Hydrodynamika i naprężenia mechaniczne działające na postać leku w farmakopealnym i niekompendialnym badaniu uwalniania

Marcela Wiater¹, Dagmara Hoc¹, Jadwiga Paszkowska¹, Grzegorz Garbacz¹

¹ Physiolution Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Hydrodynamics and mechanical stresses in pharmacopoeial and noncompendial dissolution testing

The first and an essential step of medication's path inside the human body is a dissolution of an active pharmaceutical ingredient. A dissolution of oral dosage forms occurs as a result of physicochemical and mechanical stresses which are found in gastrointestinal tract. This results in dissolution of the API, which becomes ready for the next step – absorption. In recent years, diversity and variability of digestive tract parameters has been understood better due to the advances in the research methods that allowed quantification of forces, mechanical stresses and pH gradients acting therein. Dissolution tests are conducted in order to determine the impact of biorelevant factors on the dosage form. These tests are a basic tool for the preclinical prediction of formulations behaviour in gastrointestinal tract, as well as for the quality control and to ensure formulations invariability after technological alterations in production. Pharmacopoeia describes the standard procedure of dissolution tests. However, in the light of the research of actual conditions occurring in gastrointestinal tract the compendial methods appear to not fully reflect the hydrodynamic and mechanical stresses. This results in the lack of discriminatory power of pharmacopoeial dissolution tests, whereas differences between formulations occur in vivo. To face the need, simulators for the whole or partial gastrointestinal tract are constructed. These are advanced devices that enable the determination of the impact of the pH gradient, mechanical stresses and forces, enzymes secretion and many others, on the dosage form. The operation of a number of those simulators successfully predicts the behaviour of medication in vivo, which is an indispensable support during the formulation development. In the article there are described the mechanical and hydrodynamic gastrointestinal stresses, hydrodynamics of the most popular pharmacopoeial apparatus and non compendial gastrointestinal simulators, with regard to their ability to mimic biorelevant hydrodynamics.

Keywords: dissolution, gastrointestinal tract, hydrodynamics, mechanical stress, simulation.

Adres do korespondencji

Marcela Wiater, Physiolution Polska,
ul. Piłsudskiego 74, 50-020 Wrocław,
e-mail: m.wiater@physiolution.pl

Źródła finansowania

Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, program
InnoNeuroPharm POIR.01.02.00-00-0011/17

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.04.21

Zaakceptowano: 2020.06.04

Opublikowano on-line: 2020.06.12

DOI

10.32383/farmpol/123813

ORCID

Marcela Wiater (ORCID iD: 0000-0002-6865-5471)

Dagmara Hoc (ORCID iD: 0000-0002-7681-1243)

Jadwiga Paszkowska (ORCID iD: 0000-0003-1230-8128)

Grzegorz Garbacz (ORCID iD: 0000-0003-4511-0329)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Doustna postać leku jest aktualnie najbardziej popularną formą aplikacji substancji leczniczych. Do głównych zalet tej formy preparatów należy łatwość jej zastosowania wśród pacjentów, co przekłada się na skuteczność farmakoterapii, powszechność rozwiązań technologicznych, koniecznych do jej wyprodukowania i związane z tym niskie nakłady finansowe. Aby w pełni wykorzystać potencjał doustnej postaci leku i zaprojektować skuteczną formuację, niezbędne jest całościowe zrozumienie tej drogi aplikacji. Wiąże się to z dokładnym poznanie fizjologii przewodu pokarmowego i czynników, jakie oddziałują w nim na farmaceutyk. W licznych pracach udowodniono, że na uwolnienie leku w przewodzie pokarmowym znaczący wpływ mają nie tylko gradienty pH w kolejnych fragmentach układu, ale także obciążenia mechaniczne działające na lek, wynikające z perystaltyki żołądka i jelit [1–4]. Istotny jest rodzaj tych naprężeń – zwykle zginięcie lub ścinanie – czas trwania oraz siły przez nie generowane i wpływające na postać leku. Powiązaną grupą czynników działających na lek w układzie pokarmowym są wszystkie parametry, które można określić zbiorczym mianem hydrodynamiki medium, czyli stopień turbulencji przepływu, lepkość i gęstość medium oraz jego prędkość [5–11]. Uwarunkowania te przez wielu badaczy są niedoceniane, zwłaszcza podczas rutynowych badań uwalniania, istnieje jednak duża grupa formuacji szczególnie podatnych na te właściwości. Podczas badań formuacyjnych kluczowe jest przewidzenie zachowania postaci leku pod wpływem tych czynników i odpowiednie poprowadzenie prac tak, aby preparat spełniał określone wymagania w późniejszych badaniach klinicznych. W tym celu znacznym ułatwieniem może być odpowiednie zasymulowanie parametrów przewodu pokarmowego w warunkach laboratoryjnych, czemu służą metody i aparaty farmakopealne oraz niekompendialne. W niniejszej pracy opisano różnorodność parametrów mechanicznych i hydrodynamicznych, które można w nich odtworzyć w odniesieniu do rzeczywistych warunków przewodu pokarmowego człowieka.

Rodzaje przepływu płynów

Hydrodynamika układu często jest opisywana przez rodzaj przepływu płynu. Wyróżniamy przepływy: laminarny, przejściowy i burzliwy. Pierwszy z nich charakteryzuje się równoległym ruchem warstewek płynu, bez poprzecznego transportu masy i turbulencji. Zazwyczaj występuje on dla małych wartości prędkości płynu, jednak jest to

również zależne od jego lepkości i gęstości, a także przeszkód na drodze płynu. Podczas przepływu laminarnego ruch masy pomiędzy warstewkami płynu odbywa się jedynie na drodze dyfuzji i jest to raczej powolne przemieszczanie. Obok ruchu laminarnego wyróżniamy przepływ burzliwy (turbulentny) o zgoła innej charakterystyce. Jest to ruch skomplikowany, o licznych fluktuacjach, wirach i silnym przemieszczaniu, toteż wymiana masy zachodzi w nim nie tylko na drodze dyfuzji, ale przede wszystkim konwekcji i jest ona dużo bardziej intensywna niż dla ruchu laminarnego. Przepływ przejściowy jest to przepływ o cechach pośrednich między laminarnym i turbulentnym, gdyż granice między tymi rodzajami przepływów nie są sztywno ustalone. Kryterium definiującym rodzaj przepływu jest bezwymiarowa liczba Reynoldsa, opisana równaniem:

$$Re = \frac{wL\rho}{\eta}$$

gdzie: w – prędkość przepływu płynu [m/s], L – wymiar charakterystyczny układu, np. średnica rurociągu w [m], ρ – gęstość płynu [kg/m³], η – lepkość dynamiczna płynu [Pa·s].

Warunki panujące w przewodzie pokarmowym człowieka

Przewód pokarmowy człowieka jest skomplikowanym układem ukształtowanym w celu wchłonięcia jak największej ilości składników odżywczych, przy jednoczesnym powstrzymaniu toksyn i patogenów przed wniknięciem do organizmu. Składa się on z kilku fragmentów o specyficznych zadaniach, wyróżniamy: jamę ustną wraz z przełykiem, żołądek, jelito cienkie i jelito grube. Każdy z tych fragmentów charakteryzuje się odmiennymi czynnikami natury fizykochemicznej i mechanicznej, a ich znajomość jest konieczna do prawidłowej symulacji przewodu pokarmowego *in vitro*. Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp w rozumieniu procesów zachodzących w przewodzie pokarmowym, głównie dzięki technologii doustnych kapsulek zawierających czujniki pH, temperatury i naprężeń mechanicznych [12–14]. Dane pozyskane z tych urządzeń pozwalają na śledzenie drogi tabletki w przewodzie pokarmowym i towarzyszących jej naprężeń fizykochemicznych oraz mechanicznych, co jest niezastąpioną pomocą dla badaczy pracujących nad realistyczną symulacją przewodu pokarmowego.

Jama ustna

Jama ustna jest miejscem pierwszego kontaktu doustnej postaci leku z przewodem pokarmowym człowieka. Jej głównym zadaniem jest

mechaniczne rozdrobnienie pokarmu (mastykacja), zdobycie informacji na jego temat dzięki bodźcom zmysłowym, wstępne trawienie oraz przygotowanie do następnych etapów trawienia. Większość z tych funkcji wiąże się z wymieszaniem posiłku ze śliną, która zawiera enzym trawienny α -amylazę, katalizujący hydrolizę skrobi. Siły wywołane ruchem szczęk są najsilniejszymi w przewodzie pokarmowym i osiągają wartości 100–700 N, zależnie od płci i wieku człowieka [15]. Parametry fizykochemiczne wewnątrz jamy ustnej są silnie zależne od przyjętego pokarmu, także można założyć, że pH i temperatura są takie same jak posiłku, natomiast w warunkach na czczo pH jest zbliżone do neutralnego i waha się pomiędzy 6,0–7,4 w zależności od ilości płytki nazębnej [3]. Właściwości te są kluczowe dla tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, pastylek, drażetek i żeli itp. Większość leków ulega jednak rozpadowi w dalszych fragmentach przewodu pokarmowego, ich czas przebywania w jamie ustnej jest bardzo krótki i nie ma istotnego wpływu na proces dezintegracji i uwolnienia substancji aktywnej. Ze względu na fakt, że jedynie dla niektórych postaci leków parametry mechaniczne i fizykochemiczne jamy ustnej są znaczące, są dla nich konstruowane specjalne symulatory tych warunków, natomiast standardowe symulatory przewodu pokarmowego nie obejmują tego odcinka.

Żołądek

Zadaniem żołądka jest odbieranie i przechowywanie przyjętego pokarmu oraz regularna dystrybucja odpowiednich jego porcji do dalszych fragmentów przewodu pokarmowego. Następuje tu też rozpad niektórych leków i pokarmu, ich sterylizacja oraz trawienie [16]. Jest to możliwe dzięki, występującym w tym organie, czynnikom mechanicznym, chemicznym, a nawet temperaturowym. Żołądek jest układem silnie zmiennym, a parametry w jego wnętrzu są zależne od wielu bodźców, głównie od parametrów przyjętego pokarmu i reakcji organizmu. Naprężenia mechaniczne żołądka na czczo są generowane przez jego następujące cyklicznie skurcze będące elementem MMC (ang. *migrating motor complex*). Każdy cykl składa się z czterech faz: żołądek w fazie pierwszej cechuje się najmniejszą aktywnością, a jego mięśnie gładkie pozostają rozluźnione, faza ta trwa 45 do 60 minut. Podczas drugiej fazy MMC, trwającej 30 minut, zaczynają się skurcze żołądka, wywołujące ciśnienie do 150 mbar [3], a ich częstotliwość zwiększa się w czasie; perystaltyka rozprzestrzenia się od żołądka i jest propagowana wzdłuż jelita cienkiego. Następna faza, nazywana „frontem aktywności”, cechuje się największą intensywnością. Występuje w niej kilka silnych skurczy żołądka, których

zadaniem jest usunięcie resztek pokarmu i zalegającego płynu. Zazwyczaj to właśnie wtedy usuwana jest z żołądka tabletka, która została przyjęta na czczo i nie uległa dezintegracji. Skurcze tej fazy potrafią wywołać ciśnienia rzędu 460–500 mbar, są to największe ciśnienia występujące w przewodzie pokarmowym i niejednokrotnie wywołują one rozpad tabletki [12, 13, 17]. Ostatnia faza MMC polega na wygaszeniu skurczy i płynnym przejściu do fazy pierwszej kolejnego cyklu [18]. Skurcze żołądka po posiłku rozchodzą się falami trzech typów: I, II i III. Nakładają się na siebie, a ich zadaniem jest mieszanie i rozdrabnianie treści żołądka [11]. Procesy mechaniczne zachodzące w górnej części żołądka to delikatne mieszanie, a w dolnej intensywne ściskanie i homogenizacja [16]. Ciśnienia osiągane dla tego typu skurczów są mniejsze niż dla opróżniania żołądka na czczo i wynoszą 240 mbar [17]. W wyniku skurczy żołądka tabletka nie tylko ulega ciśnieniu, ale również przemieszcza się z prędkością 2–8 cm/s [3] lub też według innych badań do 18 cm/s [19]. W momencie wyrzutu tabletki z żołądka do dwunastnicy wynosi aż do 50 cm/s i jest to największa prędkość w całym przewodzie pokarmowym [20]. Szacuje się, że liczba Reynoldsa w żołądku w warunkach po posiłku wynosi zazwyczaj 0,01–30, co w teorii odpowiada przepływowi laminarnemu [5]. W praktyce, z uwagi na niehomogeniczną konsystencję oraz nieciągłość fizjologicznego ruchu, przepływ treści pokarmowej nie ma charakteru uwarstwionego. Objętość żołądka na czczo wynosi 10–50 mL, a po posiłku od 0,1 do 4,0 L i więcej, w zależności od ilości posiłku i indywidualnej budowy ciała [3]. Szacuje się, że 50–70% tej objętości stanowią soki żołądkowe [21], które są wydzielane z prędkością 80–200 mL/h. Czas przebywania natomiast jest silnie zależny od kaloryczności posiłku: węglowodany łatwe do strawienia opuszczają żołądek z szybkością 10 kcal/min, emulsje tłuszczowe 2–3 kcal/min, a woda 20 mL/min [16]. Czas opróżniania żołądka po wysokokalorycznym posiłku waha się pomiędzy 4 a 8 h, niestrawiona tabletka potrafi zalegać 10–20 h [13], natomiast mediana czasu opróżniania żołądka zawierającego jedynie tabletkę popitą wodą wynosi 0,5 h [14].

Dwunastnica i jelito cienkie

Zasadniczą funkcją jelita cienkiego jest wchłanianie składników odżywczych powstałych w wyniku trawienia pokarmu oraz dodatkowo produktów rozpadu tabletek. Przyswajanie to odbywa się na skutek dyfuzji, osmozy lub transportu aktywnego przez błonę komórkową do krwioobiegu lub tkanek. W przypadku substancji aktywnych trudno rozpuszczalnych, po osiągnięciu stanu nasyconego, wchłonięcie leku pozwala

na rozpuszczenie kolejnej frakcji i utrzymanie gradientu stężenia. Wchłanianie to kluczowy moment dla leków przyjmowanych doustnie, ponieważ jest warunkiem koniecznym trafienia API do miejsca działania, a jednocześnie jest to etap, na którym występują największe straty. Jelita są miękkim niejednorodnym organem o zmiennej średnicy, złożonym z licznych skrętów i zagięć. W wyniku takiej budowy powstają niejednorodne przestrzenie (kieszonki), w których przebywa płyn jelitowy. Objętości takich kieszzonek w warunkach na czczo są bardzo zmienne i wynoszą pomiędzy 45 a 319 mL [22] lub do 250 mL według innych badaczy [23, 24], natomiast po posiłku 20–156 mL [22]. Ze względu na fakt, że tylko w pewnych obszarach jelita cienkiego znajduje się płyn, wykazano, że tabletka przebywająca w jelicie jedynie okresowo jest w kontakcie z cieczą, co może opóźniać uwolnienie substancji aktywnej [1]. Maksymalne ciśnienie panujące w jelicie cienkim w warunkach na czczo wynosi 103 ± 65 mbar, a po posiłku 95 ± 76 mbar [17] i wynika ono ze skurczów perystaltycznych odpowiedzialnych za przesuwanie pokarmu wzdłuż jelita. Warunki hydrodynamiczne panujące w jelicie cienkim są bardzo złożone i zależne od indywidualnych cech osobniczych. Wpływają na nie także wspomniane powyżej skurcze, które są zmienne w czasie, podobnie jak te w żołądku. Sprawiają one, że treść jelit przesuwana się skokowo, z wydłużonymi okresami bezruchu oraz szybkościami, intensywnymi przesunięciami o szybkości nawet 50 cm/s [1]. Średnia prędkość przesuwania się pokarmu wzdłuż jelita cienkiego wynosi natomiast 0,07–10 cm/s [12]. Przepływ, średnica jelita i chropowatość powierzchni sprawiają, że możliwe jest określenie jedynie aproksymowanej średniej liczby Reynoldsa dla jelita. Przybliżając parametry płynu jelitowego właściwościami wody (lepkość kinetyczna w 37°C) i uśrednionej średnicy jelita (3 cm) oraz przepływu 0,5–4,5 mL/min uzyskuje się liczbę Reynoldsa w przedziale 0,5–4,5. Dla obserwowanych maksymalnych prędkości w jelicie cienkim liczba Re może zawierać się w maksymalnym przedziale $35 < Re < 100$ –125. Jak już wspomniano są to jedynie wartości szacunkowe, gdyż poza indywidualnymi cechami przewodu pokarmowego każdego człowieka, warunki hydrodynamiczne zmieniają się także w zależności od ilości i rodzaju przyjętego pokarmu, a ruch płynu jest niejednorodny. Czasy przebywania w warunkach na czczo i po posiłku są porównywalne i wynoszą około 2,5–5 h [17].

Jelito grube

Główną rolą jelita grubego jest wchłanianie wody, ale też fermentacja i przyswajanie najtrudniejszych do strawienia składników

pożywienia. Przejście z jelita cienkiego do grubego odbywa się przez zastawkę krętniczo-kątniczą, która wywiera na tabletkę ciśnienie do około 300 mbar [12], natomiast w dalszych fragmentach jelita panują ciśnienia 140 ± 75 mbar na czczo i 164 ± 29 mbar [17] lub według innych badaczy 60 ± 35 mbar [13] po posiłku. Ciśnienia te są wywołane skurczami podobnymi jak w żołądku i jelicie cienkim. W wyniku skurczów prędkości uzyskiwane przez tabletki w jelicie grubym dochodzą do 12 cm/s [12]. Podobnie jak w jelicie cienkim, również w jelicie grubym tabletki oraz posiłek mieszczą się w kieszonkach o objętości 2–97 mL po posiłku i 1–44 mL na czczo [22]. Czas przebywania jest bardzo długi: dla tabletek przyjmowanych na czczo może wynosić od kilku do 24 h, a po posiłku 5–40 h i więcej według [17] i [14]. Jelito grube jest ostatnim fragmentem przewodu pokarmowego człowieka, a wszystkie niezaabsorbowane składniki pokarmu, ale również niewchłonięte substancje aktywne leków są po przejściu przez nie wydalane.

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że warunki panujące w przewodzie pokarmowym mogą być bardzo różnorodne, między innymi na skutek zmienności osobniczej. Symulacja laboratoryjna układu pokarmowego nie jest zatem zadaniem banalnym, gdyż wymaga zrozumienia i uwzględnienia bardzo wielu czynników, określenia ogólnych tendencji i warunków brzegowych parametrów w taki sposób, aby wyniki badań uwalniania *in vitro* były jak najbardziej zbliżone z późniejszymi wynikami *in vivo*. Pierwszym z nich jest standardowe badanie uwalniania dokładnie zdefiniowane przez Farmakopeę. Badania prowadzone w zgodzie z Farmakopeą uznaje się za wiarygodne, co jest szczególnie istotne dla procedury rejestracji leku. Dodatkowo są one ustandaryzowane, powszechnie znane i obowiązujące i łatwe do odtworzenia w laboratorium, co daje w konsekwencji łatwość w porównywaniu wyników. Z drugiej strony, wielu badaczy uważa, że metody farmakopealne nie oddają w pełni warunków rzeczywistych panujących w przewodzie pokarmowym człowieka, przez co wyniki uzyskane tymi standardowymi metodami często nie znajdują odniesienia w wynikach badań klinicznych czy badań biorównoważności. Ta rozbieżność ma kluczowe znaczenie, ponieważ formułacje nowych leków, które dają pozytywne wyniki w standardowych badaniach farmakopealnych, mogą zupełnie nie sprawdzić się w badaniach *in vivo*, narażając firmę farmaceutyczną na kosztowne powtórzenie badań, natomiast pacjentów na niepotrzebne ryzyko. Jest to przyczyną, dla której od wielu lat naukowcy starają się poznać warunki mechaniczne, hydrodynamiczne oraz dyfuzyjne

panujące *in vivo* i jak najwierniej odtworzyć je w skali laboratoryjnej w postaci modeli przewodu pokarmowego człowieka.

Warunki fizykochemiczne mediów do uwalniania

Warunki fizykochemiczne farmakopealnych metod uwalniania są modelowane za pomocą precyzyjnie zdefiniowanych mediów o odpowiedniej kwasowości i sile jonowej. Niestety roztwory te osiągają lepkość i gęstość bardzo zbliżoną do właściwości wody, co zasadniczo różni się od parametrów trawionego pożywienia. Należy pamiętać, że im większa lepkość medium, tym większe są siły przenoszone na cząstki jedzenia czy postaci leku wewnątrz żołądka [25]. Na uwagę zasługuje również fakt, że treść żołądkową po posiłku można określić mianem płynu nienewtonowskiego, a więc o nieliniowej funkcji naprężeń ścinających od szybkości ścinania w pewnym zakresie tych szybkości, w przeciwieństwie do niemal idealnie newtonowskiej charakterystyki mediów farmakopealnych [26]. Różnice w tych właściwościach medium są przyczyną, dla której naprężenia ścinające, działające na postać leku *in vivo* i mogące mieć kapitalne znaczenie dla szybkości uwalniania substancji aktywnej, nie są odpowiednio uwzględniane podczas standardowych testów uwalniania [8, 25]. Rozwiązaniem tych niezgodności może być zastosowanie mediów biorównoważnych, np. FaSSiF, FaSSGF czy FeSSiF, których skład znacznie lepiej symuluje zawartość żołądka lub jelit, ale mimo to nie oddaje jej zmiennej charakterystyki lepkości oraz gęstości [26, 27]. Niektórzy badacze stosują pełne mleko o zmodyfikowanym pH jako alternatywne medium imitujące płyn żołądkowy po posiłku [28–30]. Zaletą tego rozwiązania jest fakt, że jest to medium łatwo dostępne, a jednocześnie poprawnie symulujące warunki *in vivo*, łącznie z lepkością płynu. Wadą jest krótki czas stabilności zmodyfikowanego mleka. Do uzyskania mediów o odpowiedniej lepkości stosuje się także HPMC w połączeniu z FaSSGF [27], zaproponowano również preparat żywieniowy Ensure Plus z lepkością dostosowaną przy użyciu pektyny [31]. Hydrodynamika testu uwalniania jest zdefiniowana nie tylko dzięki medium, ale też przez sam aparat, w którym prowadzony jest eksperyment. Powstało wiele prac na temat wpływu hydrodynamiki farmakopealnych aparatów do uwalniania na szybkość uwalniania substancji aktywnej z leku. Badano między innymi geometrię naczyń do uwalniania, miejsce poboru próbki czy szybkość obrotową mieszadła. Dalej przedstawiono wyniki badań najpopularniejszych aparatów do uwalniania, a więc: USP 1, USP 2 i USP 4.

Warunki hydrodynamiczne najpopularniejszych farmakopealnych aparatów

Aparat koszyczkowy USP 1

Warunki hydrodynamiczne aparatu koszyczkowego są zróżnicowane w różnych jego obszarach. Największe prędkości medium obserwuje się w pobliżu bocznych ścianek koszyczka, natomiast w jego wnętrzu, a także u góry i w pobliżu dna naczynia prędkości są znacznie mniejsze. Oznacza to, że cząstki formulacji, które w wyniku dezintegracji wydostały się z naczynia są pod wpływem znacząco różnych warunków hydrodynamicznych od cząstek pozostałych w koszyczku. Przeprowadzono badania, w wyniku których stwierdzono, że powierzchnia tabletki umieszczonej w koszyczku rozpuszcza się równomiernie z każdej strony, niezależnie od prędkości przepływu medium, co sugeruje homogeniczność warunków hydrodynamicznych wewnątrz koszyczka. Dodatkowo, dla obrotów koszyczka powyżej 100 rpm kontakt medium wewnątrz i poza koszyczkiem jest mocno ograniczony i wewnątrz koszyczka można rozpatrywać jako układ zamknięty [32]. Pokazano też, że podczas uwalniania dezintegrującej tabletki prednizonu, po jej rozpadzie, fragmenty tabletki opadły na dno naczynia do uwalniania, formując stożek pozostałościowy, który znacznie spowolnił proces rozpuszczania, co jest skutkiem małej intensywności mieszania w tej części naczynia [33]. Dodatkowo, prace Diebolda wykazały, że liniowa prędkość płynu jest w pewnym, aczkolwiek niedużym, stopniu wrażliwa na zmiany prędkości obrotowej mieszadła oraz objętości medium [32]. Liczba Reynoldsa w rdzeniu płynu dla tego aparatu została określona doświadczalnie jako $231 < Re < 4541$ [32], natomiast zgodnie z pracami Levicha przepływ turbulentny w aparatach do uwalniania obserwuje się już dla liczby Reynoldsa powyżej 1500 [34].

Aparat łopatkowy USP 2

Ruch medium w aparacie łopatkowym odbywa się po owalnych pętach rozmieszczonych osiowo: dwóch w górnej i dwóch w dolnej części naczynia i rozdzielonych obszarem przepływu promieniowego i obrotowego wokół łopatek mieszadła. Najmniej intensywny ruch płynu obserwuje się przy powierzchni naczynia, w pobliżu jego ścianek oraz na środku jego dna, pod mieszadłem. Wynika stąd powszechnie znany fenomen tworzenia się stożka nierozpuszczonych fragmentów postaci leku na środku dna naczynia, podobnie jak w aparacie USP 1. Dodatkowo, dolna część naczynia charakteryzuje się najbardziej heterogenicznymi warunkami hydrodynamicznymi z silnie zmienną prędkością medium w różnych obszarach

dna, skutkując różnymi prędkościami rozpuszczania leku w zależności od jego położenia [35]. Przeprowadzono badania kinetyki rozpuszczania nierozpadającej się, kalibracyjnej tabletki kwasu salicylowego i wykazano, że dla małych prędkości mieszadła, powierzchnia tabletki rozpuszcza się nierównomiernie, a powyżej 200 obr/min ten efekt występuje w niedużym stopniu [33]. Pokazano też, że dla aparatu łopatkowego liniowa prędkość płynu jest bardzo wrażliwa na zmiany prędkości obrotowej mieszadła, zatem zmiana liczby obrotów bardzo silnie wpływa na warunki hydrodynamiczne układu [32]. Liczba Reynoldsa określana w rdzeniu płynu w aparacie łopatkowym zawiera się w przedziale od $Re=2292$ (dla 25 obr/min i 900 mL medium) do $Re=31025$ (200 obr/min i 500 mL medium), zatem powyżej wartości krytycznej $Re=1500$. Obliczono również liczbę Reynoldsa na powierzchni cząstki rozpuszczanej dla obrotów mieszadła 50 i 150 obr/min, zakładając, że medium do uwalniania jest woda w temperaturze 37°C . Dla cząstek o średnicy 236 mikrometrów uzyskano $Re=25$ (50 obr/min) i $Re=90$ (150 obr/min), natomiast utrzymuje się, że dla nieregularnych cząstek $Re>50$ jest wystarczająca do przejścia z laminarnego do burzliwego przepływu wokół cząstki. Dla cząstek o średnicy 3 mikrometrów uzyskano liczbę $Re<1$ [32]. Z przedstawionych danych wynika, że warunki hydrodynamiczne w aparacie łopatkowym odpowiadają przepływowi turbulentnemu, zwłaszcza przy większych prędkościach przepływu, toteż rozpuszczanie przebiega w nim głównie na drodze konwekcji wymuszonej [32]. Warunki te są нефизиологичне, а zbyt duże naprężenia ścinające, powstałe na powierzchni postaci leku, mogą być odpowiedzialne za generowanie zawyżonych wyników uwalniania w porównaniu z tymi, uzyskanymi *in vivo*, zwłaszcza dla leków wrażliwych na erozję powierzchniową. Niektórzy badacze twierdzą, że hydrodynamika przewodu pokarmowego jest dobrze odzwierciedlona za pomocą aparatu typu USP 2, pracującego z prędkością obrotową łopatek o wartości 10 obr/min, a więc dużo mniejszej od prędkości powszechnie stosowanej w testach [36].

Aparat przepływowy USP 4

Aparat przepływowy wyróżnia się najbardziej homogenicznymi warunkami hydrodynamicznymi w objętości naczynia pośród farmakopealnych aparatów, ale mimo to nadal można w nim obserwować wiele lokalnych zaburzeń w uwarstwieniu płynu. Jego charakterystyka jest zdominowana przez sinusoidalny lub półsinusoidalny przepływ medium generowany przez pompy tłokowe, a konsekwencją tej pulsacji jest również cykliczna zmiana grubości warstewki granicznej

i sił ścinających na powierzchni tabletki [35]. Podobnie, gdy rozpuszczany obiekt umieszczony jest w złożu szklanych kulek w dolnej części aparatu, wówczas obserwuje się największą szybkość rozpuszczania, prawdopodobnie z powodu drobnego ruchu kulek, wywołanego pulsacją medium i zwiększającego erozję powierzchni. Wykazano także wpływ sposobu umieszczenia tabletki w naczyniu na szybkość jej rozpuszczania, aczkolwiek jest to raczej powiązane z powierzchnią przekroju przepływu i jej wpływem na liczbę Reynoldsa [10, 33]. Ciekawy efekt zaobserwowano, badając w aparacie przepływowym rozpuszczanie substancji o dużej rozpuszczalności i masie cząsteczkowej. Przy bardzo małych prędkościach przepływu płynu, istotną rolę odgrywają siły grawitacji, które działają na rozpuszczoną substancję w kierunku przeciwnym do przepływu medium (konwekcja naturalna), ograniczając jej odprowadzanie z warstewki granicznej i spowalniając rozpuszczanie nawet mocniej, niż gdyby medium nie poruszało się wcale [37]. Dla komórki przepływowej o średnicy 12 mm i różnych natężeń przepływu obliczono liczbę Re od 16,3 (dla 10,4 mL/min) do 292 (dla 52,9 mL/min), co odpowiada laminarnemu ruchowi medium [10]. W porównaniu z innymi aparatami do uwalniania pokazano, że nawet dla dużych wartości natężenia przepływu medium do uwalniania w aparacie USP 4, tabletka rozpuszcza się mniej intensywnie niż w USP 1 i 2 [35].

Pomimo niewątpliwych zalet, jakimi są przede wszystkim prostota przeprowadzenia testu oraz powszechność, farmakopealne aparaty do uwalniania spotykają się z liczną krytyką. Najpoważniejszy zarzut dotyczy tego, że nieodpowiednio symulują one rzeczywiste warunki panujące w przewodzie pokarmowym, a w szczególności hydrodynamikę i naprężenia mechaniczne. Liczby Reynoldsa opisujące przepływ wewnątrz aparatów są znacznie większe niż te w odpowiednich fragmentach przewodu pokarmowego, co wskazuje na odmienną charakterystykę przepływu. Testy te nie uwzględniają naprężeń działających na postać leku, a wynikających z ruchów perystaltycznych oraz ciśnień wywoływanych przez odźwiernik i zastawkę krętniczo-kątniczą, natomiast lepkość farmakopealnych mediów odbiega od lepkości treści żołądkowo-jelitowej w warunkach po posiłku, co skutkuje нефизиологичным przenoszeniem naprężeń ścinających i zgniatających. W rezultacie, często zdarza się, że wyniki badań uwalniania przeprowadzonych na tych aparatach nie mają odzwierciedlenia w rzeczywistym uwalnianiu leku *in vivo*, co jest nie do zaakceptowania z punktu widzenia realizacji projektu tworzenia nowego leku innowacyjnego lub generycznego.

Jest to przyczyna, dla której konstruuje się nowe modele, które bardziej realistycznie symulują pracę przewodu pokarmowego, a zwłaszcza wspomniane siły i naprężenia powiązane z hydrodynamiką przepływu. Dalej przedstawiono wybrane aparaty tej kategorii modeli.

Niefarmakopealne modele przewodu pokarmowego człowieka

The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM)

TIM firmy TNO Pharma jest to wieloelementowy model fragmentu przewodu pokarmowego człowieka. Składa się on z kilku komór odpowiadających poszczególnym organom, a w każdej z nich symulowane są warunki *in vivo* za pomocą takich parametrów jak: czas przebywania, szybkość przepływu, gradient pH, absorpcja wody i metabolitów, temperatura i wydzielanie płynów (enzymów trawiennych, żółci itp.). Modelu TIM można używać nie tylko do badań leków, ale również pasz i pożywienia, a wynikiem takiej ekspertyzy jest

profil biodostępności biologicznej danego związku chemicznego. Działanie TIM jest programowane na podstawie protokołów badawczych o szerokim spektrum, symulujących warunki w przewodzie pokarmowym niemowlaków, osób młodych, dojrzalnych i starszych, zarówno zdrowych, jak i z chorobami przewodu pokarmowego, ale też psów, świń oraz cielaków.

Istnieje kilka wariantów modelu, obejmujących poszczególne wycinki przewodu pokarmowego. Wariant TIM-1 składa się z czterech komór, reprezentujących: żołądek, dwunastnicę, jelito czcze i jelito kręte, a przepływ między nimi realizowany jest za pomocą pomp perystaltycznych. Dodatkowo komory te wyposażone są w elastyczne ściany, podlegające zmiennemu ciśnieniu w celu wymieszania zawartości. Prowadzona jest regulacja pH za pomocą kwasu solnego oraz wodorowęglanu sodu, zgodnie z założonym przebiegiem. Dostarczane są także płyny, symulujące wydzielinę żołądkową i jelitową. Imitację absorpcji realizuje się za pomocą membran – dla związków hydrofilowych, oraz filtrów – dla związków lipofilowych. Wątpliwości budzi jednak położenie modułów absorpcyjnych – są one umieszczone na końcach komór symulujących jelito cienkie, zamiast wzdłuż całej ich długości, co uniemożliwia właściwą ocenę skuteczności leków o wąskim oknie absorpcyjnym [38].

Firma TNO Pharma w swojej ofercie posiada modele: Tiny-TIM oraz TIM-agc. Pierwszy z nich jest uproszczoną wersją TIM-1, z identyczną komorą żołądkową, ale z modelem jelit okrojonym do jednej komory. Natomiast drugi model Advanced Gastric Compartment, wyróżnia się ze względu na bardziej realistyczną budowę modułu żołądka, który dodatkowo symuluje perystaltykę tego organu [39]. Przeprowadzono badania porównawcze TIM-agc z aparatem USP 2 pod kątem hydrodynamiki przepływu, stosując narzędzia CFD. Ich wyniki potwierdziły biorównoważność naprężeń ścinających oraz liczb Reynoldsa w różnych komorach aparatu TIM-agc oraz, po raz kolejny, wykazały zawyżone Re aparatu USP 2 w stosunku do warunków *in vivo* [40]. Okazały wachlarz możliwości TIM dokładnej predykcji trawienia i wchłaniania leków daje mu szerokie zastosowanie i jest jego największą zaletą. Z drugiej strony, złożoność tego systemu sprawia, że operator TIM musi być wysokiej klasy specjalistą o bardzo specyficznych kwalifikacjach, przygotowanie eksperymentu jest pracochłonne, serwis wykonuje jedynie producent urządzenia, sam symulator jest bardzo drogi, a w dodatku licencjonowany jedynie dla dużych firm farmaceutycznych. Istnieje możliwość zlecenia firmie TNO Pharma przeprowadzenia badań na modelu TIM.

Rycina 1. Schemat symulatora TIM. 1-moduł żołądka, 2-moduł dwunastnicy, 3-moduł jelita czczego, 4-moduł jelita krętego, 5-moduły filtracyjne, 6-wylot, S-wydzielanie. Źródło: własne opracowanie.

Figure 1. Schematic presentation of TIM simulator. 1-gastric compartment, 2-duodenal compartment, 3-jejunal compartment, 4-ileal compartment, 5-filtration systems, 6-orifice, S-secretion. Source: own drawing.

Dynamic Gastric Model

Dynamic Gastric Model (DGM) to model stworzony na Institute of Food Research (Norwich, Wielka Brytania), symulujący pracę żołądka dla badania wpływu obecności pożywienia w przewodzie pokarmowym na rozpad i rozpuszczanie leków oraz ich profil uwalniania. Konstrukcja tego urządzenia w szczególności uwzględnia symulację cykli skurczów żołądka i występujących podczas nich naprężeń mechanicznych. Omawiany symulator składa się z dwóch części: otwartego do atmosfery, termostowanego zbiornika wyposażonego w system doprowadzający imitację soku żołądkowego (perforowana pętla z tworzywa sztucznego) oraz cylindra z tłokiem zapewniającym mieszanie badanej zawartości i naśladowanie ruchów perystaltycznych żołądka. Również dla tego symulatora przeprowadzono badania porównawcze szybkości ścinania i sił ścinających z aparatem USP 2. W rezultacie ustalono, że medium umieszczone w USP 2 jest poddawane małym siłom ścinania, pomimo dużej szybkości ścinania. Odwrotną relację zaobserwowano w aparacie DGM, gdzie siły ścinające były duże, ale przenoszone z małą szybkością, co zaobserwowano także *in vivo* i świadczy o poprawności modelu, chociaż dokładna korelacja IVIVC cechowała się małym współczynnikiem determinacji [25]. Dodatkowo, model DGM daje możliwość ustalenia biorównoważnej temperatury i pH, czasu opróżniania żołądka oraz przeprowadzania symulacji wpływu całodniowej sekwencji posiłku na postać leku, co jest szczególnie istotne dla leków o długim czasie przebywania w żołądku [41]. Wadami tej konstrukcji jest natomiast brak przezroczystości, co utrudnia prowadzenie obserwacji i otwarcie do atmosfery (niebezpieczne dla operatora testów, np. leków cytostatycznych) [16].

Modele laboratoryjne

Istnieje też szereg modeli przewodu pokarmowego, które zostały opracowane jedynie na skalę laboratoryjną i służą głównie celom naukowym. Cechują się one bardzo często wiernym odwzorowaniem wybranego aspektu, natomiast zazwyczaj nie reprezentują podejścia całościowego do problemu uwalniania leku w przewodzie pokarmowym, a różnorodność testów, jakie można na nich przeprowadzić, jest niewielka.

Gastric Flow Simulator

Gastric Flow Simulator jest aparatem szczególnie nastawionym na imitację perystaltyki żołądka i fal MMC. Składa się on z podłużnego naczynia, którego dwie ściany są utworzone z elastycznej gumy, a dwie pozostałe z przezroczystego PMMA. Propagację fal MMC zasymulowano poprzez ruch i nacisk dwóch gumowych wałków na elastyczne ściany naczynia.

Rycina 2. Schemat symulatora Dynamic Gastric Model.

1–główny moduł żołądka, 2–łaźnia wodna z regulacją ciśnienia, 3–wylot, 4–moduł odźwiernika, S–wydzielanie. Źródło: własne opracowanie.

Figure 2. Schematic representation of Dynamic Gastric Model. 1– main gastric compartment, 2–pressurized water jacket, 3–orifice, 4–antral compartment, S–secretion. Source: own drawing.

Modele tego użyto do zbadania wpływu lepkości medium na jego prędkość poruszania się w wyniku symulowanych fal MMC. Uzyskane wyniki zaprzeczyły takiej korelacji, należy jednak zwrócić uwagę, że modelowy płyn miał reologię newtonowską, co stoi w sprzeczności z rzeczywistą charakterystyką reologiczną treści żołądka, a także jego lepkość była mniejsza od zawartości żołądka po posiłku. Autoz badań wskazują, że ruch treści żołądka, wynikający z propagacji fal MMC może mieć charakter laminarny, przynajmniej dla przypadku trawienia płynnego pożywienia. Dodatkowo zwracają uwagę na to, że same siły tnące, wynikające z ruchu płynu pod wpływem fal MMC, mogą być niewystarczające do dezintegracji cząstek jedzenia, prawdopodobnie dlatego dużą rolę w tym procesie odgrywa kompresja treści żołądka pod własnym ciężarem oraz wzajemne oddziaływania cząstek pożywienia na skutek ruchów perystaltycznych ścian żołądka [42].

Rycina 3. Schemat Gastric Flow Simulator. 1–główny moduł żołądka, 2–gumowe wałki. Źródło: własne opracowanie.

Figure 3. Schematic representation of Gastric Flow Simulator. 1–gastric compartment, 2–plastic roller. Source: own drawing.

Stress Test

Idea, jaka stoi za konstrukcją aparatu Stress Test, wiąże się z wynikami badań ruchu treści jelit. Celem budowy tego modelu była symulacja cyklicznych skurczów, działających na tabletkę, oraz okresów, w których postać leku nie ma kontaktu z płynem jelitowym. Stress Test składa się z zestawów metalowych koszyczków na postać leku oraz umieszczonych w nich baloników okresowo

Rycina 4. Schemat symulatora Stress Test. 1-farmakopealne naczynie do uwalniania, 2-balonik pompowany sprężonym powietrzem, 3-perforowany metalowy koszyczek, 4-mieszadło łopatkowe, 5-silnik obracający koszyczek ponad powierzchnię medium. Źródło: własne opracowanie.

Figure 4. Schematic representation of Stress Test simulator. 1-pharmacopoeial dissolution vessel, 2-balloon pumped with compressed air, 3-perforated metal basket, 4-paddle stirrer, 5-basket rotating stepping motor. Source: own drawing.

Rycina 5. Schemat symulatora IMSPA. 1-wylot, 2-główny moduł jelita, 3-mechanizm ściskający, 4-wlot oraz miejsce próbkowania. Źródło: własne opracowanie.

Figure 5. Schematic representation of IMSPA simulator. 1-orifice, 2-main intestine compartment, 3-constriction mechanism, 4-inlet and sampling point. Source: own drawing.

napęlnianych gazem i wywierających nacisk na tabletkę. Koszyczki te umieszczone są na wolno obracającym się wale umieszczonym nad typowym naczyniem do uwalniania, farmakopealnego aparatu do uwalniania typu USP 1 lub 2. Obrót wału skutkuje zatem chwilowym wyjęciem koszyczka wraz z lekiem ponad powierzchnię płynu do uwalniania, co symuluje rzeczywiste warunki w jelicie. Naczynie do uwalniania wyposażone jest również w mieszadło łopatkowe i łaźnię wodną do utrzymania stałej temperatury medium. Cechą Stress Test kwestionowaną przez niektórych badaczy jest to, że mieszadło łopatkowe nie jest umieszczone w osi zbiornika do uwalniania, tak jak w standardowych aparatach do uwalniania, a jedynie przy jego krawędzi. To poddaje w wątpliwość stabilność i odpowiedniość warunków hydrodynamicznych panujących w medium do uwalniania. Dodatkowo postać leku umieszczona jest w górnej części naczynia, a więc odwrotnie niż w farmakopealnych testach. Mimo to, skuteczność Stress Test do predykcji wyników uwalniania leku została potwierdzona na przykładzie tabletek o przedłużonym uwalnianiu z diklofenakiem [1]. Badania uwalniania przeprowadzone w Stress Test wykazały bardzo podobne profile uwalniania leku do tych uzyskanych *in vivo* w badaniach klinicznych, co było dotychczas nieosiągalne w standardowych aparatach oraz pozwoliło na wyjaśnienie mechanizmu tego uwalniania. Jest to znaczące osiągnięcie, które dowodzi poprawności i biorównoważności modelu [1, 38].

IMSPA

Model IMSPA symuluje perystaltykę jelita cienkiego i tym samym pozwala na badanie wpływu skurczy jelit na postać leku i uwalnianie substancji aktywnej. Składa się on z dwóch elastycznych, silikonowych rękawów, a każdy z nich wyposażony jest w cztery mechanizmy ściskające wykonane z przysłon fotograficznych, które powodują chwilowe zmniejszenie średnicy i generują zgmiot tabletki. Dodatkowo częstotliwość i intensywność tych skurczy może być programowana tak, aby odzwierciedlać różne fazy wędrującego kompleksu motorycznego MMC. Niestety model IMSPA nie jest wyposażony w system kontroli i regulacji pH, nie symuluje również wydzielania enzymów trawienych. Próbkowanie jest dostępne jedynie w trybie manualnym, a maksymalna dostępna objętość medium do uwalniania to 250 mL, co może stwarzać trudności dla słabo rozpuszczalnych leków [43].

Advanced Gastric Simulator

Advanced Gastric Simulator jest jednym z najnowszych symulatorów żołądka, składającym się z elastycznego, wielowarstwowego, silikonowego zbiornika, wyposażonego w mechanizm ściskający

wykonany, podobnie jak w modelu IMSPA, z ośmiu przysłon fotograficznych [44]. Zacisk przysłon jest programowany tak, aby jak najwierniej odwzorować motorykę żołądka w różnych warunkach. Dodatkowo, u końca zbiornika wbudowany jest specjalny zawór, mający imitować odźwiernik i kontrolujący odprowadzanie materiału badawczego z wnętrza zbiornika. Całość aparatu umieszczona jest w komorze, utrzymującej stałą temperaturę 37°C. Działanie Advanced Gastric Simulator zademonstrowano, badając jego zdolność do rozróżniania czterech formułacji w porównaniu z aparatem USP 2 oraz badaniami *in vivo*. Omawiany symulator żołądka z dużą dokładnością przewidywał zachowanie leku *in vivo* w przeciwieństwie do aparatu farmakopealnego [45]. Zaletami tego urządzenia jest wierne odwzorowanie geometrii ludzkiego żołądka oraz skurczów jego ścian, a także możliwość zaprogramowania przepływu medium w układzie, co zostało potwierdzone badaniami uwalniania leku, natomiast nie uwzględnia on gradientu pH, a także wydzielania enzymów trawiennych, które to mogą być istotne dla uwalniania substancji aktywnej z postaci leku.

Engineered Stomach and Small Intestinal System

System ESIN jest wielokomorowym dynamicznym modelem górnego odcinka przewodu pokarmowego. Składa się kolejno: ze zbiornika na próbkę pożywienia lub leku, komory, w której następuje wymieszanie próbki ze sztuczną śliną, komory żołądka, utworzonego z cylindra z dwoma tłokami, zapewniającymi naprężenia mechaniczne i przemieszczanie zawartości, oraz wyposażonego w czujnik ciśnienia. Następne elementy to trzy, szeregowo połączone, zbiorniki reprezentujące kolejne odcinki jelita cienkiego oraz komora końcowa, przeznaczona do zbierania całkowitej zawartości układu. Dodatkowo, układ wyposażony jest w pompy dozujące roztwory fizjologiczne, imitujące wydzieliny przewodu pokarmowego, oraz systemy dializy, mające na celu symulację absorpcji leku, jaka zachodzi w jelicie cienkim. Poszczególne elementy ESIN są termostатовane, a przepływy, pH, skurcze „żołądka” oraz ilość wydzielin są kontrolowane komputerowo. Poprawność dyskutowanego modelu była sprawdzona przez badania porównawcze uwalniania paracetamolu i teofiliny w układzie ESIN, aparacie USP 2 oraz *in vivo*. Wyniki pokazały zgodność przebiegu krzywej uwalniania paracetamolu w ESIN oraz *in vivo*, natomiast pomiędzy uzyskanymi krzywymi zaobserwowano przesunięcie czasowe. Podobnie w przypadku teofiliny wystąpiło przesunięcie krzywych o około godzinę. Tę niedokładność tłumaczy się brakiem obecności modułu absorpcji w komorze symulującej dwunastnicę modelu ESIN.

Rycina 6. Schemat symulatora AGS. 1–główny moduł żołądka, 2–mechanizm ściskający, 3–wylot, 4–termostатовana komora. Źródło: własne opracowanie.

Figure 6. Schematic representation of AGS. 1–main gastric compartment, 2–constriction mechanism, 3–orifice, 4–temperature-controlled chamber. Source: own drawing.

Zaletami ESIN jest dosyć dokładne odwzorowanie przewodu pokarmowego i zachęcające wyniki badań porównawczych *in vitro* – *in vivo*, natomiast do wad należy skomplikowana budowa, duża liczba pomp i mieszadeł oraz trudności w poborze próbek z poszczególnych fragmentów układu [46].

Podsumowanie

Badania uwalniania substancji aktywnej są koniecznym etapem tworzenia nowych leków innowacyjnych i generycznych oraz są rutynowym zabiegiem dla kontroli jakości produkowanych już leków. O ile w przypadku kontroli jakości nie jest to tak istotne, tak dla nowych leków oraz zmian technologicznych w produkcji już istniejących formułacji kluczowa jest odpowiednia symulacja warunków panujących w przewodzie pokarmowym w skali laboratoryjnej. Pozwala to bowiem na predykcję zachowania się leku w badaniach klinicznych i tym samym na podjęcie działań w przypadku wykrycia nieskutecznego działania badanej formułacji. Do przeprowadzania badań uwalniania stosuje się farmakopealne aparaty oraz niestandardowe modele przewodu pokarmowego. Jedną z istotnych różnic pomiędzy takimi modelami są różnice w hydrodynamice przepływu wokół badanej postaci leku i naprężenia mechaniczne na nią działające. Omawiane siły i uwarunkowania są szczególnie ważne w przypadku formułacji wrażliwych na ścieranie

Rycina 7. Schemat symulatora ESIN. 1-zbiornik wlotu, 2-mieszadło łopatkowe, 3-zbiornik mieszania ze sztuczną śliną, 4-moduł żołądka, 5-moduł dwunastnicy, 6-moduł jelita czczego, 7-moduł jelita krętego, 8-wylot, F-moduły filtracyjne, S-wydzielanie. Źródło: własne opracowanie.

Figure 7. Schematic representation of ESIN. 1-meal reservoir, 2-paddle stirrer, 3-salivary ampoule, 4-gastric compartment, 5-duodenal compartment, 6-jejunal compartment, 7-ileal compartment 8-orifice, F-filtration modules, S-secretion. Source: own drawing.

i zgniatanie oraz trudno rozpuszczalnych substancji aktywnych. Liczne teorie procesu rozpuszczania wykazały istotny wpływ hydrodynamiki na szybkość tego zjawiska, co tłumaczy się istnieniem dyfuzyjnej i dynamicznej warstewki granicznej na rozpuszczanej powierzchni, ponieważ grubość tych warstwek, zależna od hydrodynamiki, bezpośrednio wpływa na współczynnik wnikania masy. Omawiane siły i uwarunkowania są szczególnie ważne w przypadku formułacji wrażliwych na ścieranie i zgniatanie oraz trudno rozpuszczalnych substancji aktywnych. W dziedzinie rozwoju biorównoważnych metod badawczych procesu uwalniania pozostało jeszcze wiele do zrobienia. Poszukuje się takich rozwiązań, które byłyby proste do zastosowania,

a jednocześnie poprawnie odzwierciedlały wiele aspektów przewodu pokarmowego tak, aby z łatwością można było znajdować słabe strony różnych formułacji. Pozwoli to w przyszłości na zmniejszenie liczby przeprowadzanych badań klinicznych i poprawę bio-farmaceutycznych właściwości postaci leku, co przyniesie korzyści zarówno firmom farmaceutycznym, jak i pacjentom.

Podziękowania

Badania były prowadzone we współpracy z Physiolution Polska w ramach programu InnoNeuroPharm POIR.01.02.00-00-0011/17 finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Piśmiennictwo

- Garbacz G, Wedemeyer RS, Nagel S, Giessmann T, Monnikes H, Wilson CG, et al. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 70: 421–428.
- Garbacz G. Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 2010; 36(5): 518–530.
- Koziolek M, Garbacz G, Neumann M. Simulating the Postprandial Stomach: Physiological Considerations for Dissolution and Release Testing. *Molecular pharmaceutics* 2013; 10: 1610–1622.
- Laulicht B, Tripathi A, Schlageter V, Kucera P, Mathiowitz E. Understanding gastric forces calculated from high-resolution pill tracking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 8201–8206.
- Abrahamsson A, Pal M, Sjöberg M, Carlsson E, Laurell JGB. A Novel in Vitro and Numerical Analysis of Shear-Induced Drug Release from Extended-Release Tablets in the Fed Stomach. *Pharmaceutical Research* 2005; 22(8): 1215–1226.
- Sugano K. Aqueous Boundary Layers Related to Oral Absorption of a Drug: From Dissolution of a Drug to Carrier Mediated Transport and Intestinal Wall Metabolism. *Molecular Pharmacy* 2010; 7(5): 1362–1373.
- Wu Y, Ghaly ES. Effect of Hydrodynamic Environment on Tablet Dissolution Using Flow-Through Dissolution Apparatus. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 2006; 25: 75–83.
- Wang Y, Brasseur JG. Enhancement of mass transfer from particles by local shear-rate and correlations with application to drug dissolution. *American Institute of Chemical Engineers Journal* 2019; 65: 1–14.
- Kasperek R, Zimmer L, Poleszak E. The Process Of Mass Transfer On The Solid-Liquid Boundary Layer During The Release Of Diclofenac Sodium And Papaverine Hydrochloride From Tablets In A Paddle Apparatus. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2016; 73: 163–173.
- Cammarn SR, Sakr A. Predicting Dissolution via Hydrodynamics: Salicylic Acid Tablets in Flow Through Cell Dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 201: 199–209.
- Ferrua MJ, Singh RP. Modeling the Fluid Dynamics in a Human Stomach to Gain Insight of Food Digestion. *Journal of Food Science* 2010; 75: 151–162.
- Garbacz G, Klein S. Dissolution testing of oral modified-release dosage forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 64: 944–968.
- Koziolek M, Schneider F, Grimm M, Modess C, Seekamp A, Roustom T, et al. Intragastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies. *Journal of Controlled Release* 2015; 220: 71–78.
- Koziolek M, Grimm M, Becker D. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap System. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology* 2014; 104: 2855–2863.
- Miura H, Watanabe S, Isogai E, Miura K. Comparison of maximum bite force and dentate status between healthy and frail elderly persons. *Journal of Oral Rehabilitation* 2001; 28(6): 592–595.
- Wickham MSJ, Faulks RM, Mann J, Mandalari G. The Design, Operation, and Application of a Dynamic Gastric Model. *Dissolution technologies* 2012; 19(3): 15–22.
- Schneider F, Grimm M, Koziolek M, Modess C, Dokter A, Roustom T, et al. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2016; 108: 214–219.
- Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology: a cellular and molecular approach. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Goodman K, Hodges LA, Band J, Stevens HNE, Weitschies W, Wilson CG. Assessing gastrointestinal motility and disintegration profiles of magnetic tablets by a novel magnetic imaging device and gamma scintigraphy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 74(1): 84–92.
- Weitschies W, Cardini D, Karaus M, Trahms L, Semmler W. Magnetic marker monitoring of esophageal, gastric and duodenal transit of non-disintegrating capsules. *Pharmazie* 1999; 54: 426–430.
- Sauter MM, Steingotter A, Curcio J, Treier R, Kuyumcu S, Fried M, et al. Quantification of Meal Induced Gastric Secretion and Its Effect on Caloric Emptying by Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Gastroenterology* 2011; 140: 297.
- Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Mönnikes H, Hosten N, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 22: 971–979.
- Marciani L, Cox EF, Hoad CL, Pritchard S, Totman JJ, Foley S, et al. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 469–477.
- Mudie DM, Murray K, Hoad CL, Pritchard SE, Garnett M, Amidon GL, et al. Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state. *Molecular Pharmaceutics* 2014; 11(9): 3039–3047.
- Vardakou M, Mercuri A, Barker SA, Craig DQM, Faulks RM, Wickham MSJ. Achieving Antral Grinding Forces in Biorelevant In Vitro Models: Comparing the USP Dissolution Apparatus II and the Dynamic Gastric Model with Human In Vivo Data. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 2011; 12: 620–626.
- Pedersen PB, Vilmann P, Bar-Shalom D, Mullertz A, Baldursdottir S. Characterization of fasted human gastric fluid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 85: 958–965.
- Nielsen AL, Pedersen PB, Baldursdottir S, Mullertz A. Impact of physiologically relevant viscosity on intrinsic dissolution rate of poorly soluble compounds in simulated gastric media; pabrane z: <https://pdfs.semanticscholar.org/553e/ecb9ba1be0c0db4b99bb8b2778731e63f356.pdf> (dostęp 21.04.2020).
- Inatratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB. Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. *Pharmaceutical Research* 2008; 25: 1663–1676.
- Devle H, Naess-Andresen CF, Rukke EO, Vegard GE, Ekeberg D, Schuller RB. Rheological characterization of milk during digestion with human gastric and duodenal enzymes. *Annual Transactions Of The Nordic Rheology Society* 2012; 20.
- Galia E, Nicolaides E, Horter D, Lobenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting In Vivo Performance of Class I and II Drugs. *Pharmaceutical Research* 1998; 15: 698–705.
- Klein S, Butler J, Hempenstall JM, Reppas C, Dressman JB. PIV and CFD studies on analyzing intragastric flow phenomena induced by peristalsis using a human gastric flow simulator. *Food & Function* 2014; 5: 1839–1847.
- Diebold SM. Physiological parameters relevant to dissolution testing: hydrodynamic considerations w Pharmaceutical Dissolution Testing. Dordrecht: Springer International Publishing AG Switzerland; 2005.
- Morihiro M, Aoyagi N, Kaniwa N, Katori N, Kojim S. Hydrodynamic Flows Around Tablets in Different Pharmacopeial Dissolution Tests. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002; 28(6): 655–662.
- Levich VG. Physicochemical Hydrodynamics. Nowy Jork: Prentice Hall; 1962.
- Todoaro V, Persoons T, Grove G, Healy AM, D'Arcy DM. Characterization and Simulation of Hydrodynamics in the Paddle, Basket and Flow-Through Dissolution Testing Apparatuses – A Review. *Dissolution Technologies* 2017; p. 24–36.
- Katori N, Aoyagi N, Terao T. Estimation of Agitation Intensity in the GI Tract in Human and Dog Based on In Vitro/In Vivo Correlation. *Pharmaceutical Research*. 1995; 12: 237–243.
- D'Arcy DM, Liu B, Corrigan OL. Investigating the effect of solubility and density gradients on local hydrodynamics and drug dissolution in the USP 4 dissolution apparatus. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 419: 175–185.
- McAllister M. Dynamic Dissolution: A Step Closer to Predictive Dissolution Testing? *Molecular Pharmaceutics* 2010; 7(5): 1374–1387.
- Minekus M. The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM) In: Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, et al., editors. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models. Cham (CH): Springer; 2015.
- Hopgood M, Reynolds G, Barker R. Using Computational Fluid Dynamics to Compare Shear Rate and Turbulence in the TIM-Automated Gastric Compartment With USP Apparatus II. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 107: 1911–1919.
- Thuenemann EC, Mandalari G, Rich GT, Faulks RM. Dynamic Gastric Model (DGM), w The Impact of Food Bio-Actives on Gut Health. Dordrecht: Springer International Publishing AG Switzerland; 2015.
- Kozu H, Kobayashi I, Neves MA, Nakajima M, Uemura K, Sato S, et al. PIV and CFD studies on analyzing intragastric flow phenomena induced by peristalsis using a human gastric flow simulator. *Food & Function* 2014; 5: 1839–1847.
- Hribar M, Trontelj J, Klancar U, Markun B, Dujc TC, Legen I. A Novel Intestine Model Apparatus for Drug Dissolution Capable of Simulating the Peristaltic Action. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 2016; 18(5): 1646–1656.
- Hribar M, Trontelj J, Berglez S, Bevc A, Kuscer L, Diaci J, et al. Design of an Innovative Advanced Gastric Simulator. *Dissolution Technologies* 2019; p. 20–29.
- Vrbanc H, Trontelj J, Berglez S, Petek B, Opara J, Jereb R, et al. The biorelevant simulation of gastric emptying and its impact on model drug dissolution and absorption kinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2020; 149: 113–120.
- Guerra A, Denis S, le Goff O, Sicardi V, Francois O, Yao AF, et al. Development and Validation of a New Dynamic Computer-Controlled Model of the Human Stomach and Small Intestine. *Biotechnology and Bioengineering* 2016; 113(6): 1325–1335.