

LEKOVITI PREPARATI U TERAPIJI
KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA:
SAVREMENI FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKI ASPEKT

MILICA JOVANOVIĆ, ZORICA ĐURIĆ, JELENA PAROJČIĆ,
SVETLANA IBRIĆ, ANA MILOSAVLJEVIĆ

*Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd*

Kratak sadržaj

Savremeni farmaceutsko-tehnološki pristup oblikovanju preparata u terapiji kardiovaskularnih oboljenja vezan je, pre svega, za individualizaciju i racionalizaciju terapije uz obezbeđenje dobre prihvatljivosti od strane pacijenta. U tom smislu, veliki značaj se pridaje razvoju formulacija i primeni peroralnih preparata sa kontrolisanim oslobađanjem aktivne komponente. U radu je dat prikaz najčešće zastupljenih tehnoloških rešenja u formulaciji savremenih, komercijalno dostupnih preparata sa kontrolisanim oslobađanjem, kao i pregled preparata ovog tipa registrovanih u našoj zemlji. Dodatni aspekt koji je često zastupljen u terapiji kardiovaskularnih oboljenja je i obezbeđenje fleksibilnosti doziranja koje se postiže deljenjem komercijalno dostupnih tableta. Razlozi za deljenje tableta, kao i problemi i poteškoće koje pri tome mogu nastati prodiskutovani su u skladu sa navodima iz literature, kao i rezultatima sopstvenih istraživanja.

Ključne reči: lekovi u terapiji kardiovaskularnih oboljenja,
kontrolisano oslobađanje, deljivost tableta,
problemi pri deljenju tableta

Oboljenja i poremećaji vezani za funkciju kardiovaskularnog sistema, koji se već nekoliko decenija izdvajaju kao bolesti savremenog čoveka, poprimaju poslednjih godina tolike razmere da se sve češće označavaju kao epidemija kardiovaskularnih oboljenja. Radi se o brojnim i veoma raznolikim strukturnim i funkcionalnim promenama i poremećajima kojima je podložna veoma široka populacija stanovništva. Ovakva oboljenja zahtevaju dugotrajnu terapiju lekovima, uz poseban naglasak na individualizaciji i racionalizaciji terapije, kao i obezbeđenju dobre prihvatljivosti od strane pacijenta (1). U skladu sa pomenutim zahtevima, savremeni farmaceutsko – tehnološki pristup formulaciji lekovitih preparata podrazumeva razvoj lekovitih oblika sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance. Za razliku od konvencionalnih lekovitih oblika, gde, nakon primene leka, koncentracija aktivne komponente u krvi raste do određenog maksimuma, a zatim opada, primenom preparata sa kontrolisanim oslobađanjem postiže se održavanje terapijskih koncentracija u produženom intervalu vremena, ili oslobađanje lekovite supstance u određenoj, ciljanoj oblasti (bilo da se radi o određenom delu gastrointestinalnog trakta, ili nekom drugom ciljanom organu ili tkivu) (2-4). Primena peroralnih terapijskih sistema u tretmanu hipertenzije omogućava da se lekovi koji su ranije primenjivani dva do četiri puta dnevno, uzimaju u obliku jedne dnevne doze. Uz to, razvijaju se novi, hronoterapijski sistemi, koji omogućavaju kontrolu krvnog pritiska u ranim jutarnjim časovima, kada je primećena najveća incidenca kardiovaskularnih problema (5, 6). Takođe se smatra da lekovi iz ove farmakoterapijske grupe predstavljaju potencijalne kandidate za razvoj takozvanih "*responsive drug delivery*" sistema, kod kojih je kinetika oslobađanja aktivne komponente određena odgovarajućim stimulusima iz okolne sredine s obzirom da u mnogim kliničkim situacijama, kao što je primena antiaritmika, nitrata ili selektivnih β - blokatora kod pacijenata sa anginom pectoris, nije dovoljno obezbediti samo konstantan nivo leka u krvi (7).

Interesantni su podaci koji pokazuju da je u slučaju lekova iz grupe kalcijum antagonista, upravo farmaceutsko–tehnološki oblik preparata zaslužan za principijelne promene do kojih je došlo u pristupu terapiji hipertenzije u poslednjih desetak godina (8). Naime, uočeno je da

konvencionalni preparati kalcijum antagonista, mogu, paradoksalno, dovesti do aktiviranja mehanizama za povišenje krvnog pritiska usled iznenadnog i naglog pada krvnog pritiska koji se postiže nakon primene preparata sa trenutnim oslobađanjem. Međutim, rizik da dođe do ovakve situacije je u znatnoj meri smanjen u slučaju primene preparata sa modifikovanim, produženim oslobađanjem, kod kojih se postiže i postepeno smanjenje krvnog pritiska (9, 10). Tako se, na osnovu kliničkih ispitivanja preparata sa produženim oslobađanjem, došlo do saznanja koja su ukazala na lekove iz grupe kalcijum antagonista kao lekove izbora u terapiji hipertenzije.

Najveći broj komercijalno dostupnih preparata sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance formulisan je u obliku peroralnih preparata zasnovanih na monolitnim sistemima tipa hidrofilnih matriks tableta, obloženih tableta ili višečestičnim sistemima tipa obloženih peleta, mikrokapsula, kao i u obliku transdermalnih terapijskih sistema (11-14). Jedan od najčešće primenjivanih koncepta formulacije preparata sa usporenim oslobađanjem lekovite supstance je izrada hidrofilnih matriks sistema u kojima je aktivna komponenta homogeno dispergovana u odgovarajućem polimernom matriksu. Radi se o, tehnološki, relativno jednostavnim sistemima, koji, međutim, bez obzira na jednostavnost formulacije, podrazumevaju složene i raznolike mehanizme oslobađanja lekovite supstance koji se mogu modifikovati i optimizovati u zavisnosti od primenjenih faktora formulacije i procesa proizvodnje (2, 3). Postizanje ciljanog profila oslobađanja stoga predstavlja izazov za farmaceuta. Tablete tipa hidrofilnog matriksa pružaju brojne prednosti u odnosu na druge oblike sa usporenim oslobađanjem s obzirom da pokazuju veoma nizak rizik da dođe do naglog i prevremenog oslobađanja lekovite supstance (*dose dumping*), pri čemu se, za razliku od mnogih drugih principa formulacije preparata sa usporenim oslobađanjem, hidrofilni matriksi mogu formulisati tako da obezbede oslobađanje kompletne količine lekovite supstance; in vivo ispitivanjima je pokazano da se vreme prolaska kroz GIT za hidrofilne matrikse ne razlikuje značajno od onog za druge oblike tableta, bez obzira na njihovu meku površinu i mogućnost flotacije ili mukoadhezije, a uz to je njihova izrada relativno jednostavna, uz primenu klasičnih postupaka proizvodnje

i standardne opreme. Kao sredstva za obezbeđenje usporenog oslobađanja u ovim sistemima mogu se koristiti različiti polimerni materijali prirodnog, polusintetskog ili sintetskog porekla. Preparati tipa višečestičnih sistema, takođe, pružaju brojne prednosti u formulaciji lekovitih preparata sa kontrolisanim oslobađanjem. Lekovita supstanca može biti inkorporirana u odgovarajući nosač koji čini jezgro i/ili polimerni film koji ga okružuje. Variranjem vrste i koncentracije polimera upotrebljenog za oblaganje, kao i debljine nastalog filma, moguće je postići raznolike, ciljane profile oslobađanja. Ovako izrađene čestice mogu biti komprimovane u tablete ili punjene u tvrde želatinske kapsule.

Preparati sa kontrolisanim oslobađanjem iz grupe kardiovaskularnih lekova koji su registrovani u našoj zemlji

Najveći broj preparata iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema koji su registrovani u našoj zemlji predstavljaju konvencionalne farmaceutske oblike za peroralnu primenu (kapsule, tablete, film tablete). Od oblika sa modifikovanim oslobađanjem na našem tržištu su prisutni preparati tipa tableta i kapsula, označeni kao retard oblici (4).

Pregled komercijalno dostupnih preparata sa modifikovanim oslobađanjem aktivne komponente iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema, koji su registrovani u našoj zemlji, dat je u tabeli 1.

Tabela 1 Pregled preparata sa modifikovanim oslobađanjem iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema registrovanih u našoj zemlji

Table 1 Survey of modified release preparations in cardiovascular therapeutics with marketing authorisation in Serbia

FARMAKOTERAPIJSKA GRUPA/PREPARAT	AKTIVNA KOMPONENTA	FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKI OBLIK
<i>Antiarritmici</i>		
Mexitil depo, Boehringer Ingelheim	meksiletin hlorid	retard kapsule
<i>Organski nitrati</i>		
Nitro Farm Retard, Farmakos	gliceril trinitrat	retard kapsule
Nitro-Dur, Schering Plough	gliceril trinitrat	transdermalni flaster
Izomonit, Galenika	izosorbid 5 mononitrat	retard kapsule
Difutrat, Srbolek	izosorbid dinitrat	retard kapsule
Isosorb retard, Zdravlje	izosorbid dinitrat	retard kapsule
Dilcoran 80, Hemofarm	pentaeritritil tetranitrat	retard tablete
Lopion retard, Jugoremedia	molsidomin	retard tablete
<i>Blokatori kalcijumovih kanala</i>		
Plendil, AstraZeneca	felodipin	retard tablete
Nifedipin, Panfarma	nifedipin	retard tablete
Nifedipin, Zorka	nifedipin	retard film tablete, retard kapsule
Nifelat, Zdravlje	nifedipin	retard tablete
Nifelat P, Zdravlje	nifedipin	retard kapsule
Cortiazem retard, Hemofarm	diltiazem hlorid	retard tablete
<i>Lekovi za lečenje hiperlipemije</i>		
Fenofibrat retard, Srbolek	fenofibrat	retard kapsule
<i>Lekovi kod poremećaja cirkulacije</i>		
Damaton, Galenika	pentoksifilin	retard tablete
Medoxifilin SR, Medochemie Ltd.	pentoksifilin	retard film tablete
Pentoksifilin, Best Pharm	pentoksifilin	retard tablete
Pentoksifilin, Panfarma	pentoksifilin	retard tablete
Pentoksilin, Slaviamed	pentoksifilin	retard tablete
Pentoxifylline, Rivopharm SA	pentoksifilin	retard tablete
<i>Blokatori β-adrenergičkih receptora</i>		
Inderal LA, AstraZeneca	propranolol hlorid	retard kapsule

Deljenje tableta

Pored razvoja formulacije i primene preparata sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance, veoma često se, naročito u terapiji kardiovaskularnih oboljenja, deljenje tableta primenjuje kao pristup racionalizaciji i individualizaciji terapije. Radi se, o svima nama bliskom, i, naoko jednostavnom, postupku koji podrazumeva mehaničko razdvajanje tablete na dva ili više jednakih delova. No, da li su dobijeni delovi jednaki ili se manje ili više međusobno razlikuju; da li je, sa terapijskog aspekta, ispravno deliti određeni komercijalno dostupan preparat; na koji način i čime podeliti tabletu da bi se neželjeni efekti sveli na minimum predstavljaju neka od pitanja koja zaslužuju našu pažnju i adekvatan odgovor.

Mada je pojam deljivih tableta ili tableta sa postojećom podeonom linijom, odavno poznat i prisutan u praksi, razmatranja vezana za uticaj podele tableta na njena biofarmaceutska svojstva (pre svega kinetiku oslobađanja aktivne komponente kako *in vivo*, tako i *in vitro*) i uticaj farmaceutsko-tehnoloških karakteristika tablete na njenu deljivost, dobila su na značaju u toku poslednjih desetak godina. Rastući interes za ovu problematiku, kao i rezultati brojnih istraživanja, doveli su do toga da je procena deljivosti tableta uvrštena i u farmakopejske propise, najpre u Portugalskoj farmakopeji iz 1996. godine (15), a zatim i u Evropskoj farmakopeji iz 2002. godine (16), u vidu ispitivanja variranja mase delova tablete nakon njene podele (*tablets divisability test*, odnosno, *test on subdivision of scored tablets*).

Razlozi za deljenje tableta su u direktnoj vezi sa fleksibilnošću doziranja koju je potrebno obezbediti, naročito u pedijatriji i/ili gerijatriji, gde često doze komercijalno prisutnih preparata ne odgovaraju zahtevima koji se postavljaju u terapiji (17-19) ili u slučaju lekovitih supstanci kod kojih je često neophodno individualno povećavati ili smanjivati veličinu doze, kao, na primer u terapiji ACE-inhibitorima (20).

Problemi koji mogu nastati pri deljenju tableta

Deljenje tableta može predstavljati teškoću za starije osobe (20-22). Rezultati istraživanja pokazuju da je naročito otežano deljenje tableta manjeg prečnika (ispod 8 mm) (21, 23, 24). U istraživanju Kamerera i Regela vezanom za ispitivanje deljivosti tableta jednog ACE-inhibitora različitih proizvođača, zaključeno je da čak 25% preparata nije deljivo (25). Stimpel i saradnici (26) su pokazali da je 15% komercijalnih uzoraka tableta sa antihipertenzivnim delovanjem bilo moguće podeliti isključivo sečenjem. Iako su odgovarajuće stručne službe zemalja EU posvetile veliku pažnju lakoći deljenja tableta, nije izdat niti jedan formalno regulisan zahtev za ovaj kvalitet deljivih tableta.

Drugi problem koji se javlja prilikom deljenja tableta je da se pri deljenju dobiju nejednake polovine (17-19, 25-31). Nejednako deljenje utiče na varijabilnost doze, što je posebno važno ako se tablete unapred podele, jer postoji rizik uzastopnog uzimanja lakših ili težih "polovina" (28). U prethodno pomenutom istraživanju, Stimpel i saradnici (26) su za 6 od 34 ispitivana uzorka komercijalnih tableta antihipertenziva pokazali da mnogi delovi tableta odstupaju više od 10% u odnosu na očekivanu težinu. Problemi se takođe javljaju pri deljenju tablete sa dve ukrštene podeone linije. Rezultati Kristensena i saradnika (31) pokazuje da bi deljenje tableta na četvrtine trebalo izbegavati pošto se očekuje da će varijabilnost mase slomljenog dela biti značajno veća od varijabilnosti polovina tableta.

Gubitak mase usled prašenja ili fragmentacije na podeonoj liniji pri deljenju tablete predstavlja treći problem. Ovo vodi ka gubitku doze i mogućoj kontaminaciji okoline. Istraživanja pokazuju da gubitak mase može biti veoma značajan (17, 19, 24, 29). U studiji koju su izveli Biron i saradnici (29) uočen je gubitak mase od 14% kada se tablete dele na pola, a čak 21% ako se dele na četvrtinu.

Pregled problema koji se mogu javiti prilikom deljenja tableta, moguća rešenja ovih problema, kao i njihova ograničenja dati su u tabeli 2.

Tabela 2 Problemi vezani za deljenje tableta, moguća rešenja i njihova ograničenja (prema (32))

Table 2 Problems associated with tablets divisability, possible solutions and limitations (acc. to (32))

PROBLEM	MOGUĆA REŠENJA	OGRANIČENJA
<p>- Teškoće u deljenju</p> <p>- Nejednaki delovi</p> <p>- Gubitak mase</p>	Bez promene tablete	
	Davanje uputstva pacijentu	» Bez ograničenja
	Primena uređaja za deljenje tableta (<i>tablet splitter</i>)	<p>» Preciznost lomljenja nije dokazana</p> <p>» Mogućnost unakrsne kontaminacije ako se u istom uređaju lome različite tablete</p> <p>» Postavljanje tablete može biti teško</p> <p>» Oblik sečiva (pogodni za velike tablete i oblong tablete)</p>
	Prehodna podela u apoteci (<i>pre-breaking</i>)	<p>» Obezbediti zaštitu prilikom rada sa opasnim supstancama</p> <p>» Obezbediti stabilnost podeljenih tableta (povećana friabilnost, lakše absorbuju vlagu)</p> <p>» Rizik nasumičnog uzastopnog uzimanja teže ili lakše "polovine"</p>
	Uz promene u obliku i/ili formulaciji tablete	
	Promena podeone linije	<p>» Promena izgleda tablete</p> <p>» Preformulacija</p>
	Izrada tableta bez podeone linije	» Gubljenje prednosti podeone linije i promena izgleda tablete

Faktori formulacije koji mogu uticati na deljivost tableta

Među faktorima koji mogu uticati na osobine podeone linije, a time i na deljivost tableta izdvajaju se, pored dizajna i dubine linije, i prečnik, oblik i debljina tablete. Objavljeni rezultati ukazuju na značaj uticaja oblika i veličine tablete na njenu deljivost: neke tablete su dizajnirane tako da se mogu jednostavno podeliti (tzv. "**Snap-Tabs**" tablete koje su sa jedne strane zakrivljene (20, 27)); nađeno je da su oblong tablete pogodnije za deljenje nego okrugle kako u pogledu lakoće deljenja tako i u pogledu unifirmnosti mase (18, 24, 27); Pri poređenju tableta istog prečnika, a različite debljine, pokazano je da se teže lome deblje od tanjih tableta istog prečnika (20, 27); Tablete oblih ivica teško je postaviti pravilno u uređaj za deljenje tableta i samim tim pri podeli tableta delovi neće biti jednaki (18). Dizajn i dubina podeone linije takođe je od velike važnosti za deljenje (21, 27). Uz to, povećana čvrstina tablete uzrokuje veće teškoće pri deljenju tableta (27), kao i oblaganje koje ima negativan efekat na lakoću deljenja tableta (18, 21). Takođe je pokazano da deljivost tableta u okviru jedne formulacije može da se razlikuje od serije do serije (26). U okviru našeg istraživanja na uzorku tableta bikonveksnog oblika, prečnika 9 mm, sa jednom podeonom linijom, procenjivan je uticaj metode deljenja tableta. Tablete su deljene rukom, uz pomoć noža i/ili uz pomoć uređaja za deljenje tableta (*tablet splitter*). Nađeno je da je primenom uređaja za deljenje postignut najmanji procenat variranja mase, ali su se tablete u većem procentu drobile, odnosno, lomile na više delova (32).

Uticaj deljenja tablete na promene u profilu oslobađanja aktivne komponente

Prilikom deljenja tableta, veoma je važno razmotriti da li i na koji način deljenje tableta utiče na promene u profilu oslobađanja lekovite supstance iz nastalih delova tableta s obzirom da novonastale promene u profilu oslobađanja leka mogu negativno uticati na željeni terapijski efekat.

Lobo i saradnici (33) su ispitivali profile oslobađanja lekovitih supstanci iz više različitih komercijalnih preparata sa tržišta. Kod većine preparata tipa tableta sa trenutnim oslobađanjem koje su imale jednu podeonu liniju nije došlo do promene u brzini oslobađanja lekovite supstance nakon podele tableta. Međutim, kada je ispitivan jedan od preparata sa tržišta koji je imao loše definisanu podeonu liniju, precizna podela tablete nije bila moguća, tj. tableta je mogla da se podeli na bilo kom mestu, pa je koeficijent varijacije u nekim slučajevima bio veoma visok (čak 36.7%), što se negativno odražava i na variranje u masi polovina tablete kao i na procenat lekovite supstance rastvorene nakon određenog vremena iz polovina tablete.

Ferreira i saradnici (34) su ispitivali brzinu rastvaranja kaptoprila iz komercijalnih tableta kaptoprila (25 mg) sa trenutnim oslobađanjem i unakrsnom podeonom linijom koja omogućava primenu doze od 25 mg (cela tableta), 12.5 mg (polovina tablete) i 6.25 mg (četvrtina tablete). Ispitivano je variranje mase, čvrstina, friabilnost i brzina rastvaranja lekovite supstance i to kako za cele tablete, tako i za polovine i četvrtine tablete. Rezultati pokazuju značajne razlike između rezultata dobijenih ispitivanjem celih tableta, polovina i četvrtina. Gubitak u masi kod četvrtina tablete je mnogo veći nego kod polovina i može se smatrati neprihvatljivim. Analiza brzine oslobađanja kaptoprila pokazuje da su rezultati zadovoljavajući za cele tablete i polovine, ali ne i za četvrtine tablete. U slučaju četvrtina tablete postoji velika varijacija u procentu rastvorenom u odnosu na srednju vrednost, odnosno iz nekih četvrtina tablete oslobodilo se 58% od očekivane količine, dok se iz nekih četvrtina tablete oslobodilo 131% od očekivane količine.

McEwen i saradnici (35) su ispitivali uticaj deljenja tableta sa produženim oslobađanjem verapamil – hidrohlorida na farmakokinetički profil nakon ponovljenog doziranja i zaključili da preparat zadržava svojstva usporenog oslobađanja i nakon deljenja tablete. Costa i Lobo (36) su ispitivali mogućnost podele matriks tableta diltiazem-hidrohlorida sa usporenim oslobađanjem. Izračunati su kinetički parametri profila oslobađanja lekovite supstance iz celih tableta, kao i iz njihovih polovina. Sličnosti između dva profila analizirane su korišćenjem faktora različitosti (f_1) i faktora sličnosti (f_2). Analizom dobijenih profila

zaključeno je da je podelom tablete došlo do značajne promene u mehanizmu oslobađanja, kao posledica promene oblika i površine matriksa koja je u kontaktu sa medijumom za oslobađanje, te da ove tablete ne bi trebalo deliti. Ovakvi rezultati su u skladu i sa napomenama koju neki proizvođači daju u slučaju preparata sa modifikovanim oslobađanjem da tablete treba progutati cele i da ih ne treba deliti, lomiti niti žvakati, dok se kod određenih preparata navodi da su tablete deljive i mogu se podeliti, pri čemu treba progutati cele polovine tableta, bez lomljenja ili žvakanja (37). Iz navedenih primera se može zaključiti da su promene u brzini rastvaranja lekovite supstance iz tableta sa trenutnim oslobađanjem nakon podele uglavnom posledica variranja mase polovina ili četvrtina tablete, tj. u slučajevima u kojima je variranje mase delova tablete veće od dozvoljenog, očekuje se i veliko variranje u procentu rastvorene lekovite supstance. Međutim, uticaj deljenja tableta sa modifikovanim i/ili usporenim oslobađanjem na brzinu oslobađanja lekovite supstance je mnogo komplikovaniji i zavisi od strukture i tipa tableta, pa bi mogućnost deljenja ovakvih tableta trebalo ispitati za svaki preparat pojedinačno.

DOSAGE FORMS FOR CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS FROM THE POINT OF VIEW OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

MILICA JOVANOVIĆ, ZORICA ĐURIĆ, JELENA PAROJČIĆ,
SVETLANA IBRIĆ, ANA MILOSAVLJEVIĆ

*Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade*

Summary

Contemporary trends in dosage form development for cardiovascular therapeutics are orientated towards the rationalization and individualization of drug administration with the achievement of good compliance. Therefore, the controlled release dosage forms occupy an important place in the therapy of cardiovascular diseases. In this paper, the survey of commercially available modified release preparations in our country is given, as well as the most commonly employed technologies for development of controlled release dosage forms. Another aspect that is often used in order to attain the flexibility of dosing is divisibility of the scored tablets. The main reasons for tablet divisibility as well as the potential problems and disadvantages are discussed with regards to the literature data and experimental results obtained in a separate study.

Key words: cardiovascular therapeutics, controlled release,
divisibility test, scored tablets

Literatura

1. Mutschler E, Knauf H. Current status of sustained release formulations in the treatment of hypertension. An overview. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 Suppl 1: 1-6
2. Wise DL, ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker Inc, New York, 2000
3. Kydonieus A, ed. *Treatise of Controlled Drug Delivery*. Marcel Dekker Inc, New York, 1992
4. Urquhart J. Internal medicine in the 21st century: Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects. *J Intern Med* 2000; 248: 357-76.
5. Prisant LM, Elliott WJ. Drug delivery systems for treatment of systemic hypertension, *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 931-40.
6. Carter BL. Optimizing delivery systems to tailor pharmacotherapy to cardiovascular circadian events. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 Suppl 3: 17-23.
7. Kost J, Langer R. Responsive polymeric delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 1991; 6: 19-50.
8. Messerli F, What, if anything, is controversial about calcium antagonists? *American Journal of Hypertension*, 1996, 9: 177S-181S
9. Epstein M. The calcium antagonist controversy: the emerging importance of drug formulation as a determinant of risk. *Am J Cardiol* 1997, 79 (10A), 9-19
10. Silvestry FE, St John Sutton MG. Sustained-release calcium channel antagonists in cardiovascular disease: pharmacology and current therapeutic use. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl I: 8-14.
11. Michelson EL. Calcium antagonists in cardiology: update on sustained-release drug delivery systems. *Clin Cardiol* 1991; 14: 947-50.
12. *Registar lekova 2002*. Beograd: Apotekarske ustanova Beograd; 2002
13. *Physicians Desk Reference*, 53 edition. Montvale, NJ: Medical Economic Company; 1999.
14. *Rote Liste 2001*. Aulendorf: ACV Editio 2001.
15. *Tablets divisability test*. Portugese Pharmacopoeia, INCM, Lisbon, 1996.
16. *European Pharmacopoeia*. 3ed . Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines within the Council of Europe, 1997.
17. Footitt AR. Dose accuracy in pediatric medicine. *Br J Pharm Pract* 1983; 5: 16-27.
18. Sedrati M, Arnaud P, Fontan JE, Brion F. Splitting tablets in half. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 548-50.
19. Horn LW, Kuhn RJ, Kanga JF. Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *J Ped Pharm Pract* 1999; 4: 38-42
20. Schumann C. Neue tablettenform: Exakt Teilbar New tablet form: accurate divisible. *Pharm Ztg* 1995; 140: 39-45.

21. Muller BW, Kublik H. Dosiergenauigkeit bei Tabletten mit Bruchrille'. *Dtsch Apoth Ztg* 1993; 133: 15-7.
22. Wilson MM, Kaiser FE, Morley JE. Tablet breaking ability of older diabetic persons. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 106
23. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 193-97.
24. Gupta P, Gupta K. Broken tablets: does the sum of the parts equal the whole? *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 1498
25. Kammerer W, Regel M. On the dosage exactness of divisible ACE-inhibitor preparations. *Pharm Ztg* 1994; 139: 9–13.
26. Stimpel M, Vetter H, Kuffer B, Groth H, Greminger P, Vetter W. The scored tablet – a source of error in drug dosing. *J Hypertens* 1985; 3 Suppl 1: 97-9.
27. Spang R. Teilbarkeit von Tabletten und Filmtablets. *Pharm Acta Helv* 1982; 57: 99–111.
28. Janknegt R, ten Harmsen van der Beek WA. Are all broken tablets equal or are some broken tablets more equal than others? *Pharm Weekbl* 1986; 121: 478-480.
29. Biron C, Licnar S, Hansel S, Schved JF. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1201
30. Hecker-Niediek A. Dosiergenauigkeit Bei Teilbaren Tabletten, Realisierung über die Tablettenform. *Dtsch Apoth Ztg* 1993; 138: 28
31. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53:139-45.
32. Milosavljević A. Diplomski rad, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2003.
33. Sousa Lobo JM, Costa P, Ferreira DC, Rocha AP, Domingos MO. A comparative study of the physical properties of scored tablets. In *Proceedings of the 16th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition*. April 1997 Athens.
34. Ferreira DC, Costa P, Armal H, Sousa Lobo JM. A study of the reproducibility of the physical and dissolution properties of captopril from scored tablets. In *Proceedings of 16th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition*. April 1997 Athens.
35. McEwen J, Durnin C, McMurdo ME, Moreland TA. Sustained-release verapamil: multiple-dose pharmacokinetic comparison of 120 mg and 240 mg tablets and the effect of halving a 240 mg tablet. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 Suppl 4: S57-9
36. Costa P, Sousa Lobo JM. Divisibility of Diltiazem Matrix Sustained-Release Tablets. *Pharm Dev Technol* 2001; 6: 343-51.
37. <http://astrazeneca-us.com/>