

***In vitro/in silico* ispitivanje lekovite supstance i tableta telmisartana**

**Irena Homšek¹, Nebojša Cvetković¹, Ljiljana Marić¹,
Aleksandra Spasić¹, Branka Ivić¹, Slavica Erić²**

¹Galenika a.d., Institut, Batajnički drum bb, 11080 Beograd, Srbija

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju,
Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Telmisartan deluje kao antagonista angiotenzinskog II tipa-1 (AT1) receptora i indikovano je u terapiji esencijalne hipertenzije. Da bi se razjasnile farmakokinetičke osobine, farmakološka aktivnost, kao i optimalni način primene ove lekovite supstance, potrebno je poznavanje njenih fizičko-hemijskih osobina. Određivanje fizičko-hemijskih parametara lekovite supstance na osnovu hemijske strukture pri različitim pH vrednostima koje su karakteristične za fiziološke uslove omogućava predviđanje njenog ponašanja u organizmu pre nego što se lekovita supstanca sintetiše. Određivanje fizičko-hemijskih parametara u toku preformulacionih ispitivanja značajno je za razvijanje bezbednog, efikasnog i stabilnog farmaceutskog oblika.

U ovom radu je, na osnovu izračunatih pK_a vrednosti, izvršeno predviđanje raspodele jonizovanih i nejonizovanog oblika lekovite supstance u pH gradijentu od 1 do 8 i izračunavanje fizičko-hemijskih parametara telmisartana kao što su lipofilnost ($\log P$) i osnovna rastvorljivost ($\log S_0$). Na osnovu izračunatih fizičko-hemijskih parametara konstruisane su krive pH-zavisne rastvorljivosti i lipofilnosti ove lekovite supstance. Određivanjem osnovnih brzina rastvaranja i brzina rastvaranja telmisartana iz tableta ispitan je uticaj pH vrednosti primenjenog medijuma na ponašanje model supstance.

Rezultati dobijeni predviđanjem fizičko-hemijskih osobina, kao i eksperimentalnim određivanjem osnovne brzine rastvaranja model supstance i brzine rastvaranja telmisartana iz tableta ukazuju na značaj fizičko-hemijske karakterizacije aktivne supstance tokom preformulacionih ispitivanja za predviđanje njenog ponašanja u organizmu (resorpcije, biološke raspoloživosti, penetracije u tkiva, eliminacije).

Ključne reči: telmisartan, rastvorljivost, lipofilnost, osnovna brzina rastvaranja.

Uvod

Telmisartan je potentan nepeptidni antagonist angiotenzinskog II tipa-1 (AT_1) receptora koji je indikovano u terapiji esencijalne hipertenzije. Ova lekovita supstanca selektivno inhibira stimulaciju AT_1 receptora angiotenzinom II bez dejstva na druge receptore koji su uključeni u regulaciju kardiovaskularnog sistema (1). Pored blokiranja renin-angiotenzin sistema (RAS), telmisartan deluje kao selektivni modulator gama receptora aktiviranog peroksim proliferatorom ($PPAR_s$), koji predstavlja glavni regulator metabolizma insulina i glukoze (2).

Telmisartan je sintetisan 1991. godine od strane istraživača kompanije Boehringer Ingelheim, koji su nekoliko godina kasnije razvili i patentom zaštitili i dozirani oblik tablete u kojima je doza aktivne supstance bila 20 mg, 40 mg i 80 mg (3, 4). Danas se one na tržištu mogu naći pod zaštićenim imenima Micardis[®] i Pritor[®].

Telmisartan ima izvesne prednosti u odnosu na druge sartane. S obzirom da nije prolek, nije potrebno da se konvertuje u aktivne metabolite (kao što je to slučaj sa losartanom i kandesartanom) da bi ispoljio antihipertenzivni efekat. Takođe, on ne stupa u interakcije sa izoenzimima citohroma P450 i ne pokazuje neželjene farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovitim supstancama. Zbog svog direktnog hipotenzivnog efekta, kao i dobre biološke raspoloživosti i raspodele u tkivima, predstavlja lekovitu supstancu izbora u lečenju nekih oblika hipertenzije (5).

Jedinstvene fizičko-hemijske osobine predstavljaju jednu od najznačajnijih prednosti telmisartana, koje uslovljavaju njegovu dobru biološku raspoloživost i penetraciju u tkiva. Hemijski predstavlja [1,1'-bifenil]-2-karboksilna kiselina,4-[(1,4-dimetil-2-propil[2,6-bi-1*H*-benzimidazol]-1-il)metil] (CAS 144701-48-4) (Slika 1). Prema Biofarmaceutskom sistemu klasifikacije-BSK (7), telmisartan pripada II klasi, kao slabo rastvorljiva visoko permeabilna lekovita supstanca. Među antagonistima angiotenzina II najlipofilnija je molekula na šta ukazuje i literaturni podatak koji se odnosi na vrednost particionog koeficijenta ($\log P = 7.7$) (8) i efektivnog particionog koeficijenta $\log D_{7.4}=3.2$ (u smeši oktanol/pufer pH 7.4), prikazanog u Tabeli I (5).

U literaturi koja se odnosi na evaluaciju medicinskih agenasa (8), kao i eksperimentalno određivanje pK_a jedinjenja (6) uobičajeno se navodi samo jedna pK_a vrednost telmisartana ($pK_a = 4.45 \pm 0.09$). S obzirom da telmisartan poseduje dominantni kiseli jonizujući centar, ovo jedinjenje se svrstava u kiseline i navedena pK_a vrednost se odnosi samo na najjači kiseli jonizujući centar. Ukoliko želimo da procenimo njegove efektivne fizičko-hemijske karakteristike (stepen jonizacije pri određenom pH, efektivnu lipofilnost i rastvorljivost), potrebno je uzeti u obzir sve jonizujuće centre koji potiču od kiselih i baznih centara telmisartana. Ukoliko sve pK_a vrednosti nisu eksperimentalno određene, mogu se koristiti i računarske metode koje sa zadovoljavajućom tačnošću, na osnovu hemijske strukture, predviđaju sve moguće pK_a

vrednosti jedinjenja. Iz tih razloga, pored navedenih eksperimentalnih pK_a vrednosti, pri biofarmaceutskoj karakterizaciji lekovite supstance korisno je izvršiti procenu mogućih pK_a vrednosti jedinjenja korišćenjem prediktivnih računarskih programa. Prediktivni programi se, sa zadovoljavajućom preciznošću, mogu koristiti i za predviđanje drugih fizičko-hemijskih karakteristika, kao što su lipofilnost i rastvorljivost lekovitih supstanci.

Tabela I Lipofilnost antagonista AII receptora (5).

Table I Lipophilicity of AII receptor antagonists (5).

Supstanca	log D*
EXP 3174**	-2.45
Valsartan	-0.95
Kandesartan	-0.96
Irbesartan	+1.48
Telmisartan	+3.20

* određen u smeši n-oktanol/pufer pri pH 7.4

**aktivni metabolit losartana

* calculated from octanol/buffer pH 7.4 partition coefficient

** losartan active metabolite

S obzirom da telmisartan poseduje tri jonizujuća centra, od kojih dva imaju bazne, a jedan kisele osobine, očekuje se da ima 3 pK_a vrednosti. Ponašanje ove lekovite supstance u organizmu u velikoj meri zavisi od pH vrednosti okruženja, odnosno od načina raspodele nejonizovanog i jonizovanih oblika koji utiču na druge fizičko-hemijske osobine, kao što su lipofilnost i rastvorljivost. S obzirom da je lipofilnost i pri pH 7.4 velika ($\log D_{7.4}=3.2$), omogućena je dobra penetracija ove lekovite supstance u tkiva, zbog čega telmisartan ima značajnu kliničku prednost u odnosu na druge derivate sartana (5). S druge strane, s obzirom na veliku lipofilnost, rastvorljivost neutralnog oblika telmisartana je mala. Maksimalna rastvorljivost telmisartana postiže se pri visokim i niskim pH vrednostima, kada se on nalazi u nekom od jonizovanih oblika. Njihova rastvorljivost znatno je veća u odnosu na osnovnu rastvorljivost neutralnog oblika leka zastupljenu u oblasti pH od 4 do 6 (9). U literaturi se mogu naći primeri modifikovanja rastvorljivosti i brzine rastvaranja teško rastvorljivih supstanci tokom razvoja farmaceutskog oblika. Izborom odgovarajućih pomoćnih supstanci i tehnološkog postupka prilikom proizvodnje tableta moguće je postići povećanje njihove biološke raspoloživosti. Najčešće primenjivan postupak je izrada čvrstih disperzija sa

hidrofilnim polimerima kao što je npr. PVP (10-12). Dodatkom u vodi rastvorljivih ili nerastvorljivih pH modifikujućih supstanci, npr. inkorporiranjem slabo kiselih ekscipijenasa u hidrofilni matriks tablete, može se povećati rastvorljivost slabobaznih aktivnih supstanci snižavanjem pH vrednosti njihove mikrookoline (13). Korišćenje natrijum hidroksida i meglumina kao pomoćnih, baznih supstanci u postupku vlažne granulacije ili meglumina i neke površinski aktivne supstance, samo su neki od primera povećanja rastvorljivosti telmisartana (14-16).

Da bi se stekao potpuni uvid u ponašanje telmisartana u fiziološkim uslovima, potrebno je analizirati njegove fizičko-hemijske karakteristike u oblasti pH od 1 do 8. Predviđanje raspodele jonizovanih i nejonizovanog oblika telmisartana u fiziološkim uslovima je od velikog značaja kako za predviđanje fizičko-hemijskih osobina koje utiču na resorpciju i druge farmakokinetičke osobina ove lekovite supstance, tako i za njenu farmakološku aktivnost, jer se na osnovu raspodele oblika na mestu delovanja mogu detaljnije razjasniti mehanizmi kojima se ona vezuje za receptor.

U ovom radu izvršena je analiza odnosa strukture i fizičko-hemijskih osobina model supstance telmisartana. Korišćenjem računarskog programa, na osnovu hemijske strukture, predviđene su njegove sledeće fizičko-hemijske osobine: pK_a vrednosti, lipofilnost (izražena preko efektivnog koeficijenta raspodele $\log D$) i rastvorljivost neutralnog oblika ($\log S_0$). Na osnovu pK_a , $\log P$ i $\log S_0$, konstruisane su krive pH-zavisne lipofilnosti i rastvorljivosti telmisartana, u cilju predviđanja najboljeg načina primene lekovite supstance, stepena resorpcije, profila distribucije, kao i oblika koji direktno deluju sa aktivnim mestima receptora.

Eksperimentalno ispitivanje brzine rastvaranja telmisartana iz tableta sprovedeno je sa ciljem da se utvrdi u kojoj meri formulacija može uticati na ponašanje lekovite supstance i njenu resorpciju u organizmu.

Eksperimentalni deo

Materijali

Za predviđanje fizičko-hemijskih osobina telmisartana korišćen je računarski program ADMET Predictor 6.00 (17).

Za eksperimentalno određivanje osnovne rastvorljivosti korišćena je lekovita supstanca telmisartan, proizvođača Alembic, Indija, kvaliteta EP 6.2.

Za ispitivanje brzine rastvaranja aktivne supstance iz tableta korišćene su Micardis[®] 80 mg tablete, proizvođača Boehringer Ingelheim, Nemačka (serija 105855).

Metode

Predviđanje pK_a vrednosti, pH-zavisne rastvorljivosti i lipofilnosti telmisartana

Za predviđanje pK_a vrednosti, log P, log S₀, raspodele jonizovanih i neutralnog oblika telmisartana u pH gradijentu od 1 do 8 korišćen je računarski program ADMET Predictor 6.00 (17), gde su navedeni parametri izračunati na osnovu hemijske strukture ispitivane supstance, korišćenjem različitih deskriptora. U istom programu konstruisane su krive pH-zavisne rastvorljivosti i pH-zavisne lipofilnosti telmisartana.

Određivanje osnovne brzine rastvaranja telmisartana

Uzorci za ispitivanje brzine rastvaranja pripremljeni su komprimovanjem čiste supstance telmisartan, pod pritiskom od 2MPa, u disk površine 50,265 mm², mase 0.2 g. Kinetika rastvaranja je praćena u Wood-ovoj aparaturi (Erweka DT, Nemačka) pri brzini od 100 rpm, u 900 ml odgovarajućeg medijuma (voda, pH 1.2, 4.5 i 7.5), na temperature od 37°C (18). Uzorkovanje je vršeno posle 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 i 360 minuta, a količina rastvorenog telmisartana određivan je spektrofotometrijski ($\lambda=296$ nm, spektrofotometar Hewlett Packard 8453, USA).

Na osnovu dobijenih rezultata izračunate su odgovarajuće konstante brzine rastvaranja, korišćenjem jednačine Noyes-Whitney-a korigovane od strane Hixon-a (3):

$$dm/dt=k \times S \times (C_s-C_t) \quad 1$$

Ali u slučajevima kada je $C \ll C_s$ jednačina ima oblik

$$dm/dt=k \times S \times C_s \quad 2$$

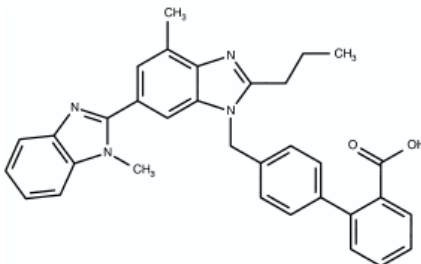
pri čemu je dm/dt-brzina rastvaranja, k-konstanta brzine rastvaranja, S-površina čvrste faze koja se rastvara, C_s-rastvorljivost supstance, a C_t-koncentracija rastvorene supstance u vremenu t.

Određivanje brzine rastvaranja telmisartana iz tableta

Ispitivanje brzine rastvaranja telmisartana sprovedeno je na 6 tableta u aparaturi sa rotirajućom lopaticom (Erweka DT6, Nemačka), na temperaturi od 37°C i brzini 75 rpm. U određenim vremenskim intervalima (10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta), uzorkovano je 10 ml medijuma, filtrirano, razblaženo odgovarajućim medijumom (voda, pH 1.2, 4.5 i 7.5) po potrebi i sadržaj telmisartana određivan UV spektrofotometrijski (spektrofotometar Hewlett Packard 8453, USA) merenjem apsorbcije ispitivanog rastvora na talasnoj dužini od 296 nm. Na osnovu izmerene vrednosti apsorbcije izračunata je količina rastvorenog telmisartana, izražena kao procenat deklarisanog sadržaja.

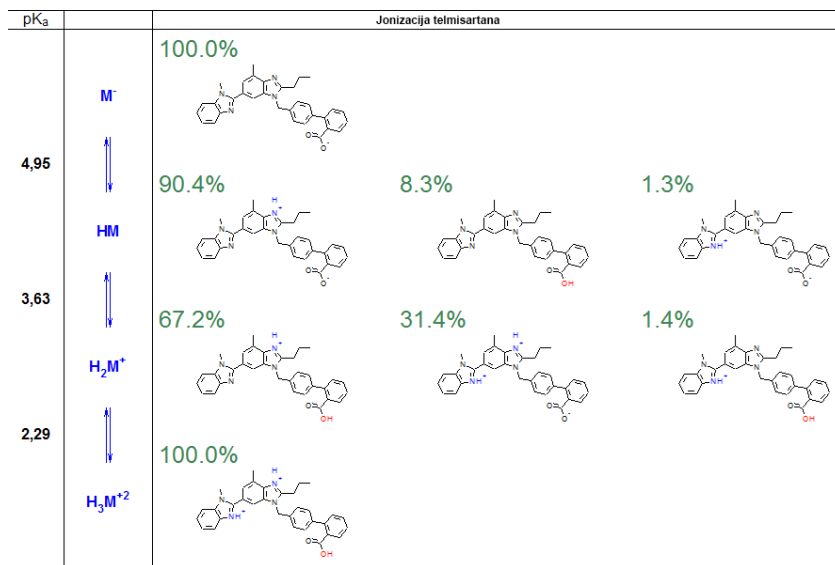
Rezultati i diskusija

Telmisartan ima tri jonizujuća centra od kojih jedan pokazuje kisele, a dva jonizujuća centra bazne osobine (Slika 1).



Slika 1. Hemijska struktura telmisartana.
Figure 1. Chemical structure of telmisartan.

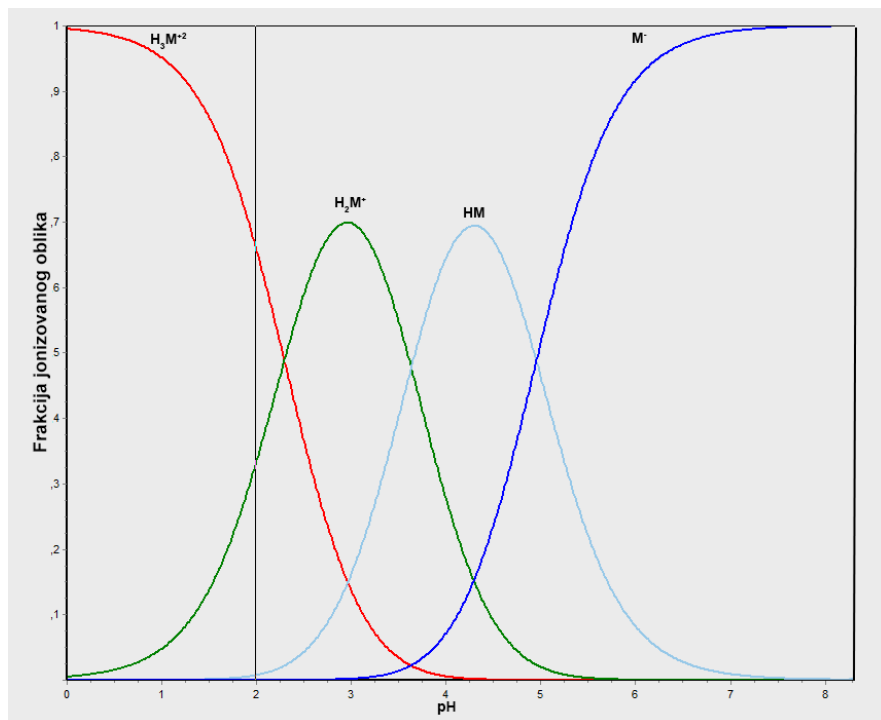
S obzirom da pokazuje i kisele i bazne osobine, ponašanje telmisartana pri različitim pH vrednostima zavisi od raspodele jonizovanih i nejonizovanog oblika lekovite supstance. Jonizovani oblici telmisartana i pK_a vrednosti, kao i njihova procentualna zastupljenost pri različitim pH vrednostima prikazani su na Slici 2. Predviđene su tri pK_a vrednosti telmisartana: $pK_a 1 = 4.95$, koja se odnosi na kiseli jonizujući centar, $pK_a 2 = 2.29$ i $pK_a 3 = 3.63$ koje se odnose na bazne jonizujuće centre.



Slika 2. Jonizujući centri telmisartana: kiseli jonizujući centar, bazni jonizujući centri i predviđene pK_a vrednosti.

Figure 2. Ionized centers of telmisartan: acid ionized center, alkali ionized centers and predicted pK_a values.

Na osnovu izračunatih pK_a vrednosti, konstruisane su krive raspodele jonizovanih i nejonizovanog oblika telmisartana koje su prikazane na Slici 3. U kiseljoj sredini, pri pH vrednosti od 2 do 4, preovlađuje H_2M^+ oblik, dok u još kiseljoj sredini, pri pH manjoj od 2, preovlađuje H_3M^{+2} oblik leka. Telmisartan se nalazi u neutralnom obliku (HM) pri pH 4-5, što znači da se njegova resorpcija uglavnom odvija u tankom crevu (19). Iz raspodele jonizovanih i nejonizovanog oblika lekovite supstance može se zaključiti da je rastvorljivost telmisartana najveća pri niskim i visokim pH vrednostima.

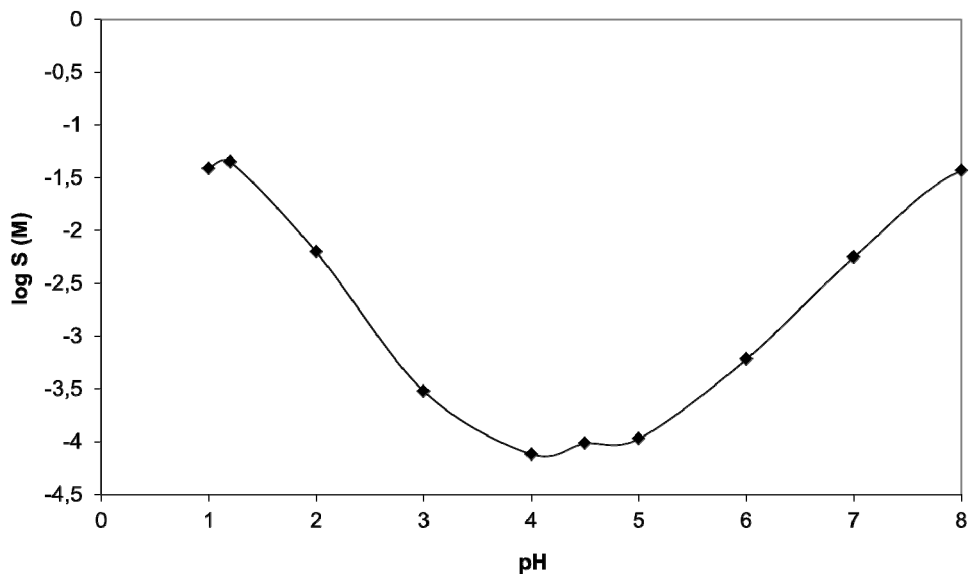


Slika 3. Raspodela jonizovanih (M^- , H_2M^+ , H_3M^{+2}) i nejonizovanog (HM) oblika telmisartana.

Figure 3. Distribution of ionized (M^- , H_2M^+ , H_3M^{+2}) and nonionized (HM) forms of telmisartan.

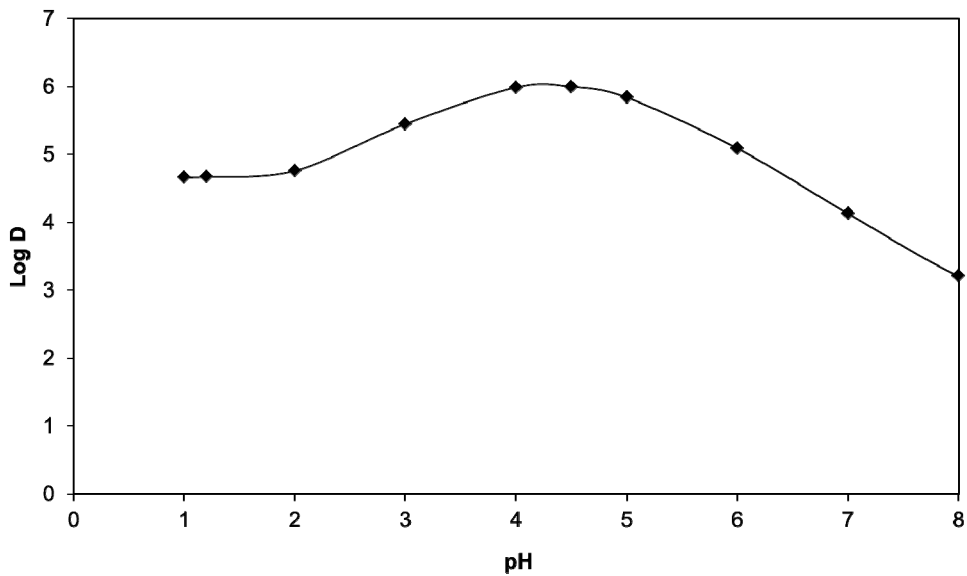
Predviđena rastvorljivost telmisartana pri pH vrednostima od 1 do 8 prikazana je na Slici 4.

Na osnovu krive prikazane na Slici 4, potvrđeno je da je rastvorljivost telmisartana najveća u jako kiseljoj sredini, gde preovlađuje oblik leka H_3M^{+2} , i u jako baznoj sredini, iznad pH 8, gde preovlađuje oblik leka M^- . Predviđena rastvorljivost nejonizovanog oblika lekovite supstance, $\log S_0$, je -4.19.



Slika 4. Zavisnost rastvorljivosti telmisartana od pH vrednosti medijuma.
 Figure 4. Telmisartan solubility dependence of media pH value.

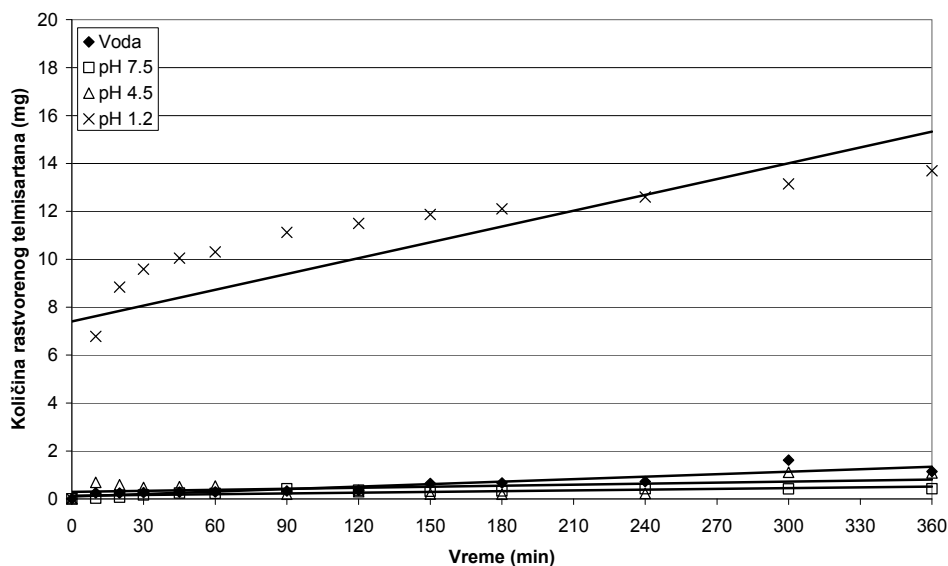
Uticaj pH vrednosti na lipofilnost telmisartana prikazana je na Slici 5.



Slika 5. Zavisnost lipofilnosti telmisartana od pH vrednosti medijuma.
 Figure 5. Telmisartan lipophilicity dependence of media pH value.

Iz krive pH-zavisne lipofilnosti može se zaključiti da je lipofilnost lekovite supstance najveća pri pH 4-5, kad se telmisartan uglavnom nalazi u neutralnom obliku. Na osnovu dobijenih rezultata prikazanih na Slici 5 može se zaključiti da je lipofilnost model supstance na pH=4-5 velika ($\log D_{4.5}=6$), mada ne dostiže maksimalnu vrednost $\log P=7.7$ jer je u određenoj količini i pri ovoj pH u jonizovanom obliku, što se može videti na Slici 3 (frakcija nejonizovanog oblika $HM \sim 0.7$); pri pH 7.4 lipofilnost je gotovo optimalna ($\log D_{7.4}=3.76$) za dobru penetraciju u tkiva, tj. jedinjenje je dovoljno lipofilno da lako prolazi kroz membrane tkivnih ćelija, a nedovoljno lipofilno da se u njima zadržava. Zbog toga ova lekovita supstanca ima prednost u odnosu na druge sartane. Predviđena vrednost $\log D_{7.4}$ približna je vrednosti koja se može naći u literaturi (5).

Osnovne brzine rastvaranja telmisartana u različitim medijumima, eksperimentalno određene, prikazane su na Slici 6.



Slika 6. Osnovne brzine rastvaranja telmisartana u različitim medijumima.
Figure 6. Intrinsic dissolution rates of telmisartan in different media.

Rastvorljivost, konstante brzine rastvaranja, osnovne brzine rastvaranja, kao i odgovarajuće vrednosti doznih brojeva telmisartana u različitim medijumima prikazane su u Tabeli II.

Tabela II Izračunati fizičko-hemijski parametri telmisartana.

Table II Calculated physico-chemical parameters of telmisartan.

medijum	Cs (mg/ml)	k ($\times 10^{-4} \text{cm}^{-2} \text{min}^{-1}$)	j ($\times 10^{-4} \text{mg cm}^{-2} \text{min}^{-1}$)	Do
pH 1.2	23.0000	0.01	0.23	0.014
pH 4.5	0.0495	5.60	0.28	6.500
pH 7.5	10.0000	0.02	0.20	0.032

Cs-rastvorljivost, k-konstanta brzine rastvaranja, j-osnovna brzine rastvaranja,

Do-dozni broj

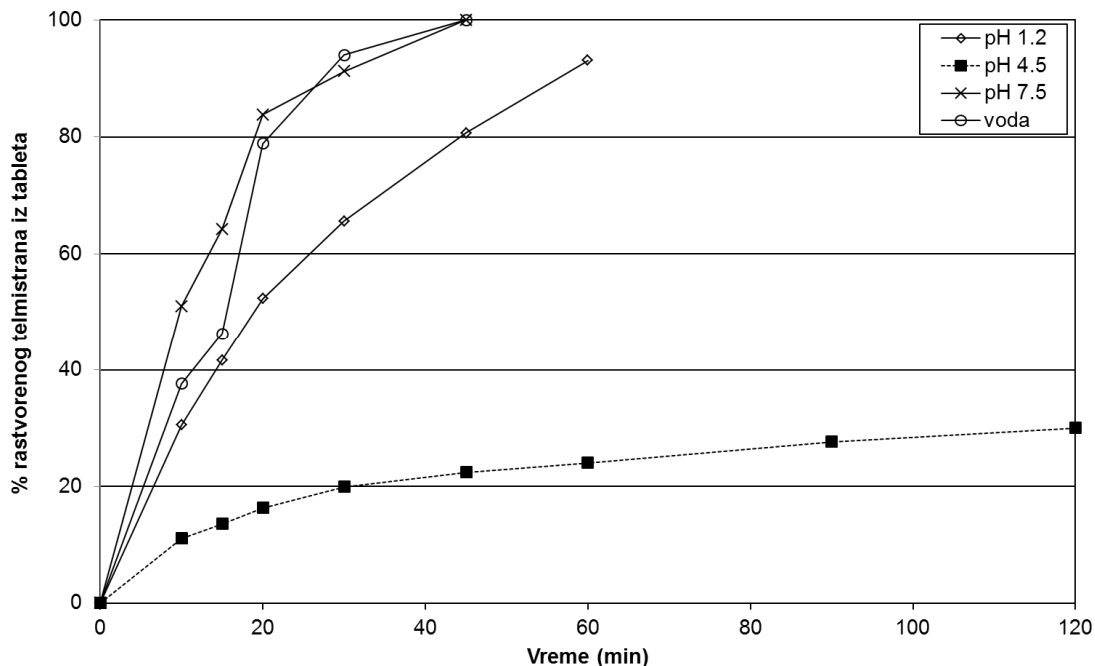
Cs-solubility, k-dissolution rate constant, j-intrinsic dissolution rate, Do-dose number

Rastvorljivost telmisartana zavisi od promene pH vrednosti medijuma. Najveća vrednost postignuta je u kiseloj sredini. Povećanje pH vrednosti medijuma imalo je za posledicu smanjenje rastvorljivosti model supstance što je bilo i očekivano s obzirom da se telmisartan u intervalu pH od 4 do 5 nalazi u neutralnom obliku. Daljim povećanjem pH vrednosti medijuma na pH 7.5 rastvorljivost je višestruko povećana usled jonizacije molekule telmisartana. Promene pH vrednosti nisu u značajnoj meri uticale na osnovnu brzinu rastvaranja model supstance, pa se može pretpostaviti da je razlog sporo kvašenje i odložena difuzija čestica leka u međupovršinski sloj koji je formiran u kontaktu sa medijumom. Vrednost doznog broja (Do) dodatno karakteriše rastvorljivost neke lekovite supstance. U skladu sa BSK konceptom, slabo rastvorljivim se smatraju supstance za čije je rastvaranje potrebno više od 250 ml vodenog medijuma, odnosno, koje pokazuju vrednosti Do veće od 1 (20). Dobijeni rezultati govore u prilog činjenici da telmisartan pripada klasi II, slabo rastvorljivim-visoko permeabilnim lekovitim supstancama, čija rastvorljivost zavisi od pH vrednosti medijuma.

Uticaj primenjenog medijuma na brzinu rastvaranja telmisartana iz tableta prikazan je na Slici 7.

Rezultati dobijeni ispitivanjem brzine rastvaranja model supstance potvrdili su njenu zavisnost od pH vrednosti upotrebljenog medijuma što je u skladu sa ispitivanjima Park i sar. (21) i Patela i Patravalea (22). Uzimajući u obzir pK_a vrednosti telmisartana bilo je očekivano da će se najmanja količina osloboditi iz tableta pri pH 4.5 (Slika 7): posle 30 minuta rastvori se oko 20% lekovite supstance, a posle 2 sata ispitivanja ukupna količina oslobođene supstance dostiže svega 30%. U kiselom medijumu, pH 1.2, oslobađanje telmisartana je postepeno, a više od 85% supstance rastvori se posle 60 minuta ispitivanja. Sa povećanjem pH vrednosti medijuma povećava se i brzina rastvaranja model supstance. U pH 6.8 i 7.5 oko 50% supstance oslobodi se već posle 10 minuta, a preko 85% posle 30 minuta. Dobijeni rezultati

ukazuju da sastav formulacije i primenjeni postupak izrade imaju značajan uticaj na brzinu rastvaranja model supstance iz tableta.



Slika 7. Profili brzine rastvaranja telmisartana iz tableta u različitim medijumima.
Figure 7. Dissolution profiles of telmisartan from tablets in different media.

Na osnovu raspoloživih literaturnih podataka (14-16) može se pretpostaviti da je ovo povećanje količine rastvorene aktivne supstance ne samo u kiselom medijumu već i pri pH vrednosti 7.5, što nije bio slučaj prilikom ispitivanja brzine rastvaranja same supstance, verovatno posledica formiranja rastvorljive soli telmisartana sa baznim ekscipijensima prisutnim u formulaciji tokom faze granulacije.

Zaključci

1. Analizom hemijske strukture telmisartana utvrđeno je da je amfolit koji sadrži tri jonizujuća centra, sa predviđenom $pK_a 1 = 4.95$ za kiseli jonizujući centar, $pK_a 2 = 2.29$ i $pK_a 3 = 3.63$ za bazne jonizujuće centre.
2. Raspodela jonizovanih i nejonizovanog oblika lekovite supstance ukazuje da se telmisartan nalazi u većem procentu u neutralnom obliku pri pH 4-5 i da se njegova resorpcija uglavnom vrši iz tankog creva.

3. Kriva pH-zavisne rastvorljivosti telmisartana ukazuje na to da je njegova rastvorljivost najveća pri niskim pH vrednostima, kada preovlađuju jonizovani oblici baznih centara, i pri visokim pH vrednostima, kada preovlađuje jonizovani oblik kiselog centra.
4. Telmisartan je veoma lipofilna molekula, čija log P vrednost iznosi 7.7. Pri pH vrednosti 4.5 koncentracija nejonizovanog oblika dostiže vrednost od 70% što uslovljava visoku lipofilnost lekovite supstance pri ovoj pH vrednosti ($\log D_{4,5}=6$). Na osnovu krive pH-zavisne lipofilnosti, utvrđeno je da je lipofilnost ove model supstance pri pH 7.4 takođe velika ($\log D_{7,4}=3.76$) što joj obezbeđuje dobru penetraciju u tkiva.
5. Promena pH vrednosti medijuma ne utiče u većoj meri na osnovne brzine rastvaranja telmisartana.
6. Brzina rastvaranja telmisartana iz tableta zavisi od pH medijuma, ali i sastava formulacije i primenjenog tehnološkog postupka s obzirom da se dobijeni rezultati razlikuju od onih dobijenih ispitivanjem osnovne brzine rastvaranja. Shodno tome potrebno je u toku preformulacionih ispitivanja, pored analize fizičko-hemijskih osobina aktivne supstance, posebno razmotriti i uticaj faktora formulacije koji u značajnoj meri mogu uticati na oslobađanje lekovite supstance iz doziranog oblika, a samim tim i njenu biološku raspoloživost.

Zahvalnica

Rad je realizovan u okviru projekta TR 34007 Ministarstva prosvete i nauke.

Literatura

1. Stangier J, Capf R, Roth W, Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. J Int Med Res, 2000, 28: 149-167.
2. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW, Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR modulating activity. Hypertension, 2004; 43, 993-1002.
3. Berthold N, Benzimidazoles, medicaments containing them and process for their preparation. EP 0468470 A1, July 1991.
4. Narr B, Huel N, Van Meel M, Wienen W, Entzeroth N, Ries U, Benzimidazoles, pharmaceutical compositions containing these compounds and processes for preparing them. US Patent 5684029, November 1997.

5. Wiene W, Entzeroth M, van Meel JCA, Stangier J, Busch U, Ebner T, Schmid J, Lehmann H, Matzek K, Kempthorne-Rawson J, Gladigau V, Huel NH, A Review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev*, 2000; 18 (2): 127–154.
6. Cagigal E, Gonzales L, Alonso RM, Jimenez RM, pK_a determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry. *J Pharm Biomed Anal*, 2001; 26: 477-486.
7. Lobenberg R, Amidon LG, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. *New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm*, 2000; 50, 3-12.
8. Thakar D, Bharadia P, Pandya V, Enhancement of solubility of poorly water soluble anti hypertensive drug by nanosizing approach. *J Pharm Bioallied Sci* 2012, 4(5): 40–41.
9. Tran PHL, Tran HTT, Lee BJ, Modulation of microenvironmental pH and crystallinity of ionizable telmisartan using alkalizers in solid dispersions for controlled release. *J Control Rel*, 2008, 129: 59-65.
10. Heo MY, Piao ZZ, Kim TW, Cao QR, Kim A, Lee BJ, Effect of solubilizing and microemulsifying excipients in polyethylene glycol 6000 solid dispersion on enhanced dissolution and bioavailability of ketoconazole. *Arch Pharm Res*, 2005, 28 (5): 604–611.
11. Ahuja N, Katare PO, Singh B, Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 65 (1): 26–38.
12. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *Drug Discov Today*, 2007, 23-24: 1068-1074.
13. Siepe S, Lueckel B, Krammer A, Ries A, Gurny R, Strategies for the design of hydrophilic matrix tablets with controlled microenvironmental pH. *Int J Pharm*, 2006, 316(1-2): 14–20.
14. Manabu N, Sawada T, Toshimitsu O, Kenzo T, Solid telmisartan pharmaceutical formulations. US Patent 20040110813, October 2004.
15. Wizek S, Kolatkar G, Zisman E, Pharmaceutical composition of telmisartan. EU Patent 20090030057, January 2009
16. Zupet R, Jiang X, Ou Y, Liu Y, Chen W, Wu M, Chen J, Zupancic S, Sedmak G, Process for preparing telmisartan. Patent Application WO/2009/004064, January 2009.
17. ADMET Predictor, version 6.0, SimulationsPlus Inc., Lancaster, CA, US.
18. USP/NF 33, The United States Pharmacopoeia 33th ed. United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, General information, chapter <1087> Apparent intrinsic dissolution, 2010, 549-552.
19. Goto Y, Itagaki S, Umeda S, Kobayashi M, Hirano T, Iseki K, Tadano K, Transepithelial transport of telmisartan in caco-2 monolayers. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28 (12): 2235-2239.
20. Emami J, In vitro - in vivo correlation: from theory to applications. *J. Pharm Pharmaceut Sci*, 2006, 9 (2), 169-189.
21. Park J, Park HJ, Cho W, Cha KH, Yeon W, Kim MS, Kim JS, Hwang SJ, Comparative study of telmisartan tablets prepared via the wet granulation method and Pritor™ prepared using the spray-drying method. *Arch Pharm Res*, 2011, 34 (3): 463-468.
22. Patel PA, Patravale VB, Commercial telmisartan tablets: a comparative evaluation with innovator brand Micardis. *Int J Pharm Sci Res*, 2010, 8: 282-292.

***In vitro/in silico* investigation of the drug substance and telmisartan tablets**

**Irena Homšek¹, Nebojša Cvetković¹, Ljiljana Marić¹,
Aleksandra Spasić¹, Branka Ivić¹, Slavica Erić²**

¹GALENIKA AD, Institute, Belgrade

²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Telmisartan acts as antagonist of angiotensin II type-1 (AT1) receptor and is indicated in the treatment of essential hypertension. In order to rationalize the pharmacokinetic characteristics, pharmacological activity, as well as the optimal method of administration of this drug, knowledge of its physico-chemical properties is needed. The assessment of the drug physico-chemical parameters on the basis of its chemical structure at different pH values, which are characteristic for physiological conditions, enables the prediction of its behaviour in the body before the drug is synthesized. Such assessment of its physico-chemical parameters during the preformulation phase is important for the development of a safe, efficient and stable dosage form.

Based on the calculated pK_a values, this paper is focused on the prediction of distribution of the ionized and nonionized drug species in the pH gradient of 1 to 8 and the calculation of physico-chemical parameters such as telmisartan lipophilicity ($\log P$) and intrinsic solubility ($\log S_0$). On the basis of the calculated physicochemical parameters, the pH-dependent solubility and lipophilicity curves of this medicinal substance have been constructed. The assessment of intrinsic dissolution rate and dissolution rate of telmisartan from tablets was used to investigate the influence of medium pH values applied on the model substance behavior.

The results obtained from predicting the physico-chemical properties and from experimental evaluation of the model substance intrinsic dissolution rate and telmisartan dissolution rate from tablets, indicate the importance of physico-chemical characterization of the active substance during the preformulation investigation for predicting the drug behaviour in the body (absorption, bioavailability, tissue penetration, elimination).

Key words: telmisartan, solubility, lipophilicity, intrinsic dissolution rate
