

MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK, MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

Polimery jako substancje pomocnicze stosowane w technologii tabletek powlekanych zawierających pochodne kwasu ibandronowego (bisfosfoniany)

Polymers as excipients used in the technology of coated tablets containing ibandronic acid derivatives (bisphosphonates)

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Bisfosfoniany stosuje się w leczeniu osteoporozy, najczęściej pomenopauzalnej i posteroideowej. Najbardziej znanymi pochodnymi bisfosfonianów są m. in. pochodne kwasu alendronowego, kłodronowego, ibandronowego i rizedronowego. Bisfosfoniany posiadają niską biodostępność (1–10%) i niską wchłanianalność (dla nowszych bisfosfonianów nie przekracza 1%) po podaniu doustnym (III klasa BCS). Omawiana grupa pochodnych to także wyzwanie technologiczne, szczególnie w sytuacji tak trudnych uwarunkowań biofarmaceutycznych. Powyższe skłania do przestrzegania dyscypliny przyjmowania stałych doustnych postaci farmaceutycznych (tabletki), które muszą być bezwzględnie przyjmowane na czczo (30–60 minut przed posiłkiem) i popijane szklanką przegotowanej wody.

Technologia doustnych postaci leku z bisfosfonianami, praktycznie musi do zera minimalizować problemy potencjalnej adsorpcji substancji aktywnej na substancjach pomocniczych o charakterze polimerów wielkocząsteczkowych, wchodzących w skład rdzenia i otoczki tabletek, przy jednoczesnym zapewnieniu pełnej dostępności farmaceutycznej (**Polim. Med. 2012, 42, 1, 5–16**).

Słowa kluczowe: naturalne biopolimery, wielkocząsteczkowe polimery błonotwórcze, bisfosfoniany, kwas ibandronowy, tabletki powlekane, laktoza, rdzeń tabletki powlekanej, skrobia.

Summary

Bisphosphonates are used in the treatment of osteoporosis, predominantly most often postmenopausal and glucocorticoid-induced forms. The most commonly known bisphosphonates are: derivatives of alendronic, clodronic, ibandronic, risedronic acid. Bisphosphonates have low bioavailability (1–10%) and low absorption (for more recent bisphosphonates it does not exceed 1%) after oral application (class III of BCS). The discussed group of derivatives is also a technological challenge, particularly in a situation of so difficult biopharmaceutical conditions. The above encourages compliance with the discipline of taking solid oral pharmaceutical forms (tablets), which have to be taken strictly on an empty stomach (30–60 minutes before a meal) and washed down with a glass of boiled water.

The technology of oral drug forms with bisphosphonates has to minimize practically to zero the problems of potential adsorption of an active substance on excipients of a character of macromolecular polymers being part of a tablet core and a coating, at the same time providing full pharmaceutical availability (**Polim. Med. 2012, 42, 1, 5–16**).

Key words: natural biopolymers, film forming macromolecular polymers, bisphosphonates, ibandronic acid, coated tablet, lactose, coated tablet core, starch.

Wstęp

Bisfosfoniany to leki, które oprócz estrogenów, witaminy D₃, kalcytonin i wapnia stosuje się w leczeniu osteoporozy [1–7]. Udowodniono, że zmniejszają ry-

zyko złamania kręgosłupa o 48%, a szyjki kości udowej o 51%. Najczęściej są stosowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i posteroideowej [8–15]. Do grupy bisfosfonianów należą substancje biologicznie czynne, które wpływają na mineralizację kości [16–22]. Możemy

tu wymienić kwasy: alendronowy, kłodronowy, etidronowy, ibandronowy, pamidronowy, rizedronowy, tyludronowy i zoledronowy [23–31]. Na rynku najczęściej występują produkty lecznicze (oryginalny i generyczne) zawierające kwas alendronowy. Coraz większym zainteresowaniem cieszą się pochodne kwasu ibandronowego. Niestety bisfosfoniany to substancje aktywne, posiadające niską biodostępność (1–10%) i niską wchłanialność (dla nowszych bisfosfonianów nie przekracza 1%) po podaniu doustnym (III klasa BCS) [32–44].

Powyższe uwarunkowania biofarmaceutyczne skłaniają do rygorystycznego przestrzegania dyscypliny przyjmowania stałych doustnych postaci farmaceutycznych (tabletki), które muszą być bezwzględnie przyjmowane na czczo (30–60 minut przed posiłkiem) i popijane szklanką przegotowanej wody. Określone pokarmy, napoje – w tym przede wszystkim woda mineralna, preparaty zawierające wapń i inne leki doustnie przyjmowane w tym samym czasie, mogą istotnie wpływać na wchłanianie bisfosfonianów [45–49]. Bisfosfoniany to także wyzwanie technologiczne, szczególnie w sytuacji trudnych uwarunkowań biofarmaceutycznych. Technologia postaci bisfosfonianów, musi praktycznie do zera minimalizować problemy potencjalnej adsorpcji substancji aktywnej na polimerowych substancjach pomocniczych, jednocześnie musi zapewniać pełną dostępność farmaceutyczną [45–61].

Cel badań

Zasadniczym celem prowadzonej analizy jest ocena substancji pomocniczych – naturalnych biopolimerów użytych do formulacji produktów leczniczych z kwasem ibandronowym, ich potencjalnego wpływu na parametry technologiczne tabletek: czas rozpadu, uwalnianie, a w konsekwencji efekt kliniczny na podstawie deklarowanych przez producentów w Kartach Charakterystyki Produktu Leczniczego informacji na temat typu postaci

leku i rodzaju substancji pomocniczych tę postać tworzących. Szczególne zainteresowanie wzbudza fakt użycia substancji pomocniczych o charakterze polimerów, zarówno naturalnych jak i syntetycznych.

Charakterystyka produktów leczniczych będących przedmiotem badań

Analizowane produkty lecznicze to stałe doustne postaci leku – tabletki powlekane, o niemodyfikowanym profilu uwalniania substancji biologicznie czynnej. Tabletki te składają się z rdzenia zawierającego substancję czynną oraz cienkiej polimerowej otoczki, która jest aktywna w kwaśnym środowisku soku żołądkowego. Podstawowe cechy gotowych produktów zestawiono w tabeli 1.

Analiza technologiczna produktów leczniczych zawierających sól sodową kwasu ibandronowego

Za ostateczny efekt kliniczny substancji biologicznie czynnej odpowiada nie tylko jej dawka, ale na równi z dawką typ postaci leku oraz odpowiedni dobór jakościowy i ilościowy substancji pomocniczych. Powyższe znajduje liczne odzwierciedlenie w piśmiennictwie. Przykład zastosowania wariantowych substancji pomocniczych w 116 różnych rynkowych formulacjach przedstawia tabela 2 [62–64].

Analizy teoretycznej składów jakościowych badanych produktów leczniczych, dokonano w oparciu o ogólnie dostępne informacje deklarowane przez podmioty odpowiedzialne w „Charakterystykach Produk-

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka analizowanych produktów leczniczych

Table 1. Basic characteristics of the analyzed medicinal products

Nazwa handlowa produktu leczniczego	Bonviva	Ibandronic Acid Mylan	Ossica	Ibandronic Acid Teva
	Lek oryginalny	Leki odtwórcze (generyki)		
Postać chemiczna substancji czynnej	Jednowodny ibandronian sodu			
Dawka substancji czynnej [mg]	150			
Rodzaj postaci farmaceutycznej	Tabletka powlekana			
Okres trwałości w latach	5	2	2	2
Podmiot odpowiedzialny	Roche	Mylan	Gedeon Richter	Teva
Kształt i barwa tabletki	podłużne, białe lub białawe tabletki z nadrukiem BNVA/150	sferyczne, białe tabletki z nadrukiem I-150/G	owalne, sferyczne, białe lub prawie białe z jednostronnym nadrukiem M24	białe, wydłużone, sferyczne tabletki z jednostronnym nadrukiem I150

Tabela 2. Udział ilościowy i procentowy substancji pomocniczych w 116 preparatach – stałych doustnych postaci leku**Table 2.** Quantitative and percentage share of the excipients in 116 formulations – solid oral dosage form

Lp.	Substancje pomocnicze	Krotność udziału w ogólnej liczbie 116 preparatów	Udział %
1.	Laktoza	78	67,2
2.	Skrobia ziemniaczana	63	54,3
3.	Skrobia kukurydziana	38	32,7
4.	Skrobia rozpuszczalna	2	1,7
5.	Skrobia pszeniczna	4	3,4
6.	Pochodne skrobi (HES)	8	6,9
7.	U.A.P. – ultraamylepektyna	10	8,6
8.	Poliwinylopirolidon – Kolidon	44	37,9
9.	Celuloza mikrokrystaliczna	44	37,9
10.	Sól sodowa karboksymetylocelulozy	14	12,1
11.	Koloidalny dwutlenek krzemu	37	31,9
12.	Barwnik	13	11,2
13.	Żelatyna	19	16,8
14.	Laurylosiarczan sodu	8	6,9
15.	Kwas stearynowy – sole (Mg,Ca)	113	97,4
16.	Talk	58	50,0
	Liczba preparatów objętych badaniem	Y(n)= 116	

tów Lecznicych”, na temat użytych w formulacji postaci leku substancji pomocniczych (tabela 3).

Każda z badanych postaci leku składa się z rdzenia

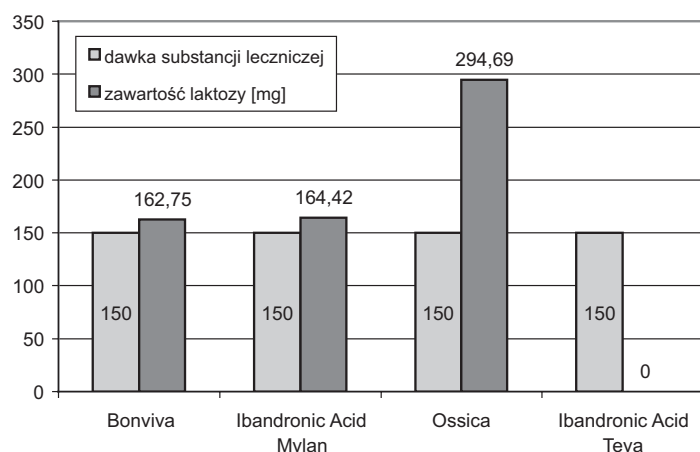
i otoczki. Rdzeń oparty jest na bazie substancji pomocniczych o charakterze wypełniaczy, substancji wiążących na sucho (nie mamy informacji na temat sposobu

Tabela 3. Zestawienie składowych formulacyjnych produktów leczniczych z kwasem ibandronowym**Table 3.** List of excipients of medical products with ibandronic acid

Lp.	Substancja pomocnicza	Bonviva	Ibandronic Acid Mylan	Ossica	Ibandronic Acid Teva
	Dawka soli sodowej kwasu ibandronowego [mg]	150	150	150	150
Rdzeń tabletki					
1.	Laktoza jednowodna	+	+	+	
2.	Powidon K-30			+	+
3.	Powidon	+	+		
4.	Celuloza mikrokrystaliczna	+	+		
5.	Celuloza mikrokrystaliczna 101			+	
6.	Celuloza mikrokrystaliczna 12			+	
7.	Krospowidon	+	+	+	
8.	Krospowidon typ A				+
9.	Kwas stearynowy	+			+
10.	Krzemionka koloidalna bezwodna	+	+	+	+
11.	Magnezu stearynian		+	+	
Otoczka tabletki					
12.	Hypromeloza	+			+
13.	Tytanu dwutlenek E171	+	+	+	+
14.	Talk	+		+	
15.	Makrogol 6000	+			
16.	HPC-hydroksypropyloceluloza		+		
17.	Makrogol 1350		+		
18.	Makrogol 400		+		+
19.	Polisorbat 80				+
20.	Alkohol poliwinylowy			+	
21.	Makrogol 3350			+	
	System powlekający	–	Opadry White 20G18312	Opadry II White 85F18422	Opadry White YS-1-7003

tabletkowania oraz przygotowania masy tabletkowej), substancji rozsadzających oraz poślizgowych (smarujących, antyadhezyjnych). W przypadku technologii wytwarzania otoczek, zastosowano dla trzech produktów leczniczych: (Ibandronic Acid Mylan, Ossica, Ibandronic Acid Teva (tabela 3), gotowe systemy powlekające typu Opadry, o różnym składzie substancji pomocniczych, jednakże pełniących podobne funkcje.

Z informacji zawartych w „Charakterystykach Produktów Leczniczych”, wynika zróżnicowany na korzyść produktu oryginalnego Bonviva okres trwałości praktycznej postaci leku (tabela 1), jak również poziom zawartości laktozy jednowodnej w rdzeniu tabletki (rycina 1) w porównaniu do produktów zawierających laktozę. Pięcioletni okres trwałości produktu leczniczego Bonviva, może być związany z autorską technologicznie formułą struktury otoczki tabletki.

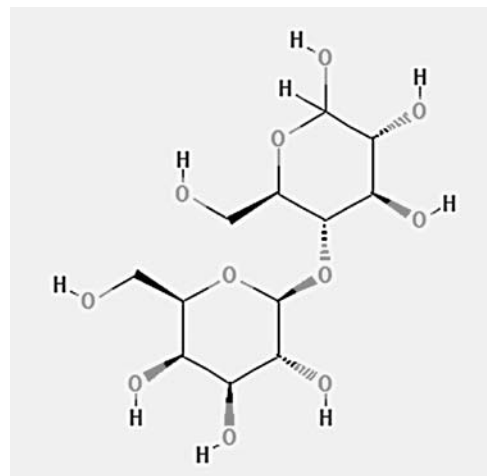


Ryc. 1. Zawartość laktozy jednowodnej w rdzeniu tabletki badanych produktów leczniczych

Fig. 1. The content of lactose monohydrate in the tablet core of investigational medicinal products

Właściwości aplikacyjne substancji pomocniczych użytych do formułacji tabletek z solą sodową kwasu ibandronowego – właściwości składowych rdzenia tabletek

1. Laktoza jednowodna (cukier mlekowy). Disacharyd składający się z glukozy i galaktozy, rozpuszczalny w wodzie. Stosowany jest jako substancja wypełniająca, mająca jednocześnie właściwości adsorpcyjne. Tabletki, i/lub granulaty jako półprodukty do tabletkowania zawierające laktozę charakteryzują się dużą twardością oraz przedłużonym czasem rozpadu. Z uwagi na dane literaturowe świadczące o potencjalnym negatywnym oddziaływaniu laktoza-pacjent, oryginalny produkt leczniczy Bonviva (z wyjątkiem Ibandronic Acid Teva – inna formuła, zupełny brak laktozy) zawiera tej



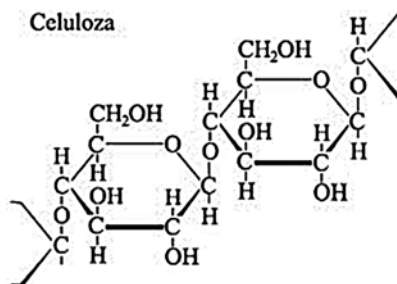
Ryc. 2. Wzór strukturalny laktozy

Fig. 2. Structural formula of lactose

substancji pomocniczej najmniej w stosunku do dawki 150 mg soli sodowej kwasu ibandronowego deklarowanej w jednej tabletkce powlekanej.

2. Celuloza mikrokrystaliczna (MCC): jest to oczyszczona i częściowo depolimeryzowana celuloza, nierozpuszczalna, ale pęczniejąca w roztworach wodnych. Występuje w różnych odmianach charakteryzujących się wielkością pojedynczego ziarna. W produktach Bonviva, Ibandronic Acid Mylan oraz Ibandronic Acid Teva zastosowano mikrokrystaliczną celulozę, nie wiemy jednak, jakiego jest typu. W produkcie Ibandronic Acid Teva jako substancję wypełniającą i utrzymującą odpowiednią wytrzymałość mechaniczną tabletek, zastosowano tylko mikrokrystaliczną celulozę bez dodatku laktozy [62–67, 72, 79].

W produkcie leczniczym Ossica zastosowano mieszaninę o różnej wielkości ziarna, jednakże nie znamy proporcji mieszaniny. MCC może przyjmować wilgoć ze środowiska zewnętrznego, wpływając negatywnie na trwałość substancji leczniczych wrażliwych na wilgoć. Być może to decyduje o terminie trwałości praktycznej postaci leku (5 lat trwałości – lek oryginalny, 2 lata – lek generyczny). Posiada także właściwości adsorbują-



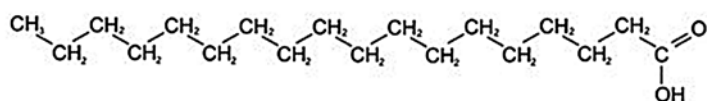
Ryc. 3. Wzór strukturalny celulozy

Fig. 3. Structural formula of cellulose

ce, tzn. może adsorbować substancje lecznicze trwale w swojej strukturze, obniżając w ten sposób poziom dostępności farmaceutycznej i w konsekwencji biologicznej.

W technologii tabletek celuloza mikrokryształiczna i jej odmiany stosuje się jako substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające oraz antyadhezyjne. Ułatwia wiązanie masy tabletkowej za pomocą mostków wodorowych. W analizowanych formulacjach, tam gdzie nie ma laktozy (Ibandronic Acid Teva) pełni funkcję substancji wypełniającej, stabilizującej wytrzymałość mechaniczną tabletki. W pozostałych formulacjach z uwagi na dużą obecność laktozy pełni funkcję raczej substancji zwiększającej spójność tabletki, działa antyadhezyjnie ułatwiając tabletkowanie, może także, poprzez właściwości pęcznienia przyspieszać rozpad tabletek. Połączenie laktozy i mikrokryształicznej celulozy zwiększa wytrzymałość mechaniczną tabletek. Wzajemne proporcje pomiędzy składnikami wpływają na szybkość rozpadu i uwalniania substancji czynnej [62, 64–66].

3. Kwas stearynowy (kwas oktadekanowy) – w technologii tabletek stosowany w stężeniu 0,5–5% jako środek poślizgowy, antyadhezyjny i smarujący. W analizowanych technologiach jego właściwości mają charakter raczej czysto techniczny, decydujący o prawidłowym przebiegu procesu tabletkowania. Jeżeli został zastosowany w ilościach standardowych nie powinien mieć decydującego wpływu na parametry czasu rozpadu i uwalniania składowej biologicznie czynnej.



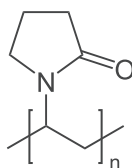
Kwas stearynowy

Ryc. 4. Wzór strukturalny kwasu stearynowego

Fig. 4. Structural formula of stearic acid

4. Krzemionka koloidalna bezwodna (koloidalny dwutlenek krzemu) – jest to czysty bezpostaciowy dwutlenek krzemu, ma bardzo duży stopień rozdrobnienia. Zastosowany w stężeniach 0,5% do 0,3% poprawia zdolności syplik masy tabletkowej, a zastosowany w ilości 1–2% jest dobrym środkiem rozsadzającym. Poprawia twardość tabletek. Zastosowanie tego związku we wszystkich analizowanych produktach, stanowi odzwierciedlenie jego właściwości aplikacyjnych [73–79].

5. Povidon, Povidon K-30 (PVP, kolidon, polivinylopirolidon) – jest to polimer syntetyczny, tworzący w zależności od masy cząsteczkowej (2 500 – 1 000 000) szereg homologiczny związków o wszechstronnym zastosowaniu. PVP charakteryzuje wartość K, która ma ścisły związek z przybliżoną masą cząsteczkową oraz lepkością polimeru. Im większa masa, tym mniejsza roz-



Ryc. 5. Wzór strukturalny PVP

Fig. 5. Structural formula of PVP

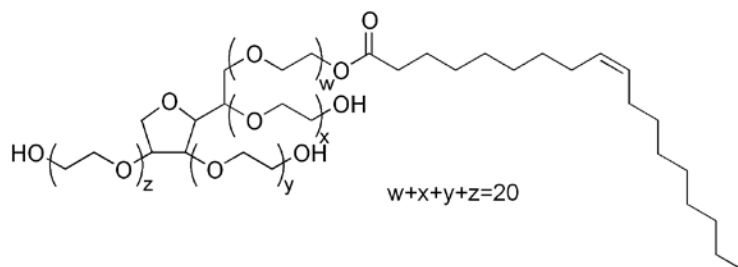
puszczalność i większa lepkość. Wodne lub alkoholowe roztwory stosowane są jako lepiszcza w technologii tabletek. Zastosowanie PVP jest korzystne w technologii substancji aktywnych, wrażliwych na działanie wilgoci. Tabletki mają dużą wytrzymałość mechaniczną, krótki czas rozpadu i brak negatywnej cechy wieczkowania. PVP może być wypełniaczem lub w procesie powlekania może być plastifikatorem.

W produkcji Ossica oraz Ibandronic Acid Teva zastosowano Povidon K-30. Ponieważ nie znamy metody wytwarzania (granulacja sucha czy mokra, a może tabletkowanie bezpośrednie,) zapewne związek ten pełni funkcję substancji wiążącej dodanej w postaci kryształicznego proszku lub roztworu substancji wiążącej. Produkt Bonviva oraz Ibandronic Acid Mylan posiada povidon o nieokreślonym przez wytwórcę typie. Może to utrudniać interpretację właściwości rdzenia tabletek. Jednakże pełniona funkcja zapewne nie odbiega od standardów technologicznych [72, 73–79].

6. Kropowidon, Kropowidon typ A – to usieciovana poprzecznie forma PVP, jest nierozpuszczalna w wodzie, pełni funkcję bardzo skutecznego środka rozsadzającego w tabletkach. Rozsadza tabletkę na drodze pęcznienia i zwiększania swojej objętości. Teoretycznie szybki rozpad tabletki to przyspieszenie uwalniania substancji aktywnej dla form o nie modyfikowanym uwalnianiu [78, 79].

7. Stearynian magnezu – sól kwasu stearynowego – stosowana jako środek poślizgowy, smarujący i antyadhezyjny. Zmniejsza twardość tabletek, przedłuża czas rozpadu i może przedłużać czas rozpuszczania substancji leczniczej.

8. Polisorbat 80 – substancja o charakterze emulgatora, solubilizatora, działa zwilżająco hydrofilizująco oraz dyspergująco. Jako składnik otoczki wpływa na jej elastyczność i przepuszczalność wody. Ze względu na właściwości solubilizacyjne, może oddziaływać po-



Ryc. 6. Wzór strukturalny Polisorbatu 80

Fig. 6. Structural formula of Polysorbate 80

zytywnie (w zależności od ilości) na resorpcję substancji czynnej z postaci leku, zwiększając tym samym jej dostępność farmaceutyczną i biologiczną. Występuje tylko w otoczkach Ibandronic Acid Teva, poprawiając resorpcję substancji czynnej z tych tabletek.

9. Dwutlenek tytanu E171 – pigment nierozpuszczalny w wodzie, subtelnie zmikronizowany stosowany do barwienia powłoczek tabletek, często w mieszaninie z barwnikami.

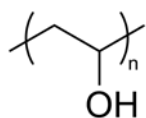


Ryc. 7. TiO_2 – tytanu dwutlenek, biel tytanowa

Fig. 7. TiO_2 – titanium dioxide, titanium white

Właściwości aplikacyjne substancji pomocniczych użytych do formułacji tabletek z solą sodową kwasu ibandronowego – właściwości składowych otoczek tabletek

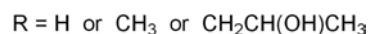
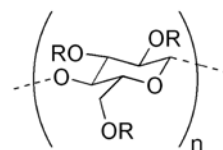
10. Alkohol poliwinylowy: błonotwórczy środek powlekający, rozpuszczalny w wodzie, stosowany jest także w procesie granulacji „na sucho” lub „na mokro” w postaci 5% roztworów. Będąc tylko składnikiem otoczki w produkcie leczniczym, Ossica zabezpiecza rdzeń przed wpływem czynników zewnętrznych. Nie ma wpływu na szybkość rozpadu rdzenia tabletki. Alkohol winylowy jest bioadhezyjny, więc można postawić hipotezę ryzyka przywierania tabletki do błon biologicznych po połyknięciu, co może być niekorzystne z punktu widzenia szybkości penetracji soku żołądkowego do wnętrza tabletki [72, 79].



Ryc. 8. Poli(alkohol winylowy)

Fig. 8. Poly(vinyl alcohol)

11. Hypromeloza (HPMC-hydroksypropylometylceluloza) – jest to polimer hydrofilowy, rozpuszczalny w wodzie. W stężeniach 2–10% stosowana jest



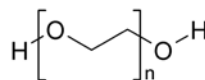
Ryc. 9. Hypromeloza (HPMC)

Fig. 9. Hypromellose (HPMC)

jako substancja powlekająca i jako taka zastosowana w produkcie Ibandronic Acid Mylan. Jej wpływ na rozpad i uwalnianie jest zależny od lepkości polimeru zastosowanego w formułacji [62–65].

12. HPC – hydroksypropylceluloza – eterowa pochodna celulozy, występująca w wielu odmianach, różniących się lepkością roztworów wodnych. W postaci 5% roztworu stosowana jest jako substancja do otoczkowania (powlekania). W produkcie Ibandronic Acid Mylan wchodzi w skład otoczki. Jako indywidualnie nie ma wpływu na proces dostępności farmaceutycznej substancji czynnej [62, 78, 79].

13. Makrogol (400, 3350, 6000) – glikole polioksyetylenowe, produkty addycji tlenu etylenu do mieszaniny glikolu etylenowego i dietylenowego. Posiadają różny stopień polimeryzacji, a tym samym różną masę cząsteczkową. Cyfra oznacza masę cząsteczkową i wskazuje na postać fizyczną ciała stałe, ciecz. Przykładowo m. cz. 260–600 jest cieczą, m. cz. 1000–1500 ma konsystencję mazistą, m. cz. powyżej 3000 jest ciałem stałym o konsystencji twardego wosku. W technologii tabletek stosuje się makrogle jako suche substancje wiążące, w postaci roztworów wodnych i metanolowych jako środki poślizgowe i smarujące. Także powlekające i hydrofilizujące, warunkujące przepuszczalność wody przez nierozpuszczalną błonę. Otoczki badanych tabletek są rozpuszczalne w wodzie, zatem użyte w formułacji makrogle o dużej zmienności mas cząsteczkowych, stanowią o elastyczności otoczek i wpływają na przepuszczalność wody. Mogą zatem wpływać na szybkość rozpadu tabletek. W produkcie Bonviva zastosowano Makrogol 6000, jest to pochodna hydrofilowa, która korzystnie oddziaływać będzie w układzie penetracji rdzenia przez płyny żołądkowo-jelitowe [74, 78].



Ryc. 10. PEG (Makrogol) – Poli(tlenek etylenu)

Fig. 10. PEG (Macrogol) – Poly(ethylene oxide)

14. Talk – naturalny krzemian magnezu, klasyczna substancja poślizgowa, działa antystatycznie i antyadhezyjnie. Jako substancja hydrofobowa i powlekająca stosowana w otoczkowaniu. W dużych ilościach wpływa niekorzystnie na właściwości tabletek (długi czas



Ryc. 11. Talk – $\text{Mg}_3(\text{OH})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}$ – magnezu hydroksykrzemian

Fig. 11. Talc – $\text{Mg}_3(\text{OH})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}$ – magnesium hydroxysilicate

rozpadu, zmniejszona odporność mechaniczna). Może adsorbować substancję czynną zmniejszając jej wchłanianie.

Dyskusja i wyniki

Przeanalizowano przeszło 470 pozycji piśmiennictwa z lat 1991–2011, zawierających informacje na temat kwasu ibandronowego. Nie sposób zacytować wszystkich publikacji, stąd w rozdziale poświęconym piśmiennictwu cytujemy te kluczowe. Niestety nie znaleziono żadnej publikacji, która dotyczyłaby problemów technologicznych związanych z formułą doustnej postaci leku, zawierającej pochodną kwasu ibandronowego. Brak również doniesień na temat udziału potencjalnych substancji pomocniczych, które mogą (tu przytaczamy prace inne) mieć wpływ na potencjalny efekt kliniczny.

W piśmiennictwie światowym na przestrzeni minionych lat jak i obecnie, obserwuje się zainteresowania skupione wokół następujących zagadnień:

- efektywne koszty terapii ibandronianami w porównaniu z innymi pochodnymi bisfosfonianów;
- wpływ kwasu ibandronowego na terapię i profilaktykę złamań poza kręgowych;
- łączenie ibandronianów z cholekalcyferolem;
- szeroki aspekt porównawczy dawkowania alendronianów i ibandronianów z przewagą korzyści tych drugich;
- wskazywanie na korzyści płynące z miesięcznego lub tygodniowego dawkowania kwasu ibandronowego;
- szeroko rozumiane oceny wpływu na podnoszenie jakości życia pacjentów z osteoporozą, zarówno menopauzalną jak i w przebiegu chorób nowotworowych (rak stercza, rak piersi, rak macicy itp.);
- prace z zakresu analizy chemicznej ibandronianów.

Z powyższego wynika, iż zainteresowania ibandronianami mają charakter farmakologiczno-farmakokinetyczno-praktyczny, a nie technologiczny. W związku z tym technologiczne rozważania na temat wpływu substancji pomocniczych na parametry kliniczne postaci leku z kwasem ibandronowym mają charakter pio-

nierski, a uzupełnione badaniami eksperymentalnymi z wyjściem biofarmaceutycznym, znacząco uzupełniłyby widoczną lukę w literaturze.

Wszystkie analizowane postaci leku z pochodną ibandronową to tabletki powlekane, zawierające jednowodną sól sodową kwasu ibandronowego, co jest zrozumiałe, ponieważ postać soli sodowej jest lepiej rozpuszczalna w wodnych roztworach płynów ustrojowych (sok żołądkowy, sok jelitowy). Postać soli sodowej sprzyja również mniej problemowej technologii tworzenia postaci leku. Tabletki są okrągłe albo sferyczne, co jest korzystne ze względu na relację pomiędzy efektywną zewnętrzną powierzchnią dyfuzji postaci leku, a fizjologicznym lub modelowym płynem biologicznym. Dawka 150 mg, z punktu widzenia technologii farmaceutycznej jest dużą dawką, która po rozpadzie postaci leku nie powinna stanowić trudności analitycznych, jak również trudności związanych z procesami absorpcji, metabolizmu i wydalania leku z ustroju. Wiemy jednak jak trudne parametry biofarmaceutyczne charakteryzują bisfosfoniany

Wszystkie produkty lecznicze z tej racji, że są tabletkami powlekany, zbudowane są z rdzenia i otoczki. Zatem uwalnianie substancji aktywnej, co jest niezbędnie konieczne dla efektywnej farmakoterapii, będzie determinowane składem rdzenia oraz składem, a przede wszystkim zdolnością przepuszczania wody przez otoczkę.

Analizując skład rdzenia tabletek, można stwierdzić obecność substancji wypełniających i utrzymujących dużą wytrzymałość mechaniczną tabletki, takich jak laktoza, powidon K-30 oraz celuloza mikrokryształiczna (produkty Bonviva, Ibandronic Acid Mylan, Ossica). Ponieważ wytwórca deklaruje tylko skład jakościowy a nie ilościowy, można stwierdzić, iż sól sodowa kwasu ibandronowego jest trudna do tabletkowania mimo dużej 150 mg dawki. Co ciekawe, dla produktu Ibandronic Acid Teva, nie obserwujemy obecności laktozy. Produkty Bonviva, Ibandronic Acid Mylan i Ossica z dawką 150 mg soli sodowej kwasu ibandronowego zawierają laktozę i polivinylpirolidon, choć tylko w produkcie Ossica znamy typ PVP. Również wszystkie trzy produkty lecznicze zawierają celulozę mikrokryształiczną, a tylko produkt Ossica deklaruje typ tej celulozy.

Niezależnie od pewnych trudności interpretacyjnych, dotyczących nie wykazanych w w/w składzie substancji pomocniczych możemy stwierdzić, że wpływ na efekt kliniczny kwasu ibandronowego będzie zależny od ilości poszczególnych składników w formułach tabletek, czyli od ilości laktozy, celulozy mikrokryształicznej oraz PVP. W tym obszarze badawczym na uwagę zasługuje fakt, iż szczególnie im więcej laktozy, celulozy mikrokryształicznej i powidoku, tym dłuższy czas rozpadu tabletek i dłuższe uwalnianie substancji czynnej. Jedyna informacja o charakterze ilościowym, która jest podana w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych dotyczy zawartości laktozy. Wynika

z nich, że w produkcji Bonviva tej laktozy jest najmniej. Może być to przyczyną do uzyskania lepszych parametrów czasu rozpadu tabletek, a tym samym szybszego uwalniania substancji biologicznie czynnej.

Jednocześnie należy stwierdzić, że produkty, które nie zawierają laktozy, w miejsce której zastosowano celulozę mikrokryształiczną, wcale nie muszą wykazywać lepszych czasów rozpadu niż formy z laktozą, ponieważ ostateczny wynik rozpadu formy tabletki zależy od ilości i wzajemnej proporcji poszczególnych składowych pomocniczych.

Udział substancji rozsadzających tabletkę w przewodzie pokarmowym, jest związany z obecnością krospowidonu (usieciovany poprzecznie PVP) w preparatach o dawce 150 mg oraz krospowidonu typ A w preparacie Ibandronic Acid Teva. Trudno stwierdzić jaki typ krospowidonu zastosowali wytwórcy preparatów Bonviva, Ibandronic Acid Mylan oraz Ossica. Wpływ tej grupy substancji pomocniczych na efektywność kliniczną zależy od ilości użytej w formułacji.

Koloidalny dwutlenek krzemu, którego obecność jest deklarowana we wszystkich czterech formułacjach, pełni funkcję „polepszacza” właściwości masy tabletkowej lub granulatu, ale trzeba także pamiętać, że poprzez swoje właściwości hydrożelowania symetryczne z dezintegracją tabletki, może spowalniać jej rozpad i proces uwalniania substancji aktywnej. Jego ilość może mieć wpływ na szybkość uwalniania kwasu ibandronowego. Powyższy proces połączony ze wzrostem zawartości laktozy, uzupełnionej celulozą mikrokryształiczną i PVP powoduje wzrost twardości tabletki, której towarzyszy progresja czasu rozpadu, co w znaczący sposób wydłuża efektywny czas uwalniania środka leczniczego.

Ostatnimi składnikami rdzenia podlegającymi dyskusji są substancje poślizgowe i choć pełnią funkcje techniczne w procesie wytwarzania postaci leku, mogą wpływać na rozpad i uwalnianie tabletki. W produktach w dawce 150 mg: Ibandronic Acid Mylan oraz Ossica występuje stearynian magnezu, który może zmniejszać twardość tabletek, przedłużać czas rozpadu, a tym samym czas rozpuszczania substancji leczniczej. W produkcji Bonviva podobnie jak w Ibandronic Acid Teva zastosowano kwas stearynowy, który nie wydłuża jak to jest ze stearynianem magnezu czasu rozpadu i uwalniania.

Otoczka tabletek produktów Ibandronic Acid Mylan, Ossica oraz Ibandronic Acid Teva oparta jest zgodnie z deklaracją producenta o systemy gotowych otoczek typu Opadry, o składach deklarowanych w charakterystykach. Z przedstawionej dokumentacji produktu Bonviva wynika, że otoczka jest komponowana nie w oparciu o gotowe systemy powlekające, lecz jest dostosowywana indywidualnie do właściwości rdzenia przez technologa formułującego rdzeń tabletki. Skład tej otoczki jest, poza dwutlenkiem tytanu pełniącym rolę pigmentu, inny w porównaniu do pozostałych analizowanych produktów leczniczych.

Otoczka zawiera hydroksypropylometylocelulozę (hypromelozę, HPMC) i Makrogol 6000. Użyta HPMC, choć nie jest to deklarowane musi być pochodną niskolepką. Takie zestawienie składników otoczki powinno objawiać się szybką hydratacją otoczki w środowisku soku żołądkowego, dostęp tego soku do rdzenia tabletki, co w połączeniu z rdzeniem o szybkim rozpadzie spowoduje z kolei szybkie uwolnienie substancji czynnej.

Wnioski

W oparciu o składy jakościowe substancji pomocniczych użytych do formułacji produktów leczniczych: Bonviva, Ibandronic Acid Mylan, Ossica i Ibandronic Acid Teva, można dokonać następujących uogólnień:

1. Zaletą produktu leczniczego oryginalnego Bonviva jest najniższa zawartość laktozy jednowodnej w odniesieniu do badanych produktów zawierających laktozę, co powinno w badaniach farmaceutycznych *in vitro* wpłynąć korzystnie na czas rozpadu i dostępność farmaceutyczną kwasu ibandronowego. Ponadto niższa zawartość laktozy w porównaniu do innych produktów z kwasem ibandronowym, będzie korzystniej oddziaływać na pacjentów źle tolerujących tę substancję.

2. Produkt leczniczy Ibandronic Acid Teva 150 mg nie zawiera laktozy i wykazuje cechy innej, bardziej zróżnicowanej formułacji niż Bonviva, Ossica i Ibandronic Acid Mylan.

3. Zastosowanie w formułacji produktu Bonviva kwasu stearynowego jako substancji poślizgowej, smarującej i antyadhezyjnej ułatwiającej wytwarzanie, jest korzystniejsze niż obecność stearynianu magnezu w formułacjach Ibandronic Acid Mylan i Ossica. Stearynian magnezu może zmniejszać twardość tabletek, przedłużać czas rozpadu i czas rozpuszczania substancji leczniczej.

4. Dobór substancji pomocniczych zastosowanych do wytworzenia produktu Bonviva, zarówno rdzenia jak i otoczki, determinuje lepszy, (bo dłuższy) od innych produktów termin trwałości praktycznej wynoszący nie dwa a pięć lat, co jest korzystne z punktu widzenia dystrybucji i przechowywania produktu leczniczego

5. Formułacja otoczki produktu Bonviva zawierająca najprawdopodobniej niskolepką postać hypromelozy korzystnie wpływa na rdzeń tabletki, zabezpieczając go przed czynnikami zewnętrznymi, jednocześnie gwarantując szybką hydratację i dostęp płynów ustrojowych.

6. Na korzyść otoczki produktu leczniczego Bonviva, przemawia również fakt nieobecności w składzie substancji pomocniczych alkoholu poliwinylowego (obecny w produkcie Ossica). Alkohol poliwinylowy posiada właściwości bioadhezyjne. Istnieje zagrożenie przywierania tabletki do błon biologicznych po połyknięciu, co może być niekorzystne z punktu widzenia szybkości penetracji soku żołądkowego do wnętrza tabletki.

7. Zastosowanie formulacji otoczki produktu Bonviva według własnej koncepcji, a nie systemu typu „Opadry” jest wyróżnikiem, który stanowi o indywidualnym podejściu do technologii produktu bez zastosowania typowego standardu kooperanta.

8. Formulacyjnie technologie Bonviva, Ossica i Ibandronic Acid Mylan (obecność laktozy w rdzeniu), są zbliżone do siebie, a różne od produktu Ibandronic Acid Teva, gdzie obserwujemy całkowity brak laktozy.

9. Zastosowanie w formulacji produktu Bonviva otoczki z Makrogolem 6000, może korzystnie wpływać

na penetrację do wnętrza rdzenia płynów żółdkowo-jelitowych. W połączeniu Makrogolu 6000 z niskolepką hypromelozą otoczka nie stanowi bariery ograniczającej hydratację rdzenia tabletki. Powyższego nie obserwujemy w produktach Ibandronic Acid Mylan i Ossica.

10. Z punktu widzenia technologii farmaceutycznej ciekawym rozwiązaniem, które potencjalnie mogłoby się przyczynić do zwiększenia dostępności biologicznej ibandronianu byłoby zastosowanie w formulacji rdzenia tabletki, niejonowego, biodegradowalnego związku powierzchniowo-czynnego.

Literatura

- [1] Winzenberg T., Jones G.: When do bisphosphonates make the most sense? *J. Fam. Pract.* (2011) Jan, 60, (1), 18–28.
- [2] Zhou Q., Zhao Z. N., Cheng J. T., Zhang B., Xu J., Huang F., Zhao R. N., Chen Y. J.: Ibandronate promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stemcells by regulating the expression of microRNAs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011), 404, (1), 127–132.
- [3] Kastelan D., Vlak T., Lozo P., Gradiser M., Mijic S., Nikolic T., Miskic B., Car D., Tajsic G., Dusek T., Jajic Z., Grubisic F., Poljicanin T., Bakula M., Dzibur F., Strizak-Ujevic M., Kadojic M., Radman M., Vugrinec M., Kuster Z., Pekmez M., Radovic E., Labar L., Crncevic-Orlic Z., Korsic M.: Health-related quality of life among patients with postmenopausal osteoporosis treated with weekly and monthly bisphosphonates. *Endocr. Res.* (2010), 35, (4), 165–173.
- [4] Von Moos R., Caspar C b., Steiner R., Angst R., Inauen R., Schmieding K., Thürlimann B.: Long-term renal safety profile of ibandronate 6 mg infused over 15 Minutes. *Onkologie.* (2010), 33 (8–9), 447–450.
- [5] Miller P. D., Delmas P. D., Huss H., Patel K. M., Schimmer R. C., Adami S., Recker R. R.: Increases in hip and spine bone mineral density are predictive for vertebral antifracture efficacy with ibandronate. *Calcif. Tissue Int.* (2010), Oct, 87,(4), 305–313.
- [6] Epplen R., Stöckle M., Engelmann U., Heidenreich A., Ohlmann C. H.: Differential effects of ibandronate, docetaxel and farnesol treatment alone and in combination on the growth of prostate cancer cell lines. *Acta Oncol.* 2011 Jan; 50, (1), 127–133. Epub 2010 Apr 29.
- [7] Lolli M. I., Rolando B., Tosco P., Chaurasia S., Di Stilo A., Lazzarato L., Gorassini E., Ferracini R., Oliaro-Bosso S., Frutero R., Gasco A.: Synthesis and preliminary pharmacological characterisation of a new class of nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs). *Bioorg. Med. Chem.* (2010), 18 (7), 2428–2438.
- [8] Hochberg M. C., Silverman S. L., Barr C. E., Miller P. D.: The utility of changes in serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen in predicting patient response to oral monthly ibandronate therapy. *J. Clin. Densitom.* (2010), 13,(2), 181–19.
- [9] Meattini I., Bruni A., Scotti V., Livi L., De Luca Cardillo C., Galardi A., Cipressi S., Biti G.: Oral ibandronate in metastatic bone breast cancer: the Florence University experience and a review of the literature. *J. Chemother.* (2010), 22 (1), 58–62.
- [10] Jahnke W., Henry C.: An in vitro assay to measure targeted drug delivery to bone mineral. *Chem. Med. Chem.* (2010), 5, (5), 770–776.
- [11] Orwoll E. S., Binkley N. C., Lewiecki E. M., Gruntmanis U., Fries M. A., Dasic G.: Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density, *Bone*, (2010), 46, (4), 970–976.
- [12] Bunyaratavej N., Wajanavisit W., Pauvilai P., Kitumnuoypong T., Kittimanon N., Lektrakoon S.: Safety and antisorptive power of Ibandronate applied in the real-life setting. *J. Med. Assoc. Thai.*, (2009), 92, Suppl5, 72–75.
- [13] Derman R., Kohles J. D., Babbitt A.: Gastrointestinal tolerability with ibandronate after previous weekly bisphosphonate treatment. *Clin. Interv. Aging.*, (2009), 4, 357–365.
- [14] Epstein S., Jeglitsch M., McCloskey E.: Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. *Curr. Med. Res. Opin.*, (2009), 25 (12), 2951–2960.
- [15] Henrich D. M., Hoffmann M., Uppenkamp M., Bergner R.: Tolerability of dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease: a case series. *Onkologie*, (2009), 32, (8–9), 482–486.
- [16] Bivi N., Romanello M., Harrison R., Clarke I., Hoyle D. C., Moro L., Ortolani F., Bonetti A., Quadrifoglio F., Tell G., Delneri D.: Identification of secondary targets of N-containing bisphosphonates in mammalian cells via parallel competition analysis of the barcoded yeast deletion collection. *Genome. Biol.* (2009), 10, (9), 93.
- [17] Amling M., Kurth A.: Ibandronate: a review of its vertebral and nonvertebral antifracture efficacy. *Womens Health (Lond. Engl.)*, (2009), 5, (5), 467–473.
- [18] Rossini M., Viapiana O., Gatti D., Adami S.: Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. *Clin. Ther.* (2009), 31, (7), 1497–1510.
- [19] Lakatos P.: Ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lege Artis Med.*, (2008), 18, (10), 657–661.
- [20] Bilezikian J. P.: Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.* (2009), 122, (2 Suppl.), 14–21.
- [21] Binkley N., Silverman S. L., Simonelli C., Santiago N., Kohles J. D., Dasic G., Sunycz J. A.: Monthly ibandronate sup-

- presses serum CTX-I within 3 days and maintains a monthly fluctuating pattern of suppression. *Osteoporos Int.* (2009), 20, (9), 1595–1601.
- [22] **Reginster J. Y., Neuprez A., Bruyère O.:** Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy. *Expert Opin. Drug. Meta.b Toxicol.*, (2008), 4, (7), 941–951.
 - [23] **Joensuu T. K.:** Renal toxicity following zoledronic acid reversed with ibandronate in a prostate cancer patient with bone metastases. *Urol. Int.* (2008), 80, (4), 448–450.
 - [24] **Mystakidou K., Stathopoulou E., Parpa E., Kouloulas V., Kouskouni E., Vlahos L.:** Oral versus intravenous ibandronic acid: a comparison of treatment options for metastatic bone disease. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, (2008), 134, (12), 1303–1310.
 - [25] **[No authors listed]:** Ibandronic acid: new drug. Osteoporosis: one tablet a month, but risk of a “flu-like” syndrome. *Prescribe Int.* (2008), 17, (93), 11.
 - [26] **Kreck S., Klaus J., Leidl R., Von Tirpitz C., Konnopka A., Matschinger H., König H. H.:** Cost effectiveness of ibandronate for the prevention of fractures in inflammatory bowel disease-related osteoporosis: cost-utility analysis using a Markov model. *Pharmacoeconomics*, (2008), 26, (4), 311–328.
 - [27] **Kastelan D., Vlak T.:** Does ibandronate (Bonviva) have an impact on non-vertebral fractures? *Reumatizam.*(200)7, 54, (2), 87–88.
 - [28] **Jansen J. P., Gaugris S., Bergman G., Sen S. S.:** Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. *Curr. Med. Res. Opin.*, (2008), 24, (3), 671–684.
 - [29] **Miller P. D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J. Y.:** Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head Motion study. *Curr. Med. Res. Opin.* (2008), 24, (1), 207–213.
 - [30] **Gold D. T., Safi W., Trinh H.:** Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr. Med. Res. Opin.* (2006), 22, (12), 2383–2391.
 - [31] **Kessenich C. R.:** Ibandronate (boniva) offers new options for osteoporosis. *Nurse Pract.*, (2006), 31, (10), 64–66.
 - [32] **Pyon E. Y.:** Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin. Ther.*, (2006), 28, (4), 475–490.
 - [33] **Dempster D. W., Bolognese M. A.:** Ibandronate: the evolution of a once-a-month oral therapy for postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Densitom.*, (2006), 9, (1), 58–65.
 - [34] **Mccormack P. L., Plosker G. L.:** Ibandronic acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs.* (2006), 66, (5), 711–728.
 - [35] **Epstein S.:** Ibandronate treatment for osteoporosis: rationale, preclinical, and clinical development of extended dosing regimens. *Curr. Osteoporos. Rep.* (2006), 4, (1), 14–20.
 - [36] **Cooper C.:** Beyond daily dosing: clinical experience. *Bone*, (2006), 38, (4 Suppl 1), 13–17.
 - [37] **Polk B.:** Ibandronate once a month. *Med. Monatsschr. Pharm.* (2006), 29, (1), 36–37.
 - [38] **Emkey R., Koltun W., Beusterien K., Seidman L., Kivitz A., Devas V., Masanauskaitė D.:** Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr. Med. Res. Opin.* (2005), 21, (12), 1895–1903.
 - [39] **Reginster J. Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J. J., Silverman S. L., Christiansen C., Rowell L., Mairon N., Bonvoisin B., Drezner M. K., Emkey R., Felsenberg D., Cooper C., Delmas P. D., Miller P. D.:** Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann. Rheum. Dis.* (2006), 65, (5), 654–661.
 - [40] **Dando T. M., Noble S.:** Once-monthly ibandronate. *Treat. Endocrinol.*, (2005), 4, (6), 381–387, discussion 389–390.
 - [41] **Reginster J. Y., Felsenberg D., Cooper C., Stakkestad J. A., Miller P. D., Kendler D. L., Adami S., Mcclung M. R., Bolognese M. A., Civitelli R., Dumont E., Bonvoisin B., Recker R. R., Delmas P. D.:** A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int.* (2006), 17,(2), 159–166.
 - [42] **Kim H. K., Randall T. S., Bian H., Jenkins J., Garces A., Bauss F.:** Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs *J. Bone. Joint Surg. Am.* (2005) Mar, 87, (3), 550–557.
 - [43] **Gennari L.:** Oral ibandronic acid. *I Drugs*, (2005), Feb, 8, (2), 155–169.
 - [44] **Body J. J., Diel I. J., Bell R., Pecherstorfer M., Lichinitser M. R., Lazarev A. F., Tripathy D., Bergström B.:** Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain.*, (2004), 111, (3), 306–312.
 - [45] **Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S.:** Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J. Clin. Pharmacol.* (2004), 44, (9), 951–965.
 - [46] **Body J. J., Diel I. J., Lichinitzer M., Lazarev A., Pecherstorfer M., Bell R., Tripathy D., Bergstrom B.:** Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br. J. Cancer.* (2004), 90, (6), 1133–1137.
 - [47] **Cooper C., Emkey R. D., McDonald R. H., Hawker G., Bianchi G., Wilson K., Schimmer R. C.:** Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2003), 88, (10), 4609–4615.
 - [48] **Stepan J. J., Burckhardt P., Hána V.:** The effects of three-month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelter’s syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone.*, (2003), 33, (4), 589–596.

- [49] **Heidenreich A., Elert A., Hofmann R.:** Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* (2002), 5,(3), 231–235.
- [50] **Riis B. J., Ise J., Von Stein T., Bagger Y., Christiansen C.:** Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* (2001), 16, (10), 1871–1878.
- [51] **Fisher J. E., Rodan G. A., Reszka A. A.:** In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology*, (2000), 141, (12), 4793–4796.
- [52] **Cruz J. C., Alsina M., Craig F., Yoneda T., Anderson J. L., Dallas M., Roodman G. D.:** Ibandronate decreases bone disease development and osteoclast stimulatory activity in an in vivo model of human myeloma. *Exp. Hematol.* 2001, 29(4), 441–447.
- [53] **Richards P. J., Amos N., Williams A. S., Williams B. D.:** Pro-inflammatory effects of the aminobisphosphonate ibandronate in vitro and in vivo. *Rheumatology (Oxford)*. (1999), 38, (10), 984–991.
- [54] **Dooley M., Balfour J. A.:** Ibandronate. *Drugs*, (1999), 57, (1), 101–108; discussion 109–110.
- [55] **Burckhardt P.:** Ibandronate in oncology. *Cancer*. (1997), 15, 80, (8 Suppl), 1696–1698.
- [56] **Yoneda T., Sasaki A., Dunstan C., Williams P. J., Bauss F., De Clerck Y. A., Mundy G. R.:** Inhibition of osteolytic bone metastasis of breast cancer by combined treatment with the bisphosphonate ibandronate and tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-2. *J. Clin. Invest.* (1997), 15, 99, (10), 2509–2517.
- [57] **Antic V. N., Fleisch H., Mühlbauer R. C.:** Effect of bisphosphonates on the increase in bone resorption induced by a low calcium diet. *Calcif. Tissue Int.* (1996), 58, (6), 443–448.
- [58] **Wnuk R. S., Kokot F., Więcek A., Irzyniec T.:** Use of third generation bisphosphonates in treatment of neoplastic hypercalcemia. *Pol. Tyg. Lek.* (1995), 50, (44–47), 43–44.
- [59] **Monier-Faugere M. C., Friedler R. M., Bauss F., Malluche H. H.:** A new bisphosphonate, BM 21.0955, prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs. *J. Bone Miner. Res.*, (1993), 8, (11), 1345–1355.
- [60] **Wüster C., Schöter K. H., Thiébaud D., Manegold C., Krah D., Clemens M.R., Ghielmini M., Jaeger P., Scharla H.:** Methylpentylaminopropylidenebisphosphonate (BM 21.0955): a new potent and safe bisphosphonate for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *Bone Miner.* (1993), 22, (2), 77–85.
- [61] **Mühlbauer R. C., Bauss F., Schenk R., Janner M., Bosies E., Strein K., Fleisch H.:** BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J. Bone. Miner. Res.* (1991), 6, (9), 1003–1011.
- [62] **Zgoda M. M.:** Aktualnie stosowane substancje pomocnicze w technologii stałych doustnych środków farmaceutycznych. *Farm. Pol.*, (2003), 59, 19, 890–897.
- [63] **Kotagale N., Maniyar M., Somvanshi S., Umekar M., Patel C. J.:** Eudragit-S, Eudragit-L and cellulose acetate phthalate coated polysaccharide tablets for colonic targeted delivery of azathioprine. *Pharm. Dev. Technol.*, (2010), 5, (4), 431–437.
- [64] **Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.:** Microcrystalline cellulose and their flow morphological properties modifications as an effective excipients in tablet formulation technology containing lattice established API and also dry plant extract. *Polim. Med.* (2009), 39, (1), 17–30.
- [65] **Shi L., Feng Y., Sun C. C.:** Roles of granule size in over-granulation during high shear wet granulation. *J. Pharm. Sci.* (2010), 99, (8), 3322–3325.
- [66] **Badawy S. I., Shah K. R., Surapaneni M. S., Szemraj M. M., Hussain M.:** Effect of spray-dried mannitol on the performance of microcrystalline cellulose-based wet granulated tablet formulation. *Pharm. Dev. Technol.*, (2010), 15, (4), 339–345.
- [67] **Muschert S., Siepmann F., Leclercq B., Carlin B., Siepmann J.:** Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (2009), 72, (1), 130–137.
- [68] **Schmid W., Picker-Freyer K. M.:** Tableting and tablet properties of alginates: characterisation and potential for Soft Tableting. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (2009), 72, (1), 165–172.
- [69] **Nagato L. K., Lourenço M. G., Cadete R. A., Leite-Júnior J. H., Koatz V. L., Rocco P. R., Faffe D. S., Zin W.A.:** Microcrystalline cellulose induces time-dependent lung functional and inflammatory changes. *Respir. Physiol. Neurobiol.* (2008), 31, 164, (3), 331–337.
- [70] **Sankalia J. M., Sankalia M. G., Mashru R. C.:** Drug release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: establishment of level A IVIVC. *J. Control Release*, 9), 129, (1), 49–58.
- [71] **Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K., Woskiewicz M. H., Lukosek M.:** Solubilizing and lithogenolitic properties of water solutions of non-ionic surfactants of cholesterol oxyethylenation products. *Polim. Med.* (2007), 37, (4), 39–57.
- [72] **Hauschild K., Picker-Freyer K. M.:** Evaluation of tableting and tablet properties of Kollidon SR: the influence of moisture and mixtures with theophylline monohydrate. *Pharm. Dev. Technol.* (2006), 11, (1), 125–140.
- [73] **Zgoda M. M., Kołodziejczyk M. K., Nachajski M. J.:** Starch and its derivatives as excipients in oral and parenteral drug form technology. *Polim. Med.* 2009, 39(1), 31–45.
- [74] **Huang Y.B., Tsai Y. H., Yang W. C., Chang J. S., Wu P. C., Takayama K.:** Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (2004), 58, (3), 607–614.
- [75] **Westermarck S., Jupp A. M., Kervinen L., Yliruusi J.:** Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (1999), 48, (3), 199–206.
- [76] **Nicolas V., Chamblin O., André C., Rochat-Gonthier M. H., Pourcelot Y.:** Preformulation: effect of moisture content on microcrystalline cellulose (Avicel PH-302) and its consequences on packing performances. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1999), 25, (10), 1137–1142.
- [77] **Suzuki T., Nakagami H.:** Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (1999), 47, (3), 225–230.

- [78] Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K., Woskowicz M. H., Lukosek M.: Solubilizing properties of new surface-active agents, products of selective oxyethylation of cholic acid. Part I. Polim. Med. (2007), 37, (4), 21–38.
- [79] Kołodziejczyk M. J., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.: Prediction the technological parameters of a market pharmaceutical product based on list of excipients proposed by the manufacturer. Milit. Pharm. and Med., (2009), 2, (1–2), 264–270.

Adres do korespondencji

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (42) 677 92 41, w. 241
e-mail: michal.kolodziejczyk@umed.lodz.pl