

Piotr Kulinowski, Przemysław Dorożyński

## Możliwości różnicowania *in vitro* układów złożonych z matrycy polimerowej i substancji czynnej metodą Magnetycznego Rezonansu Jądrowego w kontekście układów farmaceutycznych o kontrolowanym uwalnianiu

Postacie leku o przedłużonym działaniu składają się z mieszaniny polimeru i substancji czynnej (substancja lecznicza). Mogą być wykonane w postaci skompresowanej (tabletki), lub też w postaci nieskompresowanej jako mieszanina proszków umieszczona w kapsułkach żelatynowych. Tego typu postaci leku mogą być przygotowane także jako systemy zrównoważone hydrodynamicznie (HBS), czyli jako postaci leku mające utrzymywać się na powierzchni soku żołądkowego.

Poniżej pewnej temperatury nazywanej temperaturą zeszklenia ( $T_g$ ) polimery znajdują się w stanie szklistym (*glassy state*) [1]. Polimery używane jako składnik (matryca) postaci leku o przedłużonym uwalnianiu w temperaturze 37°C (temperatura ciała człowieka, a równocześnie temperatura płynów ustrojowych) znajdują się w stanie szklistym. Substancja czynna dodana do polimeru podnosi temperaturę zeszklenia, natomiast substancje o małej masie molekularnej, takie jak woda, zachowują się jak plastyfikator, to znaczy obniżają znacząco temperaturę zeszklenia. Dlatego polimer w temperaturze 37°C, jeśli wnuknie do niego woda, może znaleźć się w stanie elastycznym (*rubbery state*). W tym stanie zwiększa się mobilność cząsteczek polimeru, jak i cząsteczek wody penetrujących układ, a także objętość uwodnionej części układu (*swelling*). W szczególności układ o wysokiej mobilności i strukturze przypominającej ciecz nazywany jest hydrożelem. Z układu będącego w takim stanie substancja czynna po rozpuszczeniu w roztworze penetrującym układ może na różne sposoby uwalniać się, to znaczy przedostawać się do roztworu otaczającego układ. Może dyfundować na zewnątrz układu zgodnie z prawem Ficka, może też przedostawać się do roztworu na drodze erozji układu. Przy czym za uwalnianie odpowiedzialne jest głównie powstawanie i erozja warstwy hydrożelowej. Sposób oraz tempo uwalniania substancji czynnej jest podstawowym sposobem oceny zachowania postaci leku.

Mówiąc o badaniach zachowania postaci leku *in vitro* (czyli w warunkach laboratoryjnych), podstawowym pojęciem, które trzeba wyjaśnić, jest dostępność farmaceutyczna. Jest to mierzona w warunkach *in vitro* ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie oraz szybkość, z jaką ten proces zachodzi. Metody badania dostępności farmaceutycznej zostały

szczegółowo opisane w tzw. ogólnych monografiach farmakopealnych. Monografie te stanowią wytyczne, m.in. dla przemysłu farmaceutycznego, co do sposobu przeprowadzania takiego badania, opisują urządzenia i warunki, w jakich ma być wykonywany pomiar. Jednym z takich urządzeń jest komora przepływowa. Badana postać leku pozostaje przez cały czas pomiaru zanurzona w cieczy, do której uwalniany jest lek, przy czym ciecz ta przepływa przez komorę, zabierając ze sobą zarówno uwolniony lek, jak i luźno związane cząstki polimeru (erozja układu). Badanie uwalniania jest w przemyśle farmaceutycznym podstawowym badaniem *in vitro* charakteryzującym postać leku.

Jedną z niewielu technik pozwalających na obserwację i rejestrację zjawisk zachodzących w obrębie preparatów matrycowych podczas uwalniania z nich substancji leczniczej jest obrazowanie MR, czyli obrazowanie oparte na zjawisku Magnetycznego Rezonansu Jądrowego. Jest to sposób nieinwazyjnego otrzymywania struktur obiektów, który m.in. daje możliwość uzyskania przestrzennych rozkładów zawartości wody w badanych obiektach (obrazy gęstości protonowej). Pozwala także na badanie molekularnych własności wody znajdującej się w obiekcie, np. poprzez pomiar tzw. czasów relaksacji lub współczynnika samodyfuzji. Do tego, żeby uzyskać obraz, musimy umieścić próbkę w stałym polu magnetycznym i poddać ją działaniu zmiennego pola magnetycznego o pewnej konkretnej częstotliwości zależnej od wartości stałego pola magnetycznego oraz rodzaju jądra. Częstotliwość ta nazywana jest częstotliwością rezonansową lub częstotliwością Larmora i leży w zakresie radiowych częstości (częstotliwość rzędu dziesiątek lub setek megaherców). Konieczne jest także zmodyfikowanie stałego pola magnetycznego tak, aby zmieniło się w liniowy sposób w określonych kierunkach, czyli dodanie do stałego pola magnetycznego tzw. gradientu pola. Aby to osiągnąć, stosuje się zestaw trzech cewek. Pierwsza cewka w zestawie generuje stałe pole magnetyczne. Może to być np. cewka wykonana z nadprzewodnika zanurzona w ciekłym helu, może to być magnes stały lub elektromagnes. Wartość indukcji magnetycznej w obecnie produkowanych magnesach nadprzewodzących może sięgać nawet 22 T. Druga cewka w zestawie (tzw. cewka radiowej częstości lub cewka RF) wchodzi w skład układu rezonansowego dostrojonego do częstotliwości Larmora. Jej zadaniem jest generowanie zmiennego pola magnetycznego, skierowanego prostopadle do kierunku stałego pola magnetycznego, a służącego do „pobudzenia” próbki. W tej cewce indukuje się także użyteczny sygnał pochodzący od próbki i niosący o niej informacje. Trzecia cewka, a właściwie zespół cewek, to cewki generujące tzw. gradient stałego pola magnetycznego – zwykle w trzech prostopadłych kierunkach. Bez gradientu pola częstotliwość rezonansowa będzie taka sama w całej objętości próbki. Po dodaniu gradientu pola, dwa różne punkty w objętości próbki będą miały różne częstotliwości rezonansowe. Dzięki temu uzyskuje się zróżnicowanie przestrzenne, a tym samym możliwość uzyskania obrazów. Prądy w cewce RF i cewkach gradientowych są generowane w aparaturze sterowanej za pomocą komputera (tzw. konsola). Są one włączane na pewien określony czas w odpowiedniej kolejności – mają postać impulsów o różnych kształtach, amplitudach i czasach trwania. Konsola rejestruje także w sposób cyfrowy wyindukowany w cewce RF sygnał pochodzący od próbki. Odpowiednio dobrany ciąg impulsów RF, impulsów gradientowych oraz okresów, kiedy sygnał jest rejestrowany (tzw. akwizycja sygnału), nazywany jest sekwencją pomiarową.

Aby otrzymać obraz, zarejestrowany sygnał poddawany jest rekonstrukcji opartej zwykle na dwu lub trójwymiarowej dyskretnej transformacji Fouriera (DFT).

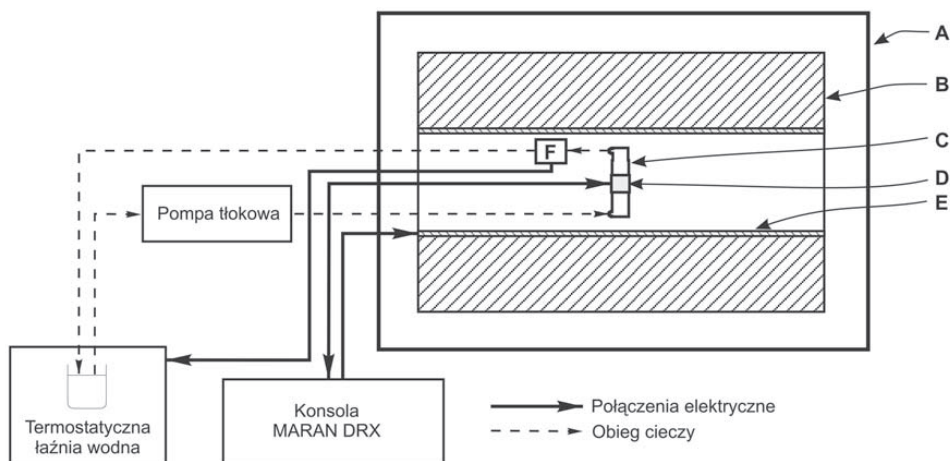
Metoda obrazowania MR jest stosowana ostatnio m.in. w pracach eksperymentalnych do oceny właściwości preparatów farmaceutycznych. Jako przełomowe należy uznać połączenie możliwości badania uwalniania substancji leczniczej z postaci leku z równoczesnym obrazowaniem penetracji cieczy do wnętrza preparatu. W tym zakresie kluczową innowacją jest integracja aparatu służącego do badania uwalniania substancji leczniczej w roztworze symulującym sok żołądkowy z systemem do obrazowania MR. Pierwszy taki system został zaproponowany w pionierskiej pracy przez Fyfe i współpracowników [2] (University of British Columbia we współpracy z Glaxo-Wellcome) w 2000 roku. W omawianej pracy autorzy użyli magnesu nadprzewodzącego o polu 9,4 T. Średnica cewki RF wynosiła 26 mm, a system ten mógł być używany do małych tabletek ze stosunkowo dużą rozdzielczością przestrzenną (100  $\mu\text{m}$ ). W pracy tej nie ma informacji, jakiego użyto roztworu symulującego – a jest to bardzo istotne zarówno z punktu widzenia technicznego, jak i farmaceutycznego. Autorzy twierdzą także, że przepływ cieczy w żaden sposób nie wpływał na jakość otrzymanych obrazów.

Kolejny zestaw badawczy został zaproponowany przez zespół z Chalmers University of Technology związany ze szwedzką firmą farmaceutyczną AstraZeneca R&D [3,4]. Pole widzenia, czyli przestrzenny zakres obrazowania (FOV – *Field of View*) wynosi 2,5x2,5 cm, co przy matrycy 256x256 daje rozdzielczość 0,1 mm. Grubość obrazowanej warstwy wynosi 2 mm, a przepływ roztworu przez komorę ustalono na 3 ml/s. Oprócz kontrolowanego przepływu badana postać leku jest dodatkowo wirowana w zakresie 100–200 obrotów na minutę. Badany układ jest mocowany na dysku rotora za pomocą nierozpuszczalnego w wodzie kleju. Próbkę roztworu (1,2 ml) są pobierane w trakcie eksperymentu. Na ich podstawie jest oznaczana nie tylko ilość uwolnionej substancji leczniczej, ale także ilość rozpuszczonego polimeru. Pobrane próbki roztworu analizowane są metodą chromatografii wykluczenia (SEC) na dyfraktometrze różnicowym Waters 410 (WatersMilford, MA, USA) wyposażonym w kolumnę analityczną TSK gel GMPW<sub>XL</sub> (TosoHaas, Montgomeryville, PA, USA). Całkowity czas rejestracji pojedynczego obrazu wynosi około 8 minut, przy czym na czas pomiaru wyłączano przepływ. W pracy prezentującej system badano tabletki PEO (PolyEthyelne Oxide) w 500 ml destylowanej wody w temperaturze 25°C. W kolejnej pracy przedmiotem badania były tabletki HPMC-mannitol. Pomiar przeprowadzono w temperaturze 35°C, a jako roztworu do którego uwalniany był lek użyto 0,1 M bufor fosforanowy (I=0,1, pH=6,8).

Ostatnio Firma Oxford Instruments wprowadziła na rynek komercyjny niskopolowy system pomiarowy z magnesem stałym o polu 0,5 T pod handlową marką PharmaSense<sup>TM</sup> (akronim BT-MRI od *Bench-Top Magnetic Resonance Imaging*) [5]. System skonstruowano na bazie relaksometru używanego w badaniach skał na potrzeby geologii wiertniczej. Magnes stały jest utrzymywany w stałej temperaturze 37°C, a wewnętrzna średnica sondy pomiarowej pozwala umieścić wewnątrz komorę przepływową o średnicy  $\phi 22,6$  mm. W artykule prezentującym system przepływ cieczy utrzymywano na poziomie 16 ml/min., a objętość cieczy użytej w obiegu wynosiła 250 ml. Badany preparat umieszcza się na szklanych kulkach, którymi praktycznie do połowy wypełniona jest komora. Stężenie substancji leczniczej mierzone

jest na bieżąco przy użyciu badawczego spektrometru UV/VIS Thermo Evolution 330 (zakres: 190–1100 nm) z komorą przepływową (Hellma, Germany). Publikowane dotychczas wyniki pomiarów przy użyciu urządzeń tego typu uzyskiwane były za pomocą wcześniejszej wersji urządzenia (Maran DRX2) przy wyłączonym na czas pomiaru przepływie cieczy, a preparaty były wstawiane do systemu pomiarowego tylko na czas pomiaru (publikacje z lat 2008–2009) [13, 14, 15].

Jeszcze w 2004 roku autorzy artykułu zestawili pierwszą wersję układu z komorą przepływową z możliwością równoczesnego otrzymywania obrazów MR [6, 7, 8]. Jest on przedstawiony schematycznie na rysunku 1. Układ zbudowano na bazie doświadczalnego tomografu MR znajdującego się w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. Służy on głównie do obrazowania i spektroskopii MR małych zwierząt doświadczalnych i bazuje na magnesie nadprzewodzącym o indukcji pola 4,7 T (Bruker, Germany) z otworem poziomym o średnicy  $\phi 310$  mm. Częstotliwość rezonansowa dla protonów przy tej wartości pola wynosi 200 MHz. System wyposażony jest w cyfrową konsolę MARAN DRX (*Resonance Instruments, UK*) uzupełnioną o wysoko wydajne zasilacze cewek gradientowych firmy Copley LTD (UK) oraz zestawy cewek gradientowych. Sonda pomiarowa pozwala umieścić w niej komorę przepływową o średnicy  $\phi 40$ . Sama komora spełnia normy Farmakopei Amerykańskiej 30 (USP 30) i wykonana jest z materiałów nie będących ferromagnetykami, tak by móc umieścić ją w wysokim polu magnetycznym. Dzięki temu możliwe są badania postaci leku o rozmiarach odpowiadających rzeczywistym rozmiarom preparatów stosowanych w lecznictwie. Aktualnie, komora przepływowa wraz sondą pomiarową i uchwytem mocowana jest w cewkach gradientowych o średnicy  $\phi 200$  mm (*Magnex Scientific, LTD*) i pozwala na badania zarówno formulacji doświadczalnych, jak i produktów komercyjnych. Obieg cieczy, do której uwalniana jest substancja lecznicza, wymuszony jest za pomocą pompy tłokowej HKP 60 (Erweka GmbH, Germany), której specyfikacja jest zgodna z zaleceniami Farmakopei.



**Rys. 1.** Schemat systemu do równoczesnego badania uwalniania i obrazowania MR. A – klatka Faraday'a, B – magnes nadprzewodzący, C – komora przepływowa, D – cewka RF, E – zestaw cewek gradientowych, F – czujnik temperatury.

Aby zachować zgodność metodyki badawczej łączącej badania dostępności farmaceutycznej i obrazowanie MR z obowiązującymi standardami farmakopealnymi, należy przede wszystkim zapewnić stałą temperaturę wewnątrz komory ( $37^{\circ}\text{C}$ ) oraz kontrolowany przepływ roztworu, do którego prowadzone jest uwalnianie. Roztwór symulujący sok żołądkowy (roztwór HCl) ma odczyn kwaśny i jest silnym elektrolitem. Wpływ takiego roztworu można zamodelować poprzez włączenie do obwodu sondy pomiarowej do obrazowania MR (układ rezonansowy RLC) dodatkowej rezystancji wpiętej w szereg z cewką [12]. Dobroć Q tak obciążonego obwodu drastycznie maleje, a wraz z dobrocią stosunek sygnału do szumu ( $\text{SNR} \sim \sqrt{hQ}$ ). Współczynnik  $\eta$  nazywany jest współczynnikiem wypełnienia cewki i określa, jaką część objętości cewki zajmuje próbka. Wynika z tego, że aby zoptymalizować stosunek sygnału do szumu, należy, na ile to możliwe, dostosować geometrię cewki do badanego obiektu. W praktyce sprowadza się to za każdym razem do budowy sondy pomiarowej dostosowanej do konkretnego obiektu i warunków, w jakich będzie przeprowadzany pomiar. Stosunek sygnału do szumu zależy także od kwadratu wartości indukcji stałego pola magnetycznego ( $\text{SNR} \sim B_0^2$ ), dlatego wysokie pole w przypadku tego typu badania jest wysoce pożądane.

Zestaw został zaprojektowany do badania postaci leku o przedłużonym działaniu, z których substancja lecznicza jest uwalniana w górnej części układu pokarmowego. Preparaty o przedłużonym czasie przebywania w żołądku mają na celu optymalizację dostarczania do organizmu w sposób kontrolowany substancji, które mają tzw. wąskie „okno absorpcji”, to znaczy wchłaniają się na bardzo krótkim odcinku układu pokarmowego. Jednym z przykładów tego rodzaju substancji jest L-dopa, którą stosuje się w chorobie Parkinsona.

Porównując z opisanymi wcześniej zestawami pomiarowymi, opracowany przez autorów artykułu zestaw pozwala na prowadzenie badań w powtarzalny sposób z uwzględnieniem zjawisk zachodzących w przewodzie pokarmowym [6, 7, 8]. Dotyczy to w pierwszym rzędzie roztworu symulującego sok żołądkowy. Istnieje możliwość użycia cieczy, począwszy od wody destylowanej, na 0,1 M roztworze HCl skończywszy. Pomiar (obrazowanie MR) jest wykonywany w trakcie przebywania układu w komorze przepływowej, a badany układ nie jest poddawany żadnym dodatkowym manipulacjom. Sam przebieg testu uwalniania nie jest w żaden sposób zakłócany – np. przez zatrzymanie przepływu na czas obrazowania. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu sekwencji pomiarowej nieczułej na przepływ cieczy. Próby użycia standardowych sekwencji pomiarowych powodowały widoczne artefakty przepływowe (zniekształcenia obrazu wywołane przepływem cieczy). Pole widzenia (FOV) wynosi  $3,5 \times 3,5$  cm, co przy matrycy obrazu o rozmiarze  $256 \times 256$  daje rozdzielczość  $0,14 \times 0,14$  mm. W najbardziej niekorzystnej sytuacji, czyli dla grubości obrazowanej warstwy rzędu 1 mm i 0,1 M roztworu HCl, całkowity czas pomiaru wynosi 10 minut.

Przy użyciu opisanego powyżej systemu przeprowadzono równoczesne badania uwalniania i obrazowanie MR w sytuacji, gdy profile uwalniania (ilość uwolnionej substancji leczniczej w czasie) badanych postaci leku były podobne [9]. Zaproponowano użycie metody obrazowania MR do różnicowania takich właśnie układów. Na centralnym, podłużnym przekroju liczono: całkowitą powierzchnię układu, powierzchnię polimeru w stanie elastycznym, powierzchnię „suchego

rdzenia” układu, a także kilku parametrów geometrycznych, takich jak: średnica Fereta, obwód, perymetr oraz kolistość. Do zestawu danych reprezentujących uwalnianie substancji czynnej w czasie dodano zmiany powyższych parametrów. Pozwalają one różnicować makroskopowe, fizykochemiczne zmiany zachodzące wewnątrz układu w sposób całkowicie nieinwazyjny z punktu widzenia wymagań farmakopealnych. Wykazano korelację niektórych parametrów z danymi uzyskanymi podczas uwalniania substancji leczniczej (profilami uwalniania, czyli zmianami ilości uwolnionej substancji czynnej w roztworze). Dla zmian pozostałych parametrów takiej korelacji nie stwierdzono. Wynika z tego, że część obserwowanych procesów ma bezpośredni wpływ na uwalnianie substancji czynnej. Za to pozostałe parametry pozwalają na różnicowanie układów są czułe na inne procesy, które nie mają znaczącego wpływu na sposób uwalniania substancji czynnej *in vitro*, mogą być jednak decydujące w momencie, kiedy układ będzie testowany *in vivo* (czyli na żywych organizmach, np. na zwierzętach doświadczalnych lub ludziach w ramach badań klinicznych).

Nasuwa się pytanie: dlaczego warto podejmować próby dodatkowego różnicowania układów farmaceutycznych *in vitro*, skoro test uwalniania substancji w komorze przepływowej jest standartowym badaniem poprzedzającym badania biodostępności i biorównoważności substancji leczniczej *in vivo*? Okazuje się jednak, że wyselekcjonowane wstępnie układy mogą zachowywać się w sposób nieprzewidywalny w warunkach *in vivo*. Jest to szczególnie wyraźnie widoczne w kontekście badań na zwierzętach doświadczalnych. Inaczej skomponowane układy tak samo uwalniające substancje leczniczą *in vitro* dawały inny poziom stężenia substancji leczniczej badanej w osoczu krwi *in vivo* (tzw. badanie dostępności biologicznej) [10, 11].

Innym, wciąż aktualnym kierunkiem badań jest badanie układów farmaceutycznych metodami Magnetycznego Rezonansu Jądrowego na poziomie molekularnym – np. na podstawie przestrzennych rozkładów czasów relaksacji  $T_2$  lub współczynnika samodyfuzji [1]. Znajomość procesów zachodzących w trakcie uwalniania substancji czynnej, czy to na poziomie makroskopowym, czy też molekularnym, w dalszej perspektywie daje możliwość przewidywania, dobierania składników formułacji, tak aby w konkretnych warunkach układ uwalniał substancję czynną w ściśle określony sposób (tzw. kontrolowane uwalnianie – *controlled release*).

## Bibliografia

- [1] Ferrero C., Massuelle D., Jeannerat D., Doelker E., *Towards Elucidation of the Drug Release Mechanism from Compressed Hydrophilic Matrices Made of Cellulose Ethers. I. Pulse-Field-Gradient Spin-Echo NMR Study of Sodium Salicylate Diffusivity in Swollen Hydrogels, with Respect to Polymer Matrix Physical Structure*, Journal of Controlled Release, 2008, vol. 128, pp. 71–79
- [2] Fyfe C.A. i in., *NMR Imaging Investigations of Drug Delivery Devices Using a Flow-Through USP Dissolution Apparatus*, Journal of Controlled Release, 2000, vol. 68, pp.73–83
- [3] Abrahamsén-Alami S., Körner A., Nilsson I., Larsson A., *New Release cell for NMRmicroimaging of Tablets. Swelling and Erosion of Poly (ethylene oxide)*, Int. J. Pharm, 2007, vol. 342, pp. 105–114



- [4] Tajarobi F., Abrahmsén-Alami S., Carlsson A.S., Larsson A., *Simultaneous Probing of Swelling, Erosion and Dissolution by NMR-microimaging – Effect of Solubility of Additives on HPMC Matrix Tablets*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009, no 2, vol. 37, pp. 89–97
- [5] Nott K., *Magnetic Resonance Imaging of Tablet Dissolution*, Eur. J. Pharm. Biopharm, 2010, no 1, vol. 74, pp. 78–83
- [6] Kulinowski P., Doróżyński P., Jachowicz R., Weglarz W.P., *An Integrated System for Dissolution Studies and Magnetic Resonance Imaging of Controlled Release, Polymer-Based Dosage Forms – A Tool for Quantitative Assessment of Hydrogel Formation Processes*, J. Pharm. Biomed. Anal., 2008, no 3, vol. 48, pp. 685–693
- [7] Doróżyński P., Kulinowski P., Jachowicz R., Jasiński A., *Development of the System for Simultaneous Dissolution Studies and Magnetic Resonance Imaging for Water Transport in Hydrodynamically Balanced System – A Technical Note*, AAPS PharmSciTech 2007, no 1, vol. 8, Article 15 (20)
- [8] Kulinowski P., Doróżyński P., Jachowicz R., Jasiński A., *MRI Analysis of Moving Fronts in Floating Dosage Forms*, Acta Physica Polonica A, 2005, no 17, vol. 108, pp. 155–160
- [9] Doróżyński P. i in., *MRI Technique as Supportive Discriminatory Test for Evaluation of Controlled Release Formulations – Example of Hydrogynamically Balanced Systems with Similar Dissolution Profiles*, AAPS PharmSciTech 2010, no 2, vol. 11, pp. 588–597
- [10] Sawada T. i in., *A New Index, the Core Erosion Ratio, of Compression-Coated Timed-Release Tablets Predicts the Bioavailability of Acetaminophen*, Int. J. Pharm. 2003, no 1–2, vol. 265, pp. 55–63
- [11] Sako K. i in., *Influence of Water Soluble Fillers in Hydroxypropylmethylcellulose Matrices on in Vitro and in Vivo Drug Release*, J. Contr. Rel. 2002, no 1–2, vol. 81, pp. 165–172
- [12] Mispelster J., Lupu M., Briguet A., *NMR Probeheads for Biophysical and Biomedical Experiments, Theoretical Principles & Practical Guide*, Imperial College Press 2006
- [13] Strübing S., Metz H., Mäder K., *Characterization of Poly (Vinyl Acetate) Based Floating Matrix Tablets*, Journal of Controlled Release 2008, no 2, vol. 126, pp. 149–155
- [14] Malaterre V. i in., *Benchtop-Magnetic Resonance Imaging (BT-MRI) Characterization of Push-Pull Osmotic Controlled Release Systems*, Journal of Controlled Release 2009, no 1, vol. 133, pp. 31–36
- [15] Metz H., Mäder K., *Benchtop-NMR and MRI – A New Analytical Tool in Drug Delivery Research*, International Journal of Pharmaceutics 2008, no 2, vol. 364, pp.170–175

***In vitro* evaluation of differences between systems comprised of polymer matrix and active substance by means of Magnetic Resonance methods – the case of controlled release dosage forms**

**Abstract**

This article describes possibilities of investigations of systems comprised of polymer and active (drug) substance by means of Magnetic Resonance methods. Such systems are commonly used for preparing prolonged, controlled release dosage forms. Dissolution study is a basic method in pharmaceutical industry for evaluation of dosage forms. Magnetic resonance imaging (MR imaging) can be used as an additional method performed simultaneously with dissolution study in the non-invasive manner. Basics of MR imaging were described shortly together with equipment necessary to obtain MR images. Existing hardware setups for simultaneous MR imaging and dissolution study were presented. Advantages of the setup developed by the authors of the article were emphasized. The method can be directly applied to obtain quantitative information about differences between investigated dosage forms even when they have identical dissolution profiles. Literature data showed that dosage forms having identical dissolution profiles can have different bioavailability.

Keywords: Nuclear Magnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging, pharmaceutical availability, controlled release dosage forms, MRI probehead