enzymsystemer her. Dette kan igjen resultere i degradering til metabolitter som kan være substrater for efflux transportører. [8,14,17,21].

Absorpsjons teori for pH – fordeling

De aller fleste virkestoffer er svake syrer eller baser, og dermed også elektrolytter som skifter mellom ionisert og uionisert form avhengig av miljøet de beveger seg gjennom. Den uioniserte formen av en svak syre eller base vil passere biologiske membraner mye bedre enn den ioniserte formen. Derfor vil også absorpsjonen av en svak elektrolytt i størst grad være avhengig av mengde uioniserte molekyler tilgjengelig i området det skal absorberes. Hvor mye som vil være ionisert / uionisert kan kalkuleres ut fra en egnet versjon av Henderson-Hasselbalch ligningen:

$$\text{For svake syrer:} \quad \log \frac{A^-}{HA} = pH - pKa$$

$$\text{For svake baser:} \quad \log \frac{BH^+}{B} = pKa - pH$$

der vi ser pK_a som er den negative logaritmen av dissosiasjonskonstanten K_a for både syrer og baser, $[A^-]$ som ionisert konsentrasjon av den svake syre, $[HA]$ uionisert konsentrasjon av den svake syre, $[BH^+]$ som ionisert konsentrasjon av den svake base, og $[B]$ uionisert konsentrasjon av den svake basen. Denne teorien er basert på at en antar passiv diffusjon som absorpsjonsvei, og at legemidlene er fettløselige nok.

På bakgrunn av denne hypotesen vil en på generelt grunnlag kunne si at svakt sure legemidler har større sjanse for å bli absorbert i surt miljø (magesekken), der de i størst grad befinner seg i uionisert tilstand, mens svakt basiske legemidler har størst sjanse for å bli absorbert i mer basisk miljø (tarmene), der de i størst grad befinner seg i uionisert tilstand. Når det er sagt, vil likevel svake syrer bli relativt godt absorbert i tynntarmen. Faktisk vil absorpsjonen ofte være høyere i tynntarmen enn i magesekken, selv om svake syrer befinner seg uionisert i magesekken. Dette er motstridende med teorien og skyldes blant annet at tynntarmen har et mye større overflateareal der legemidlene kan absorberes fra og at legemidlene har lengre oppholdstid i tynntarmen enn i magesekken (om en ser bort fra inntak sammen med store fettrike måltid).

Denne fordelingshypotesen på bakgrunn av pH kan også virke motstridende når en tenker seg at kvartære ammoniumsforbindelser og tetracykliner absorberes til tross for

at de er ioniserte gjennom hele GIT. Et forslag er at membraner til en viss grad kan slippe gjennom molekyler som er ioniserte, eller retttere sagt at membraner ikke er absolutt ugjennomtrengelige for ioniserte molekyler. Et annet forslag peker i retning av at endogene organiske ioner danner ionepar med slike legemiddelmolekyler i absorpsjonsstedet og gjør absorpsjonen lettere gjennomførbar. Det er også foreslått teorier som bygger på hydrostatisk trykk forskjeller mellom blodbane og tarmlumen som en mulig årsak til at ioniserte legemidler likevel trenger gjennom. Her beskrives det ut fra at vannmolekyler og legemidler bruker samme ruten når det gjelder absorpsjon, slik at vannmolekyler diffunderer over i blodbanen og fører til økt konsentrasjon av legemiddelet i tarmlumen. En får økt konsentrasjonsgradient der molekyler presses gjennom som følge av mindre vann å fordele seg i på denne tarmsiden av membranen[8,12].

Fordelingskoeffisient (Log P)

Selv om bestanddeler i en cellemembran varierer fra membran til membran, vil hovedbestanddelene være fosfolipider, kolesterol, sfingolipider og glykolipider. De fleste av disse lipidene har til felles at de er amfifile. Ergo må også molekyler som skal passere slike membraner ha en viss balanse mellom lipofile og hydrofile egenskaper.

Det finnes en rekke legemidler som absorberes i liten grad fra GIT, til tross for at det er den uioniserte formen som dominerer. For eksempel kan to molekyler med relativt lik pK_a og derav lik ioniseringsgrad i tarmene absorberes i ulik grad. Grunnen til dette er at de to stoffene kan ha ulike lipofil /hydrofil – egenskaper.

Fordelingskoeffisienten er en likevektskonstant som beskriver fordelingen av et stoff mellom to ulike væskefaser som ikke er blandbare med hverandre. Når en vandig løsning som inneholder et organisk stoff A rystes med et organisk løsemiddel, vil det raskt innstille seg en likevekt som kan beskrives slik:



Hvor $A_{(aq)}$ og $A_{(org)}$ angir hvordan A fordeles mellom vannfase og organisk fase. Ettersom forholdene kan være av så ulik størrelsesorden, blir koeffisienten P uttrykt logaritmisk, altså Log P.

Organisk løsning som i størst grad kan etterligne biologiske membraner har vist seg å være n-oktanol. Fordelingskoeffisienten n-oktanol / vann uttrykkes som log P, der en verdi på 2 betyr at fordelingskoeffisienten n-oktanol/vann er 100. Polare legemidler kan ha verdier på ($P < 0$), mens legemidler som krysser blod-hjerne-barrieren kan sies å ha log P verdier på ($P > 3$). Det er derimot slik at log P verdier over 3 absorberes godt fra tarmen, men mistenkes at de lettere kan bli metabolisert og eliminert ut av kroppen via gallen.

Fordelingskoeffisienten kan settes opp ved hjelp av denne ligningen:

$$P = \frac{[A_{org}]}{[A_{aq}]}$$

Der vi har fordelingskoeffisienten P lik konsentrasjonen av legemiddelet i organisk fase delt på konsentrasjonen av legemiddelet i vannfasen. Hvis P har en høy verdi, betyr dette at stoffet er mye mer løselig i det organiske løsemidlet enn i vannfasen. Vanligvis benyttes som nevnt n-oktanol som den organiske fasen, mens for vannfasen benyttes vann eller buffer med fysiologisk pH (7,4). For at man skal få målt den effektive fordelingskoeffisienten, må pH tas i betraktning. Graden av ionisering ved ulike pH verdier er av stor interesse, og dersom man kalkulerer med dette, kalles det for distribusjonskoeffisient. Distribusjonskoeffisienten uttrykkes også logaritmisk og ligningen for syrer og baser er som følger:

$$\text{For syrer: } D = \frac{[HA]_{org}}{[HA]_{aq} + [A^-]_{aq}}$$

$$\text{For baser: } D = \frac{[B]_{org}}{[B]_{aq} + [BH^+]_{aq}}$$

$$\log D = \log P - [1 + \text{antilog}(pH - pK_a)]$$

$$\log D = \log P - [1 + \text{antilog}(pK_a - pH)]$$

Fettløseligheten for et molekyl er en kritisk parameter når det gjelder forskning på nye legemidler, fordi det er av stor interesse når det gjelder absorpsjonen av molekylet. Det kan derfor på generelt grunnlag sies at desto mer fettløselig et stoff er desto mer vil stoffet absorberes. En finner opplysninger som legemidlers log P verdi i ulike tabeller, samt at det finnes en rekke dataprogrammer som beregner log P verdier ut fra molekylets kjemiske struktur[8,12,17,22].

Biologisk tilgjengelighet (F)

Konseptet biotilgjengelighet ble introdusert i 1945 gjennom studier på absorpsjon av vitaminer fra farmasøytiske produkter. Biotilgjengelighet blir beskrevet som den relative mengde av en administrert dose som når sirkulasjonen og hastigheten på dette, av American Pharmaceutical Association 1972. [12]

Dersom et legemiddel blir administrert intravenøst direkte i blodbanen, kan man være sikker på at hele dosen når den systemiske sirkulasjonen umiddelbart. Legemiddelet kan da sies å ha en biologisk tilgjengelighet på 100 %. Et netto resultat av alle disse tidligere nevnte hindringene på veien mot den systemiske sirkulasjonen legges til grunn når man søker etter den biologiske tilgjengelighet eller biotilgjengeligheten. Under definisjonen av biotilgjengelighet er det tatt i betraktning det aktive intakte virkestoffet. Definisjonen gjelder altså ikke for prodrugs, der den terapeutisk forventede effekten

avhenger av å bli metabolisert til et aktivt virkestoff. Det bør her også nevnes at vena porta og leveren ekskluderes fra omtalen av den systemiske sirkulasjonen når det gjelder biotilgjengelighet. Dersom et stoff som er administrert peroralt skal være 100 % biotilgjengelig, må hele dosen altså nå den systemiske sirkulasjonen. For at dette skal skje må stoffet fullstendig frigjøres fra formuleringen, fullstendig løses i GIT væsken, være stabil i GIT væsken, passere biologiske membraner og nå den systemiske sirkulasjonen uten å bli metabolisert på turen. Dersom noen av disse stegene ikke er fullstendige, vil det ha innvirkning på biotilgjengeligheten. Biotilgjengelighet oppgis som regel som et forholdstall mellom 0 og 1 eller som et prosenttall. Biotilgjengelighet symboliseres med bokstaven F.

Biotilgjengelighet kan dels inn i; absolutt biotilgjengelighet og relativ biotilgjengelighet. Felles for begge er at AUC (area under the curve) brukes som et mål for å beregne tilgjengelig mengde som når den systemiske sirkulasjonen. Den relative biotilgjengeligheten tar hensyn til data som man har opparbeidet fra plasma konsentrasjoner og/eller urin ekskresjons konsentrasjoner og sammenligner parametere på bakgrunn av ulike doseringsformer (tablett, mikstur, kapsel, suppositorier) og /eller to ulike administrasjons veier som intramuskulært opp mot peroralt. Den absolutte biotilgjengeligheten derimot sammenligner intravenøs injeksjon opp mot en annen formulering eller administrasjonsvei. Det blir alltid sammenlignet med intravenøs injeksjon dersom man skal finne den absolutte tilgjengeligheten fordi ved intravenøs injeksjon vil som nevnt hele dosen nå systemisk sirkulasjon og man får dermed en biologisk tilgjengelighet på 100 %. Eksempler på oppsett for relativ og absolutt biotilgjengelighet kan være:

$$F_{relativ} = \frac{(AUC_0^\infty)_{tablett}}{(AUC_0^\infty)_{mikstur}} \times \frac{Dose_{mikstur}}{Dose_{tablett}} \qquad F_{absolutt} = \frac{(AUC_0^\infty)_{oral}}{(AUC_0^\infty)_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{oral}}$$

Biotilgjengelighet er en farmakokinetisk variabel som forteller oss om hvor stor del av et stoff eller en administrasjonsvei som når den systemiske sirkulasjonen. Ut fra F får vi altså ingen informasjon om tid-konsentrasjonskurven etter inntak av et legemiddel. Det får man derimot ved hjelp av C_{maks} (den maksimale plasmakonsentrasjonen) og t_{maks} (tiden fra inntak til man når C_{maks})[8,21,23].

BCS - The Biopharmaceutics Classification System

I begynnelsen av 1990-årene ble en gruppe forskere i samråd med FDA (Food and Drug Administration) i USA enige om å innføre nye regulatoriske standarder innen bioekvivalens studier der det ble lettere å klassifisere legemiddelmolekyler, uten at dette gikk på bekostning av kvaliteten av undersøkelsen. Det ble i 1995 foreslått innføring av et verktøy for nettopp slik klassifisering, kalt BCS (Biopharmaceutical Classification System)[24]

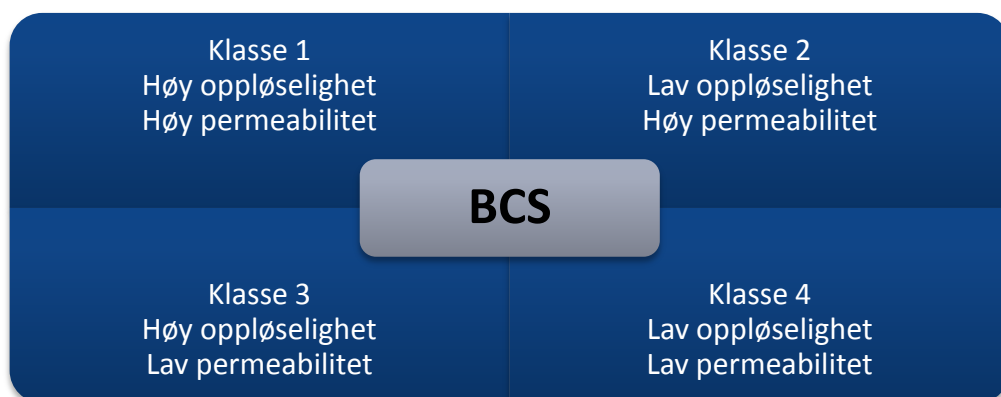
BCS prinsippet og det matematiske arbeidet bygger på fundamentale dimensjonsløse parametere som oppløselighet nummer(dissolution number(Dn)), absorpsjon nummer(absorption number(An)) og dose nummer(dose number(Do)). Disse er definert ved hjelp av ligningene:

$$An = \frac{P_{eff} \pi R L}{Q} = \frac{\text{radial absorption rate}}{\text{axial convection rate}}$$

$$Do = \frac{M_0/V_0}{C_s} = \frac{\text{dose concentration}}{\text{solubility}}$$

$$Dn = \frac{(\mathcal{D}/r_0) C_s (4\pi r_0^2) (\frac{4}{3}\pi r_0^3 \rho)}{Q/(\pi R^2 L)} = \frac{\text{residence time}}{\text{dissolution time}}$$

Det matematiske grunnlaget for dette systemet forut for innføring av BCS ble publisert av i 1993. [25] BCS systemet bygger på at stoffer kan klassifiseres på bakgrunn av løselighet og permeabilitet som vist i figur 5.



Figur 5. BCS Skjema for inndeling av legemidler på bakgrunn av oppløselighet og permeabilitet

Kriteriene i BCS bygger på at IR formulering av et stoff kan karakteriseres som at det har høy oppløselighet når den høyeste dosen kan løses i 250 ml væske eller mindre over et pH spekter som strekker seg fra 1 – 7,5 eller 1 – 8 ved 37C °, foreslått av henholdsvis FDA og EMEA. Klassifisering av permeabiliteten kan gjøres på mennesker, men også *in-vitro* modeller (Caco-2 celler) og permeabilitetsforsøk på dyr (insitu perfusjon på rotter) der det blir beregnet opp mot menneskekroppen. Et stoff anses å ha høy permeabilitet når 90 % eller mer av den gitte dosen absorberes fra tarmen, hvis ikke anses stoffet å ha dårlig permeabilitet.

Et stoff i IR formulering kan anses for å ha høy oppløselighet når ikke mindre enn 85 % av den angitte mengden løser seg innen 15 minutter eller alternativt 30 minutter under dissolution testing. Her kan det benyttes USP apparat 1 med 100 rpm eller USP apparat 2 med 50 rpm. Volumet i beholderen bør være 900 ml eller mindre og kan bestå av (1) sur løsning som 0,1 N HCl eller Simulated Gastric Fluid (SGF) USP uten enzymer, (2) bufferløsning med pH 4,5 og (3) bufferløsning med pH 6,8 eller SIF uten enzymer. [26]

Klasse 1

Stoffer som tilhører denne gruppen løser seg og penetrerer tarmveggen raskt når de ankommer i IR formuleringer. Slike stoffer er antatt å kunne absorberes i stor grad og ha høy biotilgjengelighet. Dette kun dersom de ikke danner uløselige komplekser, er ustabile i magesaft eller blir utsatt for presystemisk nedbrytning. *In vitro* testing under anbefalte betingelser der man ser rask oppløselighet vil være tilstrekkelig forsikring om lik oppløselighet *in-vivo* og dermed *in-vivo* bioekvivalent. Dette vil også være tid og kostnadsbesparende for samfunnet og aktører innen bioekvivalens studier.

Dersom man antar god oppløselighet og absorpsjon, vil magens tømningshastighet kunne være det hastighetsbegrensende steget i absorpsjonsprosessen. På bakgrunn av at tømningshastigheten for magen er motilitet og volum avhengig, er det antatt at tiden det tar å tømme halve mageinnholdet ligger i gjennomsnitt på mellom 12 – 22 minutter for henholdsvis administrerte doser på 50 og 200 ml. Herfra har man basert seg på at en 85 % oppløselighet innen 15 minutter er nok til å forsikre bioekvivalens for stoffer i denne gruppen. Det vil være IVIV (in vitro-in vivo) korrelasjon kun dersom oppløsningshastigheten er langsommere enn hastigheten for tømning av magesekken, ellers vil det være begrenset eller ingen korrelasjon. Eksempler på legemidler som inngår i klasse 1 er propanolol, metoprolol, diltiazem og teofyllin.

Klasse 2

Dette er en klasse der oppløselighetsprofilen må være nøye definert og reproducerbar. Stoffene i denne gruppen har et høyt absorpsjons nummer (A_n) men et lavt oppløselighets nummer (D_n). Oppløseligheten til legemiddelet *in-vivo* vil da være det hastighetsbegrensende steget. Absorpsjonen foregår noe senere enn for stoffer i klasse 1. Ulikehetene nedover tarmsystemet og innholdstoffenes komposisjoner nedover tarmene gjør at oppløselighetsprofilen for denne klassen må baseres ut fra 4-6 plasser og for minst 85 % oppløselighet ved flere ulike fysiologiske pH verdier. Det må også etterstrebes forhold mest lik *in-vivo*, som ved at man tilsetter overflateaktive stoffer. Dette for å få til en best mulig IVIV korrelasjon. Her vil det være IVIV korrelasjon dersom *in-vitro* oppløselighets hastighet er lik den *in-vivo*, med mindre dosen som nevnt er veldig høy. Eksempler på stoffer i denne gruppen vil være ketoprofen, ketoconazole og karbamazepin.

Klasse 3

Stoffer tilhørende denne klassen vil ha permeabilitet som det hastighetsbegrensende steget i absorpsjonsprosessen. Formuleringene for denne gruppen bør være av en slik karakter at de frigjør virkestoffet meget godt. IR formuleringenes hjelpestoffer bør ikke være til hinder for frigivelse av virkestoffet, slik at også formuleringen blir hastighetsbegrensende steg. Altså bør det være mest mulig stoff tilgjengelig siden permeabiliteten er lav. Spesifikasjonene for oppløselighets test av denne gruppen vil være lik den for klasse 1, siden de begge har høy oppløselighet. Hastigheten og omfanget av stoffer innen denne gruppen vil være variable, men dersom oppløseligheten er rask (85 % oppløst innen 15 minutter som for klasse 1), vil variasjonen kun være avhengig av transittiden i magesekken, tarminnhold og membran permeabiliteten fremfor IR formuleringen. Absorpsjonen (permeabiliteten) er det hastighetsbestemmende steget og vil ha begrenset eller ingen IVIV korrelasjon med oppløsnings hastighet. Atenolol, levotyrosin og hydroklortiazid vil være eksempler på klasse 3 stoffer.

Klasse 4

Denne gruppen består av stoffer som presenterer signifikante oppløselighet og permeabilitets vansker. Disse stoffene anses for å ha så lav biotilgjengelighet at den orale ruten ikke alltid er den beste. Stoffer av denne gruppen vil være avhengige av å ha meget presise verdier oppgitt når klassifisering av oppløselighet og permeabilitet skal finne sted. Finne alternative administrasjons veier, danning av pro-drugs eller modifisering av formuleringen vil være gode tilnærmings metoder for denne klassen. For denne klasse forventes begrenset eller ingen IVIV korrelasjon. Eksempler på stoffer innen klasse 4 er furosemide og enkelte antivirale midler som indinavir og ritonavir [24,26-31].

Lipinski's "rule of 5"

New Molecular Entities (NMEs) er molekyler innen farmasøytisk forskning som er helt nye og ikke baserer seg på tidligere godkjente virkestoffer. Lipinski utviklet regelen rundt tallet 5 som en retningslinje for NMEs. Denne regelen baserer seg på å gi informasjon om "evnen til molekylet". Det var 4 parametere som man trodde ville på globalt basis være assosiert med løselighet og permeabilitet. De bestod av molekylvekten, Log P, antall H-binding donorer og antall H-binding akseptorer. For at flest mulig (90 %) av molekylene i USAN (United States Adopted Name) kunne ha parametere i beregningen assosiert med bedre løselighet og permeabilitet ble regelen om tallet 5 innført. Huskeregelen går ut på at man avgrenser parametrene slik at de kan assosieres med tallet 5, enten at de fra før av ligger nært tallet 5 eller ganges med 5. Regelen bygger på økt sjans for redusert absorpsjon og permeabilitet når:

- ✓ Molekylet består av mer enn 5 H-binding donorer (summen av OH – og NH-bindinger)
- ✓ Molekylvekten er over 500 Dalton
- ✓ Log P er over 5
- ✓ Molekylet består av mer enn 10 H-binding akseptorer (som summen av N og O)
- ✓ Molekyler som er substrater for biologiske transportører er unntatt fra denne regelen [32]

2.3. Fysiologiske aldersbetingede endringer

Legemidlene er av stor betydning i behandling av sykdommer og plager hos eldre. Polyfarmasi, fysiologiske aldersforandringer, økt sykkelighet og praktiske utfordringer knyttet til medisineren gjør at legemiddelbehandling hos eldre står i særstilling. Farmakokinetiske forandringer hos eldre kan gi utslag i markant legemiddelrespons. Parametre som er av størst betydning vil være på bakgrunn av ADME-prinsippet. Eldre kan ha nedsatt gastrointestinal motilitet, blodtilførsel og syreproduksjon. En skulle tro dette ville resultere i nedsatt absorpsjon av enkelte legemidler, men ettersom tynntarmens transittid også øker som følge av nedsatt gastrointestinal motilitet vil det i prinsippet ikke være av stor betydning i det kliniske bildet. [33]

Det er imidlertid også ulike resultater i forhold til motilitet og fordøyelse, der hvor enkelte studier viser til liten endring i forhold til alder.

Absorpsjon er en prosess som er avhengig av den overflaten tilgjengelig i tynntarmen samt kapasiteten til tynntarmen, som viser liten endring med alderen. Det er studier som viser til nedsatt absorpsjon av komponenter som sukker, jern og kalsium fra tynntarmen.[34] Enkelte studier kan tyde til endringer i absorpsjonen av legemidler som følge av nedsatt magesyreproduksjon hos eldre, men dette vil i prinsippet ha liten innvirkning i det kliniske bildet. [35]

Absorpsjonsprosessen er til en viss grad også avhengig av tømningshastigheten til magesekken. Tømningshastigheten til magesekken har derimot mest sannsynlig lite å si i forhold til aldersforskjellen. I følge en liten studie av 19 unge (gjennomsnitt 25 år) og 19 eldre (gjennomsnitt 75 år) personer, ble aldersbetingede endringer i absorpsjonen av paracetamol som følge av endret tømningshastighet for magesekken undersøkt. Studien viste ingen forskjell i tømningshastigheten til magesekken for de to gruppene[36-37]. I tarmene er det i en rekke transportører som kan transportere en rekke legemidler ut av cellene og dermed påvirke biotilgjengeligheten. P-glykoprotein er nettopp en slik transportør som sammen med P-450 (CYP) 3A4 kan endre biotilgjengeligheten for enkelte legemidler. Likevel er det behov for mer forskning rundt dette temaet med tanke på alder, men også siden det finnes andre transportører som OATP 'er (Human Organic Anion Transporters) som også vil påvirke biotilgjengeligheten. [36]

Distribusjon av legemidler rundt om i kroppen i forhold mengden i plasma betegnes som kjent med V_D (distribusjonsvolumet) og er avhengig av mange faktorer.

Legemiddelrelaterte faktorer vil være Log P, ioniserings grad til ulike vev, mens andre faktorer kan være kroppsstørrelse, kjønn, kroppsmasse og sykdomstilstander.[36] Med alderen følger det visse kroppslige forandringer som kan gi utslag i endret distribusjonsvolum mellom eldre og yngre personer. Disse forandringene består i at væskevolumet reduseres og fettmengden øker hos eldre. Som et resultat av dette vil polare legemidler få et lavere distribusjonsvolum, høyere plasmakonsentrasjon og reduksjon i virketiden. Teofyllin, Cimetidin, propranolol, atenolol med flere er eksempler på slike polare legemidler. Initialdosen for enkelte slike legemidler bør muligens reduseres noe siden plasmakonsentrasjonen raskt stiger.

Motsatt vil fettløselige legemidler få et større distribusjonsvolum, noe som fører til at utskillelsen forsinkes og halveringstiden øker. Eksempler på slike legemidler vil være Diazepam, furosemid, flunitrazepam, oksazepam og acetylsalisylsyre. Aldersbetingede endringer av distribusjonsvolumet har klinisk sett mye å si i forhold til dosering. Distribusjonsvolumet V_D er relatert til Clearance Cl og halveringstiden $T_{1/2}$:

$$V_D = Cl \times \frac{T_{1/2}}{\ln 2}$$

[33-34,38-39]

Legemidler i blodbanen binder som kjent til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin og α -1 surt glykoprotein, men det er den frie fraksjonen av et legemiddel som vil være farmakologisk aktivt. Enkelte studier viser at albumin konsentrasjoner faller med alderen, mens for α -1 surt glykoprotein vil det være en liten økning som følge av alderen. Andre studier derimot viser til at endringene er små og ofte neglisjerbare. Likevel vil eldre oftere være syke og underernærte noe som ofte forbundet med redusert mengde albumin og økning i α -1 surt glykoprotein. Plasmaproteinbinding vil teoretisk sett kunne påvirke effekten av et legemiddel spesielt for legemidler som har høy proteinbindings kapasitet. Likevel vil den farmakologiske effekten være vanskelig å måle, siden den frie fraksjonen av et legemiddel som vil være farmakologisk aktivt alltid er forbigående med tanke på likevektsprinsippet og clearance av et legemiddel [33-34,40].

Med alderen følger også fysiologiske endringer av leveren. Levermassen minker og blodgjennomstrømningen reduseres. Dette kan igjen føre til at første passasje metabolisme av enkelte legemidler reduseres. Eksempelvis kan enkelte prodrugs som aktiveres ved hjelp av slik første passasje metabolisme minke i aktivitet/få redusert effekt, mens for andre legemidler kan man oppnå høyere biotilgjengelighet som følge av redusert første passasje metabolisme [33-34,41-42].

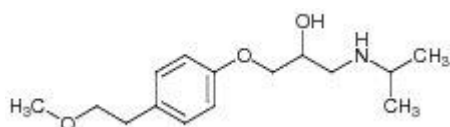
Metabolisme av legemidler kan se ut til å være noe redusert med økende alder i leveren. Som nevnt vil redusert levermasse og blodgjennomstrømning ha noe å si for metaboliseringsgraden. Likevel er ikke dette en fullgod forklaring på nettopp dette blant ulike litteraturgjennomganger. De fleste studier der undersøkelser er gjort for spesifikke enzymsystemer kan gi oss en pekepinn på om hvorvidt ulike enzymsystemer blir svekket/reduert med alderen. De fleste av disse studiene er for små til å kunne gjenspeile normalbefolkningen, eller å kunne påstå at det er en direkte korrelasjon mellom aldring og metabolisme av legemidler. Likevel er det enkelte litteraturgjennomganger som har vurdert CYP 1A2, 2C19, 3A4, 2A og 2C9 og sett en reduksjon i eliminasjonshastigheten for disse enzymenes substrater. Dette er igjen vanskelig å måle siden et legemiddel kan være substrat for mer enn et enzym. Siden nedsatt metabolisme hos eldre ikke har en direkte link med reduksjon i

enzymaktivitet, også av typen som er oksygenavhengig har det også blitt foreslått andre teorier. Teorier som nedsatt tilgang på oksygen og andre viktige stoffer som følge av "pseudocapillarization", altså danning av uekte kapillærer i leveren. Slike kapillærer har fortykkede endotelceller, unormal oppbygging av basal lamina (grunnleggende hinne i åreveggen) og er lite porøse[36,43-46].

Det renale eliminasjonen av legemidler er hos eldre svekket. Faktisk er det slik at nyrefunksjonen reduseres med så mye som 1 % årlig fra ung voksen alder. Dette har praktisk betydning for dosering av legemidler som primært utskilles via nyrene og som i tillegg kanskje har liten terapeutisk vindu. Eksempler på slike legemidler kan være aminoglykosider, litium, og digoksin. Legemidler og metabolitter som hovedsakelig utskilles via nyrene vil være avhengige av summen av glomerulær filtrasjon, aktiv tubulær sekresjon og den passive reabsorpsjonen. Aldring er assosiert med ulike histopatologiske forandringer som fortykning av intrarenale årer, forkalking/herding av glomeruli, infiltrering av inflammatoriske celler og substanser i nefronet, samt redusert aktivitet for organiske transportører i tubulisystemet[33,36,38].

2.4. Legemidlene

Metoprolol



Tabell 5. Fysikalsk kjemiske parametere for metoprolol

Molekylvekt [g/mol]	684,8 ^a [47]
pKa	9,7 [48]
Log P	1,9 [47]
Løselighet i vann	Very soluble ^a [30,47]
BCS klasse	1 [27,49]

^a Molekylvekten er basert på antall gram/mol for metoprolol tartrate

Selo-Zok® (metoprolol succinat 190 mg tilsv. 200 mg tartrate)

Absorpsjon: Langsommere og forlenget absorpsjon i forhold til vanlige tabletter. Absorpsjonen etter peroral tilførsel er fullstendig og substansen opptas i hele magetarmkanalen, til og med i kolon. Absorpsjonen øker noe ved samtidig inntak av mat. Biotilgjengeligheten for Selo-zok® er 30-40 %.

Distribusjon: Distribusjonsvolumet er 5,6 l/kg. Proteinbindingen er ca. 5-10 %. Lavere maksimalkonsentrasjoner, jevnere og tilnærmet konstant plasmakonsentrasjon under hele døgnet i forhold til konvensjonelle tabletter. Halveringstiden er ca. 3,5 timer.

Biotransformasjon: Metaboliseres i lever hovedsakelig ved at den er substrat for CYP2D6. Metoprolol har moderat første-passasje metabolisme. Tre hovedmetabolitter er identifisert, men ingen av den har betablokkerende effekt av klinisk betydning.

Eliminasjon: Som regel gjenfinnes over 95 % av en oral dose i urinen. Ca 5 % av administrert dose utskilles uendret i urinen, dette tallet er så høyt som 30 % i enkelttilfeller. Total clearancehastighet er ca. 1 liter/minutt.

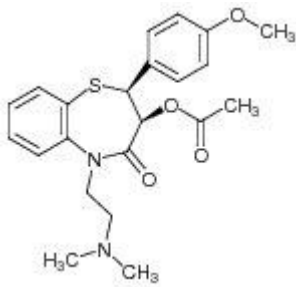
Pasientfaktorer: Metoprolols farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke av alder. Den systemiske biotilgjengeligheten og eliminasjonen for metoprolol er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av dens lave proteinbinding, påvirkes metoprolols farmakokinetiske egenskaper lite av nedsatt leverfunksjon, og dosereduksjon er normalt ikke nødvendig.

Felleskatalog tekst:

Depottablettene kan deles. Må ikke tygges eller knuses.

Skal svelges sammen med minst et ½ glass væske[48,50-51].

Diltiazem



Tabell 6. Fysikalsk kjemiske parametere for Diltiazem

Molekylvekt [g/mol]	451 ^{a [47]}
pKa	7,7 ^[48]
Log P	2.79 ^[47]
Løselighet i vann	Freely soluble ^{a [30,47]}
BCS klasse	1 ^[28]

^a Molekylvekten er basert på antall gram/mol for diltiazem hydroklorid

Cardizem Retard® (Diltiazem-HCl 180 mg)

Absorpsjon: Cardizem Retard har T_{max} på 3 - 6 timer og en plasmakonsentrasjonsprofil som muliggjør dosering 2 ganger daglig. Biologisk tilgjengelighet er ca. 40 - 50 %.

Distribusjon: Proteinbinding ca. 80 %. Distribusjonsvolum ca. 3 l/kg. Steady state oppnås etter 2 - 3 dager.

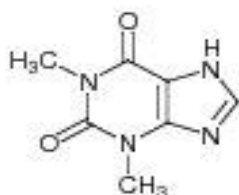
Biotransformasjon: I lever er den substrat for CYP 3A4 og en inhibitor av 1A2. Hovedmetabolittene er desmetyldiltiazem og desacetyldiltiazem. Ved terapeutisk dosering er plasmakonsentrasjonen henholdsvis 40 % og 10 - 20 % av modersubstansens konsentrasjon. Metabolittene har mindre enn halvparten av modersubstansens effekt.

Eliminasjon: Halveringstid: 3 - 6 timer. Ca. 70 % via urinen, hovedsakelig som metabolitter. Clearance 12 ml/min/kg.

Pasientfaktor: Det finnes ingen detaljerte studier av effekten av diltiazembehandling ved leversvikt. På grunn av den høye first-pass metabolismen anbefales allikevel en dosereduksjon til pasienter med levercirrhose. Ingen dosejustering er nødvendig ved nyresvikt.

Felleskatalog tekst: Depottablettene skal ikke deles eller tygges. Dosen tas med minst et ½ glass væske[48,51-52].

Teofyllin



Tabell 7. Fysikalsk kjemiske parametere for teofyllin

Molekylvekt [g/mol]	180,2 ^{a [47]}
pKa	8,6 og 3,5 ^[48]
Log P	0,0 ^[47]
Løselighet i vann	Slightly soluble ^{a [30,47]}
BCS klasse	1 ^[49,53]

^a Molekylvekten er basert på antall gram/mol for teofyllin anhydrat

Theo-dur[®] (Teofyllin anhydrat 300 mg)

Absorpsjon: Teofyllin løses ut gradvis fra depottabletten. Absorberes fullstendig, omtrent 96 % biologisk tilgjengelighet.

Distribusjon: Distribusjonsvolum på ca. 0,4 – 0,6 kg/L. Administrasjon 2 ganger daglig gir jevnere plasmakonsentrasjonskurver med mindre variasjoner sammenlignet med konvensjonelle teofyllin tabletter. Steady state oppnås etter ca. 3 dager. Proteinbinding ca. 56 %.

Biotransformasjon og eliminasjon: Teofyllin metaboliseres ca. 90 % via lever, mens 10 % utskilles uomdannet i urin. Det dannes ingen aktive metabolitter av klinisk betydning. Den substrat for CYP 1A2, 2E1 og 3A4. Store interindividuelle variasjoner i eliminasjonsrate. Gjennomsnittlig halveringstid for voksne ikke-røykere er 7-9 timer for røykere 4-5 timer og for barn ca 3 timer.

Pasientfaktor: Hos pasienter med leversykdom, alvorlig kardiovaskulær sykdom, akutte virale infeksjoner eller andre tilstander med feber og hos eldre kan eliminasjon av teofyllin forsinkes. Hos pasienter med lav clearance av teofyllin, kan Theo-Dur gis med 24 timers mellomrom.

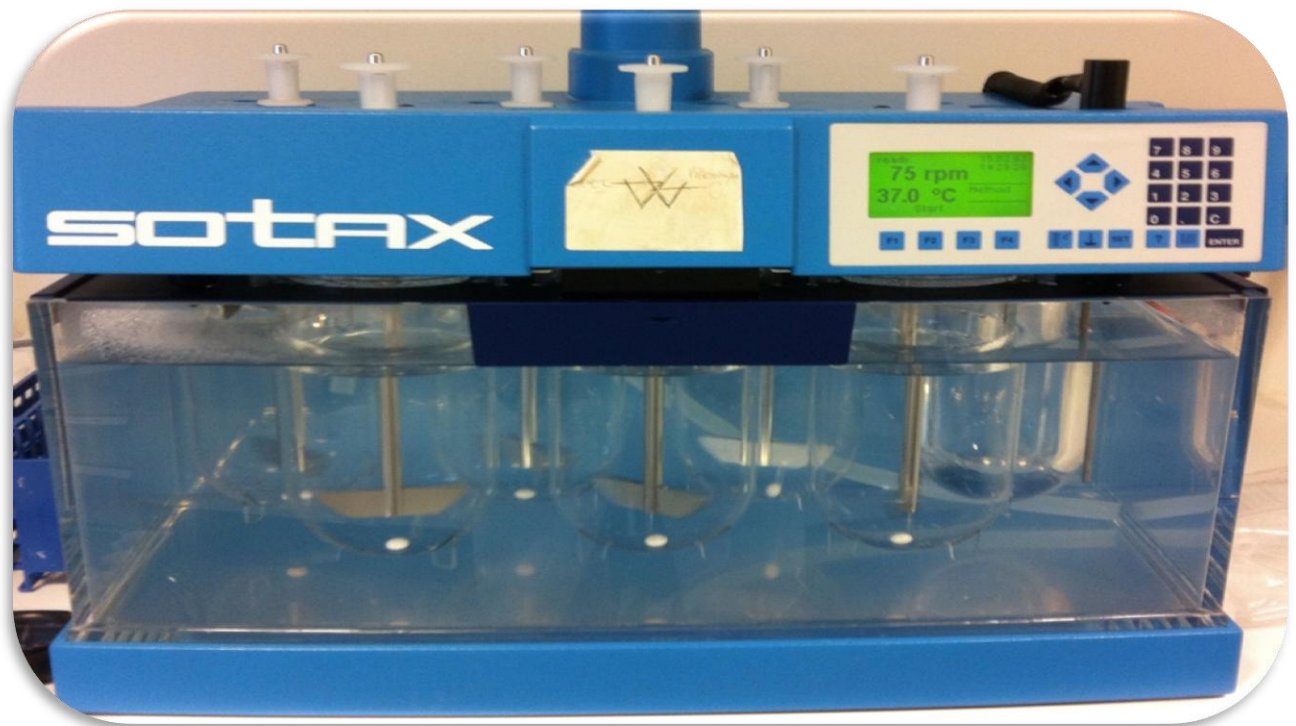
Felleskatalog tekst: Må ikke knuses eller tygges, men skal svelges hele. Kan deles i to og delene svelges hele uten at depoteffekten ødelegges [20,48,51,54].

3. Dissolution testing

De siste 25 årene har dissolution testing blitt mer og mer fremtreden. Det benyttes i dag som en viktig redskap innen utvikling av formuleringer, monitorering av legemiddelfremstilling, kvalitetsvurdering av ulike produkter og i enkelte tilfeller som et redskap for å kunne forutsi *in-vivo* egenskaper. Dissolution testing benyttes også i stor grad i bioekvivalens studier (studier av to likeverdige legemidler)[55]

3.1. Type 2 apparatur

Apparat 2 med padler består av sylinderformede beholdere med innhulede/kjedgeleformede bunner (for å unngå oppsamling av materialet) som fylles med egnet medium. Disse sylinderformede beholderne settes fast i selve maskinen og maskinen fylles med vann. Vannet sirkulerer samtidig som det varmes opp til ønsket temperatur. Maskinen har som nevnt padler som er impregnerte for å minimere turbulens i størst mulig grad som følge av omrøringen i beholderne. Øverst på apparatet finnes det 2 hull, et for tilsetning av formulering og et annet for oppsamling av prøve. Den europeiske farmakope stiller strenge og spesifikke krav til utforming og størrelse av slike apparat. Eksempelvis må spesifikke mål på padler og beholdere imøtekommes før et slikt apparat kan sies å være godkjent til bruk ut fra spesifikasjoner utarbeidet av den europeiske farmakope. Apparat av denne typen benyttes i stor grad for dissolution testing av faste legemiddelformer, men også for orale suspensjoner og tyggetabletter.[55]



Figur 6. Bilde av Sotax AT 7 (apparat 2 med padler) benyttet under dissolution testen

Dissolution, en prosess hvor et fast stoff går over til å være oppløst i en oppløsning er avhengig av en rekke faktorer som kan være med å påvirke hastigheten på prosessen. Faktorer som må tas med i betraktning i forhold til dissolution testing kan være hydrodynamiske faktorer som også inkluderer volum og rotasjonshastighet på padlene, temperatur og dens påvirkning på tetthet og sist men ikke minst sammensetningen på mediet.

3.2. Hydrodynamiske faktorer

Forandringer i hydrodynamiske forhold er meget viktige i dissolution testing siden små variasjoner i volum eller rørelse/agitasjon kan føre til store konsentrasjonsforskjeller. Det går også frem av tester utført vedrørende hydrodynamisk påvirkning av dissolution test med type 2 apparatur. I type 2 apparatur beveger tabletten/fragmentet seg fritt rundt omkring, slik at faktorer som tetthet, startplassering, størrelse og formen vil kunne påvirke bevegelsen til tabletten /tablettfragmentet. Blandingshastigheten vil kunne påvirke og deformere diffusjonslaget til partikkelen. Ved å benytte seg av Fick's lov kan oppløselighet for et fast stoff beregnes. Studier har vist at h , tykkelsen på diffusjonslaget som er i kontakt med væsken kan påvirke oppløsningshastigheten til et stoff siden tykkelsen på diffusjonslaget er omvendt proporsjonalt med hastigheten på væsken/belastningen.[56]

Laminær tilstrømning av væsken kan karakteriseres som en lagvis påvirkning mot partikkelen. Desto lenger unna lagene er en partikkel når de inntreffer, desto høyere hastighet vil de tilføre. Når hastigheten på væsken overskrider et spesielt nummer Reynolds nummer (Re) vil tilstrømningen gå over fra å være lagvis og strømlinjeformet til å bli turbulent og deorganisert. Nesten all tilstrømning av væske vil til en viss grad være turbulent tilstrømning. Reynolds nummer er en dimensjonsløs enhet som brukes for å beskrive den laminær-turbulente tilstrømningen av væske. Eksempelvis vil det for type 2 apparatur med padler være en rekkevidde på Reynolds nummer fra $Re = 2292$ (25 rpm, 900 mL) til $Re=31025$ (200 rpm, 500 mL). Reynolds nummer bygger på viskositet, tetthet og diameteren på området (beholderen) og tallene er dermed ulike for type 1 apparatur med kurv og type 2 apparatur med padler.

Volumet i beholderen er også en faktor å ta hensyn til når skal utføre en dissolution test. Et lavere volum i beholderen fører til en høyere hastighet på tilstrømningen. Et volum på 500 mL gir markant økning i tilstrømnings hastighet på væsken i forhold til et volum på 900 mL ved hvilken som helst omrøringshastighet. I tillegg til den hydrodynamiske påvirkningen som følge tilstrømning og belastning av væske er det også et konsentrasjons spørsmål man bør tenke over i forhold til forskjellige volum. Et mindre volum vil klare å løse mindre mengder av et stoff enn større volum. Spesielt for stoffer innen BCS klasse 2 og 4 der man en finner lav oppløselighet vil det være vanskeligere oppfylle sink conditions. Stoffer med god oppløselighet derimot, som BCS klasse 1 og 3 vil lettere løse seg i en løsning og også kunne føre til at den allerede oppløste konsentrasjonen motvirker ytterligere løselighet. Dette kan være verdt å tenke på siden man til gitte tidspunkt trekker ut et gitt volum for konsentrasjonsbestemmelse uten å

tilbakeføre det tapte volumet man har tatt ut. Volumet i beholderen må altså vektlegges nøye forut for en dissolution test.

Det samme kan det sies om omrøringshastigheten for padlene. Omrøringshastighet vil ha en indirekte effekt på oppløseligheten til et stoff, der høyere intensitet på padlene fører til høyere tilstrømnings hastighet på væsken som omgir partikkelen.

Den europeiske farmakope anbefaler for type 1 og type 2 apparatur å benytte seg av volum mellom 500 – 1000 mL og en omrøringshastighet mellom 50 – 100 rpm [56-57].

3.3. Medium

En annen viktig parameter innen dissolution testing er valg av løsningsmiddel for den formuleringen som skal undersøkes. Buffer kapasiteten, pH, gallsalt sammensetningen, overflatespenningen, viskositeten, osmolaliteten, ionestyrken, konsentrasjonen av elektrolytter, proteiner og volumet på løsningen er alle faktorer som har blitt karakterisert i menneskekroppen og som vil kunne påvirke løseligheten til et stoff i GIT.[58] Dette gjelder vel å merke i større grad for stoffer med dårlig løselighet, siden stoffer med god løselighet ikke vil ha oppløseligheten som det hastighetsbestemmende steget[59-60].

Simulering av magesaft

Det er tidligere nevnt at en fastende mage har en pH verdi som kan ligge mellom 1 og 3 som følge av saltsyre sekresjonen. Den fysiologisk lave pH verdien i magesekken vil som kjent kunne en ha en større effekt på stoffer som er svake baser og i tillegg besitter dårlige løselighets egenskaper enn svake syrer som har dårlig løselighet. Det er gjennom flere år blitt foreslått mange forskjellige typer løsningsmiddel som i størst mulig grad kan sammenlignes med tilstander man finner i menneskekroppen. *In-vitro* simulert gastric fluid (SGF) med en pH-verdi på 1,2 og som inneholder 3,2 mg/mL pepsin står oppført i den europeiske farmakope [57] og blir brukt i kvalitetskontroll sammenhenger. Denne enkle komposisjonen vil derimot ikke kunne reflektere tilstander *in-vivo* godt nok. Tilsetning av ulike overflateaktivestoffer som Triton X 100 og sodium laurylsulphate (SLS) er blitt forsøkt tilsatt for å kunne simulere overflatespenningen til magesekken i større grad siden overflatespenningen i magesekken er lavere enn for vann[61-62]. Disse viste seg derimot å overestimere oppløseligheten til en rekke stoffer (ketoconazole, dipyridamole, miconazole, felodipine) i forhold til fysiologiske tilstander i magesekken[63].

Kunstige overflateaktive stoffer som polysorbat 80 (tween® 80) kan interferere med salt av svake baser og føre til endringer i oppløseligheten.[64] Andre ting som trekker kunstige overflateaktive stoffer i negativ retning er at det er påvist at hydrolyse av SLS kan forekomme ved pH verdier lavere enn 5, samt at interaksjon med gelatin kapsler og SLS også har inntruffet[59,65]. En annen ting som taler SDS imot er pH-verdien på 1,2. Så lav pH-verdi er sjelden å se hos unge frivillige forsøkspersoner etter å ha inntatt et glass vann. I 2005 ble det foreslått en løsning som i stor grad viste seg å kunne imøtekomme fysiologisk betingede verdier.

Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) introdusert av Vertzoni et. al, bestod av pepsin, lecitin og gallesalter. Man fikk overflatespenning som lå nærmere fysiologiske verdier innhentet fra mage aspirat og ble dermed ansett som den mest egnete til å etterligne magesaft. For MR formuleringer er det videre foreslått en modifisert versjon av den sistnevnte, der pepsin ikke lenger er blant innholdsstoffene, samt at pH-verdien er 1,8 fremfor 1,6[14,65].

Simulering av tarmsaft

Hovedforskjeller mellom mage- og tarmvæske er tilstedeværelse av galle og en forhøyet pH-verdi i tarmen. Studier viser at gallesalter og fosfolipider sørger for fukting/væting og dermed forenkling av oppløseligheten til lipofile stoffer. Dette kan bestemmes på bakgrunn av fordelingskoeffisienten og løseligheten for et stoff.[66] De enklest sammensatte løsningene som også har blitt brukt mye til dissolution testing er løsningene som står oppført i den europeiske farmakopen, Simulated Intestinal Fluid (SIF) og fosfatbufferløsningen[57]. Begge løsningene har en pH-verdi på 6,8 og SIF løsningen består av pankreatin. Løsningene er gode nok for kvalitetkontroller og undersøkelser, men kommer for kort til når det er snakk om å korrelere til tilstander *in-vivo* i forhold til dårlig løselige stoffer. I 1998 ble det foreslått et nytt løsningsmiddel som kunne korrelere *in-vivo* tilstander bedre enn forgjengerne. Denne ble kalt Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF)[11]. Løsningen består av natrium taurocholate, fosfolipider (lecitin), har en bufferkapasitet lik den oppgitt i litteratur som er basert på aspirat fra tarmsaft før måltid og skal således representere den fysiologiske sammensetningen i tarmene på en god måte. Denne løsningen besitter en pH-verdi på 6,5 som representerer verdier fra midten av duodenum til begynnelsen av ileum[14].

3.4. Temperatur

Temperaturen holdes lik kjernetemperaturen i kroppen, på $37 \pm 0,5$ C° som anbefalt av farmakopen. En bør unngå store variasjoner i temperaturen siden den har innvirkning på viskositeten (tettheten av væsken) og diffusjonskoeffisienten. Temperaturen bør følges nøye med og holdes konstant siden endringer i temperatur kan gi utslag i endret oppløselighet stoffet[55,57].

4. Metode og materiale

Metoden brukt i denne oppgaven er en *in-vitro* dissolution test av tre ulike MR formuleringer, der henholdsvis hele, delte og knuste tablettar ble analysert. De ulike MR formuleringene ble analysert i 2 ulike medier der målet i størst grad var å simulere henholdsvis mage og tarmsaft. FaSSGF med pH 1,8 ble benyttet for å simulere magesaft og fosfatbuffer med pH 6,8 for å simulere tarmsaft. For hvert forsøk ble det tatt ut prøver til tidspunktene; 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 og 180 minutter. Disse prøvene ble så målt i UV-spektrofotometer ved bølgelengder som tilsvarer virkestoffenes absorpsjonsmaksimum og sammenlignet med standardløsning for å finne konsentrasjonen. Resultatene ble så validert opp mot recovery test av hver tablett, og svarene oppgitt som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) med 95 % konfidens nivå.

4.1. Prøveopparbeidelse

Valg av legemidler

Legemidlene som er valgt ut for denne oppgaven er som nevnt 3 MR formuleringer. Disse formuleringene er veldig ulike og ble valgt ut på bakgrunn av at de er bygd opp på veldig ulike måter. Forut for dette forsøket ble det sendt ut e-post til de ulike legemiddelfirmaene som produserer de valgte tablettene, med spørsmål om hvilke mekanismer som ligger til grunn for den modifiserte frisettingsprofilen samt hva slags MR formulering det er snakk om. Svarene er listet nedenfor:

Selo-zok®(metoprolol) er av typen "extended controlled release" tablettar.

Depottabletten består av flere hundre kuler med metoprolol succinat. Hver kule er belagt med en polymermembran som styrer hastigheten på utløsningen av metoprolol. Depottabletten løses hurtig etter inntak og kulene spres i gastrointestinalkanalen og utløser metoprolol kontinuerlig i ca. 20 timer. Utløsningshastigheten er uavhengig av fysiologiske faktorer som pH, mat og peristaltikk.

Theo-Dur®(teofyllin) tablettar er av typen prolonged release /extended release.

De er utformet slik at den aktive substansen teofyllin frisettes ved hjelp av en tofase-system. Dette tofase-systemet består av drasjerte pellets som frisetter teofyllin langsomt og granulater som frisetter teofyllin raskt.

Cardizem Retard®(Diltiazem) er av typen controlled release.

Her er tablettene utformet slik at tablettkjernen er filmdrasjert med en suspensjon som inneholder en kopolymer og sakkarose. Kopolymeren er uløselig i vann men sakkarosen løses opp i vann, og vil dermed danne små porer i drasjeringen. Gjennom disse porene kan aktiv substans diffundere ut. Dette resulterer i et jevnt plasmanivå over lengre tid og muliggjør dosering 2 ganger pr. døgn. Det tomme uløselige skallet kommer helt ut via fæces.

Standardløsning

Det ble på forhånd laget standardløsninger med 5 ulike konsentrasjoner for hvert av stoffene. På bakgrunn av den spesifikke absorpsjonen A_1^1 som er en forkortelse for $A_{1cm}^{1\%}$ [47] ble det ved hjelp av Lambert-Beers lov utregnet til ca. konsentrasjonsområder en ville måtte arbeide med for hvert enkelt stoff. Mengde stoff ble veid opp og tilsatt en målekolbe ad 100,0 ml vann. Løsningen ble så satt i ultralydbad i ca. 30 minutter for at alt skulle være løst opp. Derfra ble det så laget 5 ulike konsentrasjoner som på forhånd ble målt ved hjelp av UV-spektrofotometer til den egnete bølgelengden til at man fikk en lineær linje med r^2 så tett opp mot 1 som mulig. Standardløsninger for hvert enkelt forsøk ble laget samme dag som forsøket, for at det skulle være mest mulig pålitelig.

Medium

Fasted state simulated gastric fluid (FaSSGF) er det mediet som ble benyttet for at det skulle simuleres magesaft i størst mulig grad. Fosfatbufferløsning ble derimot benyttet som det mest egnede mediet med tanke på målbarhet i UV-spektrofotometeret. Begge disse løsningene ble laget dagen før hver dissolution test og lagret i kjøleskap over natten. Det ble benyttet pH-meter for under tilsetning av HCl og NaOH for henholdsvis FaSSGF og fosfatbufferløsningen. Det ble verken benyttet osmometer eller tensiometer til måling av henholdsvis osmolalitet eller overflatespenningen. Det er heller ikke benyttet deionisert vann i tillagning av FaSSGF, slik det står beskrevet i tabellen for komposisjonen. Det er i stedet brukt sterilt vann. Komposisjonen for disse mediene kan studeres i tabell 8 og 9.

Tabell 8. Oversikt over sammensetningen av FaSSGF utarbeidet av Vertzoni et.al.[65]

FaSSGF pH 1,8	
Natrium klorid	34,2 mM
Natrium taurocholate	80 μ M
Lecitin	20 μ M
Hydrogenklorid kons.	3 gram
Deionisert vann	ad 1 Liter
pH	1,8
Osmolalitet (mOsmol/kg)	120,7 \pm 2,5
Overflatespenning (mN/m)	42,6

Tabell 9. Oversikt over komposisjonen av fosfatbufferløsning, utarbeidet av den Europeiske Farmakope.[57]

Fosfatbuffer løsning pH 6,8	
Kalium dihydrogen fosfat 0,2 M (27,22 g i 1000,0 ml vann)	250,0 ml
Natrium hydroksid 0,2 M	112,0 ml

4.2. Analysebetingelser

Dissolution medium som på forhånd var ferdiglaget fra dagen før ble så tilsatt dissolution maskinen. Dissolution maskinen består av flere beholdere og for hver enkelt test ble 6 beholdere tatt i bruk. Dette vil si at det er benyttet 6 paralleller for hver av de 18 testene listet opp i tabellene 10 og 11.

I de fleste tilfeller ble det benyttet et volum på 900 ml i hver beholder, mens for Selo-Zok[®] kun 500 ml. Dette skyldes at frisetting av virkestoff innen det hadde gått 5 minutter var mindre enn den minste standardløsning og dermed ikke detekterbar i den grad at det kunne stoles på resultatet. Dissolution test maskinen er type 2 apparatur med padler, der padlene ble satt til 75 rpm og temperatur på $37 \pm 0,5$.

Tabell 10. Analysebetingelser ved FaSSGF

FaSSGF pH 1,8					
Test nr	Medikament	Volum i beholder[L]	Rpm [r/min]	Temperatur [C °]	Bølgelengde [nm]
1	Selo-Zok [®] Hele	0,5	75	$37 \pm 0,5$	274
2	Selo-Zok [®] Delte	0,5	75	$37 \pm 0,5$	274
3	SeloZok [®] Knuste	0,5	75	$37 \pm 0,5$	274
4	Theo-dur [®] Hele	0,9	75	$37 \pm 0,5$	270
5	Theo-dur [®] Delte	0,9	75	$37 \pm 0,5$	270
6	Theo-dur [®] Knuste	0,9	75	$37 \pm 0,5$	270
7	Cardizem Retard [®] Hele	0,9	75	$37 \pm 0,5$	236
8	Cardizem Retard [®] Delte	0,9	75	$37 \pm 0,5$	236
9	Cardizem Retard [®] Knuste	0,9	75	$37 \pm 0,5$	236

Tabell 11. Analysebetingelser ved fosfatbufferløsning

Fosfatbufferløsning pH 6,8					
Test nr	Medikament	Volum i beholder[L]	Rpm [r/min]	Temperatur [C °]	Bølgelengde [nm]
1	Selo-Zok® Hele	0,5	75	37 ±0,5	274
2	Selo-Zok® Delte	0,5	75	37 ±0,5	274
3	Selo-Zok® Knuste	0,5	75	37 ±0,5	274
4	Theo-dur® Hele	0,9	75	37 ±0,5	275
5	Theo-dur® Delte	0,9	75	37 ±0,5	275
6	Theo-dur® Knuste	0,9	75	37 ±0,5	275
7	Cardizem Retard® Hele	0,9	75	37 ±0,5	237
8	Cardizem Retard® Delte	0,9	75	37 ±0,5	237
9	Cardizem Retard® Knuste	0,9	75	37 ±0,5	237

4.3. Prøvehåndtering

Tablettene ble tatt ut av original emballasjen rett forut for en test. For delte tabletter ble det benyttet tablettedeler der målet var å få like store deler. For knuste tabletter ble tablettene knust i morter med pistill en etter en. Det ble forsøkt å holde noenlunde lik partikkelstørrelse for knuste tabletter ved at varigheten og knusingsgraden var lik for alle tablettene i den grad det var mulig.

Etter at standardløsningene var tillaget, ble de som nevnt målt i UV-spektrofotometeret for å se om de kunne brukes videre til selve testen for hvert enkelt tilfelle. Det ble benyttet mikropipetter og pipettert 3 brønner (3 paralleller) av hver konsentrasjon på multibrønn platen. Selve prøvene som ble tatt ut ved tidspunktene; 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 og 180 minutter ble også tilsatt 3 brønner/paralleller for hvert av de gitte tidspunktene. Alle prøver ble samlet opp og ut av dissolution maskinen ved hjelp av 10 ml sprøyte og en lang teflonbelagt plastikkslange. Prøvene ble først overført til et reagensrør gjennom et sprøytefilter med 0,45µm membran for å fjerne bestanddeler av tablettene som ikke er løst opp. Prøvene ble så fortynt med samme mediet som analysen foregikk i og ble nedkonsentrert med en tiendedel i 5 og 10 ml målekolber. Denne fortyningen ble utført kun for de prøvene som lå utenfor konsentrasjonsområdet for standardløsningene. Konsentrasjon på prøvene ble så bestemt ved hjelp av UV-spektrofotometeret. Spektrofotometeret målte konsentrasjoner på bakgrunn av standardløsningen ved gitte bølgelengder oppgitt i tabell 10 og 11.

Svarene fra dissolution testen ble validert opp mot en recovery test av tablettene. Recovery av hver og en av de tre tablettene ble gjennomført rett og slett for å se hvor mye virkestoff tablettene inneholder, opp mot produsentens angivelser. For hver av de tre MR formuleringene ble 3 tabletter innveid, knust i morter med pistill. Det ble så beregnet hvor stor mengde av pulverblandingen som måtte veies opp for å få den ønskede konsentrasjonen lik en av standardene. Dette på bakgrunn av mengde hjelpestoffer opp mot virkestoff i hver tablett. Den utregnede mengden ble så veid opp tilsatt 100 ml målekolbe ad 100,0 ml vann, satt på ultralydbad i 30 minutter, filtrert gjennom 0,45 um filter, pipettert over i brønner og analysert i UV-spektrofotometeret opp mot standardløsning. For hver av de 3 MR formuleringene ble det benyttet 3 recovery tester, og for hver recovery test ble det pipettert ut 3 paralleller.

Tabell 12. Oversikt over utstyr som er benyttet i forsøket

Utstyr	Produsent
SpectraMax M2/M2 ^e Multi mode plate reader (UV-spektrofotometer)	Molecular Devices
Softmax Pro 5 Software version 5 for Windows® (Programvare for UV-spektrofotometer)	Molecular Devices
Sotax AT 7 smart Dissolution testing unit (apparatus 2, paddle)	Sotax
Thermo Fisher Scientific micropipetter	Thermo Fisher
Aerodisc® 25 mm Syringe filter med 0,45 um GHP membrane, HPLC sertifisert (Sprøytefilter)	Pall Corporation
Ultralydbad USC500T 100W	VWR
Satorius ED224S (Analysevekt 0,1mg presisjon)	Satorius AG
96 Well UV-Star® Microplates, cycloolefin, clear (UV-brønner)	Greiner bio-one
Culture tubes disposable/round bottom 8,0 ml batch: 037C2 (Reagensrør 13x100mm)	VWR
Assistant Magnetmix 2070 Type: M5	Karl Hecht GmbH & Co.KG
Pasteur pipette 1 ml small bulb batch:053N50	VWR
pH-meter bordmodell pH 209	Hanna Instruments/KPT naturfag
Sprøyte 10 ml	Terumo
Tablett deler Pilomat®	Servo® Med GmbH

Tabell 13. Oversikt over alt av kjemikalier og ulike stoffer som er brukt i forsøket

Kjemikalier	Produsent
Aqua B. Braun (sterilt vann)	B. Braun
Bufferløsning pH 4,00	Merck
Bufferløsning pH 7,00	Merck
Sodium hydroxide solution (NaOH = 1M) 1.09956. Titrisol	Merck
Hydrochloride acid (HCl 36 M)	-
Sodium Chloride Lot# BCBC7807	Sigma-Aldrich
Sodium taurocholate hydrate Lot# BCBC9573	Sigma-Aldrich
Sodium phosphate monobasic Lot#BCBC6957V	Sigma-Aldrich
Potassium dihydrogen phosphate Batch A0185473	VWR
Lipoid E PC S (phospholipider) Lot no: 108064-03	Lipoid GmbH
Theofylline anhydrous minimum 99% T1633-50G	Sigma-Aldrich
(±)Metoprolol(+)tartrate M5391-10G Lot#BCBB9351	Sigma-Aldrich
(+)-cis-Diltiazem hydrochloride minimum 99% (HPLC) D2521-5G	Sigma-Aldrich
Selo-Zok® 200 mg (Metoprolol succinate resp. Metoprolol tartrate) Utløpsdato: 05 - 2015 Lot: L07 MF5044	AstraZeneca
Theo-dur® 300 mg (Teofyllin) Utløpsdato: 06 - 2012 Lot: 1313611	BioPhausia
Cardizem Retard® 180 mg (Diltiazemhydrochlorid) Utløpsdato: 04 - 2012 Lot: LE 775A	Pfizer

4.4. Validering

Varighet

For dissolution testing av MR formuleringer benyttes det vanligvis en lengre tidsperiode enn 180 minutter. Dette for at en slik formulering bruker lengre tid på å frigi mesteparten av virkestoffet sammenlignet med en IR formulering. Lengen på en test for denne studien ble satt til 3 timer blant annet fordi en slik test krever en god del tid til prøveopparbeidelse forut for testen og fordi oppvarming av dissolution test maskinen tar en god del tid til ønsket temperatur er nådd. Av praktiske årsaker som stengetider for laboratoriet var det også hensiktsmessig med 3 timer. Denne testen er heller ikke en vanlig dissolution test av MR formuleringer, men går ut på at det også blir testet MR formuleringer som ikke er intakte. Disse knuste MR formuleringene kan, siden alle virkestoffene er av BCS klasse 1 muligens sammenlignes med IR formuleringer, slik at varigheten på en slik test heller ikke trenger å være lengre enn 3 timer. Uttak av prøvene er i starten (første timen) hvert 15 minutt, men øker etter hvert til hvert 30. minutt. Dette er som følge av at man i starten av en slik test ønsker mest mulig informasjon for å kunne fange opp de store forskjellene mellom intakte og knuste formuleringer.

Linearitet

De aller fleste analyser som blir foretatt bør sammenlignes opp mot kjente verdier, slik at prosedyren kan evalueres. Slike kjente verdier blir som kjent kalt standarder. Det benyttes "minste kvadraters metode" for å få til en best mulig rett linje. En slik linearitet bygger på ligningen " $y = mx + b$ " fra 5 målepunkter ved ulike konsentrasjoner. Denne metoden baserer seg på at alle verdiene kvadreres slik at vi kun sitter igjen med positive verdier. Lineariteten måles ut fra hvor godt kalibreringskurven følger en rett linje og kan beskrives med en korrelasjonskoeffisient r^2 .

$$R^2 = \frac{[\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]^2}{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}$$

der \bar{x} er gjennomsnittet for alle x og \bar{y} gjennomsnittet for alle y . R^2 må som tidligere nevnt ligge så nærme mulig 1 som mulig for at man skal få en best mulig tilpasning av den rette linjen gjennom alle 5 punktene.[67]

Tabell 14. Oversikt over standardkurvenes gjennomsnittlige korrelasjonskoeffisient i FaSSGF

FaSSGF		
Test nr	Medikament	R²
1	Selo-Zok®Hele	1
2	Selo-Zok® Delte	1
3	Selo-Zok Knuste	1
4	Theo-dur® Hele	0,999
5	Theo-dur® Delte	0,999
6	Theo-dur® Knuste	0,999
7	Cardizem Retard® Hele	0,999
8	Cardizem Retard®Delte	0,998
9	Cardizem Retard®Knuste	1

Tabell 15. Oversikt over standardkurvenes gjennomsnittlige korrelasjons koeffisient i fosfatbufferløsningen

Fosfatbuffer		
Test nr	Medikament	R²
1	Selo-Zok®Hele	1
2	Selo-Zok® Delte	1
3	Selo-Zok Knuste	1
4	Theo-dur® Hele	0,999
5	Theo-dur® Delte	0,999
6	Theo-dur® Knuste	0,999
7	Cardizem Retard® Hele	0,999
8	Cardizem Retard®Delte	1
9	Cardizem Retard®Knuste	0,999

Tabell 16. Oversikt over standardkurvenes gjennomsnittlige korrelasjons koeffisient for Recovery

Recovery		
Test nr	Medikament	R²
1	Selo-Zok®Hele	1
2	Theo-dur® Hele	0,999
3	Cardizem Retard® Hele	1

Presisjon

Presisjon er et mål for den spredningen i resultatene vi får ved gjentatte målinger av den samme størrelsen. Ved flere målinger ser man at verdiene på målingene varierer fra gang til gang. Denne variasjonen rundt gjennomsnittverdien kalles tilfeldige feil og skyldes faktorer som temperatursvingninger, variasjoner i instrumentet, hydrodynamiske svingninger i beholderne og lignende. Presisjonen her angis i form av standardavvik med 95 % konfidensintervall ($\alpha = 0,025$) for gjennomsnittsverdier av hver konsentrasjon og det er benyttet 6 paralleller/holdere for hver test med tanke på repeterbarhet. Utregninger ble foretatt i excel og ligninger for utregningene er som følger:

$$\text{Standardavvik (SD)} = s = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\text{Konfidensintervall(CI)} = \mu = \bar{x} \pm \frac{ts}{\sqrt{n}}$$

der \bar{x} representerer gjennomsnitt, n antall målinger, t står for student's t . [67-68]

Nøyaktighet

Nøyaktighet er et mål for hvor nært den målte verdien ligger i forhold til den sanne verdi. Dersom det foreligger en eller flere feil som trekker resultatet i en bestemt retning, sier man at det er en systematisk feil. For å utelukke systematisk feil blir det her benyttet en recovery test, der verdier fra recovery testen implementeres i utregningen av våre målte verdier slik at vi skal kunne komme nærmere det "sanne svaret". Recovery testen kan imidlertid også besitte feilkilder, noe som man bør ta med i betraktning. [68]

4.5. Begrensninger til metode

Det å kunne tilnærme seg forhold mest mulig lik den vi finner *in-vivo* har vært viktig for dissolution testing av disse MR formuleringene. Dissolution tester skal rettes mot tilstander og betingelser en finner i kroppen for å kunne skape best mulig korrelasjon. Det ble forut for fosfatbufferløsningen benyttet en annen løsning. FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) er navnet på løsningen og nedenfor vises komposisjonen:

Tabell 17. Oversikt over sammensetning av FaSSIF utarbeidet av Galia E, et al. [69]

FaSSIF pH 6,5	
Natrium taurocholate	3 mM
Lecitin	0,75 mM
NaH ₂ PO ₄	3,438 g
Natruim klorid	6,186 g
NaOH	Ad pH 6,5
pH	6,5
Deionisert vann	ad 1 Liter
Osmolalitet (mOsmol/kg)	270 ±10
Bufferkapasitet (mmol/L/pH)	10

Denne løsningen ble benyttet under samme betingelser som er listet opp for forfatbufferen, men ga meget varierende, motstridende og uventede resultater. Den ga ofte meget forskjellige resultater blant paralleller av samme konsentrasjon. Det viste seg etter mange forsøk at feilen skyldtes at løsningen var for kolloidaktig og ugjennomsiktig. Vi ser også av tabell 17 at osmolaliteten ligger på rundt 270 mOsmol/kg, noe som er over dobbelt så høyt som for FaSSGF. Når en prøve analyseres i UV-spektrofotometeret vil UV strålene som sendes gjennom prøven ha større sjanse for å treffe på andre partikler i prøven og dermed skifte retning. Dette kan ha vært utslagsgivende for den store variasjonen mellom paralleller av samme konsentrasjon. Det ble også forsøkt å skifte filter flere ganger gjennom samme test uten at dette ga mer troverdige resultater. Det ble derfor benyttet fosfatbufferløsningen med pH 6,8 oppgitt i den europeiske farmakope.

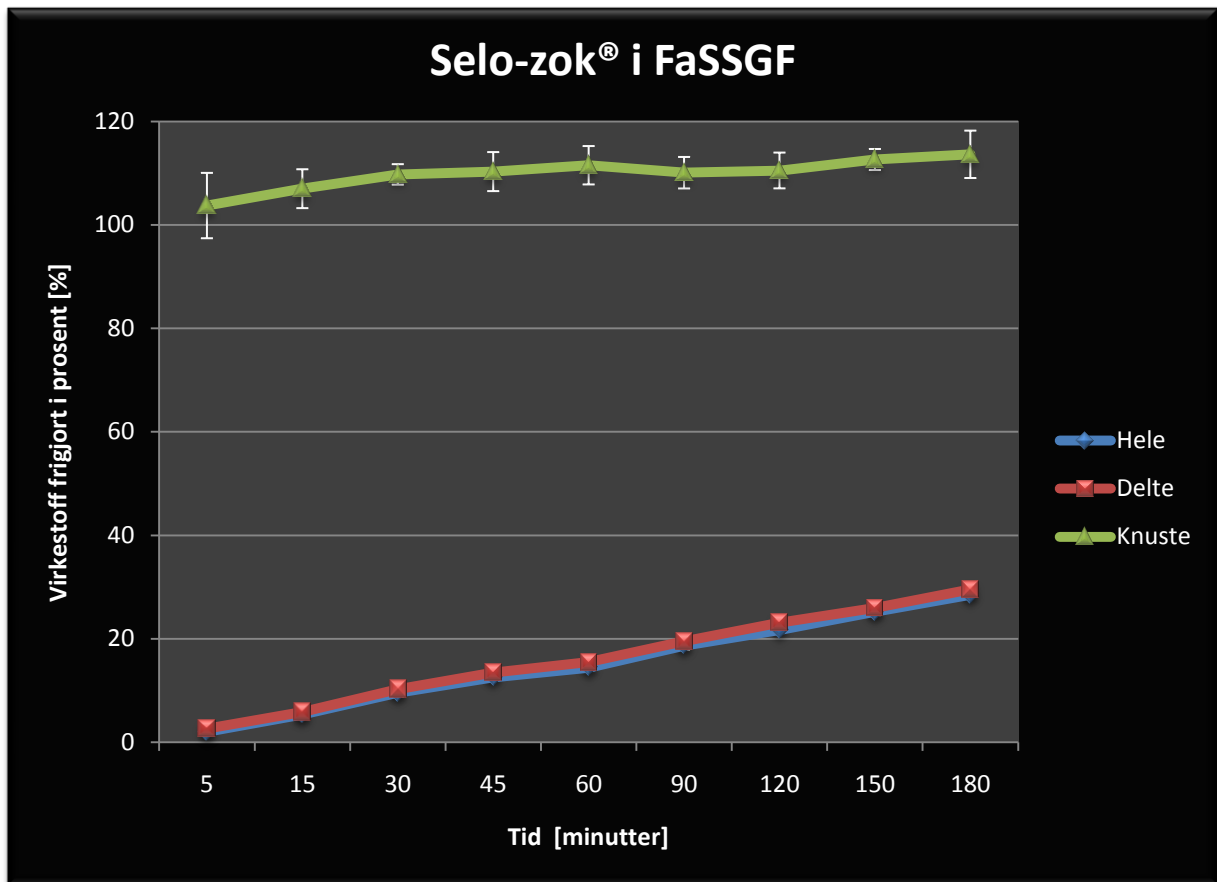
Dersom en HPLC (High Performance Liquid Chromatography) i tillegg til UV-spektrofotometeret hadde blitt brukt i denne metoden ville man ha fått separert stoffene i blandingen på bakgrunn av polaritet og dermed bestemt konsentrasjoner på en mer pålitelig måte, slik det er beskrevet i litteratur[58,62-63,70].

Under testing av knuste tablett ble hver tablett knust i morter med pistill. En og en tablett ble knust i gangen og deretter overført veieskip. En feilkilde her kan være at tablettene ikke ble veid, verken før eller etter knusing. Grunnen til at dette nevnes er fordi en del av tablettene kunne ha blitt igjen i morteren og dermed gitt feilutslag i forhold til den faktiske konsentrasjonen som var i test beholderne.

Tablettskallet fløt opp under testen av hele tabletter for Cardizem Retard®. Etter å ha sett dette skje for FaSSGF testen kunne jeg ha valgt å bruke sinkers for å redusere dette, men valgte heller å utføre testen på nøyaktig samme måte også for fosfatbufferløsningen for lettere å kunne se forskjeller blant de ulike mediene.

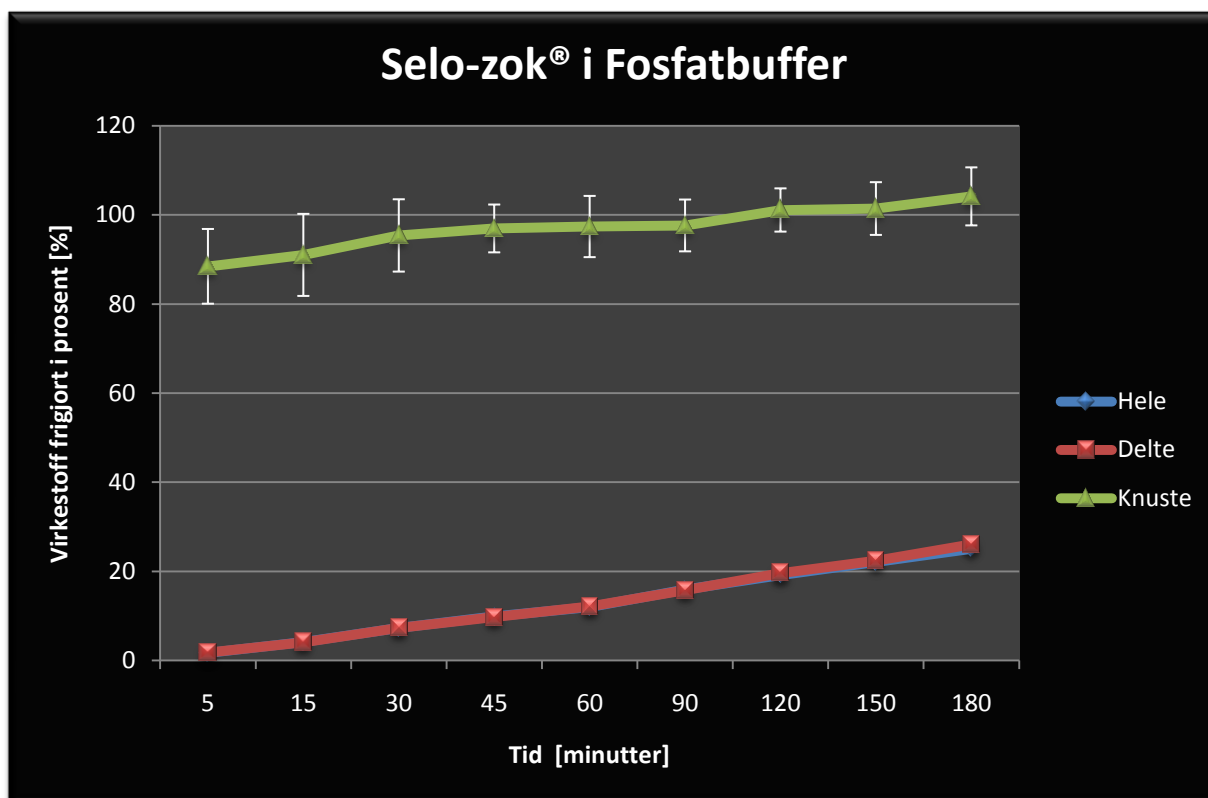
En viss usikkerhet kan relateres til den delen av metoden som omhandler filtrering av prøveuttak. Prøvene som trekkes ut av dissolution maskinen blir som tidligere nevnt umiddelbart filtrert gjennom en 0,45 µm filter. Dette for at partikler fra tablettformuleringen ikke skal følge prøven og gi seg utslag i målte verdier i UV-spektrofotometeret. Denne filterpore størrelsen er valgt på bakgrunn av tidligere studier der samme filterstørrelse er brukt[63,65]. Det er vanlig å teste slike filter forut for hver test, for å utelukke at den ikke slipper gjennom partikler / hjelpestoffer som kan gi utslag i målingene og for å utelukke at den ikke holder tilbake virkestoff. På det grunnlaget av at tidligere studier bygger på samme porestørrelse ble en slik filtertest ikke gjennomført. Det kunne likevel ha vært grunnlag for å ha utført en slik test med tanke på at de tidligere studiene kun var av hele formuleringer og ikke delte eller knuste.

5. Resultater



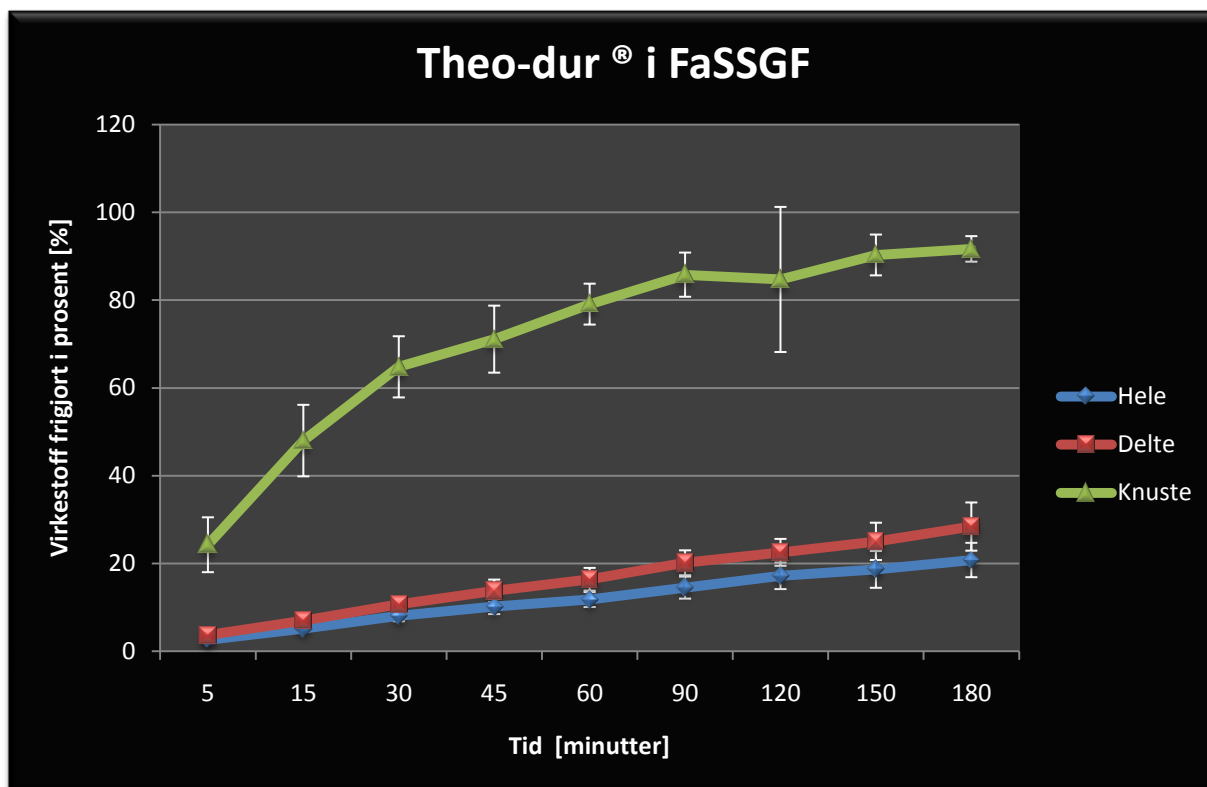
Figur 7. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Selo-zok i FaSSGF

Av figur 7 kan vi se prosentvis frigjøring av virkestoff for Selo-zok i FaSSGF. Vi ser av figuren at hele tabletter og delte tabletter begge har jevn stigning på kurven, mens for knuste tabletter er det en mer horisontal linje med fullstendig frigjøring av virkestoff. Hele og delte tabletter har meget lik kurve, stigning og særdeles pålitelige resultater i forhold til knuste tabletter med hensyn til avvik i måleverdier. Hele tabletter frigjorde her $1,99 \pm 0,16$ % etter 5 minutter og $28,48 \pm 0,39$ % etter 180 minutter. Delte tabletter frigjorde etter 5 minutter $2,65 \pm 0,26$ % mens etter 180 minutter ble det frigjort $29,54 \pm 1,25$ %. For knuste tabletter derimot ble det målt verdier som tilsynelatende fraviker fra hele og delte tabletter i stor grad. Etter 5 minutter frigjorde knuste tabletter $103,72 \pm 6,31$ % og ved 180 minutter ble det målt $113,62 \pm 4,57$ %. Det bør nevnes at det i prinsippet ikke er mulig å frigi over 100 % med virkestoff. Dette blir videre drøftet i diskusjonsdelen.



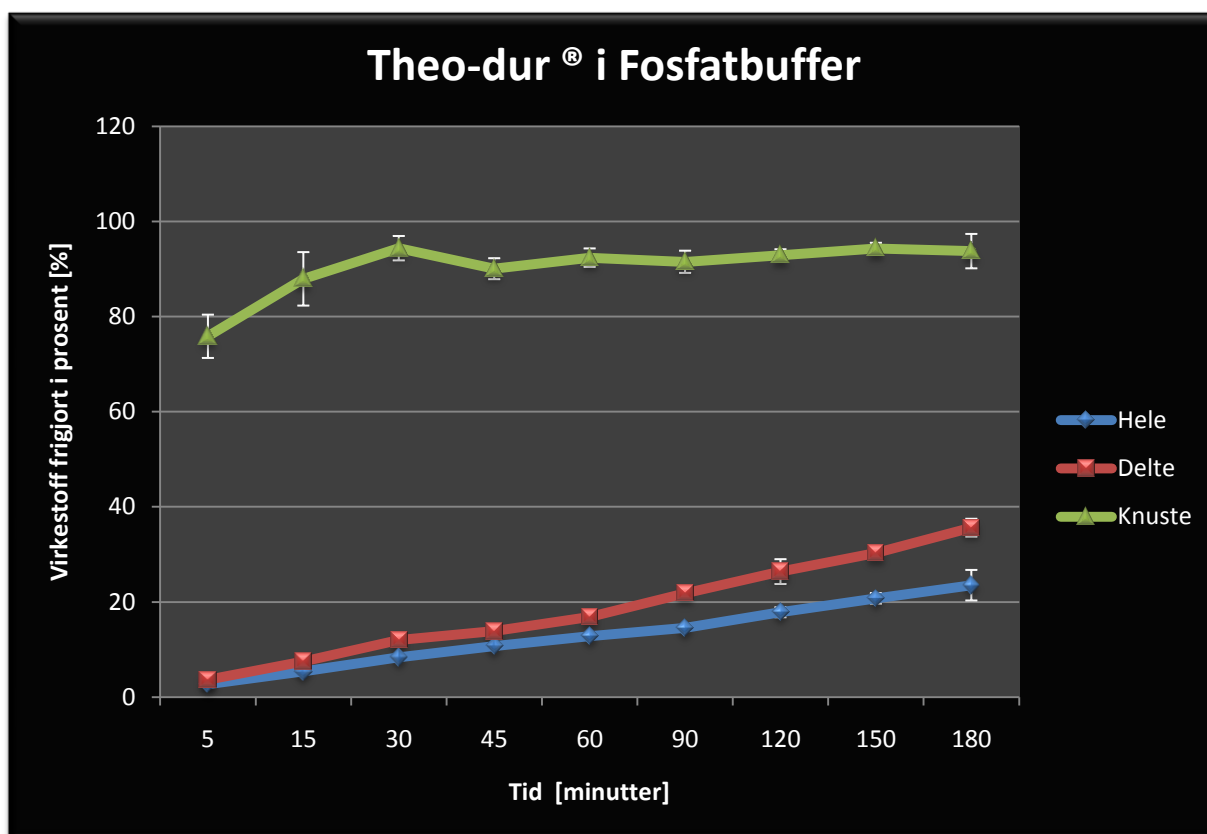
Figur 8. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Selo-zok i fosfatbufferløsning.

Som vi ser av figur 8 er det noenlunde lik frigjøring i fosfatbufferløsningen som i FaSSGF. Her blir også hele og delte tabletter frigjort meget lik hverandre og vi ser det er en jevn og varsom stigning i forhold til knuste tabletter. Knuste Selo-zok i fosfatbufferløsningen har slik som for FaSSGF også fullstendig frigivelse av virkestoff. Derimot ser man også at det er forbundet større usikkerhet med målingene for knuste tabletter i fosfatbufferløsningen siden avvik i form av gjennomsnitt ± SD er noe større. Hele tabletter i fosfatbufferløsningen viste seg å ha frigitt $1,68 \pm 0,18$ % etter 5 minutter og $25,08 \pm 0,65$ % etter 180 minutter. For delte tabletter etter 5 minutter var det frigjort $1,75 \pm 0,17$ % mens ved 180 minutter ser vi at det er frigjort $26,04 \pm 0,86$ %. For knuste tabletter er det større forskjell, slik det var i FaSSGF. Vi ser at det er frigjort $88,41 \pm 8,38$ % etter 5 minutter og $104,11 \pm 6,51$ % etter 180 minutter. Ser man på begge figurene og sammenligner går det tydelig frem at hele og delte tabletter er meget like både i FaSSGF og fosfatbufferløsningen, mens for knuste tabletter er det som nevnt større usikkerhet. Det bør også nevnes at verdiene for både hele, delte og knuste tabletter er høyere i FaSSGF enn de er i fosfatbufferløsningen.



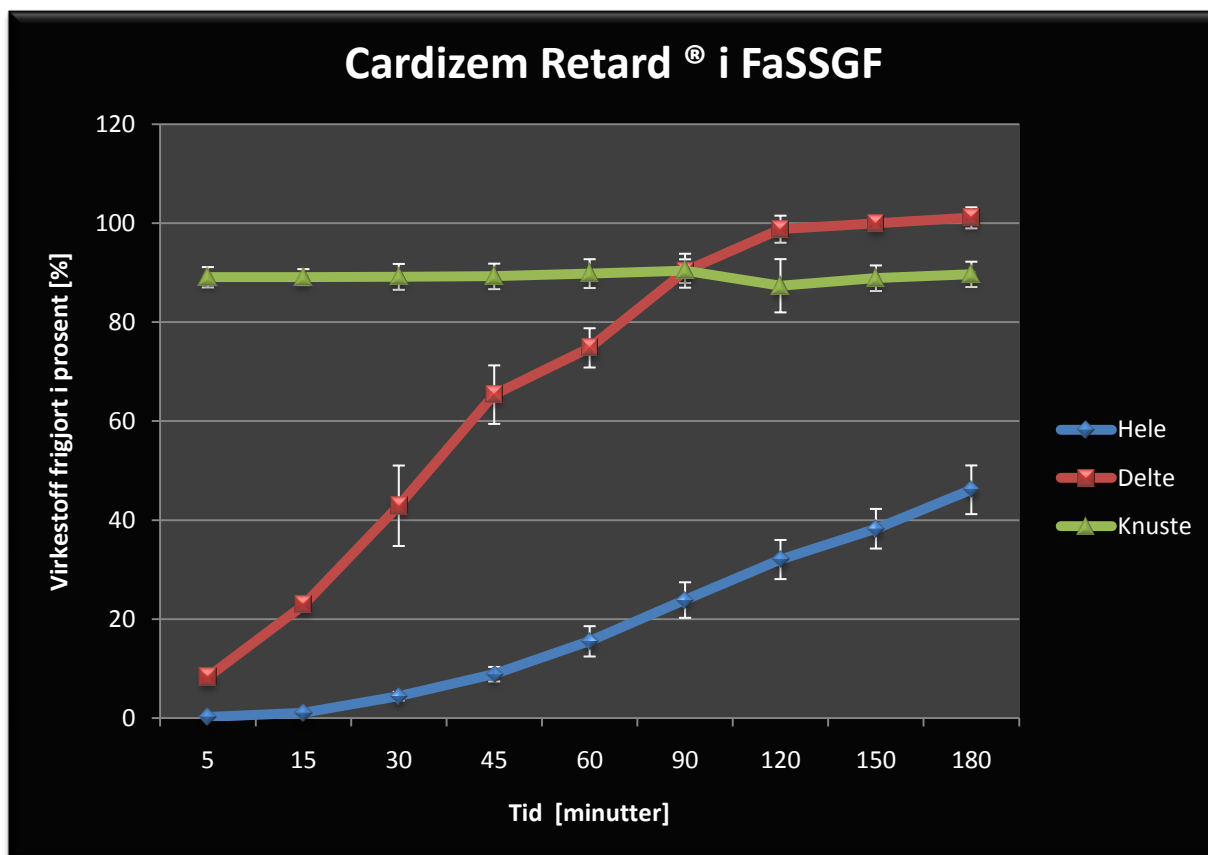
Figur 9. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Theo-dur i FaSSGF

Theo-dur i FaSSGF er vist i figur 9. Det går frem av denne figuren at hele og delte tabletter har en jevn stigning, mens for knuste tabletter er det en jevn stigning til frem til 90 minutter da det flater litt mer ut. Hele tabletter frigjør litt mindre virkestoff enn delte tabletter, mens knuste tabletter frigjør relativt mye mer enn hele og delte tabletter. Den prosentvise frigivelse av virkestoff for hele tabletter etter 5 minutter er $2,64 \pm 0,45$ % og etter 180 minutter ligger den på $20,78 \pm 3,91$ %. For delte tabletter ser vi at det blir frigjort $3,68 \pm 0,40$ % etter 5 minutter, mens etter 180 minutter frigjøres det $28,40 \pm 5,48$ %. Knuste tabletter derimot frigjør etter 5 minutter $24,26 \pm 6,24$ % og $91,63 \pm 2,90$ % etter 180 minutter. Her ser vi også at det er større usikkerhet forbundet med knuste tabletter enn det er med hele og delte tabletter.



Figur10. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Theo-dur i fosfatbufferløsning.

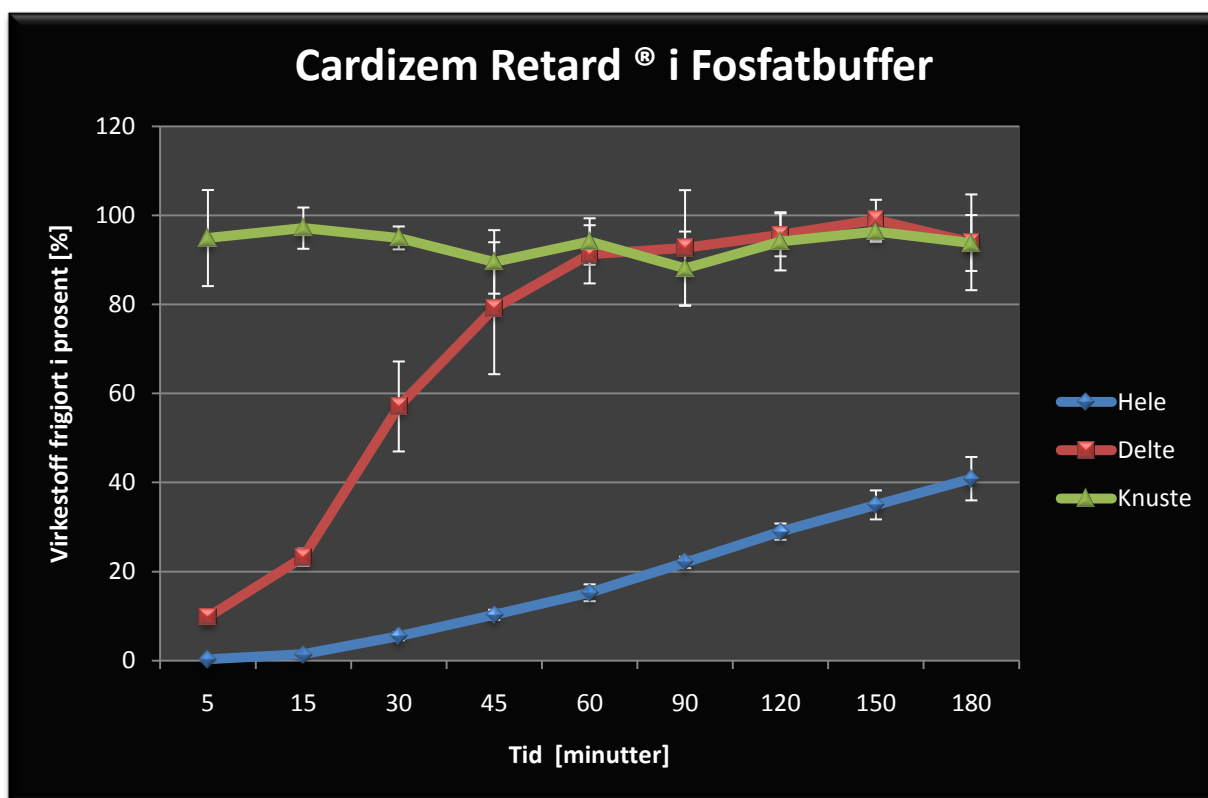
En visuell betraktning av figur 10 med Theo-dur i fosfatbufferløsningen viser at frigjøringen for hele og delte tabletter er noenlunde lik når det gjelder stigning på kurven. For knuste tabletter er det jevn stigning de første 30 minuttene, men så flater det ut etter et lite fall. For hele tabletter i fosfatbufferløsningen ble det frigjort $2,69 \pm 0,23$ % etter 5 minutter og $23,52 \pm 3,21$ % etter 180 minutter. Vi ser at for delte tabletter ble det frigjort $3,64 \pm 0,26$ % etter 5 minutter og $35,60 \pm 1,88$ % etter 180 minutter. For knuste tabletter i fosfatbufferløsningen frigjøres det etter 5 minutter så mye som $75,84 \pm 4,55$ % og etter 180 minutter $93,75 \pm 3,61$ %. Sammenligner man de to mediene ser man at for begge mediene er det en jevn stigning i hele og delte tabletter, mens for knuste tabletter er det en mye større frigjøring etter 5 minutter i fosfatbufferløsningen enn det er for FaSSGF. Verdiene for knuste tabletter i fosfatbufferløsningen viser mer fullstendig frigjøring av virkestoff fulgt opp av en utflatning av kurven, mens i FaSSGF mindre frigivelse i starten og en jevnere stigning før det flater ut. Det er forbundet mye større usikkerhet til verdiene i FaSSGF enn fosfatbufferløsningen for knuste tabletter. Generelt sett ser man av de to kurvene at frigjøring av virkestoff ligger noe høyere for både hele, delte og knuste tabletter i fosfatbufferløsningen enn det gjør for FaSSGF etter 180 minutter. Etter 5 minutter derimot er frigjøring relativt lik for hele og delte tabletter i de to mediene.



Figur11. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Cardizem Retard i FaSSGF

Cardizem Retard forsøket i FaSSGF er anvist i figur 11, med henholdsvis hele, delte og knuste tabletter. Vi ser av hele tabletter at det er en jevn stigning fra 5 minutter til 180 minutter. For delte tabletter ser man en mye brattere stigning, mens for knuste tabletter blir finner man ingen stigning siden den prosentvise frigjøringen allerede etter 5 minutter er meget høy.

For hele tabletter vil det etter 5 minutter være frigjort $0,20 \pm 0,15$ % og etter fullgatte 180 minutter $46,15 \pm 4,92$ %. For delte tabletter blir det etter 5 minutter frigjort $8,27 \pm 0,73$ %, mens etter 180 minutter finner man at $101,09 \pm 2,12$ %, altså omtrent alt er frigjort. Knuste tabletter vil etter 5 minutter ha frigjort $89,08 \pm 2,05$ % mens etter 180 minutter $89,67 \pm 2,55$ %.



Figur12. Oversikt over henholdsvis hele, delte og knuste Cardizem Retard i fosfatbufferløsning

For Cardizem Retard i fosfatbuffer som anvist i figur 12 er det også store forskjeller mellom hele, delte og knuste tabletter. Vi ser for hele tabletter at det også her er en jevn stigning fra 5 minutter til 180'ende minutt. For delte tabletter vil man ha en mye brattere stigning og vi ser at kurven for delte tabletter flater mer ut etter 60 minutter. For knuste tabletter er det ingen stigning. Tilnærmet all virkestoff frigjøres etter 5 minutter og vi har en mer horisontal linjeformet frigjøring sammenlignet med hele og delte tabletter.

Hele tabletters frigjøring av virkestoff ble målt til $0,27 \pm 0,04$ % etter 5 minutter, mens etter 180 minutter var det frigjort $40,84 \pm 4,87$ %. Delte tabletter ble målt til å ha frigjort $9,76 \pm 0,38$ % etter 5 minutter og $93,93 \pm 10,75$ % etter 180 minutter. For knuste tabletter ble den prosentvise frigjøringen målt til å være $94,89 \pm 10,78$ % etter 5 minutter og $93,77 \pm 6,27$ % etter 180 minutter. Dersom man sammenlignet figur 11 og 12, ser det ut til at virkestoff frigjøring for hele tabletter er noe høyere i FaSSGF enn for fosfatbuffer løsningen. For delte tabletter ser det ut til å være meget likt de første 30 minuttene mellom de ulike mediene, mens fra og med måling ved 30 minutter vil det være mer virkestoff frigjort for fosfatbufferen enn FaSSGF. For knuste tabletter er det mer svingninger i måleresultatene for fosfatbufferen enn for FaSSGF. Generelt kan det også tyde på at det er mer svingninger og mer usikkerhet til måleresultatene for fosfatbufferløsningen enn det er for FaSSGF.

6. Diskusjon

Etter hvert som man blir eldre øker som kjent sjansene for patofysiologiske forandringer i kroppen og morbiditetsfrekvensen øker. Generelt sett er det et større forbruk av medisiner hos eldre enn det er hos den yngre befolkningen og den vanligste administrasjonsformen er den konvensjonelle tablett. Mange eldre trenger daglig omsorg og dermed også bistand i forhold til medisiner. Patofysiologiske forandringer (dysphagia) kan ofte medføre svelgeproblemer av ulike grunner. Det kan være alt fra fysiologisk betingede forandringer eller sykdommer som vanskeliggjør svelgeprosessen, eller rett og slett manglende tillit til helsepersonell som medfører at medisinen ikke inntas.

Av mange ulike grunner blir helsepersonell med ansvar over eldres medisineringsnødt til å forsøke å imøtekomme den enkeltes behov med hensyn til medisineringsproblemer. Mange ganger deles eller knuses tabletter, slik at svelgeproblematikken reduseres med hensyn til partikkelstørrelse. Mindre partikkelstørrelse kan føre til at svelgeprosessen foregår lettere for utsatte personer og mindre partikkelstørrelse gjør at legemiddelet også kan maskeres/skjules i ulik mat og drikke i situasjoner som krever dette. Det er derimot som tidligere nevnt også en viss problematikk knyttet til deling og knusing av tabletter med modifisert frisettingsmekanisme. Mange tabletter i dag finnes som MR-formuleringer og bør ikke deles og/eller knuses. Noen av disse kan deles men ikke knuses, mens andre kan bør verken deles eller knuses. Selv om denne informasjonen er tilgjengelig for helsepersonell, er det ikke alltid riktig praksis blir fulgt opp. En norsk studie undersøkte problemstillingen rundt knusing av legemidler og blanding av legemiddelet i mat og drikke i 65 sykehjem, der data av 1943 pasienter ble innsamlet. Her så man at 10 % (197) av pasientene fikk minst en gang uhensiktsmessig administrert sin medisin (avvik fra anbefalinger i forhold til felleskatalogen). Man så her at disse inkluderte 23 av de daværende 68 formuleringene som ikke skulle knuses eller åpnes. [71]

En annen studie som også har tatt for seg denne problematikken baserte seg på informasjon fra psykiatrisk sykehjem. Data ble innhentet fra 32 pasienter der 13 (40,6 %) av disse hadde svelgeproblemer. Her så man at til sammen 266 (25,5 %) tabletter og kapsler som ble henholdsvis knust og åpnet av de 1045 gitte dosene. I 146/266 (54,9 %) av tilfellene ble knuste tablettene eller kapselinnholdet blandet i syltetøy eller annen mat. For 133/266 (50,0 %) av tilfellene ble tablettene knust eller kapslene åpnet som følge av at pasientene nektet å ta medisinen eller spyttet ut medisinen, 103/266 (38,7 %) hadde fysiologisk betinget svelgeproblemer og til sist men ikke minst for 119/266 (44,7 %) var det rett og slett ingen spesiell grunn til at tablettene var knust eller kapslene åpnet. Det var også pasienter blant disse tallene med fysiologiske svelgevansker, men som også var blant de som spyttet ut eller nektet å ta medisinen. Det som er spesielt interessant med denne studien er at for 12/266 (4,5 %) av tilfellene var det spesielt anbefalt av produsentene av legemidlene om ikke å knuse tablettene eller åpne kapselinnholdet. Blant disse legemidlene var Diltiazem og Aminophylline

(en stabil blanding inneholder et innhold av 78 – 84 % teofyllin anhydrat med 13 -14 % etylendiamine og varierende grad av vann[47]) i MR formuleringer. Produsenten hadde angitt at dersom formuleringene ikke ble administrert slik de skulle, kunne det være fare for økning i maksimum plasmakonsentrasjonen (C_{max}) og forkorting av tiden det tar før man når maksimum konsentrasjonen (T_{max}) dersom tablettene ble knust eller kapsel innholdet åpnet[72]. Det er imidlertid også andre negative følger knusing av tabletter eller åpning av kapsel innhold kan bringe med seg. Dersom en pasient bruker flere medisiner, kan det også være slik at alle medisinene knuses sammen, noe som kan bidra til interaksjoner legemiddelmolekylene imellom. Samme morter eller tablettknuser kan brukes til ulike medisiner uten at det blir skikkelig rengjort, noe som kan resultere i at andres medisiner blir kontaminert. I tillegg er det også feilkilde forbundet med knusing av tabletter eller åpning av kapselinnhold med tanke på søling av partikler, eller at rester blir gjenværende i morter/tablettknuser. Alle disse uregelmessighetene kan ha innvirkning på den dosen en person er ment å innta, og kan dermed også gi seg utslag i terapieffekten.

Enkelte ganger kan det imidlertid være nok å dele tablettene i to deler, for at svelgeprosessen lettere skal kunne gjennomføres. Som tidligere nevnt står anbefalinger fra produsentene som en egen tekst i felleskatalogen vedrørende deling og knusing. Her går det frem for enkelte MR formuleringer at de ikke skal knuses, men at de kan deles uten at depoteffekten ødelegges. En studie gjort vedrørende deling av 11 tabletter på bakgrunn av "uniformity of dosage units test" i følge USP 24, viste at det var kun 3 av de 11 tablettene som bestod testen. Denne studien handlet for så vidt ikke om deling av MR formuleringer, men å se om de to tablettalvdelenes bestod av like deler. Artikkelforfatterne konkluderte med at deling av tabletter for å imøtekomme pasientenes behov eller for å redusere kostnader så ikke ut til å være noe stort problem om det gjaldt preparater med lav toksisitet. Det ble derimot ikke anbefalt deling av tabletter der det er uttalt toksisitet eller bratte dose-respons kurver.[73]

Normale (terapeutiske ved steady-state), toksiske (med bivirkninger) og fatale (med koma eller død som følge) plasmakonsentrasjonsmålinger som er gjort i ulike studier har blitt gjennomgått i en litteraturgjennomgang. Diltiazem er angitt med 0,03 – 0,13 (-0,25) $\mu\text{g}/\text{mL}$ for normal dose, 0,8 -1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for toksisk dose og 2-6 (-8) $\mu\text{g}/\text{mL}$ for doser som har gitt fatale følger. Likedan er metoprolol angitt med 0,035 -0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for normal dose, 0,65, 12 og 18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for toksisk dose og 4,7, 12 og 63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for doser som er registrert med fatale følger. Tallene for teofyllin ligger angitt som 5-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for normal dose, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for toksisk dose og 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for doser som har gitt fatale følger. [74] Vi ser av disse tallene at overgangen mellom normal dose og toksisk dose er rimelig kort for metoprolol, nokså kort for diltiazem og overlappende for teofyllin. Det har lenge vært kjent at teofyllin har et smalt terapeutisk vindu og vi ser at den dosen som kan forårsake konsekvenser med fatale følger heller ikke er så langt unna.

6.1. Drøfting av resultater

Ut fra resultatene for Selo-zok[®] er det tydelig at profilen for frigjøring av virkestoff for hele og delte tabletter er meget like, mens profilen for knuste tabletter viser en veldig mye høyere frigjøring sammenlignet med hele og delte. Som tidligere nevnt består depottabletten av flere hundre kuler med metoprolol succinat. Hver kule er belagt med en polymermembran som styrer hastigheten på utløsningen av metoprolol. Ved å dele en tablett Selo-zok[®] er disse kulene fortsatt intakte og hastigheten på utløsning av metoprolol styres fortsatt av den polymembranen på hver kule. Når man derimot knuser en tablett ødelegges også polymembranen som dekker disse kulene slik at kontrollen på utløsningshastigheten blir fraværende. Mindre partikkelstørrelse fører også til større overflateareal /kontaktflate og dermed også høyere oppløsningshastighet. Som tidligere nevnt frigjøres det også mer virkestoff generelt for hele, delte og knuste tabletter i FaSSGF enn i fosfatbufferløsningen. Dette vil jeg tro kan skyldes at metoprolol som er en base [75] med pKa verdi på 9,7 lettere kan løse seg i FaSSGF som har en pH verdi på 1,8 enn i fosfatbufferen med pH 6,8. Det står imidlertid nevnt i svar fra produsenten at utløsningshastigheten er uavhengig av fysiologiske faktorer som pH, mat og peristaltikk. Forskjellen i frisettingsprofil for Selo-zok[®] i FaSSGF og fosfatbufferen er muligens ikke av klinisk betydning, men man ser tydelig at det er en forskjell.

For målinger gjort av knuste tabletter i FaSSGF og mot slutten av målingene for knuste tabletter i fosfatbufferløsningen kan man se at det frisettes over 100 % virkestoff, noe som i realiteten ikke lar seg gjøre. Det er vanskelig å sette fingeren på feilkilden her, men jeg vil tro det enten kan skyldes en viss usikkerhet til recovery testen slik at verdier fra recovery som implementeres i den videre utregningen fører til forhøyede verdier. Det kan også skyldes usikkerhet i forhold til målemetoden som blir brukt, der HPLC ikke inngår i analysen. Altså kan det være hjelpestoffer i tablettene som også absorberer UV-lys i samme bølgelengde, noe som gir seg utslag i forhøyede verdier.

For Theo-Dur[®] er det også slik at hele og delte tabletter er meget like i frigjøringsprofil, mens knuste tabletter frigjør mye mer og raskere. Når man knuser en slik formulering, ødelegges granulater og pellets slik at all virkestoff frigjøres på en gang. Dersom man kun deler tablettene vil granulatene og pelletsene være intakte og man beholder depoteffekten, som nevnt i felleskatalogen. Når man deler tablettene vil man likevel øke overflatearealet, slik at mer væske kan omringe de to tablettahalvdelene. Dette kan igjen føre til økning i oppløsningshastighet, noe som faktisk også er tilfellet mellom hele og delte tabletter i både FaSSGF og fosfatbufferløsningen (figur 9 og 10).

For knuste tabletter ser man at allerede etter 5 minutter blir det frigjort ca. 50 % mer virkestoff i fosfatbufferløsningen enn i FaSSGF. Det vil jeg tro kan ha en viss sammenheng med at teofyllin som oppfører seg som en syre [75] med pKa på 8,6, vil løse seg raskere i medium med pH 6,8 fremfor medium med pH 1,8.

Frisettingen foregår som nevnt tidligere ved hjelp av et tofase-system. Dette tofase-systemet består av drasjerte pellets som frisetter teofyllin langsomt og granulater som frisetter teofyllin raskt. Dersom man tar utgangspunkt i dette vil det være naturlig å

tenke seg at man får en rask stigning i kurven som følge av granulatenes raske frisetting og etter hvert en mer utflating av kurven som følge av den langsomme frisettingen av pelletsene. Dette er derimot ikke tilfellet her, man ser her en jevn stigning i både FaSSGF og fosfatbufferløsningen. Grunnen til dette kan faktisk være at målingene her kun er av granulatenes virkestoff frigjøring og at frigjøring av virkestoff fra pelletsene kommer først etter 3 timer. Bakgrunnen for denne forklaringen ligger i at dette er tabletter av typen prolonged release / extended release der det som kjent er meningen å frigjøre virkestoffet over en lengre tidsperiode.

For Cardizem Retard® er det beskrevet fra leverandøren at tablettene er utformet slik at tablettkjernen er filmdrasjert med en suspensjon som inneholder en kopolymer og sakkarose. Kopolymeren er uløselig i vann men sakkarosen løses opp i vann, og vil dermed danne små porer i drasjeringen. Gjennom disse porene kan aktiv substans diffundere ut og beskrives sådan som et controlled release system. Resultatene for hele, delte og knuste tabletter er meget ulike. For hele tabletter blir det frisatt jevnt med en fin stigning i kurven, delte tabletter har en mye brattere stigning enn hele tabletter, mens for knuste tabletter er det ingen stigning å se siden alt blir frisatt på en gang. Generelt meget likt frisettingsprofil som for Theo-Dur® og Selo-zok® med unntak av delte tabletter, der stigningen er mye brattere her. Dette vil jeg tro kan skyldes at når man deler en slik formulering, vil man også ødelegge diffusjonsmekanismen til formuleringen og virkestoff slipper å måtte diffundere gjennom små porer. Virkestoffet blir lettere tilgjengelig for væsken og man ser en kraftig stigning i kurven. Selv om diltiazem er en base [75] pKa verdi på 7,7 ser man ikke tydelig nok om det løser seg bedre i FaSSGF enn i fosfatbufferløsningen. Av hele tabletter kan man se at oppløseligheten ligger noe høyere i FaSSGF enn i fosfatbufferløsningen, men for delte og knuste tabletter er det for mye usikkerhet i verdiene til at man kan se en trend. Grunnen til noe av usikkerheten rundt disse verdiene vil jeg tro kan skyldes at deler av tablett /partikler fløt opp under testene og kom i kontakt med vannflaten og padlene. Forbigående adhesjon der partiklene hele tiden er av og på i forhold til padlene og vannkanten, vil jeg tro kan være noe av grunnen til variasjoner blant parallellene og dermed også usikkerhet i verdiene. Adhesjonsproblemer ble også observert for knuste Selo-zok® og Theo-Dur®.

6.2. Vurdering med henblikk på biofarmasien

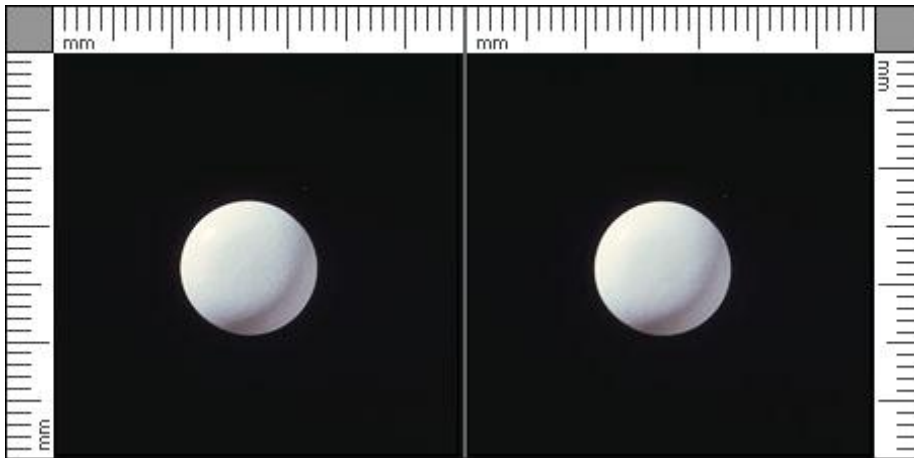
Alle stoffene i denne undersøkelsen er som tidligere nevnt gruppert i BCS klasse 1. Det vil altså si at de har høy oppløselighet og høy permeabilitet. BCS inndelingen gjelder som nevnt for IR formuleringer og ikke MR formuleringer. Det er likevel av stor betydning for denne undersøkelsen å vite hvilken gruppe innenfor BCS de tre tilhører, med tanke på at oppgaven omhandler deling og knusing av MR formuleringer. Når en deler eller knuser MR formuleringer øker man også muligheten betraktelig for at den vil kunne opptre som en IR formulering. Hverken oppløselighet eller permeabilitet er hastighetsbegrensende for opptak i blodbanen for disse 3 virkestoffene. Det vil likevel være andre faktorer som kan påvirke ferden mot sirkulasjonssystemet. Faktorer som magens tømningshastighet og transittid i mage og tynntarm. Avhengig av hvor i MMC komplekset man inntar dosen og om dosen tas på tom eller full mage er avgjørende for hvor lang tid det tar for et gitt legemiddel å nå blodbanen. Som tidligere nevnt for stoffer innen klasse 1 er det antatt at tiden det tar å tømme halve mageinnholdet ligger i gjennomsnitt på mellom 12 – 22 minutter for henholdsvis administrerte doser på 50 og 200 ml. Mageinnhold må som kjent passere over i tynntarmen, der hvor mesteparten av absorpsjonen finner sted. For at partikler skal passere pylorusringmuskelen og over til duodenum, må partiklene ha blitt bearbeidet av magesekken til å ligge mellom ca. 0,1 – 2 mm i størrelse. Av tabell 2 kan man også se at det ikke vil være store forskjeller på oppholdstid i magesekken for partikler over 1 mm i størrelse. For partikler som er 1 mm eller mindre vil oppholdstiden i magesekken på et generelt grunnlag være kortere. Dette som følge av at mindre partikler også vil kunne løse seg raskere og/eller dispergeres magesaften slik at de lettere kan passere over til duodenum. Grunnen til at dette nevnes er som følge av at det vil være store forskjeller i partikkelstørrelse for henholdsvis hele, delte og knuste tabletter.

Selo-zok[®] 200 mg er en oval tablett med delestrek der man har følgende mål, bredde: 8,5 mm og lengde 17,0 mm[76]



Figur 1. Identifikasjonsbilde av Selo-Zok 200 mg [76]

Cardizem Retard® er en rund tablett uten delestrek og besitter følgende mål, bredde: 11,0 mm og lengde: 11,0 mm.[77]



Figur 2. Identifikasjonsbilde av Cardizem Retard 180 mg [77]

Theo-Dur® er en stavformet tablett med delestrek og har følgende mål: bredde: 8,0 mm og lengde 14,0 mm.[78]



Figur 3. Identifikasjonsbilde av Theo-dur 300 mg[78]

Dersom man tenker seg lengden (som også er det største målet) for alle de tre formuleringene som det målet en skal ta med i betraktning i forhold til oppholdstid i magesekken, ser man at for hele og delte tabletter vil oppholdstiden være noenlunde lik om man skal basere seg på tabell 2. Deler man disse tablettene i like hele store deler, sitter man igjen med 8,5 mm, 5,5 mm og 7 mm for henholdsvis Selo-zok®, Cardizem Retard® og Theo-Dur®. Knuser man derimot disse formuleringene vil man sitte igjen med partikkelstørrelser som er ≤ 1 mm. Mindre partikkelstørrelse vil kunne føre til kortere oppholdstid i magesekken, og dermed raskere opptak fra tynntarmen. Ergo vil knuste tabletter ha kortere Lag time t_0 enn delte og hele tabletter, noe som i prinsippet også vil kunne gi raskere onset time og dermed endret terapieffekt.

Mekanismen bak absorpsjonen av disse legemidlene synes ikke å være fullstendig

klarlagt, men passiv diffusjon er mest sannsynlig hovedmekanismen. Aktiv transport ved hjelp av transportproteiner kan også eksistere side om side i tillegg til passiv diffusjon[79]. Slik som for enzymenes aktivitet i tarmlumen trengs det også mer forskning for å kunne påstå hvilke eksakte transportproteiner som kan ligge til grunn for den aktive transportmekanismen for hvert enkelt stoff. Antar man på bakgrunn av dette at passiv diffusjon er hovedåren for transport av virkestoffer over basalmembranen og inn i systemisk sirkulasjon, så vil det også være store sjanser for at mesteparten av virkestoffene når blodbanen siden passiv diffusjon følger 1. ordens kinetikk. Dette gir god grunn til bekymring med hensyn til bivirkninger som følge av dette. MR-formuleringer inneholder som tidligere nevnt større mengder av det aktive virkestoffet enn konvensjonelle IR-formuleringer. Knuses slike formuleringer, kan det sammenlignes med dose dumping og kroppen må bearbeide mye større doser enn det ellers ville gjort. Slik er altså tilfellet for alle de tre preparatene i denne undersøkelsen dersom de knuses.

Deling av tablettene vil ifølge produsentene for Selo-zok[®] og Theo-Dur[®] kunne være i orden, mens for Cardizem Retard[®] vil det ikke være i orden. Av resultatene er det synlig at deling av Selo-zok[®] nesten ikke vil føre til store svingninger sammenlignet med hele. For Theo-Dur[®] derimot ser man tydelig at det gir utslag mellom hele og delte tabletter. Dette vil nødvendigvis ikke trenge å føre til endret terapieffekt og er mest sannsynlig derfor produsenten også har angitt at tablettene faktisk kan deles. Når det er sagt er det også naturlig å tenke at teofyllin som har et smalt terapeutisk vindu, ikke bør ha slike formuleringer der man tydelig ser variasjoner mellom hele og delte tabletter. Deling av Cardizem Retard[®] vil i prinsippet føre til at mesteparten av virkestoffet blir tilgjengelig for løsningen den skal løses i. Den er som nevnt formulert med en membran som har porer der virkestoffet slippes gjennom. Membranen kan sammenlignes med en plastlomme bestående av små porer. Deler man plastlommen i to deler vil virkestoffet være nesten like tilgjengelig som om man knuser tablettene. Dette ser man også tydelig i figur 11 og 12 der den prosentvise frisettingen av virkestoff for delte tabletter er lik den for knuste tabletter allerede etter 60 og 90 minutter for henholdsvis fosfatbufferløsningen og FaSSGF.

Metoprolol med pKa 9,7 og diltiazem med pKa 7,7 er begge basiske molekyler og vil på bakgrunn av pH-fordelings hypotesen være så godt som 100 % ionisert i både magesekken med lav pH-verdi, (pH 1,8 tilsvarende FaSSGF) og tynntarmen med høyere pH-verdi, (pH 6,8 tilsvarende fosfatbufferløsningen). For teofyllin derimot er situasjonen motsatt. Teofyllin er en svak syre med pKa 8,6 og vil være uionisert ved de nevnte pH-verdiene. Uionisert form er som tidligere nevnt den tilstanden det forventes at molekyler i størst grad vil kunne penetrere biologiske membraner. Absorpsjon er vel og merke ikke et alt eller intet fenomen. Andre fysikalsk-kjemiske faktorer ligger også til grunn for absorpsjonen av molekyler. For eksempel vil metoprolol være i ionisert tilstand både i mage og tarmkanalen, men permeabiliteten for metoprolol er 96 %. Dette er et høyt tall, og grunnen til at metoprolol ofte blir brukt som intern standard i permeabilitets tester. [80]

Andre parametre som også vil ha innvirkning på absorpsjonen er log P, log D (for ioniserende molekyler) og generelle parametere som inngår i lipinski's rule of 5. I en studie hvor 232 ulike molekyler ble undersøkt med hensyn til blant annet log $D_{6,5}$ (log D verdi ved pH 6,5 som tilsvarer vanlig pH verdi i tynntarmen) ble det her funnet ut at 99 % av alle molekylene med høy biotilgjengelighet ≥ 80 % hadde en log $D_{6,5}$ som lå i området -2,0 til 3,0. For stoffer som inngår i denne undersøkelsen ble log $D_{6,5}$ verdier for stoffene anslått å være -1,32, 1,47 og -0,02 for henholdsvis metoprolol, diltiazem og teofyllin. Det er også vist at den optimale log P verdien ligger i området 2 for rotter. [75] Log P verdier for stoffene i denne undersøkelse er i samme rekkefølge 1,9, 2,79, og 0,0. Vi ser av disse to parametrene at verdiene ligger i områder som tillater grei fordeling mellom hydrofil og lipofil fase. Diltiazem har en log P verdi som ligger nært grensen til hvor det kan mistenkes at noe blir eliminert ut via gallen. Teofyllin har en verdi som tilsier at molekylet er hydrofilt. Når det gjelder parametre som inngår i lipinskis's rule of five vil det for diltiazem ikke være hydrogen binding donorer, den har 6 hydrogenbinding akseptorer, molekylvekten er under 500 dalton og log P verdien er under 5. For metoprolol er det 2 hydrogen binding donorer, 4 akseptorer, log P under 5 og molekylvekten er under 500 dalton. [32] Når det gjelder teofyllin er molekylvekten under 500 dalton, log P verdi er under 5, den ser ut til å ha 1 hydrogen binding donor og 3 akseptorer. Disse tre molekylene vil sådan mest sannsynlig ikke føre med seg noen problemer vedrørende absorpsjon over til blodbanen fra GIT.

Stoffer av BCS klasse 1 vil ha så god oppløselighet at man vanligvis får sink conditions. Dette er ønskelig, men oppløseligheten kan bli påvirket av inntak av væske eller komponenter som kan påvirke væskesammensetningen. Det aktuelle stoffets oppløsningshastighet kan dermed motvirkes om man fraviker sink conditions. Altså kan inntak av mat og væske sammen med formuleringen som inntas kunne føre til at man overskrider konsentrasjoner som er over 10 -20 % av metningskonsentrasjonen. Det samme gjelder i forhold til mengde væske som er tilgjengelig i magesekken og tynntarmen til enhver tid. Inntak av 200 ml vann som tilsvarer et vanlig glass vann er det man vanligvis bruker for å svelge medisiner med. Om man for eksempel knuser en formulering og blander det i litt syltetøy vil man kanskje oppleve endret løselighet for det aktuelle stoffet i magesekken sammenlignet med et glass vann. Dette vil i større grad være av betydning for stoffer med lav oppløselighet.

Begge mediene brukt i denne undersøkelsen har innholdsstoffer som i størst grad kan relateres til fastende tilstander i mage og tynntarmen. Det er imidlertid vanskelig å utelukke at pasienter også tar medisinen i forbindelse med mat. Denne oppgaven er basert på tilstander som kan relateres til fastende mage rett og slett fordi inntak av mat kompliserer absorpsjonsprosessen ytterligere.

Det er vist i studier at simulert mett tilstand kan forsinke oppløseligheten til stoffer i IR formuleringer som har god oppløsningssevne i forhold til fastende tilstander.[81-82] Dette utsagnet støttes opp av studier utført *in-vivo* der man også ser forsinket oppløselighet som følge av inntak av mat.[83] Som vist i tabell 1 ser man tydelig en

forlenget transittid i magesekken for inntak av tabletter sammen med et fettrikt måltid. Generelt kan det sies at samtidig inntak av mat kan føre til som nevnt forlenget transittid i magesekken, forhøyet pH-verdi i magesekken, økt stimuli til galleproduksjon og mulig inhibering av transportproteiner. Likevel vil slike effekter ha liten innvirkning på BCS klasse 1 stoffer, der man har god oppløselighet og permeabilitet. En vil kunne forvente god nok absorpsjon for stoffer av BCS klasse 1, men t_{max} vil kunne være forlenget.[84] Man skal heller ikke se bort fra at inntak av legemidler sammen med ulike typer mat vil kunne påvirke stabiliteten til molekylet. Det kan tenkes at knuste tabletter blandes i ulike matvarer som syltetøy, juice, melk og grøt. Dersom det er molekyler som er ømfintlige i forhold til ulike matvarer, vil det kunne gi utslag i endret opptak og/eller terapieffekt. For virkestoffene i denne undersøkelsen er det imidlertid ikke funnet artikler som kan antyde dette.

6.3. Vurdering med hensyn til fysiologiske endringer

Etter hvert som menneskekroppen blir eldre fører den som nevnt med seg en del fysiologiske endringer. Polyfarmasi er et velkjent begrep når man snakker om eldre og kan i mange tilfeller relateres til ulike problemstillinger. Desto viktigere er det for eldre at medisiner tas slik de er ment, uten at ytterligere modifisering av en formulering foretas. Dette for å redusere sjansen for bivirkninger i størst grad det er mulig. Eksempelvis vil eldre ha mindre væske og mer fett i kroppen, noe som fører til at polare legemidler som teofyllin vil få et lavere distribusjonsvolum og høyere plasmakonsentrasjon. Om en formulering som Theo-dur® blir knust vil man få i seg store mengder teofyllin og sjansen for bivirkninger vil være mye større enn ved inntak av en intakt formulering. Den gastrointestinale motiliteten vil også være noe redusert og transittiden i tynntarmen vil da forlenges. MR formuleringer besitter som nevnt en større dose av aktiv substans. Knuste formuleringer vil da være lenger i tynntarmen der hvor den meste av absorpsjonen foregår. Det er da naturlig å tenke at mesteparten av virkestoffene vil da kunne absorberes siden transittiden også forlenges. Det er imidlertid slik at metoprolol og teofyllin også vil kunne absorberes fra tykktarmen. Den potensielle risikoen for bivirkninger som følge av knusing av MR formuleringer for disse stoffene vil da være større om man også trekker inn nedsatt gastrointestinal motilitet. Absorpsjonsprosessen og tømningshastigheten for magesekken ser ikke ut til å endres i den grad at det kan medføre problemer for eldre. Spesielt ikke siden disse tre stoffene også har høy oppløselighet og permeabilitet.

I blodbanen vil virkestoffene i ulik grad binde til plasmaproteiner og dermed fraktes rundt i kroppen. Med alderen vil man få en reduksjon i albumin og økning i α -1 surt glykoprotein. Det er vanskelig å si noe om hvorvidt terapieffekten til et legemiddel vil kunne påvirkes av endring i mengde plasmaproteiner som følge av alderen. Dette med tanke på bindingsstyrken ulike stoffer har for plasmaproteiner, likevektsprinsippet og clearance. I teorien vil sure legemidler som teofyllin kunne få en større andel fri fraksjon siden mengden albumin reduseres med alderen og basiske legemidler som diltiazem ha en større mengde bundet til α -1 surt glykoprotein, da man ser en økning av dette plasmaproteinet med alderen. Metoprolol har lav proteinbindingskapasitet og vil dermed ikke bli påvirket i den grad. Dette er igjen kun teorier og trenger ikke å ha relevans i den grad at det vil kunne gå utover terapieffekten.

Drøfting av eliminasjonen for de ulike legemidlene er viktig med tanke på at eldre mennesker kan være ekstra utsatte om større doser enn ment av et legemiddel tilføres kroppen og kroppens elimineringsprosesser er reduserte.

Metabolisme av legemidler er en sammensatt prosess, der det kan være vanskelig å konkludere med den nøyaktige årsaken til nedsatt metabolisme for hvert enkelt legemiddel. Som kjent synker levermassen med alderen og blodgjennomstrømningen synker. Pseudocapillarization er også foreslått som en mulig årsak til nedsatt metabolisme. Alle de tre stoffene metaboliseres i varierende grad i leveren. Spesielt teofyllin med 90 % metabolisme i leveren vil kunne være særlig berørte med hensyn til

nedsatt metabolisme i leveren som følge av alderen. Det vil kunne gi utslag i akkumulering og forlenget virketid for stoffer som ikke nedbrytes av kroppen og sjansen for bivirkninger øker. Spesielt for teofyllin som har smal terapeutisk vindu.

Ulike enzymesystemer som kan si seg å berøre metabolismen er som kjent CYP 1A2, 2C19, 3A4, 2A og 2C9. Det er sett en reduksjon i eliminasjonshastighet for disse enzymenes substrater. Diltiazem er substrat for 3A4, mens teofyllin er substrat for 3A4 og 1A2. Altså kan slike enzymesystemer også bidra til en reduksjon i metabolisme for disse to stoffene hos eldre. Sjansene for akkumulering og bivirkninger som følge av dette kan i teorien være noe forhøyet. Metabolisering i tarmveggen er også uttalt. Cyp-enzymet som i aller størst grad er å finne i tynntarmens epitelceller er CYP 3A4, 2D6 og 2C9. Diltiazem og teofyllin er som nevnt substrater for to av disse enzymene, mens metoprolol er substrat for 2D6. Altså kan virkestoffer allerede i tynntarmen også bli påvirket. Dette vil imidlertid kunne føre til at mindre av virkestoffene som er farmakologisk aktive når blodbanen.

Eliminasjon av legemidler via nyrene er meget vanlig og spesielt uttalt for metoprolol og diltiazem. Siden nyrefunksjonen hos eldre er svekket vil enkelte legemidler i teorien kunne akkumuleres og dermed også øke sjansen for bivirkninger på lik linje med nedsatt metabolisme i leveren.

På et generelt grunnlag vil man kunne si at Eldres fysiologiske tilstand med hensyn til viderebehandling av legemidler kan synes å berøres for enkelte legemidler. På dette grunnlaget vil man også kunne si at man øker sjansene for bivirkninger dersom kroppen må prosessere en større mengde legemiddel enn nødvendig. Det er dermed innlysende at knuste tabletter med stoffer av BCS klasse 1 muligens vil kunne føre til økte bivirkninger hos eldre, spesielt dersom stoffene har høy toksisitet. Det er ikke funnet forskning vedrørende knusing eller deling av MR formuleringer for disse stoffene som inngår i denne undersøkelsen. Det er imidlertid observert uttalte bivirkninger, forhøyet C_{max} og redusert t_{max} for knuste extended release tabletter med pentoxifyllin [85], men også død som følge av knusing av MR formuleringer i tilfeller der mortalitetsrisikoen allerede er forhøyet. [86]

6.4. IVIVC

In-vitro in-vivo korrelasjoner (IVIVC) beskriver forholdet mellom *in-vitro* dissolution test og *in-vivo* kliniske parametre for et gitt stoff. For at man skal kunne korrelere *in-vitro* til *in-vivo* har FDA laget fire nivåer som man kan relatere til, nivå A-C og multi-C. Ved nivå A korreleres det punkt til punkt og det er ofte lineær korrelasjon. Her skapes det funksjonell korrelasjon med datarike parametre og er det nivået med mest nytteverdi. Ved nivå B korrelasjon er det benyttet statistiske prinsipper. Eksempelvis vil gjennomsnitt *in-vitro* dissolution tid kunne relateres til gjennomsnitt *in-vivo* oppholdstid. Nivå C korrelasjon gir forholdsvis tilknytning mellom ulike parametre. Eksempelvis vil man kunne korrelere *in-vitro* prosentvis oppløst etter 4 timer opp mot farmakokinetiske parametre som AUC eller C_{max} . Det siste nivået korrelerer flere farmakokinetiske parametre, og kan sådan også danne nivå A korrelasjon. IVIVC kan best benyttes for MR produkter og er lite egnet for IR formuleringer siden oppløselighet vanligvis ikke er det hastighetsbestemmende steget i absorpsjonsprosessen for IR produkter[87]. Det er da slik at IVIVC ikke bør benyttes til virkestoffer av BCS klasse 1 og 3 dersom de er formulert i IR formuleringer. Som MR formuleringer kan BCS klasse 1 og 3 derimot benyttes til IVIVC[14]. På bakgrunn av dette ville det for videre forskning rundt knusing og deling av disse formuleringene være u hensiktsmessig å dra inn IVIVC, siden alle disse stoffene er av BCS klasse 1 og at dersom de knuses vil kunne opptre som IR formuleringer.

7. Avslutning

Gjennom dissolution testing av disse tre ulike formuleringene går det tydelig frem at det er store variasjoner i prosentvis frigjøring av virkestoff. Mellom hele og delte tabletter er det forholdsvis små forskjeller unntatt for Cardizem Retard®. For knuste tabletter derimot er det meget store forskjeller opp mot hele og delte for alle tre MR formuleringene. Resultatene stemmer godt overrens med mine antagelser forut for undersøkelsen om at knuste tabletter ville få frisatt en mye høyere prosentandel enn hele og delte. Det er med bakgrunn i problematikken viktig med kvantitativ informasjon slik at man i større grad kan belyse omfanget. En del usikkerhet er forbundet med tallene for dataene og kunne vært redusert med bruk av kromatografiske metoder slik det er beskrevet i litteratur. På bakgrunn av at essensen i denne undersøkelsen har vært å kunne kvantifisere forskjeller mellom henholdsvis hele, delte og knuste tabletter, vil denne metoden være et godt utgangspunkt for disse legemidlene.

8. Kilder

1. World Health Organization
<http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
Lest fredag 15. april.2011
2. Eldres helse-faktaark,
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:65779::1:5647:16:::0:0
Publisert 05.01.2009, Lest fredag 15. april.2011
3. Helsetilstanden i Norge: Legemiddelbruk
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4580:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:70827:15,4580:1:6043:1:::0:0 Publisert 27.08.2008, Lest fredag 15.april 2011
4. Wannebo W,(2009), Tablettknusing i sykehjem, forskning nr1; 4: 6-15
5. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, (2002), Menneskets fysiologi, 1.utgave, 2.opplag, Gyldendal Norsk Forlag AS
6. Seeley RR, Stephens TD, Tate P, (2008), Anatomy and Physiology, Eighth Edition, McGraw Hill
7. Kristensen HG, (2000), Almen farmaci, 3. utgave, Institut for Farmaci, Danmarks Farmaceutiske Højskole
8. Aulton ME, (2002), Pharmeceutics The science of dosage form design, second edition, Churchill Livingstone Elsevier Limited
9. Guyton AC, Hall JE, (2006), Textbook of medical physiology, eleventh edition, Elsevier Inc.
10. Shargel L, Wu-Pong S, Yu A B.C, (2005), Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, fifth edition, Mcgraw Hill
11. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah V, (1998), Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms, Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 1
12. Jambhekar SS, Breen PJ, (2009), Basic pharmacokinetics, Pharmaceutical Press

13. Lindahl A, Ungell A, Knutson L, Lennerås H, (1997), Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and woman, *Pharmaceutical research*, Vol 14, No 4
14. Dressman JB, Reppas C, (2010) Oral drug absorption Prediction and assessment, *Drugs and pharmaceutical sciences*, Informa healthcare
15. Øyri A, (2001), *Norsk medisinsk ordbok*, 6. utgave, Det Norske Samlaget
16. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss AA, Casabo V, (2008), Pharmacokinetics in drug discovery, *Journal of pharmaceutical sciences*, Vol. 97, No. 2
17. Pachagnula R, Thomas NS, (2000), Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, *International journal of pharmaceutics*, 201, 131-151
18. Dokoumetzidis A, Macheras P, (2006), Historical Perspectives, A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutical Classification System, *International journal of pharmaceutics* 321, 1-11
19. NLS 2011, General Notices (Ph. Eur. 7th Ed.) (12.01.2009)
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80206.aspx?filterBy=CopyToPharma lest 27.april 2011
20. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (2006), Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition, McGraw Hill Companies Inc.
21. Slørdal L, Spigset O, (2005), Grunnleggende farmakokinetikk-absorpsjon, *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, nr.7, 125:886-7
22. Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen KE, (2004), *Legemiddelanalyse*, Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke AS
23. Winter M, (2010), Basic clinical pharmacokinetics, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health
24. Amidon GL, Lennerås H, Shah VP, Crison JR, (1995), A theoretical basis for biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical research*, Vol. 12, No 3

25. Oh D, Curl RL, Amidon GL, (1993), Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: A mathematical model, *Pharmaceutical research*, Vol. 10, No. 2
26. Yu LX, et.al, (2002), Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions, *Pharmaceutical research*, Vol 19, No. 7
27. Yasuhiro T, Amidon GL, (2010), The biowaiver extension for BCS class 3 drugs: The effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class 3 immediate-release drugs predicted by computer simulation, *Molecular pharmaceuticals*, Vol. 7, No. 4
28. Samaha D, Shehayeb R, Kyriacos S, (2009) Modeling and comparison of dissolution profiles of Diltiazem Modified-Release formulations, *Dissolution technologies*, May, 41-46
29. Food and Drug Administration, (2000) Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration, Rockville, MD
30. Kasim NA, et.al, (2003), Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification, *Molecular pharmaceuticals*, Vol. 1, No. 1, 85-96
31. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB, (2004), Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58, 265–278
32. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ, (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *advanced drug delivery reviews*, 23, 3-25
33. Bressler R, Bahl JJ, (2003), Principles of drug therapy for the elderly patient, *Mayo clinic proceedings*; 78: 1564-1577
34. Mangoni AA, Jackson SHD, (2003), Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57:1, 6-14

35. Woodhouse KW, (1994), Pharmacokinetics of drugs in the elderly, Journal of the Royal Society of Medicine Supplement No. 23 Volume 87
36. Cusack BJ, (2004), Pharmacokinetics in older persons, The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, Volume 2, Number 4
37. Gainsborough N, et.al, (1993), The association of age with gastric emptying, Age and Ageing, 22: 37-40
38. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, (2010), Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS
39. Kehayias JJ, et.al, (1997), Total body potassium and body fat: relevance to aging, The American Journal of Clinical Nutrition, 66:904-10
40. Woo J, et.al, (1994), Effect of age and disease on two drug binding proteins: Albumin and α -1-acid glycoprotein, Clinical biochemistry, Vol. 27, No. 4, 289-292
41. Anantharaju A, Feller A, Chedid A, (2002), Aging liver A review, Gerontology, 48:343-353
42. Woodhouse KWW, James OF, (1990), Hepatic drug metabolism and aging, British Medical Bulletin, Vol. 46, No. 1, pp 22-35
43. Herrlinger C, Klotz Ulrich, (2001), Drug metabolism and drug interactions in the elderly, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Vol. 15, No. 6, pp. 897-918
44. Le Couteur DG, et.al, (2001), Pseudocapillarization and associated energy limitation in the aged rat liver, American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology, Vol.33, No. 3, 537-543
45. Kinirons MT, O'Mahony MS, (2004), Drug metabolism and ageing, British Journal of Clinical Pharmacology, 57:5, 540-544
46. McLean AJ, et.al, (2003), Age-related pseudocapillarization of the human liver, Journal of Pathology, 200: 112-117
47. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, (2004), Clark's analysis of drugs and poisons (elektronisk versjon), Pharmaceutical Press

48. Lemke TL, Williams DA, (2008), Foye's Principles of Medicinal Chemistry, sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer
49. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C, (2001), The BCS: Where do we go from here, Pharmaceutical Technology, July
50. Summary of Product Characteristics (SPC) for Selo-Zok
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=f6b8edfc-b6f1-440c-a278-cd7fdbe578ea#SPCHUMAN_05_01
Lest 6. April 2011
51. Felleskatalogen AS
<http://www.felleskatalogen.no/felleskatalogen/?mainpage=/felleskatalogen/show.do%3Ffilename%3D/content/index.html>
Lest 6. April, 13.april og 15. april 2011
52. Summary of Product Characteristics (SPC) for Cardizem Retard
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=1a726d11-4d3e-4b54-8672-1e79cc93ec4b#SPCHUMAN_05_01
Lest 13. April 2011
53. Lindenberg M, Kopp S, Dressman J, (2004), Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58:265-278
54. Summary of Product Characteristics (SPC) for Theo-dur
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=dfc085c7-8be3-4c93-80df-4960c808f2a1#SPCHUMAN_05_02
Lest 15. April 2011
55. Dressman J, Krämer J, (2005), Pharmaceutical Dissolution Testing, Taylor & Francis Group, LLC
56. Baxter JL, Kukura J, Muzzio FJ, (2005), Hydrodynamics-induced variability in the USP apparatus 2 dissolution test, International Journal of Pharmaceutics 292 17-28
57. Council of Europe, (2008), European Pharmacopoeia, 6.1. European Pharmacopoeia Secretariat, Strasbourg/France

58. Persson AM, Pettersson C, Rosén J, (2010), Multivariate data analysis of factors affecting the in vitro dissolution rate and the apparent solubility for a model basic drug substance in aqueous media, *Pharm. Res.* 27: 1309-1317
59. Fotaki N, Vertzoni M, (2010), Biorelevant dissolution methods and their application in in vitro-in vivo correlations for oral formulations, *The Open Drug Delivery Journal*, 4, 2-13
60. Dressman J, Reppas C, (2000), In vitro-in vivo correlations for lipophilic poorly water-soluble drugs, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, Suppl. 2, S73-S80
61. Galia E, Horton J, Dressman JB, (1999), Albendazole Generics – A comparative in vitro study, *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, No. 12
62. Aburub A, Risley DS, Mishra D, (2008), A critical evaluation of fasted state simulating gastric fluid (FaSSGF) that contains sodium lauryl sulfate and proposal of a modified recipe, *International Journal of Pharmaceutics*, 347: 16-22
63. Vertzoni M, et.al, (2007), Estimation of intragastric solubility of drugs: In what medium?, *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 5
64. Chen LR, et.al, (2003), Dissolution behavior of a poorly water soluble compound in the presence of Tween 80, *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, No. 5
65. Vertzoni M, et.al, (2005), Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60: 413-417
66. Mithani SD, et.al, (1996), Estimation of increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration, *Pharmaceutical Research*, Vol. 13, No. 1
67. Harris DC, (2007), *Quantitative Chemical Analysis*, Seventh edition, W.H Freeman and Company
68. Helbæk M, (2008), *Statistikk for kjemikere*, 2.opplag, Tapir Akademiske Forlag
69. Galia E, et.al, (1998), Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class 1 and class 2 drugs, *Pharmaceutical Research*, Vol. 15, No. 5
70. Persson AM, (2010), Evaluation of a miniaturized rotating disk apparatus for in vitro dissolution rate measurements in aqueous media, Correlation of in vitro dissolution rate with apparent solubility, *Digital comprehensive summaries of uppsala dissertations from the Faculty of Pharmacy* 118
71. Kirkevold Ø, Engedal K, (2010), What is the matter with crushing pills and opening capsules?, *International Journal of Nursing Practice*, 16: 81-85

72. Stubbs J, Haw C, Dickens G, (2008), Dose form modification – a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients, *International psychogeriatrics*, 20:3, 616 -627
73. Teng J, et.al, (2002), Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 42: 195-9
74. Schulz M, Schmoltdt A, (2003), Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics, *Pharmazie* 58: 7, 447-474
75. Fumitaka Y, Topliss JG, (2000), QSAR Model for drug human oral bioavailability, *J. Med. Chem.*, 43:2575-2585
76. Felleskatalogen AS
<http://www.felleskatalogen.no/preparatidentifisering/showPhotos.action?drugs=15824,15827,15831,15836&showExpired=false>
Lest 6. mai 2011
77. Felleskatalogen AS
<http://www.felleskatalogen.no/preparatidentifisering/showPhotos.action?drugs=15824,15827,15831,15836&showExpired=false>
Lest 9. mai 2011
78. Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF, FASS.se
<http://www.fass.se/LIF/content/tablet/tablett.jsp?npId=19791019000072>
Lest 16. mai 2011
79. Sugano K, et.al, (2010), Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 9, 597 -614
80. Kim J-S, et.al, (2006), The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: Utility for BCS class 1 Biowaiver requests, *Molecular pharmaceutics*, Vol. 3, No. 6, 686-694
81. Abrahamson B, et.al, (2004), Food effects on tablet disintegration, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 165 -172
82. Kalantzi L, et.al, (2005), The delayed dissolution of paracetamol products in the canine fed stomach can be predicted in vitro but it does not affect the onset of plasma levels, *International Journal of Pharmaceutics*, 296: 87-93
83. Brouwers J, Tack J, Augustijns P, (2007), Parallel monitoring of plasma and intraluminal drug concentrations in man after oral administration of fosamprenavir in the fasted and fed State, *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 10, 1862-1869

84. Wu C-Y, Benet LZ, (2005), Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System, *Pharmaceutical Research*, Vol. 22, No. 1, 11-23
85. Cleary JD, et.al, (1999), Administration of crushed extended-release pentoxifylline tablets: Bioavailability and adverse effects, *Am J Health-Syst Pharm*, Vol. 56, Aug 1, 1529-1534
86. Schier JG, et.al, (2003), Fatality from administration of labetolol and crushed extended-release nifedipine, *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 37, 1420-1423
87. Uppoor VRS, (2001), Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations, *Journal of Controlled Release*, 72, 127-132