

Wpływ wielkocząsteczkowych substancji pomocniczych na proces dostępności farmaceutycznej środków leczniczych z modelowej postaci leku.

Część I. *Ex. Echinaceae aq. siccum* w formulacjach o regulowanym czasie rozpadu (dezintegracja i uwalnianie)

MICHAŁ JAKUB NACHAJSKI,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

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

Streszczenie

Przeprowadzono badania preformulacyjne nad możliwością wykorzystania *Ex. Echinaceae aq. siccum* do wytworzenia szybko rozpadających się tabletek zawieszinowych, tabletek do ssania z udziałem kariostatycznych alkoholi cukrowych (mannitol, sorbitol), a przede wszystkim stałej modelowej postaci leku o regulowanym profilu uwalniania środków leczniczych zawartych w ekstrakcie. Oszacowano parametry morfologiczne wytworzonych tabletek, a ponadto zbadano profil uwalniania hydrofilowych środków leczniczych do modelowych płynów biorczych o różnej osmolarności (0,1 mol HCl 200 mOsm/l, płyn nawadniający interwencyjny hipotoniczny 143 mOsm/l, oraz płyn pediatryczny wyrównawczy 272 mOsm/l). Szczególną uwagę poświęcono technologicznemu ustaleniu wpływu hydrożelowej struktury Carbopoli na rzędowość procesu

The influence of polymeric excipients on the process of pharmaceutical availability of therapeutic agents from a model drug form.

Part I. In formulations with controlled disintegration and release time

MICHAŁ JAKUB NACHAJSKI,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

Drug Form Technology Unit,
Department of Applied Pharmacy
Medical University in Lodz

Summary

Pre-formulation research was conducted on the application of *Ex. Echinaceae aq. siccum* in the production of a quickly disintegrating suspension tablet, a lozenge with kariostatic sugar alcohols (mannitol, sorbitol), and, above all, a solid drug form with controlled release of therapeutic agents included in the extract. Morphological parameters of tablets obtained in the course of experiment were estimated and the profiles of the release (diffusion) of hydrophilic therapeutic agents into model receptor fluids with varying values of osmolality (0.1 mol HCl ~200mOsm/l, hypotonic hydrating fluid ~143 mOsm/l, and compensatory paediatric fluid ~272 mOsm/l) were examined. The study focused on the technological problem of determining the effect of hydrogel Carbopol structure on the ordering of diffusion of hydrophilic therapeutic agents from a model drug form (a tablet) into model fluids with variable osmolality.

Key words: Carbopol, tablets, *Ex. Echinaceae aq. Siccum*, Microcrystalline cellulose

dyfuzji hydrofilowych środków leczniczych, z modelowej postaci leku (tabletki) do płynów biorczych o zmiennej wartości ciśnienia osmotycznego.

Słowa kluczowe: Carbopol, tabletki, *Ex. Echinaceae aq. Siccum*, celuloza mikrokryształiczna

WPROWADZENIE

W ekstraktach z ziela i korzeni jeżówki purpurowej (*Echinacea purpurea*), a także wąskolistnej (*Echinacea angustifolia* D C) oraz bladej (*Echinacea pallida* Nutt), które to gatunki należące do rodzaju Echinaceae znalazły zastosowanie w fitoterapii, wyodrębniono środki lecznicze o uprofilowanej aktywności biologicznej [1–5].

Podstawową grupę stanowią flawonoidy, szczególnie pochodne glikozydowe kwercetyny (echinakozyd), kemferolu i rutyny, a także pochodne kwasu kawowego (kw. cykoriowy i kawoilowinowy), które są odpowiedzialne za działanie bakteriostatyczne, przeciwzapalne i żółciopędne [6–8].

Działanie jednostronnie immunostymulujące wynika z obecności w ekstrakcie polisacharydów o charakterze heteroksylanów i heterogalakтанów, a także alkiloamidów (stymulują fagocytozę i działają przeciwzapalnie) oraz poliacetylenów [9–13]. Przy całej złożoności działania immunotropowego, występujące klasy związków – a chemizm jeżówki jest złożony – sprzyjają i stymulują między innymi procesy regeneracyjne i przemiany materii, a ponadto wykazują działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybiczne [14, 15].

Hydrofilowy skład środków leczniczych, który zawiera *Ex. Echinaceae aq. siccum*, a przede wszystkim aktualnie występujące na rynku farmaceutycznym formy preparatów, były powodem podjęcia prac preformulacyjnych nad modelową postacią preparatu pediatrycznego (tabletki do ssania i przygotowania zawiesiny), a przede wszystkim nad formą tabletki o stabilnym w czasie procesie dyfuzji środków leczniczych do modelowych płynów biorczych [16–18].

Szczególne uwagę zwrócono na nową klasę polimerów syntetycznych, pochodnych kwasu akrylowego – Carbopole, których obecność w układzie formułacyjnym tabletki powinna zapewnić nie tylko bioadhezję, ale również poprzez stabilną lepkość ma-

INTRODUCTION

Therapeutic agents with profiled bioactivity were isolated from the extracts of the herbs and roots of *Echinacea purpurea* and *Echinacea pallida* Nutt, which are applied in phytotherapy [1–5].

The basic group included flavonoids, in particular glycoside derivatives of quercetin (echinacoside), kaempferol and rutin as well as derivatives of caffeic acid (chicory acid, caffeoyltartaric acid), which trigger bacteriostatic anti-inflammatory and cholagogic activity [6–8].

Immunostimulating activity results from the fact that the extract contains polysaccharides of heteroxylanes and heterogalactans type as well as alkylamides (stimulating phagocytosis and anti-inflammatory activity) and polyacetylene [9–13].

Given the complexity of the immunotrope activity (the chemism of Echinacea is complex), the classes of compounds in question stimulate and favour, among others, regenerative processes and metabolism. They also exhibit antibacterial, antimycotic and antiviral activity [14–15].

The hydrophilic composition of drugs including *Ex. Echinaceae aq. siccum* and, above all, currently available forms of preparations inspired pre-formulation research on a model paediatric preparation (a lozenge and a tablet for preparing suspension), and primarily on a tablet with stable time of diffusion of drugs into model receptor fluids [16–18].

A new class of synthetic polymers, derivatives of acrylic acid, was taken into account. Their presence in the formulation system of the tablet should ensure bioadhesion and, owing to the stable viscosity of tablet mass, may favour equilibrium diffusion of hydrophilic drugs with zero-order kinetics.

Morphological tests of obtained model preparation forms, along with a series of experiments concerning the estimation of the course of pharmaceutical availability of hydrophilic ingredients of *Ex. Echinaceae aq. Siccum* into model receptor fluids served as a basis for the assessment of the technological usefulness of Carbopol as regards the production of a tablet with regulated disintegration and release time.

MATERIALS AND METHODS

1. *Ex. Echinaceae aq. siccum* – a dry titrated aqueous extract produced by Phytopharm Kleka, s. 050401 No. 0 055711;

sy tabletkowej może sprzyjać równowagowej dyfuzji hydrofilowych środków leczniczych z kinetyką „0” rzędu.

Badania morfologiczne wytworzonych modelowych form preparatu wraz z segmentem prac eksperymentalnych, dotyczącym oszacowania przebiegu procesu dostępności farmaceutycznej hydrofilowych składowych *Ex. Echinaceae aq. siccum* do modelowych płynów biornych o zmiennej osmolarności, stanowiły podstawę do oceny przydatności technologicznej Carbopolu do wytworzenia tabletki o regulowanym czasie dezintegracji i uwalniania.

MATERIAŁ I METODY

1. *Ex. Echinaceae aq. siccum* – suchy mianowany ekstrakt wodny z jeżówki, producent Phyto-pharm. Kłęka S.A.;
2. Celuloza mikrokrystaliczna typu Vivapur 12 Vivapur 200, producent JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
3. Silifikowane celulozy mikrokrystaliczne typu Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90, Prosolv HD 90, producent JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
4. Vivasol (croscarmellose sodium), producent JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
5. Carbopol 71 GNP (TW45GAJ037) i carbopol 974 PNF (CC52MAB630), producent Novenon;
6. Kolidon 25, Kolidon 30, Kolidon 90F, producent BASF;
7. Crospovidone XL 10, producent JSP Technologies INC;
8. Neosorb P60 W (sorbitol) I Peritol-100 (mannitol,) producent Roquette;
9. Kwas cytrynowy cz.d.a., POCh Gliwice;
10. Stearynian magnezu producent Dainichi i Peter Grave.
11. Modelowe płyny akceptorowe:
 - a. Kwas solny (HCl) o stężeniu 0,1 mol/l, przygotowany ex tempore z odważki analitycznej, producent Chemed Gliwice;
 - b. Płyn nawadniający interwencyjny, hipotoniczny o deklarowanej osmolarności 143 mOsm/l, producent Baxter-Terpol – Polfa Lublin S.A.
 - c. Płyn pediatryczny wyrównawczy o deklarowanej osmolarności 272 mOsm/l, producent Baxter-Terpol – Polfa Lublin S.A.
2. Microcrystalline cellulose Vivapur 12 and Vivapur 200 type, produced by JRS Pharma;
3. Silificated microcrystalline cellulose: Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90 Prosolv HD 90 type, produced by JRS Pharma;
4. Vivasol (croscarmellose sodium) Ph. Eur., USP/NF, produced by JRS Pharma;
5. Carbopol 71 GNP and Carbopol 974 PNF, produced by Novenon;
6. Crospovidone XL10 produced by JSP Technologies JNC;
7. Neosorb P60W(sorbitol) and Pearlitol-100(SD-Mannitol), produced by Rouette;
8. Citric acid pure analytical grade, produced by POCh Gliwice;
9. Magnesium stearate, produced by Dainicki and Peter Greve;
10. Model acceptor fluids:
 - a. hydrochloric acid 0.1 mol/l, produced by Chemed Gliwice,
 - b. hydrating fluid, produced by Baxter-Terpol-Polfa Lublin S.A.,
 - c. compensatory paediatric fluid, produced by Baxter-Terpol-Polfa Lublin S.A.

Equipment

1. Erweka ZT 322 tester with two measurement stations for determination of the disintegration time of tablets;
2. Erweka TAR 220 tester for determination of the time of release of drug from a drug form;
3. UV-VIS Nicolet Evolution 300 spectrophotometer with Vision Pro programme;
4. Type Erweka DT 606/1000HH.

METHODS

Produce model tablets from *ex. Echinaceae aq.siccum*

Tablet mass was obtained by means of the technique of mixing dry extract with excipients dry. The ingredients of tablet mass are given in Tables 1 and 2.

After 1.0 mm was sieved, it was mixed in an Erweka planar mixer for 30 mins at the speed of 35–40 r. p. m. Obtained tablet masses were morphologically evaluated by means of determining bulk density, taped density, liquidity and the angle of repose. The tablet masses were compressed in an Erweka EK0

Aparatura

1. Aparat do badania czasu rozpadu tabletek, typ Erweka ZT 322;
2. Aparat do badania szybkości uwalniania substancji leczniczej z postaci leku, typ Erweka DT 606/1000HH;
3. Aparat do badania ścieralności/kruchości tabletek, typ Erweka TAR 220;
4. Spektrofotometr UV-Vis Nicolet evolution 300 z oprogramowaniem Vision Pro.

METODY

Wytworzenie modelowych tabletek z *Ex.Echinaceae aq.siccum*

Do wytworzenia masy tabletkowej zastosowano technikę mieszania suchego ekstraktu z substancjami pomocniczymi na sucho. Składniki masy tabletkowej zestawione w tabelach 1 i 2 przesiano przez sito 1,00 mm, a następnie mieszano w mieszalniku planarnym firmy Erweka przez 30 min. z szybkością 35–40 obr/min. Otrzymane masy tabletkowe poddano ocenie morfologicznej, przez określenie gęstości nasypowej po ubiciu sypkości i kąta swobodnego zsypania. Uzyskane masy tabletkowe poddano kompresji za pomocą tabletkarki uderzeniowej typu Erweka EK0. Proces przebiegał z taką wyjściową siłą kompresji, dla której twardość modelowej tabletki odpowiadała normom efektywnego rozpadu, zgodnie z PhEur i Farm. Pol. VI. Twardość (N), grubość (h) i średnicę ($d=2r$) oznaczono za pomocą twardościomierza typu Pharma Test PTB 311E. Czas rozpadu oznaczono zgodnie z wymaganiami Ph. Eur. i Farm. Pol. VI i wykonano przy użyciu aparatu do badania czasu rozpadu tabletek typu Erweka ZT322.

Profile uwalniania (rozpuszczania się i dyfuzji) środków leczniczych z modelowych tabletek, określono w normie Farm. Pol. VI metodą wirującego koszyka do modelowych płynów biorczych: 0,1 mol/l wodnego roztworu kwasu solnego ~200mOsm/l, płynu nawadniającego interwencyjnego hipotonicznego ~143mOsm/l i pediatricznego wyrównawczego ~272 mOsm/l.

Oznaczanie ilości uwolnionych środków leczniczych z modelowych form tabletek

Ilość uwolnionych hydrofilowych środków leczniczych w obecności substancji pomocniczych po

tableting machine. The process of compression was carried out with the initial force ensuring the hardness of a model tablet that corresponds to the standards of efficient disintegration in line with Ph. Eur.

The hardness (N), thickness (h) and diameter of tablets ($d = 2r$) was estimated by means of Pharma Test PTB 311 E hardness tester. The time of disintegration was determined in line with Ph. Eur. requirements by means of Erweka ZT 322 apparatus for testing the time of tablet disintegration.

The profile of release of therapeutic agents from model tablets was estimated in accordance with Pharm Pol by means of the rotating basket method into model receptor fluids 0.1 mol HCl ~ 200mOsm/l, a hypotonic hydrating fluid ~ 143mOsm/l, and a compensatory paediatric fluid ~ 272mOsm/l.

Estimation of the amount of released therapeutic agents from tablet forms

A spectroscopic method was used to determine the amount of hydrophilic therapeutic agents in the presence of excipients after dissolving and/or diffusing into model receptor fluids. A regression equation with the significance level $p = 0.05$, $\lambda = 320$ nm and $r \geq 0.9999$ was used to account for the relationship between absorbency and the concentration of therapeutic agents dissolved in water:

$$A = 0.0397 \cdot c - 0.0059$$

A standard solution was made by means of dissolving 3.5 extract in 100 cm³ water. A transformed version of the equation above, namely

$$c = A + 0.0059 / 0.037$$

was employed to evaluate quantitatively the course of the process of dissolving and diffusion of therapeutic agents into model receptor fluids.

DISCUSION

The prescription composition of the model pharmaceutical products obtained by means of tableting is given in Tables 1 and 2.

The morphological parameters of thus produced model fast dissolving tablets, which can be used to prepare 'ex tempore' suspensions, lozenges and tablets of controlled disintegration time and release of therapeutic agents, are provided in Tables 3 and 4

The data above demonstrate that introduction of Prosolv type silicated cellulose into a fast disinte-

rozpuszczeniu się i/lub dyfuzji do modelowych płynów biorczych, oznaczono metodą spektroskopową. Równania regresji na poziomie ufności $p=0,05$, przy $\lambda=320\text{nm}$ i $r\geq 0,9999$ opisano zależność między absorbancją (A), a stężeniem rozpuszczonych w wodzie środków leczniczych:

$$A=0,0397\cdot c-0,0059$$

Roztwór wzorcowy wykonano przez rozpuszczenie 3,5g ekstraktu w 1000 cm^3 wody. Przekształcone powyższe równanie do postaci:

$$c=A+0,0059/0,0397$$

stanowiło podstawę do oceny w aspekcie ilościowym przebiegu procesu rozpuszczania i dyfuzji środków leczniczych, do modelowych płynów biorczych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Skład recepturowy modelowych produktów farmaceutycznych wytworzonych metodą bezpośredniego tabletkowania, zestawiono w tabelach 1 i 2.

Parametry morfologiczne wytworzonych modelowych tabletek o szybkim czasie rozpadu, które mogą służyć do przygotowania „ex tempore” zawiesin, tabletek do ssania oraz tabletek o regulowanym czasie rozpadu i uwalniania środków leczniczych, zestawiono w tabelach 3 i 4.

Z powyższego zestawienia wynika, że wprowadzenie do masy tabletki szybko rozpadającej się silifikowanej celulozy typu Prosolv sprawia, że charakteryzują się one porównywalną twardością (51–56 N), natomiast wprowadzenie do masy tabletkowej Vivapuru 200 sprawia, że porównywalne parametry morfologiczne uzyskano przy twardości ~19N. Modelową tabletkę do ssania, której skład oparto na kariostatycznych alkoholach cukrowych, wytloczono o twardości ~120N, która tak w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* powinna zapewnić optymalny czas ekspozycji (tab. 3).

Modelowe tabletki o regulowanym czasie rozpadu i uwalniania, wytworzone na bazie Carbopolu 974 PNF, Carbopolu 71GNF z formularyjnym uzupełnieniem odpowiedniego typu vivapurem (V-12, V-102, V-105, V-200), charakteryzują się wysokimi twardościami indywidualnymi dla każdego rodzaju tabletki, przy zachowaniu porównywalnych w grupie formularyjnej parametrów morfologicznych.

Współcześnie profile uwalniania środka leczniczego do modelowych płynów biorczych, są nie tylko narzędziem umożliwiającym ocenę wpływu

TABELA 1. Skład recepturowy modelowych produktów farmaceutycznych

TABLE 1. The prescription composition of the model pharmaceutical products

Środek leczniczy Substancje pomocnicze API/Excipients	Formulacja I	Formulacja II	Formulacja III	Formulacja IV	Formulacja S
Suchy ekstrakt jeżówki	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg	
Prosolv	+	–	+	+	
SMCC 50	–	+	–	–	
Prosolv					
SMCC 90	–	–	+	–	
Prosolv HD 90	–	–	–	+	
Vivapur 200	+	+	+	+	+
Vivasol	+	+	+	+	+
Stearynian magnezu	+	+	+	+	+
Vivapur 12	–	–	–	–	+
Neosorb	–	–	–	–	+
P60W					
Mannitol	–	–	–	–	+
Crospovidone	–	–	–	–	+
XL 10	–	–	–	–	+
Kw. Cytrynowy	–	–	–	–	+

grating tablet gives such tablets comparable hardness (51–56 N). On the other hand, introduction of Vivapur 200 into the tablet mass results in comparable morphological parameters and hardness of 19 N. A model lozenge, whose composition is based on kariostatic sugar alcohols, was obtained with hardness of 120 N, which in both *in vitro* and *in vivo* conditions should ensure an optimal exposition time (Table 3).

Model tablets with controlled disintegration and release rates based on Carbopol 974 and 71G with a supplement of an adequate Vivapur type (V-12, V-102, V-105, V-200) are characterized by high values of hardness for each tablet type with comparable morphological parameters within the formulation group. Currently, in *in vitro* conditions the profiles of release of therapeutic agents into model receptor fluids are tools enabling the assessment of the influ-

TABELA 2. Skład recepturowy modelowych produktów farmaceutycznych

TABLE 2. The prescription composition of the model pharmaceutical products

Środek leczniczy Substancje pomocnicze API/Excipients	C I	C II	C III	C IV	C V	C VI
Suchy ekstrakt jeżówki	48 mg	48 mg	48 mg	48 mg	48 mg	48 mg
Carbopol 974 PNF	+	+	+	-	-	-
Carbopol 71 GNF	-	-	-	+	+	+
Vivapur 200	+	-	-	+	-	-
Vivapur 102	-	+	-	-	+	-
Vivapur 105	-	-	+	-	-	+
Stearynian magnezu	+	+	+	+	+	+

substancji pomocniczych na proces rozpuszczania środka/środków leczniczych, lecz także mogą być używane do porównania dostępności biologicznej modelowego punktu, a także jego biorównoważności jako postaci generycznej.

Przebieg zależności między ilością oznaczonych środków leczniczych w funkcji czasu przedstawiono na rycinie 1.

ence of excipients on the solubility of the therapeutic agent(s). The profiles can also be employed to judge the bioequivalence of a model therapeutic agent as a generic form.

The relationship between the number of the relevant therapeutic agents in the function of time $m_f=f(t, \min)$ is provided in Fig. 1.

The data presented above show that the inclusion of Prosolv-type silicated cellulose (Table 1) facilitates regular and rapid release that does not exceed 5 minutes. On the other hand, the introduction of Vivapur 200 to the composition of a tablet radically shortens the disintegration time up to 1–1.5 minutes. The course of the process of equilibrium dissolution of lozenges is given in Fig. 2.

The profiles of dissolution of four tablets (curve 1) and six tablets (curve 2) in a model receptor fluid indicate that the optimal concentration of therapeutic agents included in *Ex Echinaceae aq. Siccum* is obtained after 20 minutes of exposition, which proves that the formulation meets the requirements of FP.

An especially interesting aspect of the pre-formulation research described here is concerned with the profiles of release of therapeutic agents included in *Ex Echinaceae aq. Siccum* from a tablet characterized by controlled disintegration and release time and based on Carbopol 974 into model receptor fluids with variable osmolarity values (mOsm/l). The disintegration and diffusion into hypotonic hydrating fluid with osmotic pressure of 143 mOsm/l is provided in Fig. 3.

An analogous process for an aqueous solution 0.1 mol/l HCl with osmotic pressure of 200 mOsm/l is illustrated by Fig. 4.

TABELA 3. Parametry morfologiczne tabletek szybko rozpadających się i tabletek do ssania, wytworzonych techniką bezpośredniego tabletkowania

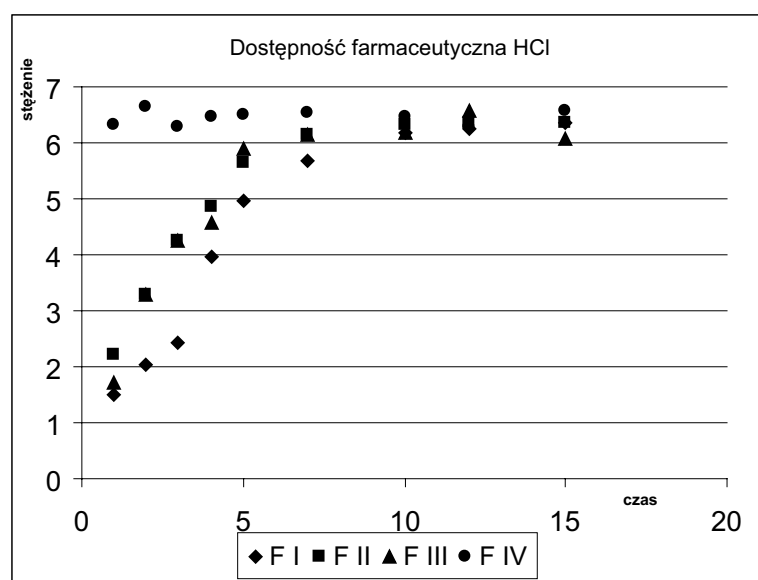
TABLE 3. The morphological parameters of fast dissolving tablets and lozenges made by direct compression

Modelowa tabletką	$h (h_1+h_2) \pm dh$	h_2	$d=2r \pm dd$ (mm)	Twardość	Powierzchnia P	Objętość	Masa	Gęstość
Tabletka szybko rozpadająca się								
F I	3,83±0,02	0,985	7,02±0,01	51,33±8,69	0,5152	0,09134	0,100	1,0948
F II	3,97±0,02	0,985	7,04±0,01	51,50±3,39	0,5272	0,1040	0,1047	1,0063
F III	3,82±0,01	0,985	7,03±0,01	56,83±4,36	0,5156	0,09121	0,1073	1,1764
F IV	3,80±0,03	0,985	7,00±0,03	19,33±6,38	0,5110	0,08971	0,0994	1,1076
Tabletka do ssania	2,45±0,02		12,04±0,00	120,67±10,63	1,0198	0,2788	0,3577	1,2829

TABELA 4. Parametry morfologiczne tabletek o regulowanym czasie rozpadu, wytworzonych techniką bezpośredniego tabletkowania

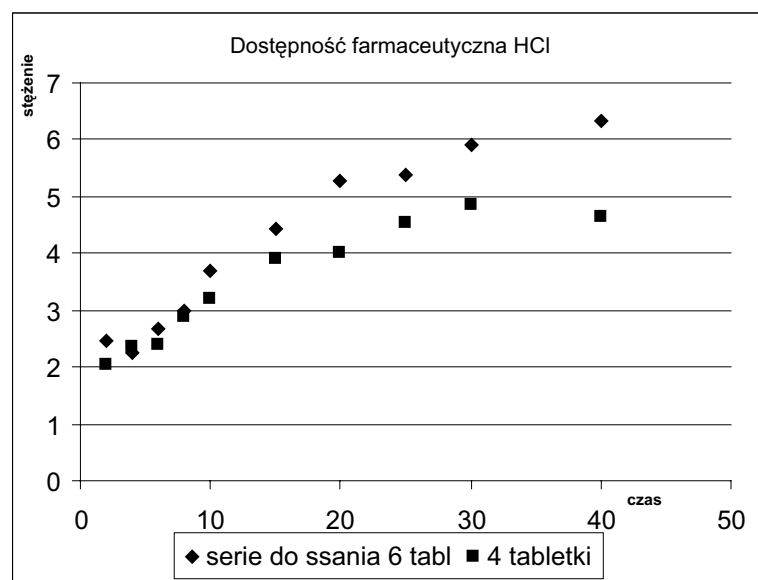
TABLE 4. The morphological parameters of controlled disintegration made by direct compression

Modelowa tabletką	$h (h_1+h_2)\pm dh$	h_2	$d=2r\pm dd$ (mm)	Twardość	Powierzchnia P	Objętość	Masa	Gęstość
Tabletka o przedłużonym działaniu								
C I	$3,97\pm 0,01$	0,985	$7,06\pm 0,05$	$210,67\pm 26,60$	0,5295	0,09764	0,1392	1,4256
C II	$3,87\pm 0,03$	0,985	$7,05\pm 0,03$	$247,50\pm 43,18$	0,5217	0,09361	0,1366	1,4529
C III	$3,98\pm 0,05$	0,985	$7,04\pm 0,03$	$214,50\pm 35,26$	0,5280	0,09764	0,1417	1,4512
C IV	$4,09\pm 0,01$	0,985	$7,05\pm 0,02$	$195,33\pm 26,82$	0,5368	0,10219	0,1448	1,4169
C V	$3,79\pm 0,01$	0,985	$7,02\pm 0,01$	$290,17\pm 43,10$	0,5124	0,08979	0,1366	1,5213
C VI	$3,67\pm 0,11$	0,985	$7,04\pm 0,01$	$342,17\pm 56,88$	0,5062	0,08558	0,1324	1,5471



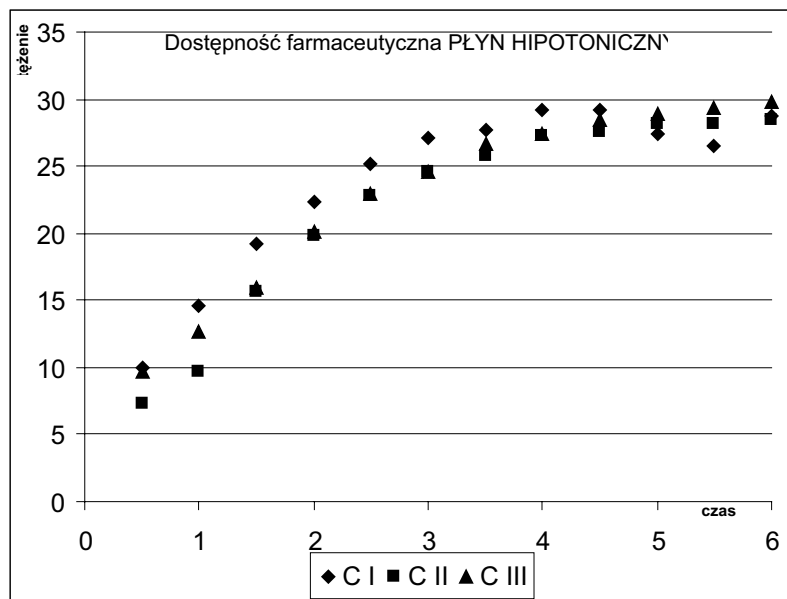
Ryc. 1. Dostępność farmaceutyczna z tabletek szybko rozpadających się do 0,1 mol HCl

FIG. 1. Dissolution profiles of fast dissolving tablets in 0,1 HCl



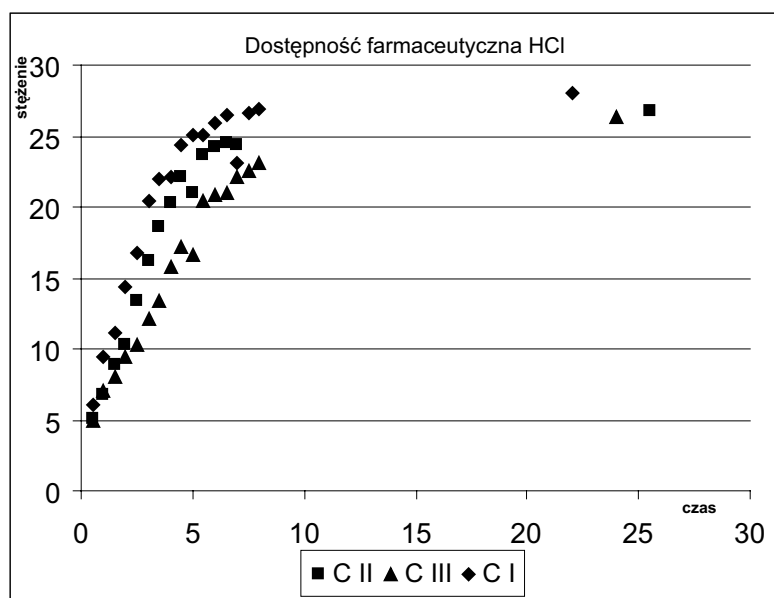
Ryc. 2. Dostępność farmaceutyczna z tabletek do ssania

FIG 2. Dissolution profiles of lozenges tablets to 0,1 HCl



Ryc. 3. Dostępność farmaceutyczna z tabletek wytworzonych na bazie Carbopolu 974 PNF do płynu nawadniającego interwencyjnego hipotonicznego o ciśnieniu osmotycznym 143mOsm/l

FIG. 3. Dissolution profile of tablets based on Carbopol 974 into hypotonic hydrating fluid with osmotic pressure of 143 mOsm/l



Ryc. 4. Dostępność farmaceutyczna z tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 0,1 mol HCl

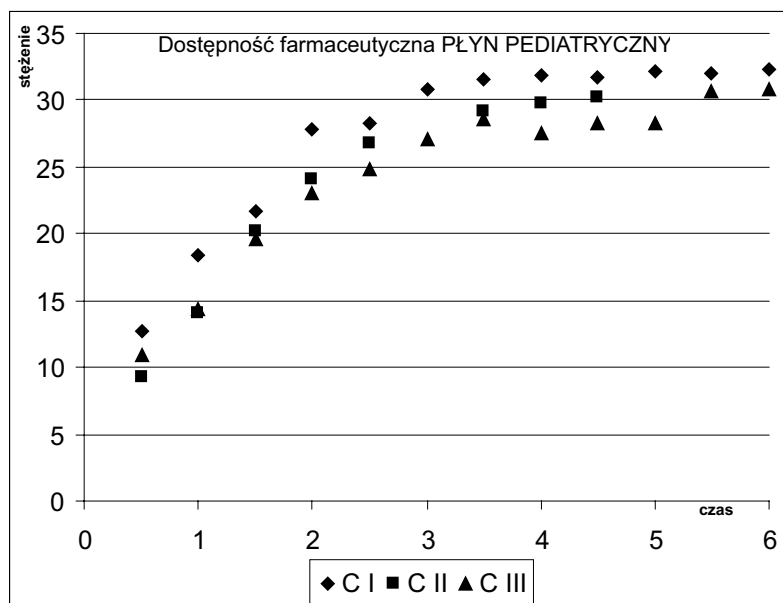
FIG. 4 Dissolution profile of tablets based on Carbopol 974 into 0.1 mol/l HCl with osmotic pressure of 200 mOsm/l

Z powyższego wynika, że obecność w formuacyjnym układzie silifikowanej celulozy typu Prosolv, sprzyja regularnemu szybkiemu uwalnianiu w czasie nie przekraczającym 5 min., a wprowadzenie do składu Vivapuru 200 radykalnie skraca czas rozpadu do 1 min. Przebieg procesu równowagowego rozpuszczania się tabletek do ssania przedstawiono na rycinie 2.

Profil rozpuszczania 4 i 6 tabletek wskazują, że optymalne stężenie środków leczniczych zawartych w *Ex.Echinaceae aq.siccum*, zostało uzyskane po 20 minutach ekspozycji co świadczy o tym, że aplikacyjnie formuacja spełnia wymagania Farm. Pol. VI.

The disintegration and diffusion of the same formulation into compensatory paediatric fluid with declared osmotic pressure of 272 mOsm/l are given in Fig. 5.

The profiles of release point to the fact that, with the same polymer matrix, two factors affect the efficiency of the process of hydrogelling, disintegration and diffusion, namely the type of microcrystalline cellulose, which complements Carbopol (Table 4), and the osmolality of model receptor fluids. Both these factors correspond to the physiological conditions in body fluids of the upper part of the human alimentary tract.



Ryc. 5. Rozpad i dyfuzja w/w formulacji do płynu pediatricznego wyrównawczego o deklarowanym ciśnieniu osmotycznym 272 mOsm/l

FIG. 5. Dissolution profile of tablets based on Carbopol 974 into compensatory pediatric fluid with declared osmotic pressure of 272 mOsm/l

TABELA 5. Równania regresji opisujące proces rozpuszczania hydrofilowych składowych *Ex. Echinaceae aq siccum* z szybko rozpadających się tabletek

TABLE 5. Correlation equations describing dissolution of hydrophilic components of *Ex. Echinaceae sicc* from the fast dissolving tablets

Tabletka szybko rozpadająca się	funkcja	„r”	Typ równania	a±da	b±db;k(min ⁻¹)	P.j.u.
Formulacja I (Prosolv SMCC)	C _t =f(√t)	0,9623	log _y =a+b1/x	1.0649±0.1322	-0.9599±0.2425	54.4
	Q=f(√t)	0,9686	y=a+bx	-26.5108±29,7159	43.5626±15.5204	
	Q=f(t)	0,9648	y=a+blogx	15.9775±14.4177	76.1822±18.5595	
Formulacja II (Prosolv SMCC 90)	C _t =f(√t)	0,9884	log _y =a+b1/x	1.0098±0.0496	-0.6628±0.0911	71.1
	Q=f(√t)	0,9925	y=a+bx	-2.8242±12.1554	37.2989±6.4386	
	Q=f(t)	0,9816	log _y =a+1/x	2.0107±.0373	-0.5262±0.0913	
Formulacja III (Prosolv HD 90)	C _t =f(√t)	0,9871	log _y =a+b1/x	1.0742±0.0638	-0.8096±0.1170	66.8
	Q=f(√t)	0,9788	y=a+bx	-11.2127±22.3729	40.3007±11.6852	
	Q=f(t)	0,9922	log _y =a+b1/x	2.0269±0.0296	-0.6480±0.0724	
Formulacja IV (Vivapur 200)*	* rozpad poniżej 1 min					

Niezwykle interesujące w aspekcie aplikacyjnym, są profile uwalniania z tabletki o regulowanym czasie rozpadu i uwalniania do modelowych płynów biorczych o zmiennej wartości osmolarności, wytworzonej na bazie Carbopolu 974 PNF. Rozpad i dyfuzję do płynu nawadniającego interwencyjnego hipotonicznego o ciśnieniu osmotycznym 143mOsm/l zaprezentowano na rycinie 3.

Analogiczny proces do 0,1 mol/l HCl o obliczonym ciśnieniu osmotycznym ~200mOsm/l zaprezentowano na rycinie 4.

Zaś rozpad i dyfuzję w/w formulacji do płynu pediatricznego wyrównawczego o deklarowanym

The relationship $Q=f(t, \text{min})$ with $p=0.05$ was described in terms of correlation equations whose type and correlation coefficients are presented in Tables 5–8.

The relationship $Q=f(t)$ (Fig. 3–5), which characterizes the process of diffusion of drugs from the polymer tablet matrix into model acceptor fluids, shows that the process of dissolution and diffusion is symmetrical with respect to a change in viscosity, which is reflected in linear progression of the relationship up to 3.5–5 hours. The suggestion that the rate of diffusion is functionally related to the viscosity of hydrogel matrix based on Carbopol 974

TABELA 6. Równania regresji opisujące proces rozpuszczania hydrofilowych składowych *Ex. Echinaceae aq siccum* z tabletek do ssaniaTABLE 6. Correlation equations describing dissolution of hydrophilic components of *Ex. Echinaceae sicc* from lozenges tablets

Tabletka do ssania	funkcja	„r”	Typ równania	a±da	b±db;k(min ⁻¹)	P.j.u.
n=6	C _t =f(√t)	0.9776	log _y =a+b log _x	0.1840±0.0635	0.6447±0.1130	144.2 **[24.03]
	Q=f(√t)	0.9762	y=a+bx	14.3324±8.6779	11.1469±2.8482	
	Q=f(t)	0.9775	log _y =a+b log _x	1.3775±0.0639	0.3227±0.0568	
n=4	C _t =f(√t)	0.9783	log _y =a+b log _x	0.1687±0.0774	0.7970±0.1375	110.1 **[27.52]
	Q=f(√t)	0.0977	y=a+bx	4.5924±11.2293	10.6775±3.6857	
	Q=f(t)	0.9597	log _y =a+b log _x	1.1940±0.1049	0.3912±0.0933	

** wyliczona wartość P.j.u. przypadająca na 1 tabletkę mieści się w granicach 24.03–27.52 j.u.

TABELA 7. Równania regresji opisujące proces rozpuszczania dyfuzji hydrofilowych składowych *Ex. Echinaceae aq siccum* z tabletki o regulowanym czasie rozpadu i uwalniania, w środowisku płynu nawadniającego interwencyjnego hipotonicznego o 143 mOsm/lTABLE 7. Correlation equations describing dissolution of hydrophilic components of *Ex. Echinaceae sicc* from the controlled dissintegrated tablets into hypotonic hydrating fluid with osmotic pressure of 143 mOsm/l

Skład formularyjny	funkcja	„r”	Typ równania	a±da	b±db;k(min ⁻¹)	P.j.u.
Formulacja CI	C _t =f(√t)	0.9779	log _y =a+b1/x	1.6675±0.0465	-3.6428±0.5159	520.8
	Q=f(√t)	0.9984	y=a+bx	-7.6670±6.1031	7.7573±0.5956	
	Q=f(t)	0.9761	log _y =a+b1/x	2.0429±0.0304	-16.1322±2.5293	
Formulacja CII	C _t =f(√t)	0.9826	y=a+b log _x	-26.8887±6.5736	44.5343±5.9147	442.5
	Q=f(√t)	0.9885	y=a+bx	-23.7062±18.1921	8.3896±1.7754	
	Q=f(t)	0.9827	y=a+b log _x	-95.7082±23.3962	79.2473±10.5255	
FormulacjaC III	C _t =f(√t)	0.9892	y=a+b log _x	-22.7678±4.8306	41.6462±4.3479	456.5
	Q=f(√t)	0.9927	y=a+bx	-6.7483±11.7246	6.8015±1.1442	
	Q=f(t)	0.9885	y=a+b log _x	-78.7274±17.1637	71.6834±7.7216	

ciśnieniu osmotycznym 272 mOsm/l zaprezentowano na rycinie 5.

Z profili uwalniania wynika, że przy tej samej matrycy polimerowej na efektywność procesu hydrożelowania, rozpadu i dyfuzji mają wpływ dwa czynniki, tj. uzupełniający formularyjnie Carbopol typ celulozy mikrokryształicznej (tab. 4) oraz osmolarność modelowych płynów biorecznych, które w istotny sposób nawiązują do warunków fizjologicznych, panujących w płynach górnego odcinka przewodu pokarmowego człowieka.

Przebieg zależności Q=f(t,min) przy p=0,05 opisano równaniami korelacyjnymi, których typ i współczynniki korelacyjne zestawiono w tabelach 5–8.

Z przebiegu zależności Q=f(t) (ryc. 3–5), który charakteryzuje proces dyfuzji środków leczniczych

P is confirmed by the relationship Q=f(√t) (Tables 7–8).

High values of correlation coefficients (r) for regression equations of y=a+bx type with p=0.05, provided in Tables 7–9, enabled the calculation within the exposition range of 30–180 minutes of surface areas under the diffusion curves (AUC) expressed in conventional units. The calculation was possible after the relationship in question was integrated resulting in the following form:

$$AUC = \int_{5,477}^{13,416} (a + bx) dx = ax + \frac{b}{2} x^2 =$$

$$= \int_{5,477}^{13,416} 13,416a + \frac{b}{2} (13,416)^2 - [5,477a + \frac{b}{2} (5,477)^2]$$

TABELA 8. Równania regresji opisujące proces rozpuszczania dyfuzji hydrofilowych składowych *Ex. Echinaceae aq siccum* z tabletki o regulowanym czasie rozpadu i uwalniania w środowisku 0.1 mol HCl o 200 mOsm/l

TABELE 8. Correlation equations describing dissolution of hydrophilic components of *Ex. Echinaceae sicc* from the controlled dissintegrated tablets into 0.1 mol HCl with osmotic pressure of 200 mOsm/l

Skład formulacyjny	funkcja	„r”	Typ równania	a±da	b±db;k(min ⁻¹)	P.j.u.
Formulacja CI	C _t =f(√t)	0.9742	log _y =a+b1/x	1.6551±0.042	-4.9936±0.5662	342.4
	Q=f(√t)	0.9885	y=a+bx	-15.9221±12.0040	6.2501±10958	
		0.9951	log _y =a+bx	1.0160±0.0765	0.0613±0.0069	
	Q=f(t)	0.9424	y=a+blogx	-63.1026±27.0210	57.8580±11.2981	
Formulacja CII	C _t =f(√t)	0.9611	log _y =a+b1/x	1.6350±00828	-5.6481±0.9721	272.5
	Q=f(√t)	0.9729	y=a+bx	-16.3683±16.0383	5.3662±1.4641	
		0.9975	log _y =a+bx	0.8961±0.0557	0.0634±0.0051	
	Q=f(t)	0.9374	y=a+blogx	-74.8069±31.1222	59.4261±13.2282	
FormulacjaC III	C _t =f(√t)	0.9554	log _y =a+b1/x	1.5533±0.0746	-5.3714±0.9135	226.8
	Q=f(√t)	0.9919	y=a+bx	-0.8986±5.0119	3.1193±0.4575	
		0.9922	log _y =a+bx	0.9953±0.0731	0.0464±0.0066	
	Q=f(t)	0.9565	y=a+blogx	-73.6443±21.8461	54.4691±9.1413	

z polimerowej matrycy tabletki do modelowych płynów akceptorowych wynika, że proces rozpuszczania i dyfuzji jest symetryczny do zmiany lepkości, co obserwujemy jako liniową progresję zależności do granicy 3,5–5 godzin. Potwierdzeniem sugestii, że szybkość procesu dyfuzji pozostaje w funkcjonalnym związku z lepkością hydrożelowej matrycy wytworzonej z udziałem Carbopolu 974 P, świadczy przebieg zależności $Q=f(\sqrt{t})$ (tab. 7–8).

Wysokie współczynniki korelacji (r) równań regresji typu $y=a+bx$ przy $p=0,05$ zestawione w tabelach 7, 8 i 9, umożliwiły po scałkowaniu zależności do postaci

$$AUC = \int_{5,477}^{13,416} (a + bx) dx = ax + \frac{b}{2} x^2 =$$

$$= \int_{5,477}^{13,416} 13,416a + \frac{b}{2} (13,416)^2 - [5,477a + \frac{b}{2} (5,477)^2]$$

Wyliczenie w przedziale ekspozycji 30–180 min. wyrażonych w jednostkach umownych (j. u.) pól powierzchni pod krzywymi dyfuzji (P. j. u.) Powyższe stanowi podstawę do określenia wpływu celulozy mikrokryształicznej typ Vivapur, na proces spęcznienia i dyfuzji z modelowej tabletki hydrofilowych składowych *Ex Echinaceae aq siccum*.

Z wyliczonych P. j. u. wynika, że niezależnie od osmolarności płynu akceptorowego najefektywniej proces dyfuzji przebiega z hydrożelowej matrycy Carbopolu 974 uzupełnionej vivapurem 200. Nie-

The equation above serves as the basis for estimating the influence of Vivapur type microcrystalline cellulose on the process of swelling and diffusion of hydrophilic ingredients of *Ex Echinaceae aq siccum* from a model tablet.

The calculated AUC prove that irrespective of the osmolality of the acceptor fluid the process of diffusion is most efficient in the case of Carbopol 974 hydrogel matrix complemented with Vivapur 200. Unexpectedly, the introduction of Vivapur 102 or 105 slows down the process of sorption of water, which can be observed as regression of the value stated above. The process of hydration of Carbopol 974P matrix is characterized by a comparable course in both a hypotonic fluid with osmotic pressure of 143 mOsm/l (Fig. 3) and a compensatory fluid with osmotic pressure of 272 mOsm/l (Fig. 5).

This state of affairs can be accounted for by the presence of Na⁺, K⁺ i Ca⁺ cations in the relevant acceptor fluids as well as the pH value close to neutral. In the environment of 0.1 mol/l hydrochloric acid, Carbopol 974P undergoes significant cross-linking. Hence, the viscosity coefficient favours intensive solubility and diffusion of hydrophilic ingredients of *Ex Echinaceae aq siccum*. The calculated coefficients of the ionic strength of acceptor solutions:

$$I = \frac{1}{2} \sum m_i \cdot z_i^2$$

retain their symmetry with respect to osmolality: for 272 mOsm/l $J=0.138$ mol/l, for 200 mOsm/l $I=0.1$

oczekiwanie wprowadzenie vivapuru typu 102 i 105 spowalnia proces sorpcji wody, co obserwujemy jako regresję w/w wielkości. Znaczącym dla przebiegu procesu hydratacji matrycy Carbopolu 974P jest fakt, że przebiega on w porównywalny sposób w płynie interwencyjnym hipotonicznym o ciśnieniu osmotycznym 143 mOsm/l (ryc. 3), jak i w płynie wyrównawczym o ciśnieniu osmotycznym 272 mOsm/l (ryc. 5).

Ten stan rzeczy można wytłumaczyć obecnością w w/w płynach akceptorowych kationów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} , a także zbliżoną do obojętnej wartością pH. Natomiast w środowisku 0,1 mol/l kwasu solnego Carbopol 974P nie ulega znaczącemu procesowi sieciowania, stąd współczynnik lepkości sprzyja intensywnej rozpuszczalności i dyfuzji hydrofilowych składowych *Ex Echinaceae aq siccum*. Obliczone współczynniki siły jonowej roztworów akceptorowych:

$$I = \frac{1}{2} \sum m_i \cdot z_i^2$$

zachowują swoją symetrię względem osmolarności; dla 272 mOsm/l $I=0,138$ mol/l, dla 200 mOsm/l $I=0,1$ mol/l, zaś dla 143 mOsm/l $I=0,0756$ mol/l; stąd też obserwowany profil procesu dyfuzji będzie – jak można sądzić – wynikiem złożonych oddziaływań między kationami (Na^+ , K^+ i Ca^{2+}) płynów akceptorowych, a grupami karboksylowymi ($-\text{COOH}$) Carbopolu.

Powyższe może mieć odniesienie do procesu dyfuzji w przewodzie pokarmowym, w warunkach *in vivo* w sytuacji wysokiej zawartości w/w kationów w treści pokarmowej.

WNIOSKI

1. Przeprowadzone badania preformulacyjne nad możliwością wprowadzenia do modelowej postaci leku (tabletki szybko rozpadająca się, tabletki do ssania oraz tabletki o regulowanym czasie uwalniania) *Ex Echinaceae aq siccum* wykazały, że zestawione recepturowo substancje pomocnicze, zapewniają uzyskanie preparatów o oczekiwanym czasie rozpadu i profilu uwalniania hydrofilowych środków leczniczych.
2. Innowacyjne wprowadzenie odpowiedniego typu Carbopolu jako substancji pomocniczej do składu recepturowego tabletki sprawiło, że profile uwalniania potwierdzone równaniami regresji przebiegają z kinetyką „0” rzędu ($y=a+bx$) lub wariantowo I rzędu ($\log y=a+bx$).
3. Okazało się, że proces dyfuzji do płynów biorczych o zmiennej osmolarności (mOsm/l) i siły jonowej wskazuje, iż modelowa stała doustna postać preparatu charakteryzuje się w czasie ekspo-

mol/l, and for 143 mOsm/l $I=0,0756$ mol/l. Hence, the observed profile of diffusion appears to result from complex interactions between the cations (Na^+ , K^+ and Ca^{2+}) of acceptor fluids and the carboxyl groups ($-\text{COOH}$) of Carbopol.

This may have implications for the process of diffusion in the alimentary tract, in *in vivo* conditions in the case of the high number of the cations given above in the chyme.

CONCLUSIONS

1. The results of pre-formulation tests on the possibility of the introduction of *Ex Echinaceae aq siccum* into a model drug form (a tablet, a fast disintegrating lozenge, a tablet with controlled release time) described above demonstrate that the excipients in question ensure that the obtained preparations are characterized by the expected time of disintegration and profile of release of hydrophilic therapeutic agents.
2. The innovative introduction of a suitable type of Carbopol as an excipient into the formulaic composition of a tablet makes the profiles of release have zero-order kinetics ($y=a+bx$) or first-order kinetics ($\log y=a+bx$), which is confirmed by regression equations.
3. It turns out that the process of diffusion into acceptor fluids with variable osmolality (mOsm/l) and ionic strength indicates that a model solid oral dosage form is characterized, within the exposition time of 3–5 hours, by controlled and kinetically profiled release of drugs into the medium, whose parameters, i. e. osmolality and ionic strength, correspond to the body fluids of the upper part of the human alimentary tract. Research into the problem is continued.

Address for correspondence

Drug Form Technology Unit
Department of Applied Pharmacy
Medical University in Lodz
ul. J. Muszyńskiego 1, 91-151 Łódź
Tel/fax 48 426779240
E-mail: michal.nachajski@umed.lodz.pl

Adres autorów

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (042) 677 92 41, w. 241
E-mail: michal.nachajski@umed.lodz.pl

zycji 3–5 godzin, regulowanym i uprofilowanym kinetycznie uwolnieniem środków leczniczych do medium, które swoimi parametrami tj. osmolarnością i siłą jonową nawiązuje do płynów ustrojowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badania są kontynuowane.

LITERATURA

- [1] LUO W., ANG C. Y., GEHRING T. A., HEINZE T. M., LIN L. J., MATTIA A.: Determination of phenolic compounds in dietary supplements and tea blends containing Echinacea by liquid chromatography with coulometric electrochemical detection. *J. AOAC Int.* (2003), March-April 86, (2), 202–208.
- [2] POMPONIO R., GOTTI R., HUDAIB M., CAVRINI V.: Analysis of phenolic acids by micellar electrokinetic chromatography: application to *Echinacea purpurea* plant extracts *J. of Chromatography A* (2002), Vol. 945, I 1–2, 239–247.
- [3] OSOWSKI S., ROSTOCK M., BARTSCH H.H., MASSING V.: Pharmaceutical compatibility of different therapeutic Echinacea preparations. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.*, (2000), Vol. 7 (6), 294–300.
- [4] HENNEICKE-VON ZEPELIN H., HENTSCHEL C., SCHNITKER J., KOHNEN R., KOHLER G., WUSTEUBERG P.: Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection) results of a randomized double blind, placebo controlled, multicentre study. *Curr. Med. Res. Opin.*, (1999), Vol. 15 (3), 214–227.
- [5] SAVICKAS A., BERNATONIENE J.: Optimization of „Askoeziufito” tablets. *Medicina (Kanas)*, (2005), Vol. 41 (3), 22–231.
- [6] HUDSON J., VIMALANTHAN S., KANG L., LIVESEY J., ARNANSON J. T.: Characterisation of antiviral activities in Echinaceae Root Preparations. *Pharmaceutical Biology*, (2005), Vol. 43(J9) 790–796.
- [7] WOELKART K.: Pharmacokinetics of the main alkaloids after administration of three different Echinacea purpurea preparations in humans. *Planta Medica*, (2008), Vol. 74 (J6) 651–656.
- [8] BROWN P. N., PALEY L., ROMAN M., CHAN M.: Single-Laboratory validation of a method for the detection and/or quantification of select alkaloids in golden seal supplements and raw materials by Reversed Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Pharmaceutical Biology*, (2000), Vol. 46 (J1/2), 135–144.
- [9] WOELKART K., MARTH E., SUTER A., SCHOOP R., RAGGAM R. B., KOIDL C., KLEINHAPPI B., BAUER R.: Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interactions with the immune system. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, (2006), Vol. 44(9), 401–408.
- [10] VIMALANATHAN S., KANG L., AMIGUET V. T., LIVESEY J., ARANSON J. T., HUDSON J.: Echinacea purpurea aerial parts contain multiple antiviral compounds. *Pharmaceutical Biology*. (2005), Vol. 43 (I9), 740–745.
- [11] SPASOV A. A., OSTROVSKIY O. V., CHERNIKOV M. V., WIKMAN G.: Comparative controlled study of Andrographis paniculata fixed combination Kang Jang and Echinacea preparation as adjuvant, in the treatment of uncomplicated respiratory disease in children. *Phytother. Res.*, (2004), Vol. 18 (1), 47–53.
- [12] ISLAM J., CARTER R.: Use of Echinacea in upper respiratory tract infection. *Southern Medical Journal*, (2005), Vol. 98 (I3), 311–318.
- [13] AGNEW L. L., GUFFOG S. P., MATHIAS A., LEHMANN R. P., BONE K. M., WATSON K.: Echinacea intake induces an immune response through altered expression of leucocyte hsp70, increased cell counts and improved erythrocyte antioxidant defences. *J. Clin. Pharm. Therap.*, (2005), Vol. 30 (I4), 363–369.
- [14] RINIGER J. A., KICKNER S., CHIQURPATI P., MCLEAN A., FRANCK Z.: Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *J. Leukoc. Biol.*, (2000), Vol. 68(4), 503–510.
- [15] WAGNER H., JURCIC K.: Immunological studies of Revitonil, a phytopharmaceutical containing Echinacea purpurea and Glycyrrhiza glabra root extract. *Phytomedicine*. (2002), Vol. 9 (5), 390–397.
- [16] MATHIAS A., ADDISON R. S., AGNEW L. L., BONE K. M., WATSON K., LEHMANN R. P.: Comparison of Echinacea alkylamide pharmacokinetics between liquid and tablet preparation. *Phytomedicine* (2007), Vol. 14 (9), 587–590.
- [17] STERER N., NUAS SH., MIZRAHI B., GOLDENBERG CH., WEISS E., DOMB A., DAVIDI M. P.: Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation. *J. Dentistry*, (2008), Vol. 36 (I7), 535–539.
- [18] MATHIAS A., ADDISON R. S., PENEMAN K. G., DICKINSON R. G., BONE K. M., LEHMANN R. P.: Echinacea alkamide disposition and pharmacokinetics in humans after tablet ingestion. *Life Sciences*, (2005), Vol. 77 (I16), 2018–2029.