

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

Bakalářská práce

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva

Bakalářská práce

Autor práce: Tereza Cahová

Vedoucí práce: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

2012

UNIVERSITY PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF PHYSICAL CHEMISTRY

Oral controlled release dosage forms

Bachelor thesis

Author: Tereza Cahová

Supervisor: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Cahová**
Osobní číslo: **C09223**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vypracujte literární rešerši o lékových perorálních formách s řízeným uvolňováním léčiva. Zaměřte se především na následující body:

1. Řízené uvolňování léčiva.
2. Principy uvolňování léčiva z matricových a obalovaných tablet.
3. Vliv pH v různých částech GIT na liberaci léčiva.
4. Disoluční testy (princip, experimentální postupy a přístroje).
5. Terapeutické a farmakokinetické výhody perorálních forem s řízeným uvolňováním ve srovnání s konvenčními lékovými formami.
6. Výsledky zpracujte formou bakalářské práce.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:


Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

8

Vedoucí bakalářské práce:



Ing. Alena Komersová, Ph.D.
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **24. února 2012**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22. června 2012**


prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.


prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 24. února 2012

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Všechny literární prameny a informace, které jsem v práci použila, jsem uvedla v seznamu použité literatury.

Byla jsem obeznána s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o použití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že když dojde k použití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o použití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněná ode mě požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výšky.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním svojí práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 24. 2. 2012

Tereza Cahová

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí práce Ing. Aleně Komersové za odborné vedení a rady při psaní bakalářské práce.

Předložená práce vznikla v rámci projektu - **Inovace a modernizace fyzikální chemie ve studijních programech Univerzity Pardubice**, registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/28.0269 za finanční podpory Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost. Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Souhrn:

Tato bakalářská práce je literární rešerší na téma „Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva”.

Práce je zaměřena na řízené uvolňování aktivní látky z pevných lékových forem, disoluční testy a kinetické modely disolučních profilů.

Nejběžněji používanými systémy s řízeným uvolňováním jsou matricové systémy, proto jsou zmíněny podrobněji. Diskutovány jsou zejména způsoby uvolňování léčiva z těchto lékových forem. Podrobněji jsou zmíněny i nanočásticové lékové formy, které v posledních letech procházejí značným vývojem a nacházejí čtená uplatnění.

Práce se rovněž zabývá vlivem pH disolučního média na liberaci léčiva a jeho kinetický profil. V závěru práce jsou shrnuty výhody lékových forem s řízeným uvolňováním.

Klíčová slova:

Controlled release dosage forms, kinetics, dissolution procedures, matrix tablets

Obsah:

1	Úvod.....	12 -
2	Řízené uvolňování léčiva	12 -
3	Systémy s kontrolovaným uvolňováním léčiva	13 -
3.1	Zásobníkový systém.....	13 -
3.2	Matricový systém.....	13 -
3.3	Jiné způsoby řízeného uvolňování.....	14 -
3.3.1	Variace na téma mikrosféry	14 -
3.3.2	Závěsné zařízení	14 -
3.3.3	Střevní filmy.....	14 -
3.3.4	Osmoticky řízené systémy	14 -
3.3.5	Elektricky stimulované systémy uvolňování.....	14 -
3.3.6	Hydrogely.....	15 -
4	Kinetické modely uvolňování léčiv	15 -
4.1	Statistické metody.....	15 -
4.1.1	Průzkumné metody analýzy dat.....	15 -
4.1.2	Vícerozměrný přístup (MANOVA).....	15 -
4.2	Modelově závislé metody.....	15 -
4.2.1	Model nultého řádu.....	16 -
4.2.2	Model prvního řádu	16 -
4.2.3	Higuchiho model	16 -
4.2.4	Hixson-Crowellův model	17 -
4.2.5	Korsmeyer-Peppas model	18 -
4.2.6	Baker-Lonsdaleův model	18 -
4.2.7	Weibullův model	18 -
4.2.8	Hopfenbergův model	19 -
4.2.9	Gompertz model	19 -
4.2.10	Regresní modely	19 -
4.3	Modelově nezávislé metody.....	20 -
4.3.1	Modelově nezávislá metoda s užitím faktoru podobnosti ⁴⁸⁻⁵¹	20 -

5	Matricové tablety	- 20 -
5.1	Matrice s prodlouženým uvolňováním léčiva	- 20 -
5.1.1	Polymerní nerozpustné matrice	- 21 -
5.1.2	Lipofilní matrice	- 22 -
5.1.3	Hydrofilní gelové matrice	- 23 -
5.2	Obalené přípravky s prodlouženým uvolňováním léčiva.....	- 26 -
5.3	Obalené přípravky se zpožděným uvolňováním léčiva	- 28 -
6	Nanočástice pro léčivé formy	- 30 -
6.1	Klasické nanočástice a jejich polymery	- 31 -
6.1.1	Alifatické polyestery.....	- 31 -
6.1.2	Polyalkylkyanoakryláty	- 32 -
6.1.3	Polyhydroxyalkanoáty	- 32 -
6.1.4	Želatina.....	- 32 -
6.1.5	Polysacharidy	- 32 -
6.2	„Chytré“ nanočástice a jejich potenciální použití.....	- 32 -
6.2.1	Polymerové lipozomy	- 33 -
6.2.2	Na stimul reagující nano- a mikrosféry	- 34 -
6.3	Dendritové polymery (dendrimery)	- 34 -
6.4	Polyiontové komplexní micely.....	- 35 -
7	Principy uvolňování léčiva z matricových a obalovaných tablet	- 36 -
7.1	Ovlivnění propustnosti gelové vrstvy	- 37 -
7.2	Zvýšení rozpustnosti léčivé látky	- 37 -
7.3	Interakce složek matrice.....	- 38 -
7.4	Změna pH v mikroprostředí matrice.....	- 40 -
8	Vliv pH v různých částech GIT na liberaci léčiva	- 41 -
8.1	Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric	- 41 -
9	Disoluční testy (princip, experimentální postupy a přístroje)	- 45 -
9.1	Příklady použití disolučních testů.....	- 47 -
9.1.1	Srovnání uvolňování léčiva z přípravků k léčbě IBD různými disolučními metodami	- 47 -
9.1.2	Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie ¹⁴⁴	- 50 -

10	Terapeutické a farmakokinetické výhody perorálních forem s řízeným uvolňováním ve srovnání s jednoduchými perorálními tabletami	52 -
11	Závěr	53 -
	Seznam literatury:	55 -

Seznam obrázků:

Obrázek 1	Typy matricových tablet (převzato z ¹)	21 -
Obrázek 2	Liberace léčiva z hydrofilní matricové tablety (převzato z ^{56,57})	24 -
Obrázek 3	Typy obalů u matricových tablet (převzato z ⁵⁸)	26 -
Obrázek 4	Matricový systém pro ibuprofen zajišťující pulzní uvolňování a účinek léčiva (převzato z ⁶⁶)	28 -
Obrázek 5	Systém CODES (Colon-specific Drug Delivery Systém) navržený pro uvolňování léčiva v kolonu (převzato z ⁵⁹)	29 -
Obrázek 6	Schéma připojení polymerů k lipozomům (převzato z ^{74,75})	33 -
Obrázek 7	Transport látky do cytoplazmy prostřednictvím polymerového lipozomu (převzato z ⁷⁷)	34 -
Obrázek 8	Schématické znázornění dendritového nanonosiče s enkapsulovanou látkou a její uvolnění vyvolané specifickým podnětem (převzato z ^{80,81})	35 -
Obrázek 9	Formování polyiontových komplexních micel (převzato z ⁸³)	36 -
Tab. 1	Složení matricových tablet (převzato z ¹²³)	41 -

1 Úvod

Farmakokinetika vznikla jako samostatný vědní obor ve 2. polovině minulého století. S jejím vznikem úzce souvisí vývoj nových lékových forem. Rozvíjela se na základě moderních analytických metod, výpočetní techniky a biofarmacie. Ta spojuje fyzikální a chemické vlastnosti léku s biologickými potřebami organismu. Od té doby roste význam lékových forem, tedy význam technologie zpracování léčivé látky do léčivého přípravku, a zájem o lékové formy s prodlouženým a řízeným uvolňováním a účinkem léčiva. Mezi jejich výhody patří snížená frekvence dávkování léku, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva, nižší výskyt nežádoucích účinků a s tím související zlepšení compliance pacienta ¹.

Perorální aplikace představuje nejčastější cestu podání, proto byla nejdříve věnována pozornost perorálním lékovým formám s řízeným uvolňováním léčivé látky. Řízené uvolňování může probíhat kontinuálně (prodloužené uvolňování) nebo diskontinuálně (zpožděné, pulzní uvolňování) podle potřeb organismu a léčby daného onemocnění ¹.

2 Řízené uvolňování léčiva

Lékové formy s řízeným uvolňováním a účinkem léčiva se stále častěji objevují v současné farmakoterapii pro jejich výhody ve srovnání s formami klasickými (viz výše). Lékové formy s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva, předchůdci lékových forem s řízeným uvolňováním, byly předmětem zájmu již od roku 1950. Důvodem byly některé problémy, které vznikaly po aplikaci standardních perorálních léků vícekrát za den (např. kolísající hladina léčivé látky v krvi mimo terapeutické optimum). Termín řízené uvolňování léčiva se objevuje od 70. let minulého století. Názvosloví bylo však značně nejednotné a užívaly se také termíny modifikované uvolňování, prodloužené uvolňování, pomalé či postupné uvolňování léčiva ².

Pojem prodloužené uvolňování a prodloužený účinek léčiva vyjadřuje zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval (po dobu delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva). Delší působení léčivé látky v biofázi je umožněno specifickými farmaceutickými pomocnými látkami, speciálními technologickými postupy nebo jejich kombinací ³.

Zpožděné uvolňování a opožděný účinek léčiva jsou výhodné v případě, že se má látka vstřebávat až ve střevním traktu nebo v jeho určitém místě (např. kolonu) nebo tehdy, když se má oddálit působení léčiva.

Pulzní uvolňování léčiva z jednoho léčivého přípravku je vhodné při potřebě opakované aplikace léčiva během dne (inzulín) nebo při vývoji tolerance na podanou léčivou látku (nitráty) ⁴.

3 Systémy s kontrolovaným uvolňováním léčiva

Nejčastěji používané systémy s řízeným uvolňováním aktivní složky:

- Filmy s léčivem v polymerní matrici (**matricový systém**)
- Léčiva obsažená v polymeru (**zásobníkový systém**)
- Polymerní koloidní nosiče nebo mikrokapsule (mikročástice, mikrosféry a nanočástice)
- Léčivo obsažené v polymeru obsahující hydrofilní a/nebo vyluhovatelná aditiva (např. povrchově aktivní látky)
- Střevní povlaky (ionizují a rozpustí se ve vhodném pH)
- Rozpustné polymery s kovalentně připojenou molekulou léčiva
- Zařízení, kde je rychlost uvolňování léčiva řízena dynamicky, např. osmotická pumpa

3.1 Zásobníkový systém

V tomto systému dojde k zapouzdření obsaženého léčiva v polymerním filmu nebo obalu (např. mikrokapsule). Modelování vlastností uvolňování léčiva ze zásobníkového systému (a matricového systému) se řídí druhým Fickovým zákonem (podmínky neustáleného stavu; závislost koncentrace na toku). Pokud systém obsahuje rozpuštěnou aktivní látku, míra uvolňování je exponenciálně závislá na čase, tak jak klesá koncentrace látky v systému. Pokud je však aktivní látka v nasycené suspenzi, pak je hnací síla uvolňování udržována konstantní, dokud není systém nasycen. Případně může být kinetika uvolňování řízena desorpceí a funkcí druhé odmocniny času ^{5,6,7}.

3.2 Matricový systém

Tyto systémy jsou nejběžnější formou pro řízené uvolňování léčiv. Je to dáno snadnou výrobou oproti zásobníkovým systémům a nehrozí nebezpečí náhodných vysokých dávek,

kteře mohou být způsobeny protržením membrány zásobníkoveho zařízení. Aktivní látka je zde přítomna jako disperze v polymerní matrici. Vlastnosti uvolňování mohou záviset na rozpustnosti léčiva v polymerní matrici. Ke zvýšení rozpustnosti se obvykle přidává změkčovadlo nebo povrchově aktivní látka ⁸.

3.3 Jiné způsoby řízeného uvolňování

3.3.1 Variace na téma mikrosféry

Byly popsány metody pro přípravu dutých mikrosfér („mikrokuliček“) s léčivem rozptýleným v oblasti stěny a také vysoce porézní matrice typu mikrosféry („mikrohouby“) ^{6,7}.

3.3.2 Závěsné zařízení

Řada léčiv (např. analgetika, antidepressiva) se může upevnit pomocí esterové vazby na latexové částice polyakrylátového esteru, které jsou připraveny polymerizací vodné emulze ^{9,10,11}.

3.3.3 Střevní filmy

Střevní povlaky se skládají z pH senzitivních polymerů. Polymery jsou karboxylovány a interagují (bobtnají) velmi málo s vodou při nízkém pH, zatímco při vysokém pH způsobují ionizující polymery bobtnání nebo rozpouštění polymeru. Povlaky proto zůstávají v žaludku neporušeny (chrání buď léčivo před jeho prostředím, nebo žaludek před léčivem) a rozpustí se ve více alkalickém prostředí střeva ¹².

3.3.4 Osmoticky řízené systémy

Osmotická pumpa je podobná zásobníkoveму systému, ale obsahuje osmotická činidla (např. aktivní látka ve formě soli), která umožní nasát vodu z okolního prostředí přes polopropustnou membránu. Tento systém se nazývá „základní osmotická pumpa“ ¹³.

3.3.5 Elektricky stimulované systémy uvolňování

Jsou to monolitické systémy používající gely, které nabobtnají vlivem vnějšího elektrického stimulu a následné změny pH ¹⁴.

3.3.6 Hydrogely

Hydrogely našly, kromě použití v matricích léčiv, uplatnění v mnohých biomedicínských aplikacích (např. Měkké kontaktní čočky a různé implantáty¹⁵).

4 Kinetické modely uvolňování léčiv

Modelů, které popisují uvolňování léčiva z lékové formy existuje celá řada. Metody používané k určení vhodného kinetického modelu uvolňování léčiva lze rozdělit do tří skupin:

- A) Statistické metody (průzkumné metody analýzy dat, provedení opakovaného měření, vícerozměrný přístup (MANOVA: vícerozměrná analýza rozptylu))^{16,17}
- B) Modelově závislé metody (nultý řád, první řád, Higuchi, Korsmeyer-Peppas model aj.)
- C) Modelově nezávislé metody (faktor rozdílnosti, faktor podobnosti)

4.1 Statistické metody

4.1.1 Průzkumné metody analýzy dat

Průzkumné metody nezobrazují původní data, ale používají data prostorově modifikovaná. Zahrnují tedy manipulace s daty např. vyhlazení, transformaci, filtraci apod. Často provádějí sumarizaci hodnot. Zabývají se průzkumem mapového vzoru, vztahů a detekcí anomálií. Tyto metody nejsou dosud schváleny FDA jako metody použitelné pro vyhodnocování disolučního profilu, jsou však užitečné pro lepší pochopení disolučních dat řízeného uvolňování léčiv. Mohou být použity v prvním kroku porovnání dat disolučního profilu jak grafickým, tak numerickým způsobem.

4.1.2 Vícerozměrný přístup (MANOVA)

Tyto metody jsou založeny na opakovaném měření vzorku, kdy procenta rozpuštěné látky jsou závislou proměnnou.

4.2 Modelově závislé metody

Modelově závislé metody jsou založeny na různých matematických funkcích, které popisují disoluční profil. Patří sem nultý řád, první řád, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Baker-Lonsdale, Weibull, Hopfenberg, Gompertz a regresní model.

4.2.1 Model nultého řádu

Disoluce léčiva z lékové formy, která není rozdělena, a jeho pozvolné uvolňování může být popsána rovnicí:

$$Q_t = Q_0 - K_0 t(1)$$

kde Q_t je množství léku rozpuštěné v čase t , Q_0 je počáteční množství léku v roztoku a K_0 je rychlostní konstanta reakce nultého řádu vyjádřená jednotkou koncentrace za čas. Vynáší se kumulativní množství uvolněného léčiva proti času^{18,19}.

Tento vztah může být použit u několika typů lékových forem s modifikovaným uvolňováním léčiva, stejně tak v případě transdermálních systémů, obalených matricových tablet s málo rozpustným léčivem, osmotických systémů atd.^{20,21}

4.2.2 Model prvního řádu

Tento model se používá k popisu absorpce nebo eliminace některých léčiv. Uvolňování léku odpovídá diferenciální kinetické rovnici:

$$\frac{dc}{dt} = -Kc \quad (2)$$

Rovnici (2) lze vyjádřit v integrované formě:

$$\log C = \log C_0 - Kt/2,303 \quad (3)$$

kde C_0 je počáteční koncentrace léčiva, K je rychlostní konstanta prvního řádu v jednotkách čas^{-1} a t je čas²². Získaná data jsou vynášena jako logaritmus kumulativního podílu zbylého léčiva proti času. Výsledkem je pak přímka se směrnici $-K/2,303$.

Model lze využít k popisu disoluce léčiva ve farmaceutických lékových formách, které obsahují ve vodě rozpustné léčivo v porézních matricích^{23,24}.

4.2.3 Higuchiho model

Je prvním příkladem matematického modelu, jehož cílem bylo popsat uvolňování léčiva z matricového systému²⁵. Nejdříve byl koncipován pro rovinné systémy, poté byl rozšířen na různé geometrické a porézní systémy²⁶. Tento model je založen na hypotéze, že počáteční koncentrace v matici je mnohem vyšší než rozpustnost léčiva; difúze léčiva probíhá pouze v jednom směru, částice léku jsou mnohem menší než tloušťka systému; bobtnání a rozpouštění matrice je zanedbatelné; vodivost léčiva je konstantní. Model je dán rovnicí:

$$f_t = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (4)$$

kde Q je množství léčiva uvolněné v čase t vztažené na jednotku plochy A, C je počáteční koncentrace, C_s je rozpustnost léčiva v matricovém médiu a D je vodivost molekul léčiva (difúzní koeficient) v matrici. Vztah je platný po celou dobu disoluce až do vyčerpání léčiva v terapeutickém systému.

Pro studování disoluce ze systému planární heterogenní matrice, kde je koncentrace léčiva v matrici nižší, než je rozpustnost, a uvolňování z pórů matrice, je dán výraz rovnicí:

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D\delta}{\tau}(2C - \delta C_s)C_s t} \quad (5)$$

kde D je difúzní koeficient molekuly léčiva v rozpouštědle, δ je poréznost matrice, τ je zakřivení matrice. Zakřivení je definováno rozměry poloměru a větvení pórů a kanálů v matrici.

Je možné zjednodušit Higuchiho model na ²⁵:

$$f_t = Q = K_H \times t^{1/2} \quad (6)$$

kde K_H je Higuchiho disoluční konstanta ²⁷.

Získaná data se vynášejí jako závislost kumulativního procentuálního množství uvolněného léčiva na odmocnině času ²⁴.

Tohoto vztahu lze využít k popisu disoluce léčiva z některých typů lékových forem s modifikovaným uvolňováním, např. v případě některých transdermálních systémů a matricových tablet s ve vodě rozpustným léčivem ^{25,26,28}.

4.2.4 Hixson-Crowellův model

Hixson a Crowell zjistili, že pravidelné plochy částic jsou úměrné třetí odmocnině objemu. Odvodili rovnici:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t \quad (7)$$

kde W_0 je počáteční množství léčiva ve farmaceutické lékové formě, W_t je zbývající množství léčiva v lékové formě v čase t a κ je konstanta zahrnující vztah povrch- objem. Rovnicí popisují uvolňování ze systému, kde dochází ke změně povrchu a průměru částic nebo tablet ²⁹. Získaná data jsou vynášena jako závislost třetí odmocniny zbytkového podílu léčiva v matrici na čase.

Tento výraz se vztahuje na lékové formy, kde disoluce probíhá v rovinách rovnoběžných s povrchem léčiva, pokud se rozměry tablet snižují úměrně, zůstává původní geometrický tvar konstantní po celou dobu³⁰.

4.2.5 Korsmeyer-Peppas model

Korsmeyer a spol. odvodili jednoduchý vztah, který popisuje uvolňování léčiv z polymerních systémů³¹.

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (8)$$

kde M_t/M_∞ je zlomek uvolnění léčiva v čase t , K je rychlostní konstanta uvolňování a n je exponent uvolňování. Hodnota n se používá k charakterizaci různého uvolňování z matic válcovitého tvaru. Získaná data jsou vynášena jako závislost logaritmu procentuálního uvolňování léčiva na logaritmu času.

4.2.6 Baker-Lonsdaleův model

Tento model byl vyvinut z Higuchiho modelu a určuje uvolňování léčiva z kulatých matic podle rovnice:

$$f_1 = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] \frac{M_t}{M_\infty} = k_t \quad (8)$$

kde k_t je rychlostní konstanta uvolňování. Data jsou vynášena jako $[d(M_t/M_\infty)]/dt$ s ohledem na odmocninu časové inverze.

Tato rovnice je používána k linearizaci disolučních dat u mikrokapsulí a mikrokuliček^{32,33}.

4.2.7 Weibullův model

Weibullův model je popsán pro různé disoluční procesy rovnicí:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right] \quad (9)$$

kde M je množství rozpuštěného léčiva jako funkce času t a M_0 je celkové množství uvolněného léčiva. T odpovídá časovým prodlevám v uvolňování jako důsledek disolučního procesu. Parametr a označuje parametry měřítka, kterým je popsána časová závislost, zatímco parametr b popisuje tvar progresní křivky disoluce. Pro $b=1$ odpovídá tvar křivky přesně tvaru exponenciálního profilu s konstantním $k=1/a$ (rovnice 10)

$$M = M_0(1 - e^{-k(t-T)}) \quad (10)$$

Tento model je vhodnější pro porovnání profilů z matricových typů léků^{34,35}.

4.2.8 Hopfenbergův model

Hopfenberg vyvinul matematický model ke korelaci uvolňování léčiv z povrchu nabobtnalého polymeru^{36,37}. Kumulativní podíl léčiva uvolněného v čase t popsal rovnicí:

$$M_t/M_\infty = 1 - [1 - k_0t/C_La]^n \quad (11)$$

kde k_0 je rychlostní konstanta nultého řádu popisující proces odbourávání polymeru (povrchovou erozi), C_L je počáteční množství léčiva v systému, a je polovina tloušťky systému (tj. poloměr koule nebo válce) a n je exponent, který se liší s geometrií ($n=1,2$ a 3 pro deskové (plochy), válcovité a kulovité geometrie).

4.2.9 Gompertz model

In-vitro disoluční profil je často popisován jednodušším exponenciálním modelem vyjádřeným rovnicí:

$$X(t) = X_{max} \exp[-\alpha e^{\beta \log t}] \quad (12)$$

kde $X(t)$ jsou procenta disoluce v čase dělené 100, X_{max} je maximální disoluce, α určuje nerozpuštěný podíl v čase $t=1$ a popisuje umístění nebo rozsah parametrů a β určuje míru disoluce za jednotku času.

Gompertzův model je výhodný pro porovnávání profilů uvolňování léčiv s dobrou rozpustností a střední rychlostí uvolňování³⁸.

4.2.10 Regresní modely

Statistické optimalizace návrhů byly dříve zdokumentovány pro složení mnoha lékových forem³⁹. Několik druhů regresní analýzy bylo použito k optimalizaci složení *in-vitro* studií uvolňování⁴⁰.

A) Model lineární regrese nebo model regrese prvního řádu⁴⁰⁻⁴²

Lineární regrese je metoda pro stanovení parametrů lineárního systému. Model se týká reakce proměnné s nezávislou proměnnou a je popsán rovnicí:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \quad (13)$$

kde Y představuje reakci, X_1 a X_2 představují dvě nezávislé proměnné, β_0 značí průsečíky s rovinou. β_1 a β_2 se nazývají dílčí regresní koeficienty, kde β_1 měří očekávanou změnu v reakci za jednotku změny X_1 , když X_2 je konstantní.

B) Kvadratický model nebo model regrese druhého řádu ⁴³⁻⁴⁵

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \beta_{12} X_1 X_2 \quad (14)$$

Tuto rovnici můžeme převést na lineární model:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 \quad (15)$$

Lineární regresi můžeme rozdělit na jednoduchou lineární regresi a vícenásobnou lineární regresi.

C) Nelineární regresní modely ^{46,47}

K zpřesnění regresního modelu lze použít mnoho nelineárních regresních technik. Vzhledem k velkému počtu dostupných disolučních médií vhodných pro pevné lékové formy, statistické metody výběru vhodného média jsou kritické pro testování pevných lékových forem. Je nutno poznamenat, že často používanou alternativou je transformace proměnných tak, aby byl jejich vztah opět lineární.

4.3 Modelově nezávislé metody

4.3.1 Modelově nezávislá metoda s užitím faktoru podobnosti ⁴⁸⁻⁵¹

Jednoduchý modelově nezávislý přístup používá faktor rozdílnosti a faktor podobnosti ke srovnání disolučních profilů. Faktor rozdílnosti počítá procentuální rozdíl mezi těmito dvěma křivkami v každém časovém okamžiku a měří relativní chybu mezi těmito dvěma křivkami.

Faktor podobnosti je logaritmická odmocnina součtu mocnin chyb a měří podobnost v procentech disoluce mezi křivkami. Tato metoda je nejvhodnější pro srovnávání disolučních profilů, kdy jsou k dispozici 3, 4 nebo více časových bodů disoluce.

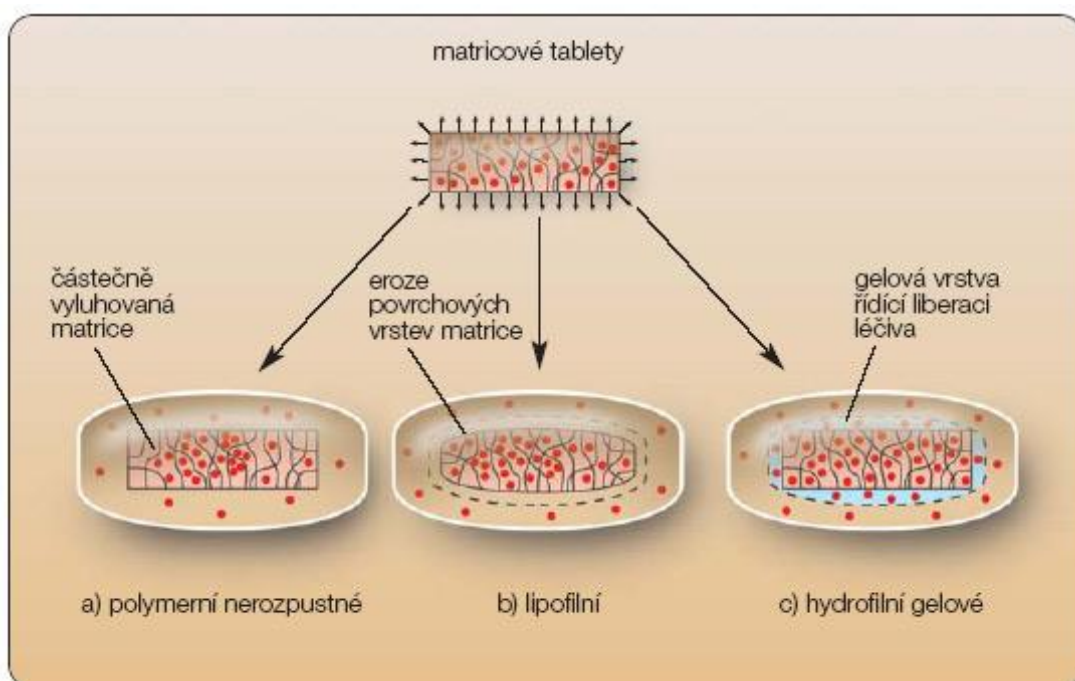
5 Matricové tablety

5.1 Matrice s prodlouženým uvolňováním léčiva

Matricové tablety jsou jednoduché lékové formy, které neobsahují částice. Tableta funguje jako celek (systém). Vlastnosti tohoto celku závisí především na vlastnostech nosné

pomocné látky a vlastnostech léčivé látky, které mohou být do jisté míry upraveny dalšími aditivy tak, aby přípravek splňoval požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu. Podle charakteru nosiče se tablety rozdělují na polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné matricové tablety ^{1,52,53}.

Nevýhodou všech matricových tablet je postupné snižování rychlosti uvolňování léčiva. Je to způsobeno tím, že se zmenšuje povrch tablety u hydrofilních, resp. lipofilních matric a prodlužuje se vzdálenost difuze roztoku léčiva u polymerních nerozpustných matric. Některé studie řeší tento problém úpravou geometrie tablet nebo použitím nosičů, které se málo rozpouštějí v kyselém prostředí (žaludek) a více se rozpouštějí v neutrálním a zásaditém prostředí (střevní trakt) ⁵².



Obrázek 1 Typy matricových tablet (převzato z ¹)

5.1.1 Polymerní nerozpustné matrice

Jejich základem jsou nerozpustné polymery. Z nich se nejčastěji uplatňují nerozpustné amonioalkylmethakrylátové kopolymery a ethylcelulosa, méně jsou zastoupeny polyvinylchlorid, polyetylen a polystyren. Díky nosnému polymeru vzniká po slisování pevná pórovitá struktura- skelet. Tyto matricové tablety se často označují jako skeletové tablety.

Skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované léčivé látky v gastrointestinálním traktu, a tím také její prodlouženou absorpci a účinek.

Terapeutické hladiny léčiva se dosáhne poměrně rychle jeho rozpouštěním na povrchu výlisku. Poté se v závislosti na dráze, kterou musí roztok léčiva urazit z vnitřní části skeletu, uvolňování zpomaluje. Musí se vyrovnat koncentrační deficit roztoku léčiva, vzniklý metabolismem a eliminací, a plazmatická hladina se musí udržet v terapeutickém optimu (Obrázek. 1a).

Tvar tablety se nemění, z organismu odchází vyluhovaný polymerový skelet. Roztok léčivé látky se uvolňuje z matrice kanálky vyplněnými vodou, jejichž prostupnost závisí na pórovitosti matrice. Prostupnost lze ovlivnit pomocnými látkami: ve vodě rozpustné látky uvolňování urychlují, nerozpustné zpomalují (především snížením smáčivosti matrice) ^{54,55}.

Tento typ matric je nejstarší perorální matricovou formou. Od jejich výroby se však postupně upouští, zejména tehdy, jde-li o technologii založenou na použití organických rozpouštědel.

Tohoto typu matrice se využívá např. v přípravku DOLMINA SR se 100 mg nesteroidního antirevmatika a antiflogistika sodné soli diklofenaku. Jeho základem je ethylcelulosa matrice. Podává se jednou denně ⁵⁶. Přípravek příznivě ovlivňuje nepříjemné příznaky revmatických onemocnění, např. ranní ztuhlost a otoky kloubů. Tablety jsou opatřeny rozpustným obalem, který má korekční funkci a zmírňuje hořkou chuť léčiva. Obal nemá vliv na uvolňování léčiva.

5.1.2 Lipofilní matrice

Jejich základem jsou tuky a vosky. Nejčastěji se používají mastné alkoholy (např. cetylalkohol), estery (např. glyceroldibehenát, glyceroltribehenát nebo montanglykolový vosk). Léčivá látka je dispergována v nosiči a tableta často obsahuje další pomocnou látku, zejména pojiva nebo plniva, která mohou ovlivnit rychlost uvolňování léčiva.

Léčivo se uvolňuje erozí, postupným zmenšováním tablety v důsledku hydrolyzy, rozpouštěním tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v GIT (Obrázek. 1b). Povrchová eroze lipofilních matric, a s tím spojená rychlost uvolňování léčiva, závisí na koncentraci a vlastnostech nosné látky a dalších přidaných pomocných látek. Oblíbenými se stávají i směsné hydrofilně-lipofilní matricové tablety ^{54,57}.

Mezi léčiva využívající tento typ matric patří například VOLTAREN RETARD, DIACORDIN 90 RETARD, ENELBIN 100 RETARD, TRALGIT SR 100, 150, 200 a VASOCARDIN SR.

Nosnou pomocnou látkou přípravku VOLTAREN RETARD se 100 mg diklofenaku sodného je cetylalkohol. Celistvost matrice zabezpečuje disoluční profil léčiva a optimalizuje hydrofilní povidon. Tablety jsou potažené obalem z hypromelosity (HPMC), sacharosy a dalších aditiv pro zmírnění hořké chuti léčiva. Obal nemá vliv na rychlost uvolňování léčiva.

Montanglykolový vosk je základem přípravku DIACORDIN 90 RETARD a ENELBIN 100 RETARD. DIACORDIN 90 RETARD obsahuje 90 mg diltiazem-hydrochloridu. Je určen k léčbě anginy pectoris a esenciální hypertenze. Léčivou látkou přípravku ENELBIN 100 RETARD je naftidrofuryl-hydrogenoxalát v dávce 100 mg, je to vazodilatační látka. Slouží k terapii poruch periferního prokrvení a buněčného metabolismu, diabetických angiopatií, Raynaudovy nemoci a syndromu aj. ⁵⁶

Vehikulem přípravku TRALGIT SR 100, 150, 200 je glyceroldibehenát, disoluční profil tramadol-hydrochloridu z lipofilní matrice optimalizuje nerozpustný hydrogenfosforečnan vápenatý. Uvolňováním tramadolu z lékové formy s prodlouženým účinkem se maximální plazmatické koncentrace dosáhne za 4-5 hodin po podání. Plazmatické koncentrace, které jsou dostatečné pro jeho analgetický účinek, přetrvávají asi 12 hodin ⁵⁶.

Na podobném nosiči je založen i přípravek VASOCARDIN SR, který obsahuje 200 mg metoprololu, selektivního beta-blokátoru v jedné tabletě. Pomocnou látkou je glyceroltribehenát. Uvolňování léčiva z lékové formy se upravuje pomocí nerozpustného hydrogenfosforečnanu vápenatého a hydrofilního povidonu.

Důvodem prodlouženého uvolňování u těchto látek je krátký biologický poločas léčiv. Léková forma tak prodlužuje účinek na 5-12 i více hodin a snižuje dávkování na jednu denně.

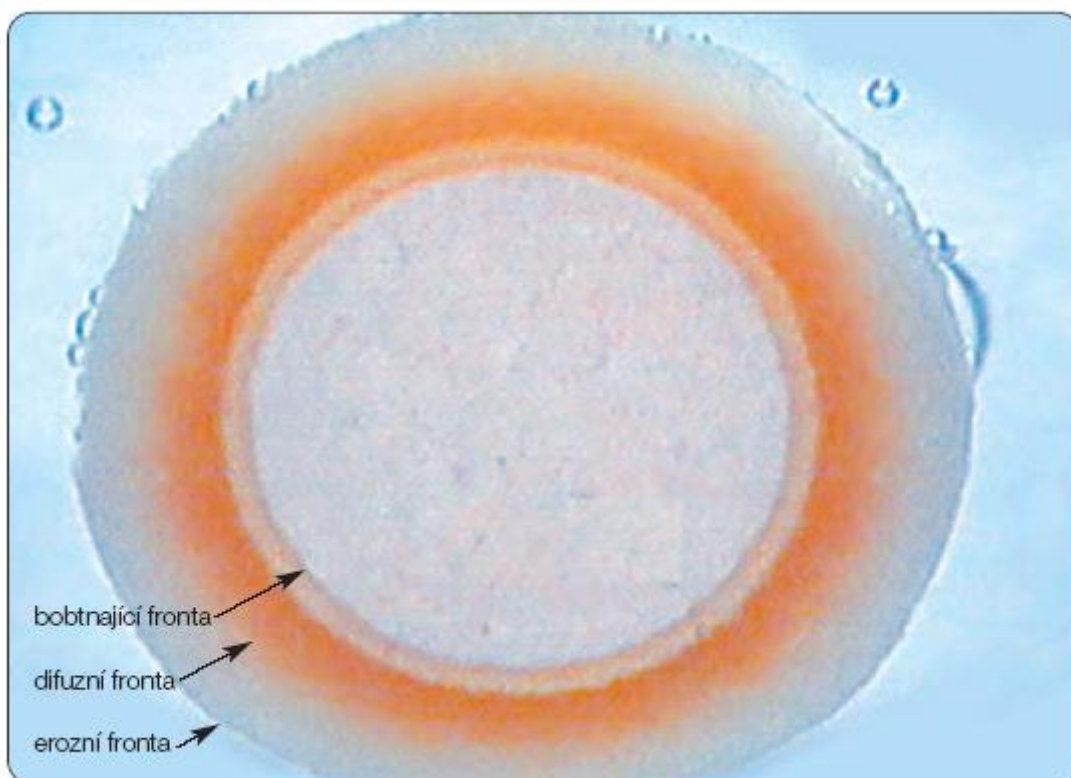
5.1.3 Hydrofilní gelové matrice

U tohoto typu matric jsou nosnými pomocnými látkami bobtnající hydrofilní polymery typu celulosových derivátů (hypromelosa, sodná sůl karmelosy, hydroxypropylcelulosa, methylcelulosa), modifikovaných škrobů, karbomerů, povidonu nebo přírodní látky (kyselina alginová, želatina, přírodní gummy) ⁵⁸.

Hydrofilní matrice se při styku s vodným prostředím zvlhčují a uvolňují počáteční dávku rozpuštěného léčiva ze svého povrchu (Obrázek 1c). Tím se navodí jeho terapeutická koncentrace v krevní plazmě. Polymer na povrchu tablety začne hydratovat, rozpouštědlo zvýší pohyblivost polymerových řetězců a jejich rozvolnění vede ke vzniku nabobtnalého

gelu. Tvorba gelové bariéry na povrchu výlisku je prvním a základním krokem pro řízené uvolňování obsaženého léčiva. Díky této bariéře může voda kontinuálně pronikat do tablety bez toho, aby se rozpadla ^{58,59}.

Průnikem vody dochází k rozvolnění polymerových řetězců a ty unikají do okolí. Gelová vrstva se rozpouští a vytváří se nová vrstva, která je dostatečně pevná, aby zpomalila difuzi a prodloužila uvolňování léčiva. Difuzí gelovou vrstvou se uvolňují ve vodě dobře rozpustná léčiva, erozí gelové vrstvy špatně rozpustná léčiva a u mírně rozpustných léčiv dochází ke kombinaci obou dějů. Velikost výlisku se v průběhu liberace mění. Nejdříve nabobtnalá vrstva zvětšuje tabletu, hydratace a gel se posunou do jádra a matrice, tableta se zmenšuje, až nakonec zcela zanikne (Obrázek 2) ^{58,59}.



Obrázek 2 Liberace léčiva z hydrofilní matricové tablety (převzato z ^{56,57})

Tyto matrice mají široké uplatnění, jejich výhodou je jednoduchost výroby, malá finanční náročnost technologie a rozumná cena pomocných látek ².

Příkladem léčiv využívajících hydrofilní matrice jsou ARGOFAN SR, AGAPURIN SR a NEUROL SR 0,5. Základem gelových matric přípravků je rychle hydratující typ hypromelosity.

ARGOFAN SR obsahuje 37,5; 50; 75; resp. 150 mg venlafaxin- hydrochloridu, což je antidepresivum. Disoluční profil je optimalizován metakrylovým kopolymerem. Biologický poločas je prodloužen z přibližně 5 hodin na 15 hodin, to umožňuje dávkování jednou denně. Tímto přípravkem jsou léčeny všechny druhy depresí, tedy i deprese provázené úzkostmi.

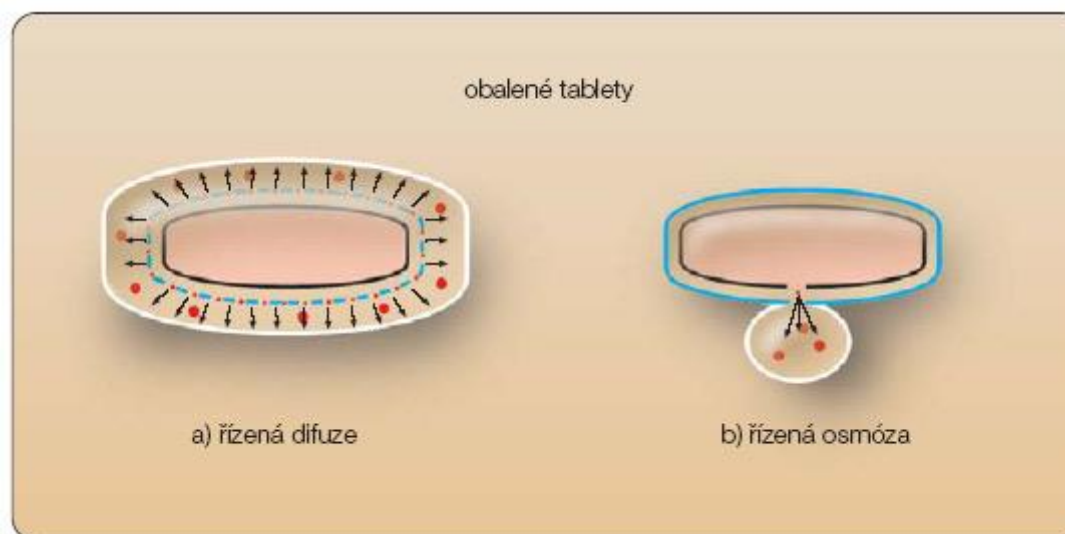
AGAPURIN SR 400 obsahuje 400 mg pentoxyfylinu. Používá se k léčbě chronických periferních vaskulárních onemocnění, poruch cerebrovaskulární cirkulace apod. Disoluční profil léčiva dotváří povidon.

NEUROL SR 0,5 obsahuje 0,5 mg alprazolamu. Užívá se při panických a úzkostných stavech. Biologický poločas není příliš krátký: 12-15 hodin. Lineární plazmatická koncentrace úměrná podané dávce se však jeví z hlediska účinku jako velmi výhodná ⁶⁰.

NOAX UNO obsahuje 100, 200 a 300 mg tramadol-hydrochloridu. Tableta je složena z vnějšího hydrofilního pláště, který obsahuje 25% z celkové dávky léčiva, a vnitřního jádra, které obsahuje 75% léčivé látky rozptýlené v modifikovaném zesíťovaném škrobu s vysokým obsahem amylosy (Contramid[®]). Uvolňování léčiva probíhá ve dvou fázích: v prvních dvou hodinách po aplikaci dojde k uvolnění léčiva z vnějšího pláště kinetikou prvního řádu, během dalších 22-24 hodin se uvolní zbytek léčiva. Tím je zabezpečen analgetický účinek trvajícím až 28 hodin ⁶¹. Tyto lékové formy se někdy označují jako léky s dvoufázovým uvolňováním léčiva ⁶².

Všechny popsané přípravky fungují jako jeden celek, nejde je tedy dělit, podává se vždy celá tableta. Výjimku tvoří VASOCARDIN SR a TRALGIT SR, které mají půlící rýhu a dají se dělit ².

5.2 Obalené přípravky s prodlouženým uvolňováním léčiva



Obrázek 3 Typy obalů u matricových tablet (převzato z ⁵⁸)

Obaly, které prodlužují uvolňování léčiva, rozlišujeme na základě jejich funkce na permeabilní (propustné) a semipermeabilní (polopropustné). Z matricových tablet s permeabilními obaly se léčivo uvolňuje řízeným rozpouštěním a řízenou difuzí. Léčivá látka ve formě roztoku proniká póry v obalu, které vznikly po rozpouštění hydrofilních přísad (Obrázek. 3a). Nепropustné polymery se tak stávají propustnými. Propustnost polymerů lze ovlivnit rozpustností a koncentrací hydrofilní přísady. Z nerozpustných polymerů se pro tyto obaly používají například ethylcelulosa a některé polyakryláty (Eudragit[®] typu RS a RL). Léčivá látka je uvolňována řízeným rozpouštěním a řízenou difuzí z jádra (tablety, pelety). Pelety jsou poloproductem, ze kterého vzniká finální lék plněním do tvrdých želatinových tobolek nebo transformováním do výlisků. Jejich velikost je obvykle 0,5- 2 mm. Patří mezi násobné lékové formy (tj. z částic složené). Jsou stále oblíbenější pro své technologické výhody (řešení inkompatibilit nebo kombinací léčivých látek) a farmakoterapeutické přednosti (menší dráždění sliznice GIT, udržení optimální terapeutické koncentrace léčiva po požadovaný časový interval, transport nezávislý na vyprazdňování žaludku, zjednodušený dávkovací režim). Po aplikaci se pelety rozpouštějí nebo rozpadají, mohou mít však také povahu matric a řídit uvolňování léčivé látky. Pelety se často obalují, aby se dosáhlo požadovaného prodlouženého účinku ^{63,64}.

FOKUSIN je přípravek, u kterého je pozvolné uvolňování zabezpečováno obalem. Obsahuje 400 mg tamsulosin- hydrochloridu a podává se jednou denně. Používá se při benigní hyperplazii prostaty a s ní spojených příznacích ⁵⁶.

V přípravku ISOPELET je obsaženo 20 mg, 40 mg, 60 mg nebo 120 mg isosorbid dinitrátu. Indikací je prevence a dlouhodobá terapie anginy pectoris, je i součástí komplexní léčby chronické srdeční insuficience v kombinaci s dioxinem, diuretiky, inhibitory ACE a arteriálními vasodilatancii ⁵⁶. Lék se podává dvakrát denně. U nitrátů je častý vznik tolerance, proto by měl být interval mezi první a druhou dávkou přibližně šest hodin. Maximální dávka by měla být aplikována v době nejčastějšího výskytu ischemie. Speciální technologický postup zpracování a akrylátový polymer zabezpečují prodloužený účinek ⁵⁶.

Díky semipermeabilním obalům pronikají trávící tekutiny do jádra matrice. Výstup roztoku léčivé látky ven je však znemožněn. Uvnitř přípravku vzniká vysoký osmotický tlak způsobený nasyceným roztokem léčiva. Roztok uniká do prostředí s nižším osmotickým tlakem, a tedy i do gastrointestinálního traktu, pokud vytvoříme do obalu otvor například laserovým paprskem. Popsané léčivé přípravky reagují na principu řízené osmózy (Obrázek. 3b).

Pokud je tableta opatřena enterosolventním obalem, vnitřní jádro se skládá ze dvou částí: části s léčivem a osmoticky aktivní části. Osmoticky aktivní část bobtná a napomáhá úplnému uvolnění léčiva z přípravku ⁶⁵.

Na principu OROS® (Orální Osmotický Systém) jsou založeny např. tyto přípravky:

ALPRESS™ LP obsahuje prazosin a používá se k terapii hypertenze, dává se jednou denně.

CARDURA® XL je jediným přípravkem z této kategorie registrovaným v České republice.

GLUKOTROL XL® se používá ke kontrole hyperglykemie u pacientů s diabetem nezávislým na inzulínu.

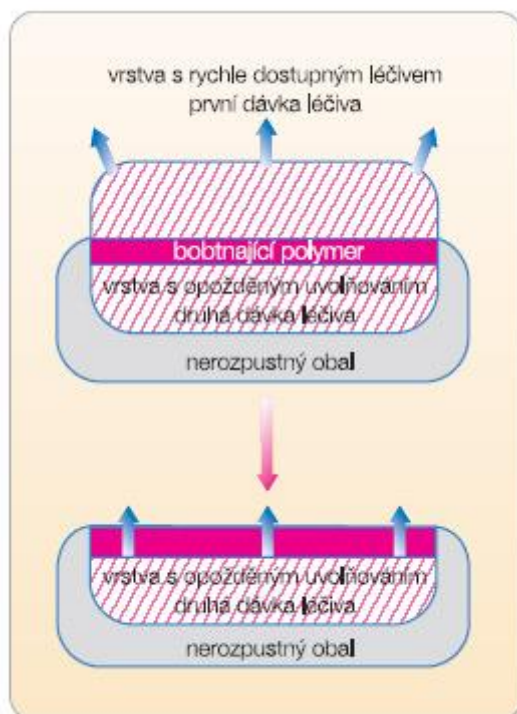
INVEGA tbl. s 3; 6; 9 nebo 12 mg paliperidonu je indikován při schizofrenii. Tento přípravek uvolňuje léčivo dvoufázově:

- a) rychlé navození terapeutické koncentrace z první části přípravku
- b) postupné uvolňování z druhé části

Přípravky OROS[®] se nesmí dělit, fungují jako jeden celek. Pokud by se přípravek rozdělil, došlo by k porušení osmotického systému a následnému předávkování^{56,66}.

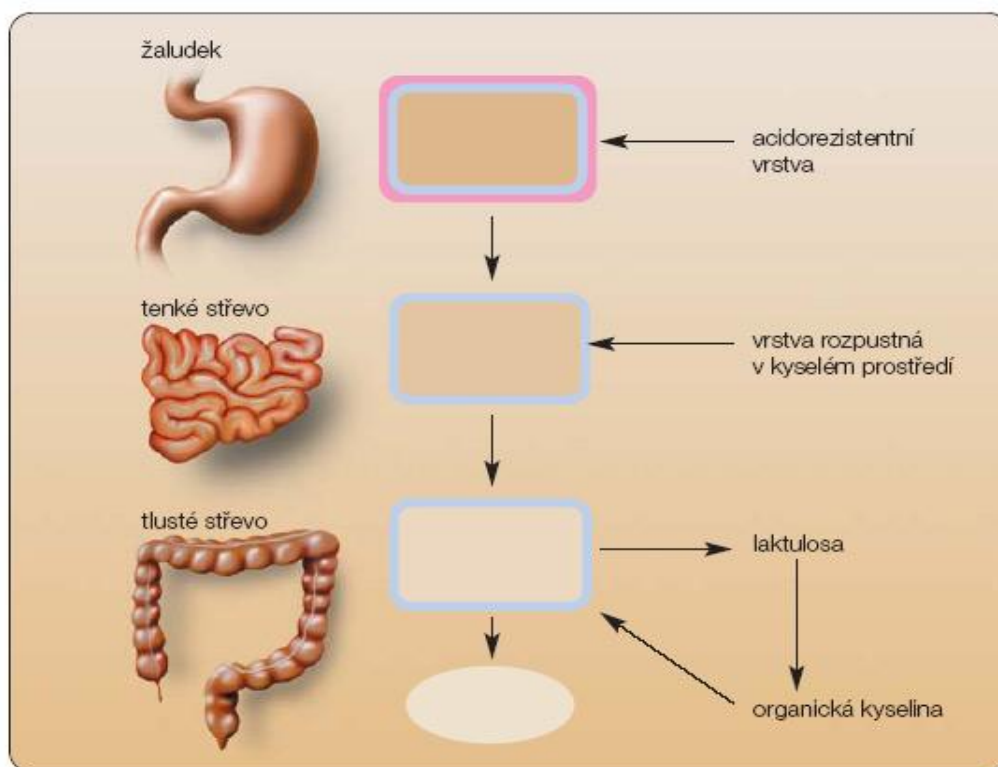
5.3 Obalené přípravky se zpožděným uvolňováním léčiva

Rozpustnost obalů zabezpečujících zpožděné uvolňování léčivé látky a její opožděný účinek závisí na pH. Využívá se tak proměnlivá hodnota pH v gastrointestinálním traktu. I obaly z některých hydrofilních polymerů lze dosáhnout zpožděného uvolňování léčiva. Fungují na principu gelové vrstvy s vysokou viskozitou. Kombinací hydrogelového a nerozpustného obalu lze dosáhnout pulzního uvolňování a účinku léčiva po perorálním podání⁵⁹. Systém je tvořen dvěma účinnými vrstvami oddělenými vrstvou hydrofilního polymeru a je částečně obalen (Obrázek 4). Vrchní vrstva obsahuje léčivo a zůstává neobalená a zabezpečuje rychlé uvolnění léčivé látky. Spodní vrstva obsahuje léčivo i oddělující mezivrstvu a je potažena nerozpustným obalem. Léčivá látka se z ní uvolní až po nabobtnání vrstvy hydrofilního polymeru, tj. s 5-6hodinovým zpožděním⁶⁷. Methakrylové kopolymery (Eudragit[®] L rozpustný při pH vyšším než 6,0 Eudragit[®] S a Eudragit[®] FS rozpustné při pH nad 7,0) a některé celulosové deriváty tvoří acidorezistentní nebo enterosolventní obaly⁶⁵.



Obrázek 4 Matricový systém pro ibuprofen zajišťující pulzní uvolňování a účinek léčiva (převzato z⁶⁶)

Je možné dosáhnout i místně specifického uvolňování léčiva v GIT kombinací vhodné technologie matricové tablety a několika obalů s rozdílnými vlastnostmi. Pro uvolňování léčiva v kolonu byl navržen systém CODES (Colonspecific Drug Delivery System). Matrice obsahuje léčivo a polysacharidy, které jsou degradovatelné střevními bakteriemi (např. laktulosa, mannitol, maltosa aj.). Je potažena třemi typy obalů (Obrázek 5).



Obrázek 5 Systém CODES (Colon-specific Drug Delivery Systém) navržený pro uvolňování léčiva v kolonu (převzato z ⁵⁹)

Na matrici je nanesen obal rozpustný v kyselém prostředí (polyakrylát Eudragit[®] E), ten je potažen izolační vrstvou z hydrofilního polymeru (hydroxymethylpropylcelulosa). Vnější vrstvu tvoří acidorezistentní obal (polyakrylát Eudragit[®] L). Prostřední vrstva zabraňuje interakci mezi opačně nabitými polymery. Do střevního traktu prochází nezměněná obalená matricová tableta, kde se v důsledku změny pH rozpouští vnější acidorezistentní obal a postupně i meziobal z hydrofilního polymeru. Trávicí tekutina se dostává do jádra matrice a rozpouští polysacharid (v systému CODES laktulosu) a ten prochází obalem do vnějšího prostředí. Po dosažení tlustého střeva se činností bakteriální mikroflóry rozloží. Jedním z rozkladných produktů je organická kyselina, která mění pH hodnotu prostředí v blízkosti matrice na kyselou stranu, obal se rozpouští a léčivo se uvolňuje ⁶⁷⁻⁶⁹.

Mezi obalené přípravky se zpožděným uvolňováním léčiva patří například HELICID, KREON, EUPHYLLIN CR N a DICLOFENAC DUO.

HELICID je léčivý přípravek, který obsahuje pelety s 10 nebo 20 mg omeprazolu, se používá k terapii duodenálních vředů, žaludečních vředů a erozí v souvislosti s podáváním nesteroidních antiflogistik, k léčbě refluxní ezofagitidy a v kombinaci s antibiotiky k eradikaci *Helicobacter pylori*. K absorpci omeprazolu dochází až ve střevní části GIT díky acidorezistentnímu obalu, následně se dostává do parietálních buněk, kde inhibuje sekreci žaludeční kyseliny⁵⁶.

U tvrdých želatinových tobolek KREON se 150 mg, resp. 300 mg pankreatinu v peletách umožňuje zpožděný účinek acidorezistentní obal tvořený deriváty celulosy. Přípravek je používán k terapii pankreatické exokrinní nedostatečnosti. Malé pelety uvolněné z tobolek v žaludku se dobře promísí s obsahem žaludku a snadno pronikají pylorem do duodena. V duodenu se zvýšením pH rozpouští acidorezistentní obal (do té doby chrání léčivo před rozkladem v kyselém prostředí žaludku) a uvolňují se enzymy s lipolytickým, amylolytickým a proteolytickým účinkem. Je tím umožněno trávení tuků, škrobů a bílkovin⁵⁶.

EUPHYLLIN CR N obsahuje 100 mg, 200 mg, 300 mg nebo 400 mg theofylinu v peletách s obalem zpožďujícím nástup účinku. Používá se k terapii a prevenci symptomů astmatu, chronické obstrukční nemoci plic a emfyzému⁵⁶. Některé skupiny pacientů metabolizují theofylin rychleji (děti, kuřáci, atd.) a potřebují vyšší dávku. Jiní pacienti (např. s poruchou jater a ledvin) metabolizují léčivo pomaleji. Dále se rozlišuje dávkování při zahajovací a udržovací terapii.

V přípravku DICLOFENAC DUO se používají dva druhy pelet. Léčivou látkou je sodná sůl diklofenaku, ta se uvolňuje až ve střevním traktu při hodnotě pH nad 6,0. Část léčiva se uvolní ihned po rozpuštění obalu ve střevě, obal je acidorezistentní polyakrylátový. Prodloužené uvolňování a účinek zbytku léčiva jsou výsledkem pomalé propustnosti jiného typu akrylátového polymeru a speciální výrobní technologie. Přípravek je určen k léčbě zánětlivých a degenerativních chorob pohybového ústrojí, dny, mimokloubního revmatismu, bolestivých postoperativních a posttraumatických stavů, bolestivých a zánětlivých gynekologických onemocnění a primární dysmenorey⁵⁶.

6 Nanočástice pro léčivé formy

Ve farmaceutické technologii dochází v posledních padesáti letech k pozvolnému přechodu od jednotkových léčivých forem (tablet, tobolek, injekčních roztoků a

mastí) k vývoji násobných forem (pelet, mikročástic a nanočástic) a jejich zavádění do terapeutické praxe. Důvodem jsou přednosti, které částicové lékové formy nabízejí.

Nanočásticové lékové formy by měly zprostředkovat účinnější a bezpečnější farmakoterapii nádorových onemocnění. Léčivo se dostane do postižené tkáně nebo orgánu a bude tam působit na zhoubné buňky, čímž se sníží nežádoucí účinky na zdravou tkáň. Tyto lékové formy mají subcelulární velikost, která umožňuje transport léčiv do orgánů, tkání, buněk a nemocných částí těla, které jsou pro jiné lékové formy nedostupné.

6.1 Klasické nanočástice a jejich polymery

Nanočástice se dělí na nanosféry, které mají spíše maticovou strukturu s léčivem v ní dispergovaným nebo neadsorbovaným na povrch částice, a nanotobolky, které se vyznačují zřetelně odděleným jádrem a stěnou⁷⁰.

Polymerizací a polykondenzací se vyrábí většina nanosfér (také mikrosfér) a fyzikálně-chemickými procesy z předem připravených polymerů se vyrábí většina nanotobolek (také mikrotobolek). Částice mívají omezenou stabilitu a musí se zesíťovat nebo jinak upravit pro další zacházení. Použití vhodné metody závisí na aplikaci a vlastnostech léčiva, které má být do nanočástice zpracováno.

Používá se řada pomocných látek pro přípravu nanočástic, které musí být snadno biodegradovatelné. Biodegradace probíhá několika cestami, mezi něž lze zahrnout hydrolyzu nebo enzymatický rozklad. Mezi nejčastěji používané materiály patří alifatické polyestery (kyselina polymléčná- polylaktid, polyglykolová- polyglykolid, jejich kopolymery, poly-ε-kaprolakton), polyalkylkyanoakryláty, polyhydroxyalkanoáty, želatina a polysacharidy⁷¹.

6.1.1 Alifatické polyestery

Jsou to syntetické, netoxické, biodegradovatelné polymery, které ve vodném prostředí podléhají hydrolyze. Esterové vazby se štěpí a uvolňuje se netoxická hydroxykarboxylová kyselina. Mohou se metabolizovat až na oxid uhličitý a vodu cestou cyklu kyseliny citronové. Změny fyzikálně-chemických vlastností polymerů mohou také ovlivnit biodegradaci a uvolňování léčiva z těchto systémů (krystalinita, hydrofobní vlastnosti, stereochemie monomeru, míra kopolymerace nebo molekulová hmotnost). Poly-ε-kaprolakton⁷¹ je biodegradovatelný polymer s velmi pomalou degradací, která je výhodná pro lékové systémy s řízeným uvolňováním léčiva.

6.1.2 Polyalkylkyanoakryláty

Polymerují ve vodném prostředí, jsou biodegradovatelné a mají nízkou toxicitu, což bylo ověřeno při jejich používání jako chirurgického šicího materiálu. Jejich nejvýznamnější výhodou těchto nanočástic je možnost endocytózy a transportu léčivé látky dovnitř buňky ⁷².

6.1.3 Polyhydroxyalkanoáty

Nejprozkoumanějším polymerem je polyhydroxybutyrát, který se připravuje biosyntézou a degraduje se prostřednictvím mikroorganismů v různých prostředích.

6.1.4 Želatina

Ve farmacii je rozšířenou pomocnou látkou. Používá se na výrobu želatinových tobolek, jako plnivo a pojivo v tabletách. Byla vyvinuta upravená arylsulfonylová želatina pro účely mikroenkapsulace.

6.1.5 Polysacharidy

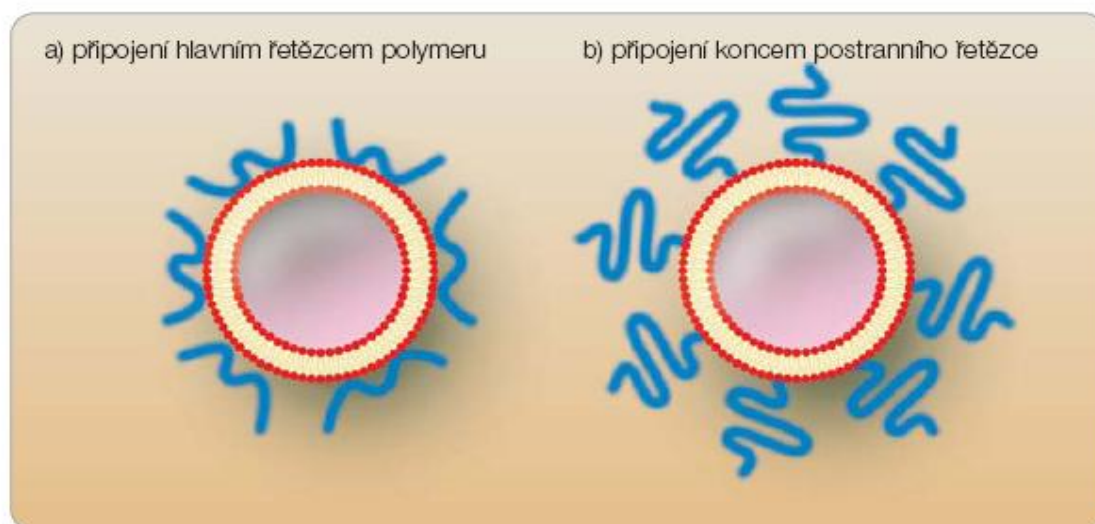
V biomedicínských, farmaceutických, zemědělských a potravinářských produktech se běžně používají upravené přírodní polysacharidy. Polysacharidy mohou být syntetizovány živými organismy, které je mohou také degradovat většinou enzymatickou cestou. Nejvíce zkoumány jsou algináty, které se používají k opouzdrění buněk, včetně bakterií, kvasinek, plísní, rostlinných a zvířecích buněk ⁷¹.

6.2 „Chytré” nanočástice a jejich potenciální použití

Částice schopné odpovídat na specifické prostředí nebo stimul se označují jako chytré nebo inteligentní nanočástice. Spouštěcí mechanismy mohou mít různou povahu, např. fyzikální (teplota, tlak, světlo atd.), fyzikálně-chemickou (bobtnání/smršťování, solvatace/desolvatace), iontovou (elektrolyty, pH, chelatace), molekulovou (receptorovou), enzymatickou (hydrolýza) nebo kombinovanou. Citlivost částic na tyto podněty je dána vlastní strukturou nebo složením částic, případně připojením funkčních skupin k vlastní částici. Funkční skupiny předávají částici svoje vlastnosti (např. senzitivitu azoskupin na světlo). Odpověď na stimul může také vyvolat samotný proces, který částice zprostředkují ⁷³.

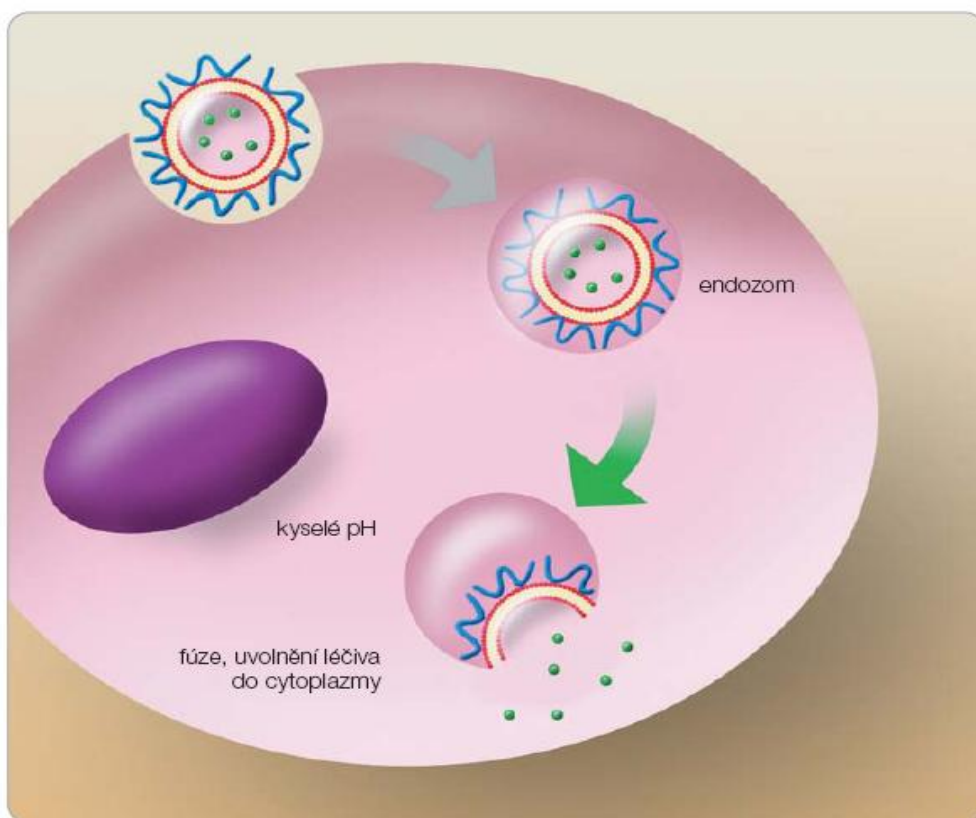
6.2.1 Polymerové lipozomy

Jejich výhodou je to, že mohou tvořit nosiče léčiv. Ve svém vnitřním hydrofilním jádře mohou nést hydrofilní léčiva, ve své lipofilní membráně mohou nést hydrofobní látky². Díky tomu, že jsou připravovány z přírodních lipidů, jsou biodegradovatelné a biokompatibilní. Složkami použitými ve formulaci lipozomů lze měnit jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a jejich velikost lze řídit mezi 25-1000 nm výběrem vhodné metody přípravy. Přírodní i syntetické polymery mohou udělit lipozomům požadované vlastnosti. Tyto polymery lze připojit jak k vnějšímu, tak k vnitřnímu povrchu lipozomové membrány. Prvními polymery připojenými k povrchu lipozomů byly pravděpodobně makrogoly (polyethylenglykoly- PEG). Polymery se mohou k lipozomům připojovat dvěma způsoby, buď hlavní částí polymeru nebo kocem postranních řetězců (Obrázek 6)



Obrázek 6 Schéma připojení polymerů k lipozomům (převzato z^{74,75})

Lipozomy mohou být citlivé na slabě kyselá pH, kdy se mohou rozpadat a uvolňovat obsažené léčivo. Tyto lipozomy jsou potenciálně využitelné ve farmakoterapii rakoviny, protože intersticiální tekutina některých nádorů má pH znatelně nižší než je pH normální tkáně⁷⁶. Některé lipozomy mohou podlehnout fúzi, dostat se přes membránu dovnitř buňky a uvolnit svůj obsah jako odpověď na slabě kyselá pH endozomu. Lze je tedy použít jako transportní systémy pro molekuly, které membránou neprostupují, a zařídit jejich doručení do cytoplazmy (Obrázek 7).



Obrázek 7 Transport látky do cytoplazmy prostřednictvím polymerového lipozomu (převzato z ⁷⁷)

Lipozomy mohou být citlivé také na změny teploty. Lze je připravit připojením termosenzitivních polymerů, tj. takových polymerů, které podléhají konformační změně v závislosti na teplotě.

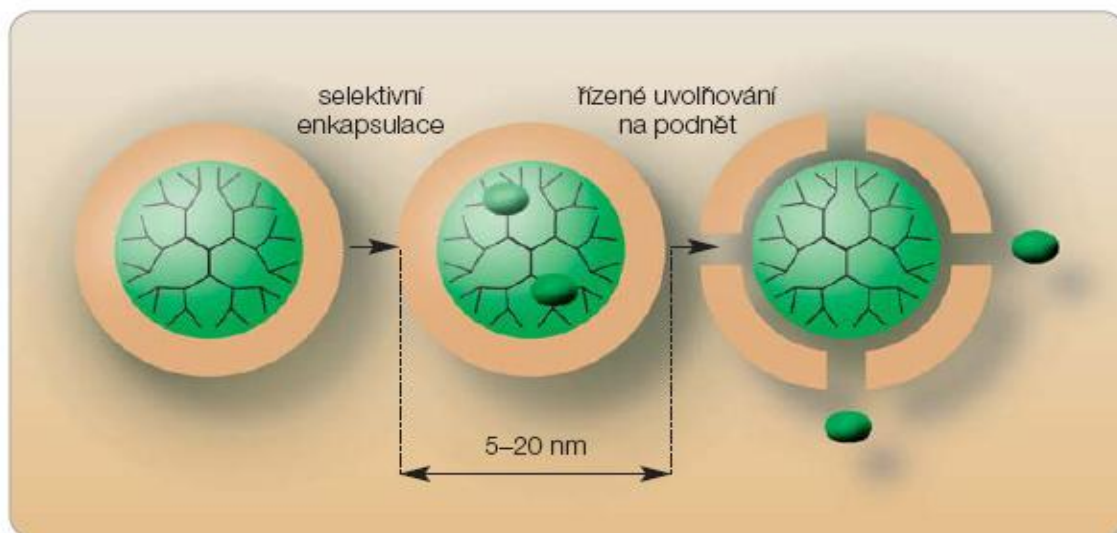
6.2.2 Na stimul reagující nano- a mikrosféry

Jejich fyzikálně-chemické a koloidní vlastnosti se mění při reakci na teplotu, pH, světlo, iontovou sílu, elektromagnetické nebo magnetické pole ⁷⁸.

6.3 Dendritové polymery (dendrimery)

Tvoří výjimku mezi ostatními nanočásticemi, mají dobře definovanou trojrozměrnou strukturu s patrným jádrem a stěnou, jsou vysoce funkční a je možné je formovat chemickou syntézou po stupních ⁷⁹. Mají jednotnou molekulovou strukturu, kterou lze přesně řídit v rozmezí 5-20 nm. Molekuly aktivních látek, do nich uzavřené, se k nim poutají nekovalentními vazbami (iontovými, vodíkovými, hydrofobními) a mohou tak tvořit vhodný mezičlánek ke kovalentním polymerním konjugátům s léčivými na jedné straně ⁷⁰ a k fyzikálně

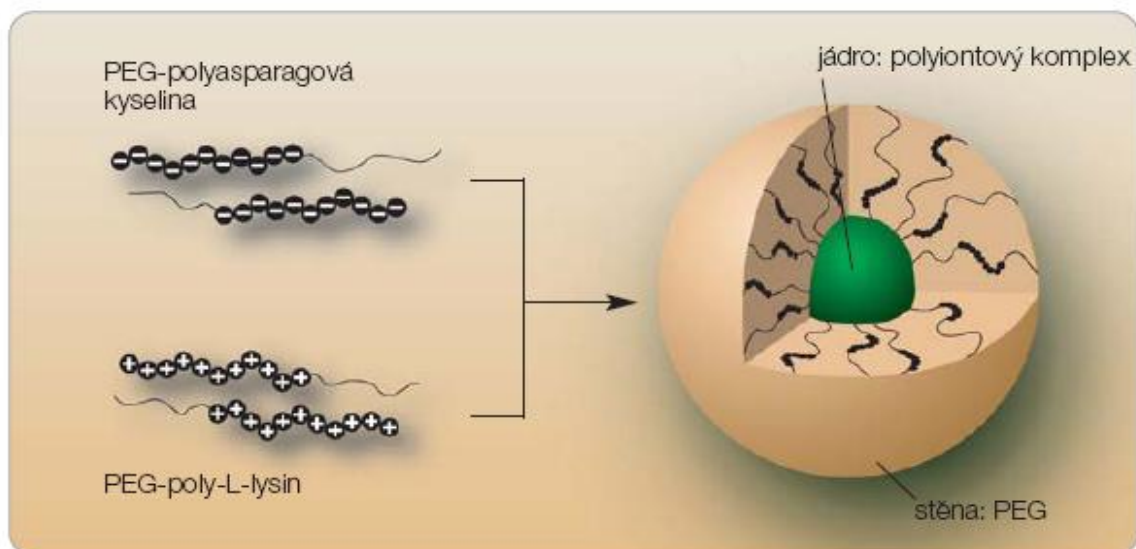
uzavřeným léčivům v částicích na straně druhé ⁸⁰. Dendrimery lze také upravit na míru molekuly navázané látky (dendrimery citlivé na pH, na světlo, na teplo, ale také na chemické nebo enzymatické změny) (Obrázek 8).



Obrázek 8 Schématické znázornění dendritového nanonosiče s enkapsulovanou látkou a její uvolnění vyvolané specifickým podnětem (převzato z ^{80,81})

6.4 Polyiontové komplexní micely

Jsou tvořeny z některých polyelektrolytů a opačně nabitých biologicky aktivních molekul (např. enzymů a oligonukleotidů). Mají ve své struktuře rozlišitelné jádro a stěnu. Velikost micel může být 20-50 nm, ale existují i větší. Vznikají iontovou asociací, tj. elektrostatickou interakcí mezi dvěma opačně nabitými polyelektrolytovými kopolymery s makrogolovou částí (Obrázek 9). Stěna je tvořena PEG a je hydrofilní, jádro je polyiontové a je vhodným rezervoárem pro umístění různých látek (např. léčiv). Micely mají konstantní velikost a úzký velikostní rozsah srovnatelný s přírodními viry, což je jejich výhodou ⁸². Jsou citlivé na změnu podmínek (mohou odpovídat na různé podněty), protože se formují nekovalentními vazbami (mezimolekulové elektrostatické interakce). Z terapeutického hlediska jsou zajímavé micely nesoucí oligonukleotidy, které reagují na změnu koncentrace glutathionu.



Obrázek 9 Formování polyiontových komplexních micel (převzato z ⁸³)

7 Principy uvolňování léčiva z matricových a obalovaných tablet

Mezi nejčastěji používané polymerní nosiče patří hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa- HPMC) ⁸⁴. Z chemického hlediska se jedná o částečně O-methylovanou a O hydroxypropylovanou celulosu ⁸⁵. Rozlišujeme několik typů HPMC (K, E, F), které se liší poměrem výše uvedených skupin. HPMC je schopna velmi rychle vytvářet viskózní gelovou vrstvu. To má vliv na zpomalování uvolňování léčiva. Dalšími výhodami jsou odolnost vůči působení enzymů, stabilita v širokém rozmezí pH (3-11), zdravotní nezávadnost, nedráždivost ⁸⁶, snadná lisovatelnost ⁸⁷ aj. HPMC je známá pod obchodními názvy Methocel[®], Metolose[®], Pharmacoat[®] ⁸⁴. Jednotlivé typy jsou vyráběny v různých viskozitních stupních, např. 4M, 15M, 100M, lišících se viskozitou roztoků i rigiditou vzniklých gelových vrstev ⁸⁸.

Vlastnosti gelové vrstvy matricové tablety ovlivňuje celá řada faktorů, jejichž cílenou změnou lze ovlivňovat liberaci léčiva z matricových tablet. Faktory související s použitou polymerní látkou jsou např. typ polymeru, jeho koncentrace, viskozitní stupeň, stupeň substituce, molekulová hmotnost, velikost částic polymeru, rychlost hydratace polymeru apod. U včleněného léčiva je důležitá jeho chemická struktura, rozpustnost, velikost částic ^{89,90}, polymorfismus ^{91,92} atd. Další možností je přidání farmaceutických pomocných látek-aditiv ⁹³. Aditiva ovlivňují uvolňování léčiv svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Mohou

zvyšovat rozpustnost léčiva (cyklodextriny), interagovat s ostatními složkami matrice (polymery, iontoměniče, tenzidy), měnit pH mikroprostředí tablety (kyselé a zásadité modifikátory pH) nebo působit na základě své rozpustnosti (rozpustná a nerozpustná plniva). Dále lze vlastnosti gelové vrstvy ovlivnit např. tvarem matrice nebo použitou lisovací silou, tj. pevností výlisků.

7.1 Ovlivnění propustnosti gelové vrstvy

Přidané farmaceutické pomocné látky, např. plniva, mohou zlepšovat technologické i liberační vlastnosti léků s řízeným uvolňováním⁹⁴. Přidání plniva do polymerní matrice způsobuje rychlejší uvolňování léčivých látek, v případě rozpustných plniv (např. laktosa, sacharosa) bývá účinek výraznější než u plniv nerozpustných (např. fosforečnan vápenatý)⁹⁵. U nerozpustných plniv je účinek podpořen osmotickou aktivitou⁹⁶. Propustnost gelové vrstvy zvýšíme snížením poměru polymer/plnivo. Gelová vrstva řídí uvolňování léčiva v důsledku poklesu její viskozity. Vliv plniv je výraznější u málo rozpustných léčiv v porovnání s léčivy dobře rozpustnými (u nich je zpomalení liberace vždy obtížnější). Lze to dokázat pomocí konkrétních příkladů hypromelosových matric s modelovými léčivy dobře rozpustnými (promethazin) až prakticky nerozpustnými (alprazolam).

U matric se snadno rozpustným antihistaminikem promethazinem vedl pokles poměru HPMC: plnivo k rychlejšímu uvolňování léčivé látky v destilované vodě. Vliv rozpustnosti použitého léčiva (laktosa, fosforečnan vápenatý) se výrazně neprojevil pravděpodobně díky dobré rozpustnosti promethazinu⁹⁷.

Disoluční profil nerozpustného lipofilního léčiva alprazolamu z HPMC matric lze měnit pomocí plniv. Při zkoušce disoluce v prostředí 0,1 M HCl se léčivo uvolňovalo rychleji při použití rozpustných plniv (rychlost klesala v pořadí: dextrosa, laktosa, sacharosa), pomaleji při použití plniv nerozpustných (rychlost klesala v pořadí: bezvodý fosforečnan vápenatý, síran vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý dihydrát)⁹¹.

7.2 Zvýšení rozpustnosti léčivé látky

Rozpustnost léčivé látky do značné míry určuje její prostup gelovou vrstvou. Ke zvýšení rozpustnosti léčivé látky můžeme využít dobře rozpustné pomocné látky, např. cyklodextriny (CD). Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy. Molekula CD má schopnost uzavírat jiné molekuly (tedy i molekuly léčivých látek) uvnitř svých chirálních kavit. Pomocí nekovalentních vazeb vznikají inkluzní komplexy⁹⁸.

Tyto komplexy byly využity u matric s teofylinem, kdy se porovnávaly matricové tablety s HPMC s léčivem bez obsahu cyklodextrinů a s β -cyklodextrinem. Matrice s CD uvolňovaly léčivo rychleji: 100 % obsaženého léčiva se uvolnilo za 6 hodin, vzorek stejného složení bez CD uvolnil za stejný časový interval pouze 60 % modelového léčiva ⁹⁸.

7.3 Interakce složek matrice

Další možností, jak můžeme ovlivnit disoluční profil léčiva z hypromelosových léčiv, je interakce s další složkou tablety. K interakci může dojít i mezi polymerními nosiči, čehož se využívá u léčivých látek iontové povahy. Produkty interakce mohou vznikat např. reakcí léčiv s iontovými polymery, iontoměničemi nebo povrchově aktivními látkami ⁹⁹. Disoluční profil se mění zejména změnou rozpustnosti produktu a nárůstem jeho molekulové hmotnosti. Interaktivní produkt můžeme připravit před formováním matricových tablet nebo vzniká při technologické přípravě (vlhká granulace), případně ke vzniku dochází až při styku s hydrofilním prostředím po aplikaci lékové formy do organismu.

Léčivé látky mají charakter slabých kyselin, slabých bází nebo jejich solí, proto bývá jejich uvolňování z perorálních forem v GIT nerovnoměrné.

Příkladem může být propranolol- hydrochlorid, který je solí silné kyseliny a slabé báze s rozpustností výrazně závislou na pH. Z tohoto důvodu se v prostředí o různém pH uvolňuje z HPMC matric různou rychlostí. Tuto nevýhodu lze odstranit přidáním aniontového polymeru (např. kopolymeru kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1, tj. Eudragitu L[®], 1:2, tj. Eudragitu S[®], sodné soli karmelosy- NaCMC) do hypromelosové matrice. Dojde tím k interakci mezi iontovým léčivem a iontovým polymerem a změní se disoluční profil léčivé látky. Při poměru HPMC a Eudragitu L[®] 1:1 není již disoluční profil propranolol- hydrochloridu závislý na pH ¹⁰⁰. Při použití vzorků s HPMC, NaCMC a propranolol- hydrochloridu se ukázalo, že se pravděpodobně uplatňuje i interakce mezi polymery. Kombinací neiontového polymeru (HPMC) a iontového polymeru (NaCMC) lze při optimálním poměru dosáhnout žádaného uvolňování léčivé látky kinetikou nultého řádu ¹⁰⁰⁻¹⁰². Zpomalování uvolňování léčiva je dáno vznikem vodíkových vazeb mezi karboxylovými skupinami NaCMC a hydroxylovými skupinami HPMC ^{103,104}. Tyto vazby zvyšují viskozitu gelové vrstvy tvořící se na povrchu matrice v hydrofilním prostředí.

Dále můžeme využít kombinace HPMC a aniontového karbomeru. Karbomery jsou aniontové polymery kyseliny akrylové zesíťované s polyalkenylethery cukrů nebo polyalkoholů ¹⁰⁵. Karbomery jsou známé pod obchodním názvem Carbopol[®]. Karbomer

vytvoří s HPMC vodíkové vazby, a tím dojde ke zvýšení viskozity a zpomalení uvolňování léčiva. Bylo dokázáno, že kombinací Carbopolu® 940 a HPMC v matrici pro diklofenak sodnou sůl dojde k pomalejšímu uvolňování léčiva než v případě matric tvořených pouze jedním z nich ¹⁰⁶.

Další možností je použití iontoměničů, které mají vliv na uvolňování iontových léčiv (kationový propranolol-hydrochlorid, aniontový diklofenak sodná sůl, neiontový guaifenesin pro porovnání výsledků). Ve studii Sriwongjanya a spol.¹⁰⁷ byly jako iontoměniče použity silný katex Amberlite® IRP 69 (kopolymer sulfonovaného styrenu v Na cyklu a divinylbenzenu), slabý katex Amberlite® IRP 88 (kopolymer kyseliny metakrylové v K cyklu a divinylbenzenu) a silný anex Duolite® ATP 143 (cholestyramin). Z výsledků studie vyplynulo, že katex zpomaluje uvolňování pouze kationového propranolol-hydrochloridu, anex pouze aniontového diklofenaku sodné soli a uvolňování neiontového guaifenesinu neovlivňoval žádný z nich. Léčivo se uvolňovalo z matric ve fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 7,4. V destilované vodě se léčivo neuvolňovalo, protože v ní chyběl protiiont, který by nahradil kationt či aniont léčivé látky ve struktuře iontoměniče. Z toho plyne, že vliv na uvolňování iontových léčivých látek z komplexu s iontoměničem má iontová síla disolučního prostředí ¹⁰⁸.

Na uvolňování léčivé látky z HPMC matric má vliv i komplex tenzid-léčivo. Ve zveřejněné studii byla použita jako modelová léčiva kationový chlorfenamin-maleinát a aniontový salicylan sodný v hypromelosových matricích. Rychlost uvolňování chlorfenamin-maleinátu z matric klesala s rostoucím množstvím tenzidu v tabletě. Jako významný faktor se projevila ionizace molekul léčiva i tenzidu. Interagovat mohou pouze opačně nabitě částice, což bylo potvrzeno tím, že n-dodecyl-sulfát v matrici neměl vliv a rychlost uvolňování salicylanu sodného, zatímco cetylpyridinium-chlorid ji výrazně ovlivnil. Možnost difuze gelovou vrstvou omezuje velká molekulová hmotnost komplexu a jeho nižší rozpustnost. Současně zvyšují podíl erozního procesu při uvolňování účinných látek z matricových tablet ¹⁰⁹.

Záporně nabitě funkční skupiny tenzidu mohou interagovat s hydroxylovými skupinami HPMC a výrazně zvýšit viskozitu gelové vrstvy formující se na povrchu matrice a řídicí rychlost uvolňování léčiva. Toto bylo dokázáno na příkladu kationového léčiva chlorfenamin-maleinátu a aniontového léčiva z matric tvořených Synchronem (nízkomolekulární modifikovaná HPMC) a natrium-dodecyl-sulfátem, kdy v obou případech došlo ke zpomalenému uvolňování ¹¹⁰.

7.4 Změna pH v mikroprostředí matrice

Rozpustnost většiny léčivých látek je závislá na pH. Abychom dosáhli vhodné rozpustnosti a konstantního uvolňování léčiv v jednotlivých částech GIT, můžeme použít pufrovací pomocné látky- modifikátory pH. V matricové tabletě se tak vytvářejí mikrooblasti s pH zajišťujícím rovnoměrnou rozpustnost léčivé látky bez ohledu na pH okolí ⁹⁶.

Působení modifikátorů pH závisí na jejich vlastnostech, jako jsou rozpustnost, disoluce, ionizační konstanta, schopnost difuze gelovou vrstvou apod.¹¹¹ S rostoucí silou modifikátoru (je dána disociační konstantou) se zvyšuje jeho efektivita a s jeho rostoucí rozpustností v disolučním prostředí efektivita klesá. Dobře rozpustné modifikátory účinkují spíše jako pomocné látky tvořící póry ¹¹².

Pro modifikaci disolučního profilu léčiv se nízkomolekulární modifikátory mohou kombinovat s polymerními látkami s rozpustností závislou na pH. Mnoho modifikátorů patří mezi osmoticky aktivní látky. Abychom mohli sledovat vliv rozdílné koncentrace takového modifikátoru na disoluční profil, měli bychom udržovat konstantní iontovou sílu v tabletách, např. přidáním chloridu sodného ¹¹³. Vliv změny pH v matrici na uvolňování léčiva lze sledovat pouze při stejné iontové síle vzorků.

V alkalickém prostředí jsou lépe rozpustné slabé kyseliny a soli slabých kyselin a silných zásad. Abychom zvýšili jejich rozpustnost v kyselém prostředí, např. v oblasti žaludku (pH 1,0-3,5), využijeme zásadité modifikátory. Můžeme použít např. hydrogenfosforečnan sodný ¹¹³, dihydrogenfosforečnan sodný ¹¹³, uhličitan sodný ^{112,114}, uhličitan vápenatý ¹¹⁵, citran sodný ^{114,115} aj.

U antiflogistika diklofenaku sodné soli bylo využito k dosažení na pH nezávislého disolučního profilu kombinace dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu sodného s aniontovým kopolymerem kyseliny metakrylové a ethyl-akrylátu (Eudragit L[®]) s rozpustností při pH nad 6,0. Léčivo i Eudragit L[®] jsou při kyselém pH nerozpustné, proto se přidaly fosforečnany, aby se urychlilo uvolňování v kyselém prostředí žaludku. V neutrálním až slabě zásaditém prostředí se léčivo i Eudragit L[®] rozpouštějí, a proto Eudragit L[®] urychlil rozpouštění léčiva při pH 6-7.

V kyselém prostředí se rozpouštějí slabé zásady a soli slabých zásad a silných kyselin. Kyselé modifikátory se používají jako pomocné látky ke zvýšení jejich rozpustnosti v oblasti tenkého střeva (pH 6,8-7,4) ¹¹⁶. Jako kyselé modifikátory se používají např. kyselina fumarová ^{98,116,117}, citronová ^{95,112,118,119}, jantarová ^{116,120}, askorbová ¹²¹, adipová ^{116,120},

glutarová ¹²² a sorbová ¹²¹. PH mikroprostředí můžeme zjistit několika způsoby, např. přidáním barevného indikátoru do matricové tablety (methylčerveň) ¹¹⁶ nebo do disolučního média (thymolová modř, methylčerveň) ¹¹⁷, případně elektronovou paramagnetickou rezonancí ¹²⁰.

Zavedením kyseliny fumarové do hypromelosové matrice při uvolnění blokátorů kalciových kanálů verapamil-hydrochloridu bylo dosaženo disolučního profilu nezávislého na pH prostředí. Tímto se dosáhlo zvýšení uvolňování léčiva o 35% v prostředí o pH 6,8 ¹²¹.

8 Vliv pH v různých částech GIT na liberaci léčiva

8.1 Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric

Uvolňování léčiva z matricových tablet je ovlivněno hodnotou pH disolučního média a složením matricové tablety. Autoři Sedláková M., Rabišková M., Švadlenka E. se zabývali studií vlivu disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric.

Ve studii byly použity tři vzorky tablet, jejichž složení udává tabulka 1. Všechny matrice obsahovaly 120 mg diltiazem-hydrochloridu a Carbopol[®] 974P (typ karbomeru, derivát kyseliny polyakrylové zesíťované alylsacharosou) ve stoupající koncentraci 5, 10 a 20 %. Všechny tablety odpovídaly svojí průměrnou hmotností, pevností a oděrem lékopisným parametrům. Jako disoluční médium byl použit fosforečnanový pufr (pH 7,4) a zředěná kyselina chlorovodíková (pH 1,2).

Vzorek	Diltiazem-hydrochlorid (g)	Carbopol [®] 974P (g)	Carbopol [®] 974P (%)	Stearan hořečnatý (g)	Koloidní oxid křemičitý (g)	Bezvodý CaHPO ₄ (g)
1	0,120	0,015	5	0,003	0,003	0,159
2	0,120	0,030	10	0,003	0,003	0,144
3	0,120	0,060	20	0,003	0,003	0,114

Tab. 1 Složení matricových tablet (převzato z ¹²³)

V prostředí fosforečnanového pufru se významně snižuje množství uvolněného diltiazem-hydrochloridu (o 30-40 %) oproti prostředí 0,1 M HCl. K této skutečnosti přispívá několik faktorů.

Ovlivnění uvolňování léčiv z matricových tablet je způsobeno jejich rozpustností v použitém médiu v závislosti na pH nebo iontovou silou prostředí. U slabých kyselin, zásad a jejich solí se charakteristicky projevuje vliv pH na rozpustnost. Náleží k nim řada organických léčiv. Použité modelové léčivo (diltiazem-hydrochlorid) patří mezi soli slabé báze.

Pokud označíme molekulu slabé báze (báze diltiazemu) symbolem B, hydrochlorid této báze pak bude BHCl. Sůl BHCl ve vodném roztoku převážně disociuje na chloridový aniont Cl⁻ a kationt léčiva BH⁺. Vzhledem k tomu, že kationt BH⁺ je konjugovanou kyselinou zásady B, bude mít vodný roztok diltiazem-hydrochloridu kyselý charakter. Při stanovení 56% vodného roztoku se tento teoretický předpoklad potvrdil a hodnota pH tohoto roztoku bylo 3,35. Molekuly neionizované zásady B, která tvoří pomaleji a méně rozpustnou formu léčiva, převládají v zásaditém prostředí. Kationty BH⁺ představující rychleji a lépe rozpustnou formu léčiva převládají v kyselém roztoku o nízkém pH.

Tato teorie je doložena experimentálním stanovením rychlostních konstant rozpouštění diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru a ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Experimentálně stanovené hodnoty koncentrace C_A a hodnoty této koncentrace vypočtené metodou nejmenších čtverců se příliš neodlišují, protože hodnoty koeficientů spolehlivosti jsou poměrně vysoké. Ke zjištění hodnot rychlostních konstant rozpouštění diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru a v 0,1 M HCl se použila grafická metoda. Spojnice trendu (přímka) vypočtená metodou lineární regrese se vložila mezi vynesené hodnoty koncentrace nerozpuštěného podílu léčiva (C_A) vyjádřené v logaritmickém měřítku proti času. Kinetiku rozpouštění diltiazem-hydrochloridu v obou médiích je možno popsat rovnicemi prvního řádu, což potvrdila lineární závislost stanovených hodnot log C_A na čase. Pokud označíme výchozí koncentraci léčiva v čase t=0 C_M, C_A vyjadřuje koncentraci nerozpuštěného podílu léčiva a k je rychlostní konstanta reakce, je možné použít následující rovnici:

$$\log C_A = -\frac{kt}{2,303} + \log C_M$$

k, což je rychlostní konstanta, pak můžeme vypočítat ze směrnice přímky ω, protože pro kinetiku prvního řádu platí: k = -2,303.ω.

Ve fosforečnanovém pufru byla hodnota rychlostní konstanty rozpouštění diltiazem-hydrochloridu 2,53.10⁻³ sekund a v prostředí zředěné HCl 3,45.10⁻³ sekund. Z tohoto výsledku vyplývá, že rychlostní konstanta, a tím i rychlost rozpouštění diltiazem-hydrochloridu, je ve fosforečnanovém pufru nižší než v prostředí 0,1 M HCl.

Karbomery obsahují přibližně ve dvou třetinách svých monomerů karboxylové skupiny a patří mezi vysokomolekulární příčně zesíťované aniontové polymery (deriváty kyseliny polyakrylové). V alkalickém prostředí (v tomto případě ve fosforečnanovém pufru) dochází k ionizaci karboxylových skupin, protože jejich pK_a je $6 \pm 0,5$ ¹²⁴. Ionizace vede ke zvýšení elektrostatického odporu mezi karboxylovými skupinami. Elektrostatický odpor mezi negativně nabitými karboxylovými skupinami je příčinou odvíjení a rozpínání makromolekul vedoucí k bobtnání karbomerů a k tvorbě viskózních gelových vrstev řídicích uvolňování léčiva. Bobtnání karbomerů je v použitých disolučních médiích s různou hodnotou pH rozdílné a přispívá také k odlišné rychlosti uvolňování diltiazem-hydrochloridu z matricových tablet.

V obou disolučních médiích platí, že se vzrůstající koncentrací polymeru v matricovém systému dochází k uvolnění menšího podílu léčiva v definovaných časových intervalech. Zvyšující se koncentrace karbomeru vede ke vzniku viskóznějších gelových vrstev na povrchu matric. Z tohoto důvodu dochází ke zpomalené difuzi diltiazem-hydrochloridu těmito vrstvami a k jeho pomalejšímu uvolňování.

Dále může být uvolňování léčiva ovlivněno interakcí polymeru a léčiva, pouze pokud však nesou opačný náboj. K této reakci může dojít například při vlhké granulaci či jiném technologickém postupu, kdy se léčivo a pomocná látka částečně rozpouštějí, nebo *in situ* při disoluční zkoušce. V případě této studie je možné předpokládat vznik interaktivního produktu mezi kationovým léčivem diltiazem-hydrochloridem a aniontovým polymerem Carbopolem[®] 974P *in situ* při disoluci.

Koncentrace obou substancí, jejich vzájemný poměr a rozpustnost, resp. ionizace obou látek při dané hodnotě pH disolučního prostředí, ovlivňují rozsah interakcí diltiazem-hydrochlorid-karbomer. Ionizaci obou látek lze přisuzovat již zmíněné vyšší disociaci karboxylových skupin polymeru v závislosti na zvyšujícím se pH.

Interakce aniontových karboxylových skupin polymeru s bazickým dusíkem terciární aminoskupiny léčiva je usnadněna v alkalickém prostředí. Vzniká tak méně rozpustný komplex a dochází i ke sníženému uvolňování diltiazem-hydrochloridu z matric. Komplex se ve fosforečnanovém pufru vzhledem k obsahu karbomeru a léčiva tvoří pouze částečně. V tabletě také, s největší pravděpodobností, existuje léčivo volné. V kyselém prostředí se interakce obou látek nepředpokládá díky potlačené ionizaci karbomeru.

V průběhu disoluce se stanovil průměr matricových tablet. V prostředí fosforečnanového pufru dosahují všechny vzorky matric menšího průměru než ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Tato skutečnost lze vysvětlit vznikem komplexu léčivo-polymer. Vázané polymerní řetězce v alkalickém prostředí nehydratují ani nebobtnají.

Ve fosforečnanovém pufru se průměry matricových tablet v prvních pěti hodinách disoluce odlišují jen minimálně, ať obsahují jakoukoliv ze tří zvolených koncentrací karbomeru. Po této době průměr matric s vyššími koncentracemi karbomeru zvolna klesá. Matricové tablety s 5% koncentrací polymeru však bobtnají a zvětšují svůj průměr. Po dobu dalších pěti hodin je jejich průměr větší než v prvních pěti hodinách. Až potom se vlivem eroze velikost tablet zmenšuje. Tento jev lze vysvětlit nižším obsahem interaktivního produktu ve vzorku, větší náchylností těchto matric přijímat vodu a rychleji uvolňovat léčivo.

Jiná situace nastává v případě zředěné kyseliny chlorovodíkové. Matrice, které mají vyšší obsah polymeru, vykazují větší průměr. Snadno se rozvolňují řetězce karbomeru nevázané v komplexu s léčivem. Vzorky dosahují největších rozměrů po jedné až sedmi hodinách v závislosti na stoupající koncentraci karbomeru v nich. Ve zředěné kyselině chlorovodíkové přispívá k rychlému rozvolnění matric jak rychlejší rozpouštění léčiva, tak nízká viskozita karbomerových gelů v kyselém prostředí. Dále se na tom podílí také rozpouštění plniva hydrogenufosforečnanu vápenatého a jeho přeměna na rozpustný chlorid vápenatý, což vede k urychlení difuze léčiva i eroze matrice. Po sedmé hodině disoluce se matrice s 5% koncentrací polymeru rozpadají a uvolňují všechno obsažené léčivo. Z toho plyne, že tato koncentrace je příliš nízká na to, aby se udržela celistvost matrice s obsahem snadno rozpustného léčiva v daném disolučním prostředí. Z těchto tablet probíhá uvolňování diltiazem-hydrochloridu nejrychleji.

V obou médiích se v průběhu disoluce sledoval rovněž vzhled matricových tablet. I po proběhnutí dvanáctihodinové disoluce jsou tablety ve fosforečnanovém pufru celistvé. Je také vidět odlišný charakter povrchu matricových tablet (gelových vrstev na jejich povrchu) v závislosti na použitém médiu. Eroze povrchu je patrná u matricových tablet v prostředí fosforečnanového pufru. Zřejmě to souvisí se vznikem málo rozpustného komplexu léčivo-polymer.

9 Disoluční testy (princip, experimentální postupy a přístroje)

Jednu z hlavních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním představují disoluční (rozpuštěcí) studie. Stanovuje se jimi uvolňování léčivé látky z lékové formy v předepsané kapalině (disoluční médium, disoluční roztok) a v předepsaném čase. Používají se především k hodnocení kvality léčivých přípravků. Na základě jejich výsledků lze však odhadnout biologickou dostupnost látky *in vivo* (korelace *in vitro*/*in vivo*)¹²⁵ a bioekvivalenci generických léků, tj. používá se ke stanovení shody s danými požadavky na disoluci, která se hodnotí na základě faktorů podobnosti a rozdílnosti¹²⁶.

Při vývoji nových léčivých přípravků se používá zkouška disoluce i k odhadu chování lékové formy v organismu. Předpověď terapeutické účinnosti je však často velmi obtížná, protože procesy absorpce a distribuce léčiva k místu jeho působení v organismu jsou složité. I přesto může předpověď poskytnout cennou informaci o biologické dostupnosti léku. Pokud se našel medicínsky významný rozdíl v biologické dostupnosti léčiv z různých přípravků, efektivní metodou při jeho zjištění byl právě disoluční test.

Velmi důležité jsou tyto testy, když je rychlost rozpouštění léčivé látky limitujícím stupněm pro její absorpci. Z tohoto důvodu se používají jako významná lékopisná kontrolní metoda a jsou nezbytnou součástí registrační dokumentace léku¹²⁷.

Požadavky na aparaturu, provádění a vyhodnocování výsledků disolučního testu jsou přesně uvedeny v českém, evropském i americkém lékopise a v dalších publikacích. Během disoluční zkoušky musí lék splnit dané limity. Léky ze skupiny tuhých perorálních lékových forem vyskytujících se v současné době na farmaceutickém trhu lze rozdělit na lékové formy bez úpravy uvolňování léčiva a s modifikovaným uvolňováním léčiva. Lékové formy bez úpravy uvolňování léčiva se dále dělí na rychle se rozpouštějící (*rapidly dissolving dosage forms*) a okamžitě uvolňující lékové formy (*immediate-release dosage forms*). Tyto lékové formy musí splnit pouze jednu podmínku: uvolnit minimální předepsané množství léčiva v požadovaném časovém intervalu. Lékové formy s modifikovaným uvolňováním účinné látky musí splnit minimálně dvě limity (např. u léků s acidorezistentním obalem) nebo se u nich hodnotí celá disoluční křivka tzv. faktorem podobnosti (lékové formy s prodlouženým uvolňováním).¹²⁸⁻¹³²

Český lékopis povoluje provádět disoluční studie na čtyřech typech přístrojů: přístroj s košíčkem, pádlem (míchadlem), vratným válcem nebo průtokovou celou¹³³. Musí být

specifikován použitý přístroj, složení, objem a teplota disolučního roztoku, rychlost otáčení nebo průtok disoluční kapaliny; doba, metoda a množství zkoušeného roztoku pro vzorkování nebo podmínky průběžného sledování a metoda analýzy a kritéria přijatelnosti.

Vzorky rozpuštěného léčiv se odebírají v určitém časovém intervalu a nahrazují se stejným množstvím nového disolučního roztoku o teplotě 37 °C, nebo se počítá s jeho úbytkem. Pokud je použito automatické zařízení pro odběr vzorků on-line, disoluční kapalina se vrací zpět a není třeba ji doplňovat.

Perorálně podané látky procházejí *in vivo* gastrointestinálním traktem (GIT) s proměnlivou hodnotou pH. Lékopisy sice předepisují disoluční zkoušky v definovaných prostředích s různou hodnotou pH, případně s enzymy či povrchově aktivními látkami, avšak nemusí vždy napodobovat přiměřeně skutečnou situaci léčivého přípravku v GIT. Díky tomu je výhodnější použít upravenou disoluční metodu, kde se mění hodnoty pH, která současně zohledňuje dobu setrvání lékové formy v určitých částech GIT a tak lépe vystihuje skutečné podmínky *in vivo*¹³⁴⁻¹³⁶.

Ideální disoluční kapalina má napodobovat pH trávicích šťáv. K napodobení pH žaludku se používá 0,1 N HCl, i když se zjistilo, že u většiny lidí se pH žaludku pohybuje mezi hodnotami 1-3 a potrava může zvýšit tuto hodnotu na 3-5^{137,138}. I když se ví, že léková forma bude po spolknutí procházet oblastí s nižší pH hodnotou, disoluce často probíhá v roztocích s pH v neutrální oblasti. Je třeba věnovat pozornost vlivu iontů v pufrch na rozpad lékových forem^{139,140} nebo na rychlost rozpouštění léčivých látek¹³⁸.

K porovnání se používají pouze výsledky, které byly získány při stejných podmínkách za použití stejných disolučních kapalin. Musí se volit takové pH disoluční kapaliny, aby co nejlépe odpovídalo podmínkám *in vivo* pro možný odhad *in vitro*/ korelace *in vivo*.

Doporučuje se přidat do média různé látky reprezentující složky potravy nebo přirozeně se vyskytující tenzidy, abychom napodobili podmínky *in vivo*. Povrchově aktivní látky se přidávají k léčivům s nízkou rozpustností k napodobení účinků žlučových solí¹⁴¹. Látky, které přidáme, nesmí interagovat s rozpouštějícím se léčivem¹⁴².

Většina metod nezohledňuje dobu, kterou léčivý přípravek setrvává v jednotlivých částech GIT. Pro lékové formy s velmi pomalým uvolňováním léčivé látky nebo pro ty, které mají léčivo transportovat až do distální části tlustého střeva- kolonu, je třeba vzít v úvahu i sníženou hodnotu pH ve srovnání s tenkým střevem, která se v tomto úseku GIT vyskytuje díky okyselení střevního obsahu produkty bakteriální fermentace¹⁴³.

Generikum může být považováno za podobné s originálním lékem, pokud splňuje dané limity a hodnoty jeho vybraných farmakokinetických parametrů leží v předepsaném intervalu. Na výrobci generického léku pak je, zda bude jeho produkt téměř identický s originálním lékem nebo se jeho vlastnosti budou pohybovat pouze na hranicích předepsaného intervalu. Můžeme očekávat rozdíly mezi originálními léky a generiky a mezi jednotlivými generiky navzájem tím vyšší, čím vyšší jsou kladeny nároky na lékovou formu daného léku ¹⁴⁴.

9.1 Příklady použití disolučních testů

9.1.1 Srovnání uvolňování léčiva z přípravků k léčbě IBD různými disolučními metodami

U pacientů s idiopatickým střevním zánětlivým onemocněním (intestinal bowel disease IBD, tj. ulcerózní kolitida a Crohnova choroba) byla zaznamenána ještě nižší hodnota pH (přibližně 4-6) ^{145,146}, než je hodnota pH v distální části tlustého střeva- kolonu. Lékové systémy, které jsou založené na uvolnění léčivé látky při vysokém pH (7-7,8), nemusí být proto pro farmakoterapii těchto onemocnění účinné. Řešením by mohlo být použití některých polysacharidů, např. pektinů, chitosanu, dextranů, amylosy nebo chondroitin sulfátu, jako součástí obalů transportujících léčivou látku až do místa jejího působení- kolonu. V kolonu probíhá u těchto látek pomalá hydrolyza jejich glykosidových vazeb působením bakteriální mikroflóry ¹⁴⁷. Kromě proměnlivé hodnoty pH a zohlednění časových intervalů je u těchto obalů nezbytná také přítomnost vhodných enzymů (β -glukosidasa) v disoluční kapalině ¹⁴⁸.

Jedna studie se zabývá rozdílností v uvolňování léčiva v přípravcích pro léčbu ulcerózní kolitidy běžně používanými disolučními metodami a metodou navrženou s ohledem na výše zmíněné principy (proměnlivé pH v GIT, časové intervaly v jednotlivých jeho úsecích a obsah β -glukosidasy v disolučním médiu).

Materiálem pro experimentální část byly vzorky pelet s obsahem rutinu (RU) obalené buď polysacharidovým obalem založeným na alginátech v množství 18 % nebo polyakrylátovým obalem tvořeným kopolymerem kyseliny metakrylové a metylmetakrylátového esteru v množství 15 %. Velikost obalených pelet byla 0,5-1,0 mm. Byly použity lékopisné tlumivé roztoky: fosforečnanový pufr s pH 3,0 nebo 6,0; acetátový pufr s pH 4,0; $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ k úpravě pH a β -glukosidasa k simulaci enzymatického prostředí kolonu. Všechny použité látky vyhovovaly požadavkům platného lékopisu.

Byla použita košíčková disoluční metoda ke stanovení uvolňování léčivé látky z navážky vzorku obalených pelet odpovídající vždy dávce 15 mg rutinu. Disoluční kapalinou se zvolily lékopisné pufrы v množství 500 ml, o teplotě $37 \pm 0,5$ °C, rychlost košíčku byla 100 za minutu. Jako disoluční aparatura byla použita on-line linka Sotax AT7 Smart (Donaulab, Švýcarsko), kde se vzorky samy odebíraly a spektrofotometricky měřily při vlnové délce 362 nm (spektrofotometr Lambda 25 Perkin Elmer, USA). Zohlednily se hodnoty pH a doby setrvání pelet v jednotlivých úsecích GIT.

Vzorek se vložil do fosforečnanového pufru pH 3,0 (0-2 h; simulace prostředí žaludku), pak se do disoluční kapaliny přidala 2,1 g $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, tím její hodnota pH vzrostla na 6,8. V tomto prostředí vzorek zůstal další tři hodiny (2-5 h; simulace prostředí tenkého střeva). Třicet minut působil pufr s pH 7,5, protože v distální části tenkého střeva pH vzrůstá až nad neutrální hodnotu (7,5 u zdravých dobrovolníků, 8,3 u pacientů s IBD¹³²). Do lázně se přidaly další 3 g $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, aby se zvýšila hodnota pH. V kolonu se pH pohybuje v průměru okolo hodnoty 6,8 (u zdravých jedinců) a 4-6 (v případě zánětlivých onemocnění této části GIT), a proto se vybraly tyto hodnoty jako mezní a vzorky se v dalších hodinách (5,5 až 22 h) nechaly rozpouštět buď ve fosforečnanovém pufru pH 6,0 bez (vzorky s polyakrylátovým obalem) a s β -glukosidasou (vzorky s polysacharidovým obalem) nebo v acetátovém pufru s pH 4,0. Po 5,5 h zkoušky bylo potřeba disoluční prostředí vyměnit. Vzorky se první tři hodiny disoluční zkoušky odebíraly v 30minutových intervalech, ve zbývajících 19 hodinách v hodinových intervalech (s výjimkou mezi 5.-6. hodinou). Disoluční kapalina, která byla odebrána se vzorkem, se po změření automaticky vracela zpět do disolučních nádob. Před každým stanovením se ověřilo pH pufrů na pH metru (Hanna Instruments, USA). Disoluce se prováděla vždy se šesti vzorky, výsledná hodnota je jejich průměrem \pm směrodatná odchylka.

Vzorek pelet obalený polysacharidovým obalem by měl chránit léčivou látku před rozpuštěním v horních částech GIT a měl by léčivo uvolnit až po rozložení polysacharidů působením střevní bakteriální mikroflóry (*in vitro* simulované přidavkem β -glukosidasy v disoluční kapalině). V prostředí o pH 3,0 se uvolnilo jen $14,8 \pm 2,47$ % léčiva, při pH 6,8 to bylo $20,29 \pm 1,18$ % léčiva a při disoluci s proměnlivým pH bez přidavku enzymu (tj. 0-2 h pH 3,0; 2-5 h pH 6,8; 5-5,5 h pH 7,5; 5,5-12 h pH 6,0) pouze $24,95 \pm 0,01$ % obsažené léčivé látky po 12 hodinách disoluce.

Do disolučního roztoku je třeba přidat určité množství enzymu β -glukosidasy, aby došlo k rozložení polysacharidového obalu také v podmínkách *in vitro*. Koncentrace β -glukosidasy

byla vyzkoušena experimentálně. Malý přídavek enzymu neovlivnil uvolňování léčiva, až koncentrace 0,06% β -glukosidasy v disoluční kapalině urychlila rozpouštění léčivé látky po 7 hodinách disoluce v pufru o pH 6,0. Léčivo se začalo ihned uvolňovat po snížení pH na hodnotu 6,0 při koncentraci β -glukosidasy 0,1 % v disoluční kapalině. Bylo uvolněno z lékové formy kompletně po 7 hodinách disoluční zkoušky.

U pelet obalených polysacharidovým obalem se disoluční profil u roztoku s absencí β -glukosidasy a nižším pH neliší od disolučního profilu s koncovým roztokem pH 6,0 a β -glukosidasou. Pelety se obalovaly polysacharidovým roztokem o hodnotě pH 3,8, která se blížila hodnotě acetátového pufru s pH 4,0. Obal se při nižším nebo vyšším pH (nad 5,0) nerozpouštěl, v disoluční kapalině s pH 4,0 se však rozpustil během 45 minut. Ze vzorku pelet obalených polyakrylátovým obalem bylo uvolňování léčivé látky závislé na pH zvolených pufrů. Výrobce uvádí ¹⁴⁹, že se tento obal tvořený Eudragitem FS[®] rozpouští při pH 7,0 a vyšším. Z toho vyplývá, že by měl sloužit k uvolňování léčiva v distální části tenkého střeva nebo až v kolonu podle toho, jak rychle se léčivo z lékové formy uvolní. Při disoluční zkoušce s proměnlivým pH a koncovým roztokem s pH 6,0 se po krátké změně pH na 7,5 uvolnilo jen minimální množství léčiva a jeho uvolňování v následujících hodinách bylo velmi pomalé. Krátká doba působení pH 7,5 nestačila k rozpuštění obalu a potřebnému uvolnění celého obsahu rutinu. Prostředí s koncovým pH 4,0 po 6 hodinách však způsobilo uvolnění 49,6 % léčiva a jeho úplné uvolnění v následujících hodinách. Došlo k tomu narušením obalu po druhé výrazné změně pH a rozpuštěním pomocných látek v jádře pelet, které napomohly rychlému uvolnění léčiva. Použití obalů s rozpustností závislou na pH podle *in vitro* zkoušek nemusí proto vést u všech pacientů s idiopatickým střevním zánětem k uvolnění léčiva v potřebném úseku gastrointestinálního traktu.

Z výsledků vyplývá, důležitost disoluční zkoušky s proměnlivým pH co nejpřesněji napodobující podmínky v gastrointestinálním traktu pro hodnocení perorálních lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva tak, by podávala pravdivou, pro vývojového technologa zásadní, informaci o možném chování lékové formy v podmínkách *in vivo*. Je nutné zohlednit časy průchodu navrhované lékové formy jednotlivými úseky gastrointestinálního traktu na lačno i v nasyceném stavu podle předpokládaného způsobu užívání i přidání dalších pomocných látek spolehlivěji napodobujících situace *in vivo*, které by mohly ovlivnit uvolňování léčiva z lékové formy. Pokud je lék určen pro pacienty s patologicky změněnými podmínkami v gastrointestinálním traktu, měla by se tato změna odrazit také v disoluční zkoušce.

9.1.2 Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie ¹⁴⁴

Na farmaceutickém trhu se po vypršení patentové ochrany originálního léku objeví nejen v oblasti kardiologie celá řada generik. Generická léčiva se netestují na tisících pacientech, ale jejich podobnost s originálním lékem se se prokazuje na základě tzv. bioekvivalenční studie. Studie se provádí na desítkách pacientů a sledují se farmakokinetika léčiva po jednorázovém podání. Pokud hodnoty farmakokinetických parametrů generického léku dosahují 80-125 % hodnot originálního léku, je považován za bioekvivalentní. Uvolňování léčiva z generického přípravku musí být co nejpodobnější jako u originálního léku, aby se dosáhlo této podobnosti.

K porovnávání se z léků bez úpravy uvolňování léčiva vybral originální lék Zorem[®] a jeho generika Hipres[®] a Orcal[®] obsahující amlodipin a originální lék Sectral[®] s generikem Acecor[®] obsahující acebutolol. K porovnávání léků s prodlouženým uvolňováním byl použit originální lék Betaloc[®] ZOK obsahující metoprolol a generický produkt Emzok[®]. Všechny léky se testovaly minimálně 6 měsíců před koncem jejich doby použitelnosti.

Byla použita 4 disoluční média o různých hodnotách pH (1,2; 3,0; 4,5; 6,8). Ke zkoušce disoluce byl použit přístroj s míchadlem (Sotax AT 7 Smart se systémem on-line, Švýcarsko). Testovalo se najednou vždy 6 tablet při teplotě 37±0,5°C. Tableta se vložila do disolučního média (Zorem[®], Hipres[®], Orcal[®], Betaloc[®] ZOK, Emzok[®] do 500 ml, Sectral[®] a Acecor[®] do 1000 ml), upravila se rychlost míchání a v předepsaných časech se po přefiltrování množství uvolněného léčiva stanovilo spektrofotometricky v průtočných kyvetách spektrofotometru Lambda 25, Perkin Elmer, USA (léky obsahující amlodipin při vlnové délce 237 nm, léky obsahující metoprolol při 274 nm a léky obsahující acetobutolol při 254 nm oproti čistému disolučnímu médiu).

Porovnání léku Zorem[®] (originální lék) s léky Orcal[®] a Hipres[®] (generické léky)

Disoluční zkouška tablet léků se provedla v médiu o pH 1,2 napodobující prostředí žaludku a v médiu o pH 3,0. Vyšší hodnota pH měla napodobit situaci, kdy se zvyšuje pH žaludečního prostředí úmyslně například kvůli ochraně poškozené žaludeční sliznice.

Originální lék Zorem[®] v disoluční zkoušce splnil limit pro rychle se rozpouštějící lékové formy: tablety uvolnily minimálně 80 % léčiva za 15 minut. Pokud všech šest zkoušených tablet uvolní více než 85 % léčiva, splní tím „nejtvrdší“ kritérium a řadí se do první úrovně. Při nesplnění tohoto kritéria pokračuje disoluční zkouška s dalšími tabletami a ty se poté

mohou zařadit do druhé, resp. třetí úrovně. Pokaždé však musí uvolnit minimálně 80 % léčiva za 15 minut.

Lék Orcal[®] nesplnil podmínky první úrovně ani v jednom disolučním médiu i přesto, že se test prováděl při nejvyšší doporučené rychlosti otáček míchadel (150 otáček za minutu). Statisticky velmi významný byl rozdíl v uvolněném množství léčiva v porovnání s originálním lékem Zorem[®] v případě disolučního testu tablet s 5 mg léčiva v médiu o pH 3,0.

Tablety léku Hipres[®] po celou dobu testu uvolňovaly o 5-9% více léčiva v porovnání s originálním lékem Zorem[®]. Z hlediska terapie může být tento rozdíl problematický při případném převodu pacienta z jednoho léku na druhý, přetrvával totiž i v mezním kontrolním odběru¹⁵⁰ po dalších 105 minut.

Generické léky by měly být co nejpodobnější s originálním lékem, protože se opírají o jejich klinické testy. Ukázalo se, že i když Orcal[®] i Hipres[®] splňují stejně jako lék Zorem[®] limit i pro rychle se rozpouštějící lékové formy, nedosahuje lék Orcal[®] první úrovně hodnocení disoluční zkoušky a lék Hipres[®] uvolňuje velmi vyšší množství léčiva v porovnání s lékem Zorem[®].

Porovnání léku Sectral[®] (originální lék) s lékem Acecor[®] (generický lék)

Disoluční zkouška se provedla v médiu pH 1,2 i v médiu pH 3,0 podobně jako u léku Zorem[®] a jeho generik. Předepsaná rychlost míchadel byla 75 otáček za minutu^{150,151}. Tablety léků Sectral[®] a Acecor[®] patří do skupiny okamžitě uvolňujících lékových forem. Pro tuto skupinu je uváděný limit uvolnění minimálně 70-80 % léčiva za 45 minut. Všech 6 zkoušených tablet musí v disolučním testu uvolnit minimálně 75-85 % léčiva za 45 minut, aby lék splnil kritéria první úrovně. Toto kritérium bylo splněno oběma léky. Lék Acecor[®] sice uvolňoval po 45 minut významně větší množství léčiva ve srovnání s originálem, po 60 minutách byl rozdíl minimální. Lze tedy konstatovat, že generický lék Acecor[®] je srovnatelný s originálním lékem Sectral[®].

Porovnání léku Betaloc[®] ZOK (originální lék) s lékem Emzok[®] (generický lék)

Lék Betaloc[®] ZOK obsahuje metoprolol succinát v nové lékové formě. Uvolňování léčiva je řízeno polopropustnou membránou, kterou jsou obaleny mikrotobolky, v nichž je uložena aktivní látka. Po slisování mikrotobolek do tablety je zabezpečeno postupné uvolňování léčiva po dobu 24 hodin. Uvolňování probíhá kinetikou nultého řádu, kdy se uvolňuje stále stejné množství léčiva nezávisle na počáteční koncentraci nebo na množství již uvolněné účinné

látky. Oba léky jsou určeny pro léčbu srdečního selhávání, ale u léku Emzok[®] není kinetika jeho prodlouženého uvolňování specifikována¹⁵². Prodloužené uvolňování se zkoušelo ve třech disolučních médiích se vzrůstajícím pH a napodobujícím průchod léčiva GIT^{150,151}. Prostředí žaludku simulovalo první médium (pH 1,2), přechod žaludek- tenké střevo druhé médium (pH 4,5) a prostředí ve střevě třetí (pH 6,8), předepsaná rychlost otáčení míchadel byla 100 za minutu.

Je zřejmé, že uvolňování léčiva z léku Betaloc[®] ZOK je nultého řádu minimálně do dvanácté hodiny ve všech disolučních médiích (disoluční profil má tvar přímky). Disoluční profil u léku Emzok[®] nemá tvar přímky v žádném disolučním médiu, proto není kinetika uvolňování jeho léčiva nultého řádu. Velmi významný je rozdíl uvolněného léčiva z obou léků téměř ve všech měřeních. Disoluční profily léků nejsou podobné v žádném médiu.

10 Terapeutické a farmakokinetické výhody perorálních forem s řízeným uvolňováním ve srovnání s jednoduchými perorálními tabletami

Při prodlouženém uvolňování léčiva je hlavní výhodou udržování terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval.

Zpožděné uvolňování je velmi výhodné při onemocněních, která jsou doprovázena nočními záchvaty (astma) a problémy (nespavost s předčasným probouzením) nebo ranními potížemi (artritida, Parkinsonova nemoc aj.)¹⁵³.

K dalším výhodám lékových forem s prodlouženým uvolňováním patří¹⁵⁴:

- Snížená frekvence dávkování léků
- Snížení nebezpečí předávkování
- Snížení výkyvů hladiny léčiva v krvi
- Menší výskyt místních a systémových nežádoucích účinků
- Zlepšená compliance pacienta
- Zvýšená biologická dostupnost některých léků
- Zvýšená účinnost léčby

11 Závěr

Vzhledem ke svým terapeutickým a farmakokinetickým výhodám patří perorální tablety s prodlouženým nebo zbrzděným uvolňováním v současnosti k nejpoužívanějším lékovým formám vůbec a do výzkumu těchto léčiv se celosvětově investují nemalé prostředky. Vědci se zabývají zejména možnostmi ovlivnění disolučních profilů léčiv v souladu s terapeutickými požadavky, ale i novými metodami příprav systémů s řízeným uvolňováním aktivní složky. Pozornost je věnována rovněž disolučním procedurám, které by měly simulovat průchod léčiva gastrointestinálním traktem. Na základě získaného farmakokinetického profilu a vyhodnocení kinetického modelu lze odhadnout chování léčiva *in vivo*, což napomáhá zvýšení efektivity léčby.

Použité zkratky:

CD- cyklodextrin

CODES- Colon Specific Drug Systém

FDA- Food and Drug Administration

GIT – gastrointestinální trakt

HPMC- hydroxymethylcelulosa

IBD- Intestinal Bowel Disease, např. ulcerózní kolitida, Crohnova choroba

NaCMC- sodná sůl karmelosy

OROS- Orální Osmotický Systém

PEG- polyethylenglykol

RU- rutin

Seznam literatury:

1. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel: Marcel Dekker Inc 1990; 3: 238–241.
2. Český lékopis 2002, 1. díl. Praha: Grada Publishing a. s., 2002, 1060–1133.
3. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1990, Vol. 3, 238–241.
4. Banker GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics. New York and Basel, Marcel Dekker Inc. 2002, 504–515.
5. Davis S. S., Illum L., *Polymeric Microspheres as Drug Carriers.*, *Biomaterials*, 9 (1), 111-115, 1988.
6. Douglas S. J., Davis S.S., Illum L., *Nanoparticles in Drug Delivery.*, *CRC Critical Review Ther. Drug Carr. Syst.*, 3 (3), 233-261, 1987.
7. Oppenheim R.C., *Solid Colloidal Drug Delivery Systems: Nanoparticles.*, *Int. J. Pharm.*, 8, 217-234, 1981.
8. Lehmann K. O. R., Bossler H. M., Dreher D.K., *Controlled Drug Release From Small Particles Encapsulated with Acrylic Resin.*, *Niol Macromol. Monogr.*, 5, *Polym. Delivery Systems*, 111-119, 1979.
9. Chafi N., Montheard J.P., Vergnaud J.M., *Dosage Form with Drug Attached to Polymer (Polyanhydride) Dispersed in a Eudragit Matrix: Preparation and Release of Drug in Gastric Liquid.*, *Int. J. Pharm.*, 45 (3), 229-236, 1988
10. Duncan R., Kopacek J., *Soluble Synthetic Polymers as Potential Drug Carriers.*, *Adv. Polym. Sci.*, 57, 51-101, 1984.
11. Scholsky K. M., Fitch R. M., *Controlled Release of Pendant Bioactive Materials from Acrylic Polymer Colloids.*, *J. Controlled Release*, 3, 87-108, 1986.
12. Muhammad N. A. Boisvert W., Harris M. R., Weiss J., *Modifying the Release Properties of Eudragit L30D.*, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, 17 (18), 2497-2509, 1991.
13. Theeuwes F., *Elementary Osmotic Pump.*, *J. Pharm. Sci.*, 64 (12), 1987-1991, 1975.
14. Yuk S. H., Cho S. H., Lee H. B., *Electric Current-Sensitive Drug Delivery Systems Using Sodium Alginate/Polyacrylic Acid Composites.*, *Pharm. Res.*, 9 (7), 955-957, 1992.
15. Pedley D. G., Skelly P. J., Tighe B. J., *Hydrogels in Biomedical Applications.*, *Br. Polym. J.*, 12, 99-110, 1980.
16. Polli J. E., Rekhi G. S., Augsburger L. L., Shah V.P.: *J. Pharm. Sci.* 86, 690 (1997).
17. Costa P., Lobo J. M. S.: *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 123 (2001).
18. Release kinetics, data interpretation. in: *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery.* Narashimhan B., Mallapragada S. K., Peppas N. A. Eds., p. 921, John Wiley and Sons, Inc, New York 1999.
19. Quantitative calculations in pharmaceutical practice and research. Hadjiioannou T. P., Christian G. D., Koupparis MA. Eds., VCH Publishers Inc., New York 1993.
20. Libo Y., Reza F.: *J. Pharm. Sci.* 85, 170 (1996).
21. Freitas M. N., Marchetti J. M.: *Int. J. Pharm.* 295, 201 (2005).

22. Bourne D. W.: Pharmacokinetics. in: Modern pharmaceuticals. 4th ed. Banker GS, Rhodes CT, Eds., Marcel Dekker Inc, New York, 2002.
23. Narashimhan B., Mallapragada S. K., Peppas, N. A.: Release kinetics, data interpretation, in: Encyclopedia of controlled drug delivery, Mathiowitz E. Ed., John Wiley and Sons, Inc, New York 1999.
24. Silvina A., Bravo M., Lamas C., Claudio J.: *J. Pharm. Pharm. Sci.* 5, 213 (2002).
25. Higuchi T.: *J. Pharm. Sci.* 84, 1464 (1963).
26. Grassi M., Grassi G.: *Curr. Drug Deliv.* 2, 97 (2005).
27. Arhewoh M. I., Okhamafe O. A.: *J. Med. Biomed. Res.* 3, 7 (2004).
28. Shoaib H. M., Tazeen J., Merchant A.H., Yousuf I.R.: *Pak. J. Pharm. Sci.* 19, 119 (2006).
29. Hixson A. W., Crowell J. H.: *Ind. Eng. Chem.* 23, 923 (1931).
30. Chen S., Zhu J., Cheng J.: *Pharmazie* 62, 907 (2007).
31. Brunner E.: *Z. Physik. Chem*, 47, 56 (1904).
32. Polleto F. S., Jager E., Re M. I., Guterres S. S., Pohlmann AR.: *Int. J. Pharm.* 345, 70 (2007).
33. Fuentes G., Lara A., Peon E., Torres M.: *Lat. Am. Appl. Res.* 35, 9 (2005).
34. Langenbucher F.: *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 979 (1988).
35. Goldsmith J. A., Randall N., Ross S. D.: *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 347(1978).
36. Hopfenberg H. B.: in *Controlled Release Polymeric Formulations*, Paul D. R, Haris F. W. Eds., (ACS Symposium Series No. 33), American Chemical Society, Washington 1976.
37. Cohen S., Yoshika T., Ukarelli M., Hwang L. H., Langer R.: *Pharm. Res.* 8, 713 (1991).
38. *Encyclopedia of biopharmaceutical statistics*, Sheilu Chang Ed., Informa Health Care, New York 2003.
39. Baker R. W., Lonsdale H. S., in *Controlled release of biologically active agents*, Tanquary A. C., Lacey R. E. Eds., Plenum Press, New York 1974.
40. Li H., Robert J. H., Xiaochen G. U.: *AAPS PharmSciTech.* 9, 437 (2008).
41. Arulsudar N., Subramanian N., Muthy R. S.: *J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 243 (2005).
42. Lindsey J. K.: in *Applying generalized linear models*. Casella G., Fienberg S., Olkin I. Eds., Springer Verlag, New, York 1997.
43. Kim J. S., Kim M.S., Park H.J., Lee S., Park J.S., Hwang S.J.: *Chem. Pharm. Bull.* 55, 936 (2007).
44. Shivkumar N. H., Patel B.P., Desai G.B., Ashok P., Arulmozhi S.: *Acta Pharm.* 57, 269 (2007).
45. Romero P., Costa JB., Chulia D.: Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: application of a Hardmard matrix and a factorial design. in *Pharmaceutical technology, controlled drug release*. Wells J. I., Rubinstein M.H., Horwood E. Eds., Vol 2, Ellis Horwood, New York 1991.
46. Sanjive Qazi., N. K., Peter S., Venkatachalam T.K., Fatih M.: *Int. J. Pharm.* 252, 27 (2003).

47. Thomas O. H., Adrian D., Jackie B., John D.: *Pharm. Sci. Technol. Today*, 1, 214 (1998).
48. Costa P.: *Int. J. Pharm.*, 220, 77 (2001).
49. Moore J. W. Flanner H. H.: *Pharm. Technol.*, 20, 64 (1996).
50. Anonymous: *Guideline for Industry, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration* (1995).
51. Letícia S., Koester G. G., Ortega P. M., Bassani V. L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 177 (2004).
52. Robinson JR, Lee VH. *Controlled Drug Delivery New York and Basel: Marcel Dekker Inc* 1987: 388–396.
53. Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics New York and Basel: Marcel Dekker Inc* 2002: 504–515.
54. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1990, Vol. 3, 238–241.*
55. Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics. New York and Basel, Marcel Dekker Inc. 2002, 504–515.*
56. <http://www.aislp.cz>, 12. 1. 2008.
57. Rabišková M. Vliv perorálních lékových forem na uvolňování a účinek léčiva, *Scripta medica* 1996; 67: 313–318.
58. Sedláková M, Rabišková M., Spilková J. Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet, *Čes. slov. Farm.* 2006; 55: 4–11.
59. Rabišková M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, *Remedia* 2007; 17(2): 188–192.
60. <http://www.alza.com/alza/products>, 21. 1. 2008.
61. Tramadol Contramid® OAD, Labopharm Europe Ltd., firemní materiály, 2007.
62. Žabka M, et al. *Moderní lékové formy ve farmaceutické technologii. Bratislava: SAP, s. r. o., 2001, 1–16.*
63. Rabišková M. Částicové lékové formy, *Praktické lékárenství* 2005; 1: 32–34.
64. Rabišková M. Pelety – moderní léková forma, *Praha: Remedia, 2006; 16(6): 605–608.*
65. Komárek P, Rabišková M. *Technologie léků. Praha: Galén 2006, 399 s.*
66. Mohr P. Paliperidon s prodlouženým uvolňováním, *Remedia* 2007; 17(6): 586–591.
67. Janovská L, Vetchý D, Rabišková M. Nové systémy pro targeting léčiv do tlustého střeva. *Čes Slov Farm* 2006; 55: 203–209.
68. Yang L, Chu JS, Fix JA. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm* 2002; 235: 1–15.
69. Yang L, Watanabe S, Chu JS, et al. Effect of colonic lactulose availability on the timing of drug release onset in vivo from a unique Colon-specific Drug Delivery System (CODESTM). *Pharm Res* 2003; 20: 429–434.
70. Rabišková M. Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia* 2006; 16: 427–431.
71. Domb AJD, Kost J, Wiseman DM. *Handbook of biodegradable polymers. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1997; 3–317.*
72. Woodle MC, Lasic DD. Sterically stabilized liposomes. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1113: 171–179.

73. Manchester M. Virus-based nanoparticles: Novel biomolecular senzore for targeting cancer. 6th Annual Cambridge Healthtech, USA Washington D. C., 2005.
74. Takei YG, Aoki T, Sanui K, et al. Dynamic contact angle measurement of temperature-responsive surface properties for poly(N-isopropylacryl-amide) grafted surfaces. *Macromolecules* 1994; 27: 6163–6166.
75. Yakushiji T, Sakai K, Kikuchi A, et al. Graft architectural effects on thermoresponsive wettability changes of poly(N-isopropylacrylamide)-modified surfaces. *Langmuir* 1998; 14: 4657–4662.
76. Yatvin MB, Kreutz W, Horwitz BA, Shinitzky, M. pH-Sensitive liposomes: possible clinical implications. *Science* 1980; 210: 1253–1255.
77. Borden K, Eum K, Langley K, et al. pH-Dependent vesicle-to-micelle transition in an aqueous mixture of dipalmitoylphosphatidylcholine and a hydrophobic polyelectrolyte. *Macromolecules* 1988; 21: 2649–2651.
78. Ibarz G, Dahne L, Donath E, et al. Smart micro- and nanocontainers for storage, transport and release. *Adv Mater* 2001; 13: 1324–1327.
79. Stiriba SE, Frey H, Haag R. Dendritic polymers in biomedical applications from promise to clinical use in diagnostics and therapy. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41: 1329–1334.
80. Stiriba SE, Frey H, Haag R. Dendritische polymere für medizinische Anwendungen: Auf dem Weg zum Einsatz in Diagnostik und Therapie. *Angew Chem* 2002; 114: 1385–1390.
81. Baars MWPL, Meijer EW. Host-guest chemistry of dendritic molecules. *Top Curr Chem* 2000; 210: 131–138.
82. Harada A, Kataoka K. Polyion complex micelles with core-shell structure: Their physicochemical properties and utilities as functionality materials. *Macromolecular Symposia Polymers in Medicine* 2001; 172: 1–9.
83. Haag R. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angew Chem Int Ed* 2004; 43: 278–282.
84. Levina M., Gothoskar A., Rajabi-Siahboomi A. R.: *Pharm. Tech. Eur.* 2006, 20.
85. Bajerová M., Gajdziok J., Dvořáčková K., Masteiková R., Kollár P.: *Čes. Slov. Farm.* 2, 63 (2008).
86. Wade A., Wuller P. J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. The Pharmaceutical Press, London 2003.
87. Vueba M. L., Batista de Carvalho L. A. E., Veiga F., Sousa J. J., Pina M. E.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 51 (2004).
88. Vostalová L., Rabišková M., Medvecká G.: *Čes. Slov. Farm.* 6, 295 (2003).
89. Krejčová K., Rabišková M., Vetchý D., Polášek E., Tomášek V., Prokopová A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32, 585 (2006).
90. Häring A., Vetchý D., Janovská L., Krejčová K., Rabišková M.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 34, 289 (2008).
91. Williams R. O., Reynolds T. D., Cabelka T. D., Sykora M. A., Mahaguna V.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7, 181 (2002).
92. Koester L. S., Ortega G. G., Mayorga P., Bassani V. L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 177 (2004).

93. Savickas A., Bernatoniene J.: *Medicina (Kaunas)* 41, 226 (2005).
94. Rabišková M., Vostalová L., Medvecká G., Horáčková D.: *Čes. Slov. Farm.* 5, 211 (2003).
95. Espinoza R., Hong E., Villafuerte L.: *Int. J. Pharm.* 201, 165 (2000).
96. Guthmann C., Lipp R., Wagner T., Kranz H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 667 (2008).
97. Ford J. L., Rubinstein M. H., McCaul F., Hogan J. E., Edgar P. J.: *Int. J. Pharm.* 40, 223 (1987).
98. Pina M. E., Veiga F.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 1125 (2000).
99. Bhise K. S., Dhumal R. S., Chauhan B., Paradkar A., Kadam S. S.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 8 (2007), <http://www.aapspharmstech.org>, sta.eno 15. 5. 2008.
100. Takka S., Rajbhanrari S., Sakr A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 75 (2001).
101. Conti S., Maggi L., Segale L., Machiste E. O., Conte U., Grenier P., Vergnault G.: *Int. J. Pharm.* 333, 136 (2007).
102. Conti S., Maggi L., Segale L., Machiste E. O., Conte U., Grenier P., Vergnault G.: *Int. J. Pharm.* 333, 143 (2007).
103. Vitková M., Selčanová J., Lehotský M., Vladovičová B.: *Farm. Obzor* 8, 213 (2007) abstrakt.
104. Rabišková M., Häring A., Minczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: *Chem. Listy* 101, 70 (2007).
105. Rabišková M., Sedláková M., Vitková M., Kuna M.: *Čes. Slov. Farm.* 53, 300 (2004).
106. Samani S. M., Montaseri H., Kazemi A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55, 351 (2003).
107. Sriwongjanya M., Bodmeier R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46, 321 (1998).
108. Feely L. C., Davis S. S.: *Int. J. Pharm.* 44, 131 (1988).
109. Feely L. C., Davis S. S.: *Int. J. Pharm.* 41, 83 (1988).
110. Daly P. B., Davis S. S., Kennerley J. W.: *Int. J. Pharm.* 18, 201 (1984).
111. Rao V. M., Engh K., Qui Y.: *Int. J. Pharm.* 252, 81 (2003).
112. Solinís M. A., de la Cruz Y, Hernández R. M., Gascón A. R., Calvo B., Pedraz J. L.: *Int. J. Pharm.* 239, 61 (2002).
113. Al-Taani B. M., Tashtoush B. M.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4, 1 (2003), <http://www.aapspharmstech.org>, sta.eno 8. 5. 2008.
114. Riis T. Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65, 78 (2007).
115. Amaral M. H., Lobo J. M. S., Ferreira D. C.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2 (2001), <http://www.aapspharmstech.org>, sta.eno 10. 5. 2008.
116. Streubel A., Siepmann J., Dashevsky R., Bodmeier R.: *J. Control. Release* 67, 101 (2000).
117. Varma M. V. S., Kaushal A. M., Garg S.: *J. Control. Release* 103, 499 (2005).
118. Kohri N., Yatabe H., Iseki K., Miyazaki K.: *Int. J. Pharm.* 68, 255 (1991).
119. Nie S., Pan W., Li X., Wu X.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 627 (2004).
120. Siepe S., Herrmann W., Borchert H. H., Lueckel B., Kramer A., Ries A., Gurny R.: *J. Control. Release* 112, 72 (2006).

121. Siepe S., Lueckel B., Kramer A., Ries A., Gurny R.: *Int. J. Pharm.* 316, 14 (2006).
122. Kranz H., Wagner T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 62, 70 (2005).
123. Rabišková M., Sedláková M., Švadlenka E.: *Čes. Slov. Farm.* 55, 65 (2006).
124. Noveon, Inc., Cleveland, Ohio: Bulletin 1, 2003, 5 s.
125. Sutton C. S., Hu M.: *AAPS*, 8 (2006) , <http://www.aapsj.org>, staženo 12. 4. 2010.
126. Dvořáčková K., Rabišková M., Masteiková R., Muselík J., Krejčová K.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35, 930 (2009).
127. Swarbrick J., Boylan J. C. (ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc., New York 1991.
128. General chapters. The dissolution procedure: Development and validation. *Pharmacopeial Forum* 2004; 30 (1): 351–363.
129. Český lékopis 2002. díl 1, Grada publishing Praha 2002: 404–411, 846–851.
130. *European Pharmacopoeia*, 4th ed. Druckerei C. H. Beck, Nördlingen 2001: 194–197.
131. USP 26. Webcom Limited, Toronto, Ontario 2003: 2155–2161.
132. Gray VA, Brown CK, Dressman JB, Leeson LJ. A new general information chapter on dissolution. *Pharmacopeial Forum* 2001; 27(6): 3432–3439.
133. Kolektiv autorů: *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a. s., Praha 2009.
134. Chuong M. C., Christensen J. M., Ayres J. W.: *Dissolution Technologies* 8, 7 (2008).
135. Press A. G., Hauptmann I. A., Hauptmann L., Fuchs B., Fuchs M., Ewe K., Ramadori G.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12, 673 (1998).
136. Nugent S. G., Kumar D., Rampton D. S., Yazaki E., Evans D. F.: *Gut* 48, 571 (2001).
137. Avdeef A.: *Curr. Topics Med. Chem.* 1, 277 (2001).
138. Ungell A. L., Abrahamsson B., v knize: *Pharmaceutical Formulation and Preformulation* (Gibson M., ed.),kap. 4. Interpharm/ CRC, Boca Raton 2004.
139. Washington N., Washington C., Wilson C. G.: *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*. Taylor and Francis, New York 2001.
140. Rajabi-Siahboomi A. R., Melia C. D.: *Proct. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater* 21, 25 (1994).
141. Ashby L. J., Beezer A. E., Buckton G.: *Int. J. Pharm.* 51, 245 (1989).
142. Aiache J. M., Pierre N., Beyssac E., Prasad V. K., Skelly J. P.: *J. Pharm. Sci.* 78, 261 (1989).
143. Gander B., Ventouras K., Gurny R., Doelker E.: *Int. J. Pharm.* 27, 117 (1985).
144. Vetchý D., Rabišková M., Švarcová M., Sýkora T., Häring A., *Klin. Farmakol. Farm* 2005; 19: 84-88.
145. Evans D. F., Pye G., Bramley R., Clark A. G., Dyson T. J., Hardcastle J. D.: *Gut* 29, 1035 (1988).
146. Pye G., Evans D. F., Ledingham S., Hardcastle D. J.: *Gut* 31, 1355 (1990).
147. Shimono N., Takatori T., Ueda M., Mori M., Nakamura Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 51, 620 (2003).

148. Kaur K., Kim K.: *Int. J. Pharm.* 366, 140 (2009).
149. Evonik Industries: *Eudragit® Application Guidelines*. 11. vyd., Evonik, Darmstadt 2009.
150. General chapters. The dissolution procedure: Development and validation. *Pharmacoepial Forum* 2004; 30 (1): 351–363.
151. Gray VA, Brown CK, Dressman JB, Leeson LJ. A new general information chapter on dissolution. *Pharmacoepial Forum* 2001; 27(6): 3432–3439.
152. Databáze AISLP, verze 2005: 1.
153. Gurny R., Junginger H., Peppas N. A., *Pulsatile Drug Delivery*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993, 186 s.
154. Wani M. S., *Controlled Released System - A Review*, [www.pharmainfo.net], 2008.

Údaje pro knihovnickou databázi

Název práce	Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva
Autor práce	Tereza Cahová
Obor	Farmakochemie a medicínální materiály
Rok obhajoby	2012
Vedoucí práce	Ing. Alena Komersová
Anotace	<p>The work is focused on the controlled release of substances of solid dosage forms, dissolution tests and kinetic models of dissolution profiles. The most commonly used systems with controlled are released matrix systems and are therefore discussed in more detail. Discussed are, in particular, ways of drug release from these dosage forms. In more detail are discussed nanoparticle formulations, which in recent years undergo significant development and application are numerous. The paper also examines the influence of pH of dissolution media on drug liberation and its kinetic profile. The conclusion summarizes the advantages of dosage forms with controlled release.</p>
Klíčová slova	Controlled release dosage forms, kinetics, dissolution procedures, matrix tablets