

Arh.farm 2008;58: 432 – 442

Stručni rad/Professional paper

Farmaceutsko-tehnološki aspekti savremenih kardiovaskularnih lekova

Svetlana Ibrić, Jelena Parojčić, Ivana Jakšić, Zorica Đurić

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski
fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Savremen farmaceutsko-tehnološki pristup formulaciji preparata u terapiji kardiovaskularnih oboljenja vezan je, pre svega, za individualizaciju i racionalizaciju terapije uz obezbeđenje dobre prihvatljivosti od strane pacijenta i smanjenje neželjenih efekata. U skladu sa tim, novine u formulaciji farmaceutskih oblika sa kardiovaskularnim lekovima odnose se, uglavnom, na razvoj novih, “naprednih” terapijskih sistema, tj. preparata sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. U radu je dat je pregled tehnologija zastupljenih u komercijalno dostupnim preparatima koji se kotiste u terapiji kardiovaskularnih oboljenja, s posebnim osvrtom na tablete/kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, višečestične terapijske sisteme, preparate sa pulsним oslobađanjem lekovite supstance i OrosTM terapijske sisteme.

Ključne reči: lekovi u terapiji kardiovaskularnih oboljenja,
modifikovano oslobađanje, tablete, kapsule, terapijski sistemi

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok umiranja u većini razvijenih i u mnogim zemljama u razvoju. One su i značajan uzrok invalidnosti, gubitka radne sposobnosti, prevremene smrtnosti (pre 65. godina života) i sve većih troškova zdravstvene zaštite, posebno u zemljama u kojima je u visokom procentu zastupljeno staro stanovništvo (1).

Kardiovaskularne bolest su heterogene, međutim, u osnovi većine je ateroskleroza koja kao osnovni patofiziološki proces može da ugrozi srce - koronarna ili ishemijska bolest. Veliki je broj registrovanih lekova u svetu i kod nas koji se koriste u lečenju i prevenciji (primarnoj i sekundarnoj) koronarne bolesti. Od odgovarajućeg, "idealnog" leka se očekuje da ima najbolju efikasnost u lečenju kardiovaskularnih bolesti, ali istovremeno mora biti bezbedan, pa je neophodno dobrim izborom leka izbeći sva njegova neželjena dejstva koja se mogu predvideti.

Ravnoteža na vagi dobrog i uspešnog lečenja može da se održi jedino uz poštovanje jedne od premisa poziva zdravstvenog radnika: "Primum non nocere", koja zbog velikog broja lekova sa kojima svakodnevno raspolazemo često može biti ugrožena. Ovo podrazumeva ne samo odlično poznavanje bolesnika i njegovog stanja, već i odlično poznavanje lekova koje mu propisujemo/izdajemo (2).

U skladu sa pomenutim zahtevima, savremeni farmaceutsko-tehnološki pristup formulaciji lekovitih preparata podrazumeva razvoj lekovitih oblika kod kojih će se, bilo postupkom izrade i/ili odgovarajućim sastavom, regulisati vreme i/ili mesto oslobađanja lekovite supstance. Na taj način, farmaceutska industrija u svojim istraživačkim laboratorijama razvija nove farmaceutske oblike sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance, bilo da se radi o dobro poznatim hemijskim entitetima, ili novim lekovitim supstancama. Za razliku od konvencionalne terapije, gde se, nakon primene farmaceutskog oblika, očekuje brzo i kompletno oslobađanje lekovite supstance, primenom preparata sa kontrolisanim oslobađanjem postiže se održavanje terapijskih koncentracija u produženom intervalu vremena, ili oslobađanje lekovite supstance, u određenoj, ciljnoj oblasti (bilo da se radi o određenom delu gastrointestinalnog trakta, ili nekom drugom ciljnom organu ili tkivu) (3-5). Postoji više raznolikih podela grupe preparata sa modifikovanim oslobađanjem (sin. kontrolisanim oslobađanjem, eng. modified release, controlled release), koje su uslovljene stalnim novinama u pogledu tehnoloških rešenja na tržištu lekova. Generalno, ova grupa preparata može se podeliti na: (I) preparate sa produženim oslobađenjem (eng. extended release), koji su dizajnirani tako da se iz njih lekovita supstanca oslobađa konstantno, u produženom periodu, (II) preparate sa odloženim oslobađanjem, kod kojih se odlaže vreme/mesto

oslobađanja lekovite supstance (eng. delayed release) i (III) preparate sa pulsним oslobađanjem lekovite supstance (eng. pulsatile release) (6).

Primenom preparata sa modifikovanim oslobađanjem, sprečavaju se fluktuacije koncentracije leka u plazmi koje se dešavaju pri primeni konvencionalnih oblika, terapijski efekat je ujednačen i produžen, a učestalost neželjenih efekata je smanjena. Isto tako, znatno je poboljšana komplijansa, s obzirom da je smanjena učestalost uzimanja lekova (lekovi koji su se ranije uzimali dva do četiri puta dnevno, uzimaju se u obliku jedne dnevne doze) (7).

Interesantni su podaci koji ukazuju 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 produženim oslobađanjem, kod kojih se postiže i postepeno smanjenje krvnog pritiska (9,10).

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

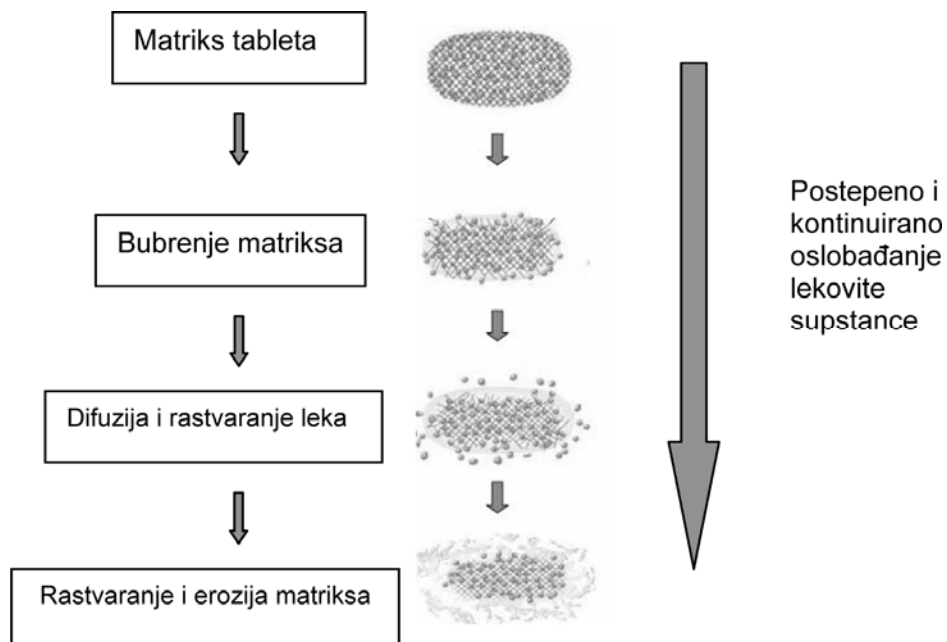
Najveći broj preparata iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema koji su registrovani u našoj zemlji predstavljaju konvencionalne farmaceutske oblike za peroralnu primenu (kapsule, tablete, obložene tablete, film tablete). Pregled komercijalno dostupnih preparata sa modifikovanim oslobađanjem aktivne komponente iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema, kao i procentualni udeo na tržištu, u odnosu na sve registrovane lekove koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema, dat je u tabeli I (11).

Tabela I Pregled preparata sa modifikovanim oslobađanjem iz grupe lekova koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema registrovanih u našoj zemlji
Table I Survey of modified release preparations in cardiovascular therapeutics with marketing authorisation in Serbia

Farmaceutski oblik		Prosečni udeo na tržištu (%)
Tablete Film tablete Kapsula, tvrda Obložene tablete		57 27 4 2
Tablete sa modifikovanim oslobađanjem	Felodipin Stada® 5 mg retard - Stada Arzneimittel AG, Nemačka (felodipin 5 mg) Plendil - Astra Zeneca UK Limited, Velika Britanija (felodipin 5 mg) Kamiren® XL - Krka, Tovarna Zdravil, Slovenija, (doksazosin 4 mg) Metoprolol Stada® 200 mg retard - Stada Arzneimittel AG, Nemačka (metoprolol 200 mg)	2
Film tablete sa modifikovanim oslobađanjem	Cortiazem retard – Hemofarm AD (diltiazem 90 mg) Preductal MR – Les Laboratoires Servier, Francuska (trimetazidin 35 mg)	1
Tablete sa produženim oslobađanjem	Cordipin® Retard - Krka, Tovarna Zdravil, Slovenija (nifedipin 20 mg) Nifelat® - Zdravlje AD (nifedipin 20 mg) Indapres® SR – Hemofarm AD (indapamid 1,5 mg) Rawel® SR - Krka, Tovarna Zdravil, Slovenija (indapamid 1,5 mg) Lopion Retard® - Jugoremedija AD (molsidomin 8 mg) Lescol® XL - Novartis, Švajcarska (fluvastatin 80 mg)	3
Gastrorezistentne tablete	Cardiopirin® - Lannacher Heilmittel, Austrija (acetilsalicilna kiselina 50 i 100 mg) Aspirin® Protect - Bayer Bitterfeld, Nemačka (acetilsalicilna kiselina 100 mg)	1
Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda	Aggrenox® - Boehringer Ingelheim Pharma, Nemačka (acetilsalicilna kis., dipiridamol 25+200 mg)	0.5
Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda	Nifelat P® - Zdravlje AD (nifedipin 20 mg) Nipidin - Panfarma DOO (nifedipin 20 mg) Olicard® - Belupo, Hrvatska (izosorbidmononitrat 40 i 60mg)	1.5
Transdermalni flaster	Nitro-dur - Schering-Plough Central East AG, Švajcarska (gliceriltrinitrat 40 i 80mg)	0.5
Sublingvalna tableta	Nitroglicerín - Srbolek AD (gliceriltrinitrat 0,5 mg)	0.5
Sublingvalni sprej	Nitrolingual® - G. Pohl-Boskamp, Nemačka (gliceriltrinitrat 0,4 mg/doza) Nitropen Spray - Pharmanova DOO (gliceriltrinitrat 0,4 mg/doza)	1

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem

Najveći broj preparata tipa tableta sa modifikovanim oslobađanjem predstavljaju, zapravo monolitne matriks sisteme. Jednostavnost izrade u poređenju sa drugim sistemima sa kontrolisanim oslobađanjem zaslužna je za njihovu zastupljenost na tržištu. Lekovita supstanca je homogeno dispergovana u inernom nosaču-matriksu, iz koga se, u zavisnosti od vrste matriksa, oslobađa mehanizmom difuzije rastvorenog leka, bubrenja polimera od koga je načinjem matriks ili erozijom matriksa, mada su najčešće ovi mehanizmi kombinovani. Na slici 1 prikazan je mehanizam oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta. Polimeri koji čine matriks najčešće su derivati celuloze (HPMC, HPC, EC, HEC), polietilen oksidi, derivati akrilne kiseline ili polimeri metakrilne kiseline. U ovom obliku moguće je formulisati preparate iz kojih će se lekovita supstanca oslobađati kontinuirano u vremenu od 8 do 12 časova. Tablete se, eventualno, mogu obložiti slojem koji predstavlja inicijalnu dozu leka, ili pak filmom (12).



Slika 1 Mehanizam oslobađanja lekovite supstance iz monolitnog matriks sistema

Figure 1 Drug release from matrix tablet

Jedan od novijih tehnoloških rešenja, koja predstavljaju modifikaciju konvencionalnih monolitnih matriksa je Geomatrix™ tehnologija (SkyePharma, Engleska) (13). Geomatrix™ je osmišljen tako da obezbedi željeni nivo kontrolisanog oslobađanja jedne, ili više lekovitih supstanci, iz jedne tablete. Kontrolisano oslobađanje je postignuto formulisanjem višeslojne tablete sastavljene iz dva dela: 1) hidrofilnog polimera kao što je hidroksipropil metilceluloza (HPMC) i 2) barijernog sloja na površini tablete koji kontroliše oslobađanje leka. Kombinacijom slojeva, svaki sa različitom brzinom bubrenja, geliranja i erozije, moguće je varirati brzinu oslobađanja lekovite supstance, postići vremenski-zavisno, pulsno, bi-fazno oslobađanje leka kao i oslobađanje dve ili više supstanci različitim brzinama. Ova tehnologija primenjena je u formulaciji tableta sa modifikovanim oslobađanja nizoldipina (Sular®ER, ScielePharma, SAD), u terapiji hipertenzije, kao i tableta molsidomina (Coruno®, Therabel, Belgija), u terapiji angine pectoris (14).

Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem

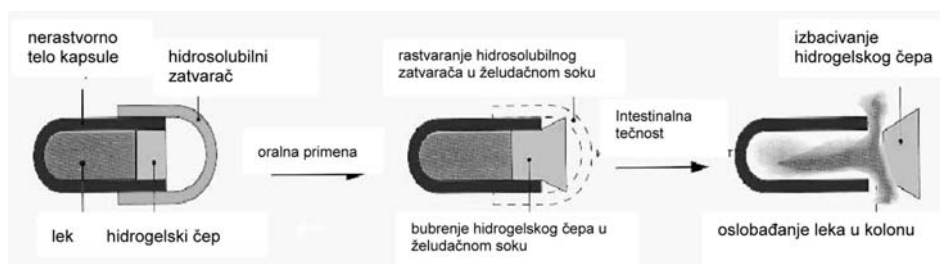
Kapsule sa modifikovanim/produženim oslobađanjem lekovite supstance podrazumevaju, najčešće, tvrde želatinske kapsule koje su napunjene sadržajem koji nazivamo višečestičnim terapijskim sistemom (engl. multiparticulate drug delivery systems). Pod višečestičnim sistemom podrazumevaju se pelete, granule ili mikročestice. Čestice mogu biti matriksnog ili membranskog tipa (15). Središte čestice predstavlja inertno jezgro koga okružuje sloj leka, a oko njega se nalazi polimerna membrana. Primer preparata sa tržišta su Coreg CR™ kapsule (GlaxoSmithKline) sa produženim oslobađanjem, koje sadrže 10, 20, 40 ili 80 mg karvedilol fosfata, neselektivnog β -adrenergičnog blokatora (16). U formulaciji Coreg CR™ kapsula iskorišćena je Micropump® tehnologija (Flamel Technologies S.A.) (17). Radi se, zapravo, o tvrdim želatinskim kapsulama koje su punjene mikročesticama karvedilol fosfata kako sa trenutnim, tako i sa kontrolisanim oslobađanjem. Mikročestice su obložene lekovitom supstancom, a zatim kopolimerom metakrilne kiseline. Svaka kapsula sadrži tri frakcije mikročestica: 12.5% mikročestica koje trenutno oslobađaju karvedilol fosfat i predstavljaju inicijalnu dozu, 37.5% mikročestica su označene kao Micropump IIa i one oslobađaju sadržaj pri pH 5.5, a 50% mikročestica (Micropump IIc) oslobađaju aktivnu komponentu pri pH 6.4-6.8. Tehnologija sadrži 5000-10000 mikročestica u jednoj kapsuli koje su veličine od 200-500 μm . Ove čestice prolaze nepromenjeno kroz želudac i u tankom crevu oslobađaju lekovitu supstancu u produženom intervalu vremena. Primenom ove tehnologije, omogućena je primena preparata samo jednom u toku dana, uz održavanje konstantne koncentracije leka u plazmi do 24 sata (18).

Sistemi sa pulsirajućim oslobađanjem leka

Osnovni princip na kome se zasnivaju sistemi sa pulsirajućim oslobađanjem leka je unapred određeno vreme odlaganja oslobađanja leka (eng. lag time, t_{lag}), čime oni predstavljaju vremenski kontrolisane sisteme. Na taj način, lek je dostupan na mestu delovanja u pravo vreme i u odgovarajućoj količini. Primenom ovim preparata, moguće je pratiti cirkadijalni ritam organizma (hronoterapija), što je posebno značajno u terapiji kardiovaskularnih oboljenja. Tehnološki gledano, mogu se formulisati kao kapsularni sistemi, tablete ili višečestični sistemi (19).

Prvi hronoterapijski terapijski sistem za terapiju hipertenzije, kao i stabilne angine pektoris bilo je preparat tipa tableta sa kontrolisanim oslobađanjem verapamil-hidrohlorida (registrovan 1996 na SAD tržištu: Covera HSTM, na drugim tržištima: ChronoveraTM) (20). U ovom preparatu odloženo je oslobađanjem verapamila za oko 4-5 sati nakon uzimanja doze (preporučuje se neposredno pre spavanja). Tek nakon navedenog vremena, lek se oslobađa, tako da se najviše koncentracije u krvi postižu u ranim jutarnjim časovima, u periodu buđenja, između 6 i 10 časova pre podne (21,22). Nakon toga, razvijen je i hronoterapijski sistem višečestičnog tipa, nazvan CODAS-verapamil (eng. chronotherapeutic oral drug absorption system), sa verapamil-hidrohloridom kao aktivnom supstancom (Verelan PMTM, Schwartz Pharma, registrovan 1999. godine) (23).

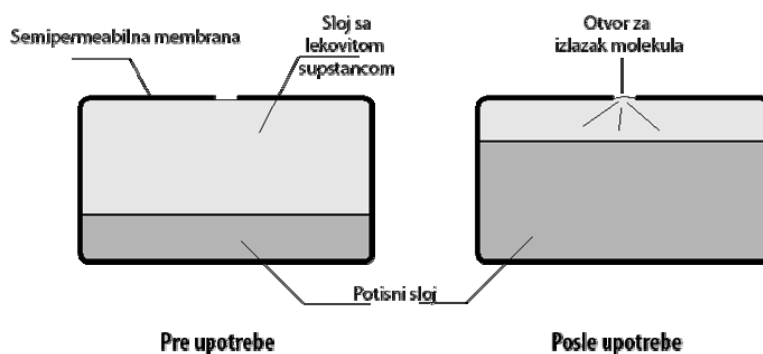
Interesantan primer kapsuliranog sistema sa pulsirajućim oslobađanjem leka je i Pulsincap[®] sa dofetilidom, kao aktivnom supstancom. Sastoji se od nepermeabilnog tela kapsule, leka, hidrosolubilnog zatvarača kapsule i hidrogelskog čepa (slika 2). Nakon oralne primene, hidrosolubilni zatvarač se rastvara u želudačnom soku, hidrogelski čep bubri, da bi, u kolonu, došlo do izbacivanja hidrogelskog čepa i oslobađanja leka (24).



Slika 2 Mehanizam oslobađanja leka iz PulsincapTM kapsule
Figure 2 Drug release from PulsincapTM capsule

Oros^R terapijski sistemi

Oros^R tehnologija zasniva se na tableti obloženoj semipermeabilnom membranom, iz koje se lekovita supstanca oslobađa kontrolisano, mehanizmom osmoze. Kod monolitnih matriks sistema sa kontrolisanim oslobađanjem leka, kao i višestrukih sistema (bilo da su komprimovani u tablete ili punjeni u kapsule), na brzinu oslobađanja utiču pH vrednost okoline, pokretljivost GIT-a, kao i prisustvo hrane. Za razliku od njih, kod OROS^R sistema semipermeabilna membrana koja okružuje jezgro sa lekovitom supstancom ograničava prolaz jona, te pomenuti faktori ne utiču na oslobađanje leka – ono je ravnomerno duž celog tranzita kroz GIT. Tableta se sastoji od jezgra sa aktivnom supstancom, okruženog semipermeabilnom membranom. Na membrani su prorezi koji omogućavaju prolazak molekula lekovite supstance u suprotnom smeru u odnosu na molekule vode koji prolaze kroz membranu. Brzina oslobađanja je kontrolisana sastavom i debljinom membrane. Pored osnovne OROS osmotske pumpe (engl. elementary osmotic pump), razvijeni su i OROS Push-PullTM osmotski sistem, kao i OROS sistem sa modeliranim oslobađanjem. Primenom OROS Push-PullTM sistema, moguće je precizno podešavanje željene brzine oslobađanja leka variranjem sastava i debljine membrane. Osnovni oblik je dvoslojna tableta. Jedan sloj čini lekovita supstanca, osmotski aktivan hidrofilan polimer i drugi ekscipijensi, a drugi, tzv. potisni sloj, čine hidrofilni polimer koji bubri u vodi i druge osmotske pomoćne materije. Tabletu okružuje membrana sa jednim otvorom (slika 3) (25). Primer ovog sistema je Procardia XL^R (nifedipin), čijom primenom je moguće održati konstantnu koncentraciju leka u plazmi u toku 24h, nema naglog povećavanja koncentracije leka u krvi, odgovornog za tahikardiju, koji se inače javlja nakon uzimanja oblika sa trenutnim oslobađanjem. Brojne kliničke studije potvrđuju terapijsku efikasnost i dobru podnošljivost OROS preparata (26, 27).



Slika 3 OROS Push-PullTM osmotski sistem
Figure 3 OROS Push-PullTM drug delivery system

Iako je prisustvo komercijalno dostupnih preparata sa modifikovanim oslobađanjem na domaćem tržištu relativno ograničeno, trend ka razvoju novih formulacija sa dobro prihvaćenim lekovitim supstancama je očigledan. Unapređenjem formulacija, osmišljavanjem novih, „naprednih” terapijskih sistema, moguće je postići bolju podnošljivost od strane pacijenta, uz obezbeđenje adekvatne efikasnosti i smanjenju incidence neželjenih efekata, što doprinosi sveukupnom uspehu farmakoterapije. Potrebno je svakako dobro poznavanje karakteristika ovih farmaceutskih oblika, s obzirom da mehanizmi i brzine oslobađanja lekovitih supstanci mogu biti veoma različite (iako se može raditi o naočigled sličnim preparatima sa istom lekovitom supstancom), te se ovim posebno ističe uloga farmaceuta kao člana zdravstvenog tima sa aspekta promocije zdravlja, prevencije bolesti i sprovođenja racionalne farmakoterapije.

Literatura

1. Ostojić M, eds. Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca. Beograd : Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, 2002.
2. Kažić Z. Kardiovaskularni lekovi 2004 Priručnik za terapiju, Džepno izdanje, Integra Beograd, 2004.
3. Wise DL, ed. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Marcel Dekker Inc, New York, 2000.
4. Kydonieus A, ed. Treatise of Controlled Drug Delivery. Marcel Dekker Inc, New York, 1992.
5. Urquhart J. Internal medicine in the 21st century: Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects. *J Intern Med* 2000; 248: 357-76.
6. European Pharmacopoeia 6th edition, Strasbourg: Council of Europe, 2006.
7. Charman SA, Charman WN. Oral Modified-Release Systems. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. Eds. Modified-Release Drug Delivery Technology. Marcel Dekker Inc, New York, 2003.
8. Masserli 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. Nacionalni registar lekova 2008, Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2008.
12. Aulton ME, ed. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2nd edition. Churchill Livingstone, London, 2002.
13. Maggi L, Conte U. A flexible technology for the linear, pulsatile and delayed release of drugs, allowing for easy accommodation of difficult in vitro targets. *J Control Rel* 2000; 64 (1-3): 263-268.

14. <http://www.skyepharma.com/technology/oral-technology/geomatrix/index.html> (Accessed/poslednji pristup: 01.10.2008)
15. Ghebre-Selassie I, ed. *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker Inc, New York, 1994.
16. <http://www.coregr.com/> (Accessed/poslednji pristup: 01.10.2008)
17. <http://www.flamel.com/techAndProd/micropump.shtml> (Accessed/poslednji pristup: 01.10.2008)
18. Sica D. Secondary Prevention to Acute Myocardial Infarction: Managing the Disease and the Patient. *Am J Cardiol* 2006; 98 (7) Suppl 1: 1-4.
19. Maroni A, Zema L, Cerea M, Sangalli ME. Oral pulsatile drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2 (5): 855-871.
20. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian patters of blood pressure, *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 923-939.
21. Cutler NR, Anders NJ, Jhee SS, Sramek JJ, Awan NA, Bultas J et al. Placebo-controlled evaluation of three doses of a controlled-onset, extended-release formulation of verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1102–1106.
22. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 507–514.
23. Smith DHG, Neutel JM, Weber MA. A new chronotherapeutic oral drug absorption system for verapamil optimizes blood pressure control in the morning. *Am J Hypert* 2001; 14 (1): 14-19.
24. Stevens HNE, Wilson CG, Welling PG, Bakhshae M, Binns JS, Perkins AC, et al. Evaluation of Pulsincap™ to provide regional delivery of dofetilide to the human GI tract. *Int J Pharm* 2002; 236 (1-2): 27-34.
25. Wong PSL, Gupta SK, Stewart BE. Osmotically Controlled Tablets. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. Eds. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 101-114.
26. Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations: an appraisal of their current uses and prospective roles in the treatment of hypertension, ischaemic heart disease and peripheral vascular disorders. *Drugs* 1991; 41:737–779.
27. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, Faber H, Urquhart J, Breimer DD. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:26–30.

Novelties in dosage form design of the cardiovascular drugs

Svetlana Ibrić, Jelena Parojčić, Ivana Jakšić, Zorica Đurić

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,
Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Contemporary trends in dosage form development for cardiovascular therapeutics are orientated toward rationalization and individualization of drug administration with the achievement of good compliance. Therefore, novelties in formulation development of cardiovascular drugs are directed towards the modified drug delivery systems. There is a number and variety of new technologies employed with this respect. In the present paper, an overview of the most important technologies applied in commercially available drug products within the group of cardiovascular drugs is given, such as extended release tablets/capsules, multiparticulate drug delivery systems, pulsatile drug delivery and OrosTM technology.

Key words: cardiovascular drugs, tablets, capsules,
drug delivery systems, modified release.
