

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Denisa Bauerová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

POUŽITÍ PŘÍRODNÍCH POLYMERŮ NA BÁZI
POLYSACHARIDŮ V PEVNÝCH LÉKOVÝCH
FORMÁCH PRO PRODLOUŽENÉ UVOLŇOVÁNÍ
VERAPAMIL HYDROCHLORIDU

Denisa Bauerová

Bakalářská práce

2020

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

USE OF BIOPOLYMERS BASED ON
POLYSACCHARIDES ON VERAPAMIL
HYDROCHLORIDE RELEASE FROM SOLID
DRUG FORMS

Denisa Bauerová

Bachelor thesis

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Denisa Bauerová**
Osobní číslo: **C17356**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Použití přírodních polymerů na bázi polysacharidů v pevných lékových formách pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma „Použití přírodních polymerů na bázi polysacharidů v pevných lékových formách pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu“.
2. Zaměřte se zejména na možné použití alginátu, chitosanu a karagenanu v matricových tabletách pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu.
3. Diskutujte možnosti použití alginátu, chitosanu a dalších biopolymerů pro uvolňování léčiva v různých částech gastrointestinálního traktu.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Alena Komersová, Ph.D.**
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 16. 7. 2020

Denisa Bauerová

PODĚKOVÁNÍ

Velice ráda bych poděkovala paní doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D., za odborný dohled a ochotu, kterou mi poskytla během vypracování této bakalářské práce, a také za její přístup k výuce fyzikální chemie. V neposlední řadě patří poděkování i mé rodině, která mě během celého studia podporovala.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je literární rešerší na téma použití přírodních polymerů na bázi polysacharidů v pevných lékových formách pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu.

Jsou zde popsány obecně matricové tablety, jejich typy a využití, dále biopolymery, které se nejčastěji uplatňují při výrobě matricových tablet, včetně jejich chemických a biologických vlastností. Největší pozornost je věnována alginátu, chitosanu a karagenanu a jejich použití v pevných lékových formách s verapamil hydrochloridem. V neposlední řadě se bakalářská práce zabývá účinnou látkou verapamil hydrochlorid a jeho farmakokinetickými a farmakodynamickými účinky.

KLÍČOVÁ SLOVA

Verapamil hydrochlorid, matricové tablety, biopolymery, prodloužené uvolňování léčiva, GIT

ANNOTATION

This bachelor thesis is a literary research on the topic of the use of biopolymers based on polysaccharides on verapamil hydrochloride release from solid drug forms.

There are generally described matrix tablets as well as biopolymers, which are most often used in the production of matrix tablets, including their chemical and biological properties. The most attention is paid to polymer systems (alginate, chitosan and carrageenan) and their use in solid dosage forms with verapamil hydrochloride. Lastly, the bachelor thesis deals with the active substance verapamil hydrochloride and its pharmacokinetic and pharmacodynamic effects.

KEYWORDS

Verapamil hydrochloride, matrix tablets, biopolymers, extended drug release, GIT

OBSAH

ÚVOD	13
1 MATRICOVÉ TABLETY	14
1.1 Nerozpustné tablety.....	14
1.2 Lipofilní tablety.....	15
1.3 Hydrofilní gelové tablety	15
2 VERAPAMIL HYDROCHLORID – ÚČINNÁ LÁTKA	16
2.1 Farmakodynamické účinky VH	17
2.2 Farmakokinetické účinky VH	18
3 EXCIPIENTY MATRICOVÝCH TABLET	19
3.1 Přírodní polysacharidy používané v matricových tabletách	20
3.1.1 Algináty	20
3.1.2 Chitin	24
3.1.3 Chitosan	24
3.1.4 Karagenan	29
3.1.5 Guarová guma.....	31
3.1.6 Galaktomannany	33
3.1.7 Xantan.....	33
ZÁVĚR	35
LITERATURA	36

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1 Polymerní nerozpustná matrice převzato z [3]	15
Obrázek 2 Převodní systém srdeční převzato z [56]	17
Obrázek 3 Strukturální vzorec verapamilu a norverapamilu převzato z [59]	18
Obrázek 4 Alginát sodný a jeho struktura převzato z [36]	21
Obrázek 5 Vznik chitosanu částečnou deacetylací chitinu převzato z [11]	24
Obrázek 6 Struktura a přechody mezi jednotlivými typy karagenanů převzato z [52]	30
Obrázek 7 Guarová guma- strukturální vzorec převzato z [41]	32
Obrázek 8 Strukturální jednotka galaktomannanu převzato z [43]	33

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

active pharmaceutical ingredients, účinná substance	API
atrioventrikulární uzel	AV uzel
crosslinking agent, zesilující činidlo	CLA
diabetes mellitus 1.typu	DM 1
diferenciální skenovací kalorimetrie	DSC
esophagogastroduodenoskopie	EGD
ethylcelulosa	EC
fourier transform infrared spectroscopy, infračervená spektroskopie s fourierovou transformací	FTIR
gastrointestinální trakt	GIT
hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelosa, karboxymethylcelulóza	HPMC CMC
natural killer cell, přirozený zabiják	NK buňka
polyethylenglykol	PEG
polyvinylpyrrolidone	PVP K-30
sinoatriální uzel	SA uzel
skenovací elektronová mikroskopie	SEM
Státní ústav pro kontrolu léčiv	SÚKL
verapamil hydrochlorid	VH
X-ray powder diffraction, rentgenová prášková difrakce	XRPD

ÚVOD

Prvotním impulsem k vytvoření nových lékových forem v 2. polovině dvacátého století byl rozvoj farmakokinetiky a biomedicíny. Současná farmakoterapie si vyžaduje perorální tablety s řízeným uvolňováním léčiva stále častěji, neboť mají celou řadu výhod, a to jak farmaceutických, tak terapeutických. Mezi jejich hlavní benefity se řadí zejména snížená frekvence dávkování léků, zmírnění kolísání plazmatické hladiny léčiva, udržení terapeutického působení po delší časový interval a v neposlední řadě menší výskyt nežádoucích účinků. [1-3, 10]

Matricové tablety jsou jednoduché lékové formy, které fungují jako jeden systém a dělí se dle rozdílného uvolňování účinné látky na polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové a směsné. Neobsahují částice a jejich vlastnosti jsou ovlivňovány nejen jednotlivými typy účinných látek a farmakologických excipientů (retardující složky, pojiva a lubrikanty), ale i jejich vzájemným poměrem. Retardující složka ovlivňuje mechanismus a rychlost uvolňování účinné látky. [3,4]

Předmětem této bakalářské práce jsou biopolymery na bázi polysacharidů používané v matricových tabletách pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu. Verapamil hydrochlorid (VH) patří mezi selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem. Po perorálním užití je zejména cíleno na to, aby bylo dosaženo prodlouženého uvolňování léčiva VH v tlustém střevě, neboť v této části GIT zůstává léčivo nejdéle. [5]

1 MATRICOVÉ TABLETY

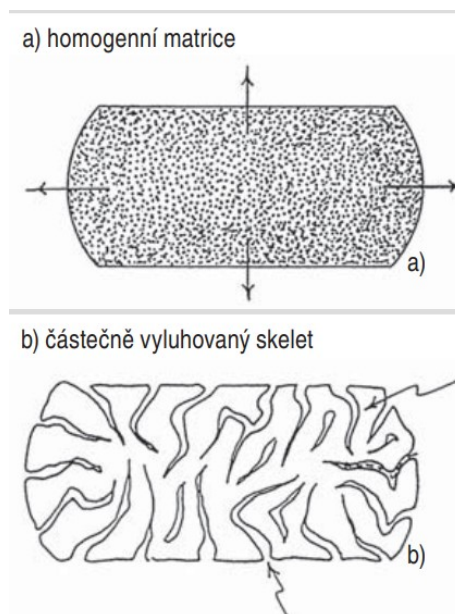
Matricové tablety řadíme mezi jednoduché lékové formy, které neobsahují částice, a tím se liší od běžných násobných forem. Použití tzv. retardujících komponent v matricových tabletách umožňuje modifikaci disolučního profilu léčiva a vznik zpožděného, pulzního či prodlouženého uvolňování léčiva z pevné lékové formy. Prodloužené uvolňování léčiva se liší tím, že má kontinuální průběh, na rozdíl od zbylých dvou, které mají průběh diskontinuální. Vlastnost tablety je ovlivněna především kvalitou nosných (pomocných) látek, které jsou upravovány dalšími přídavnými látky (aditivy) tak, aby přípravek splnil požadovaná farmakologická kritéria a především stabilitu. [2,6,7,10]

Hlavními výhodami matricových tablet jsou nižší výskyt nežádoucích účinků, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva a snížená frekvence při podávání léků. Rychlost uvolňování léčiva se postupně snižuje (s výjimkou kinetiky 0. řádu), což je u některých indikací nevýhodou. Dle charakteru nosiče rozdělujeme matricové tablety na tři hlavní druhy: polymerní nerozpustné, lipofilní a hydrofilní tablety [2,7]

1.1 Nerozpustné tablety

Nerozpustné polymery jsou základní stavební látkou pro nerozpustné tablety, které díky své porózní struktuře (obrázek č. 1), zajišťují prodloužené uvolňování léčiva. Nejčastěji se používají ethylcelulosa (EC) a amonioalkylmethakrylátové kopolymery (Eudragit), méně často pak polyvinylchlorid, polystyren a polyethylen. [7,8,9,11]

Pevná pórovitá struktura (skelet) vzniká po slisování nosného polymeru s excipienty a účinnou látkou. Vzhledem tato pórovitá struktura připomíná skelet, a proto tento druh tablet označujeme jako skeletové. V gastrointestinálním traktu (GIT) tento skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované látky, její prodloužený účinek a absorpci. Rychlost uvolňování léčiva se postupně snižuje. [7,8,9,11]



Obrázek 1 Polymerní nerozpustná matrice převzato z [3]

1.2 Lipofilní tablety

Tuky a vosky jsou hlavní složkou lipofilních matricových tablet. Nejběžnější látky pro výrobu lipofilních tablet jsou mastné alkoholy (často se používá cetylalkohol) a estery (glyceroldibehenát, glyceroltribehenát). Léčivá látka se rozptýlí v nosiči a tableta obsahuje další pomocnou látku, hlavně pojivo, které výrazně ovlivní rychlost uvolňování léčiva. Po narušení povrchu při kontaktu s vodným prostředím se tableta zmenšuje vlivem eroze a tím se postupně uvolňuje léčivo. Léčivo se uvolňuje i díky dalším chemickým pochodům, např. enzymatické rozpuštění tuků a vosků, změny pH v GIT. Vlastnosti a koncentrace nosných látek (i látek přídatných) ovlivňují výslednou rychlost uvolňování léčiva. [3]

1.3 Hydrofilní gelové tablety

V současnosti jsou tablety s hydrofilním polymerem nejčastějším typem perorální lékové formy s řízeným uvolňováním. Nosné pomocné látky na bázi bobtnajících hydrofilních polymerů jsou základem pro vznik hydrofilních gelových matric. Nejčastějšími polymery z řady celulosových derivátů, které se používají pro výrobu tohoto druhu matricových tablet, jsou následující : hypromelosa, sodná sůl karmelosy, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa a methylcelulosa. Hydrofilní matrice lze připravit i z dalších látek, kterými jsou např.

modifikované škroby, povidony nebo látky, jejichž základem je přírodní báze (kyselina alginová, želatina, přírodní gumy). [3,20]

Kontakt s vodným prostředím, včetně žaludečních či střevních šťáv gastrointestinálního traktu (GIT), a následné zvlhčení umožní hydrofilní matici uvolnit počáteční dávku léčiva z povrchu tablety. V krevní plazmě je následně dosažena odpovídající terapeutická koncentrace. Hydratací polymeru na povrchu tablety dochází k rozvolnění polymerních řetězců a postupně ke vzniku gelu, což je základní krok pro řízené uvolňování léčiva z hydrofilních matricových tablet. [3]

Cílení léčiv z hydrofilních gelových tablet do tlustého střeva

Vhodným místem pro podání hydrofilních tablet s prodlouženým uvolňování je beze sporu tlusté střevo (též kolon). Ačkoliv je plocha tlustého střeva podstatně menší než tenkého střeva, i tak je vhodným místem pro aplikaci léčiv, neboť v tlustém střevě zůstává chymus (trávenina) až po dobu 24 hod. Zde se pH posouvá zpět ke kyselejšímu charakteru (pH 5-7). Pro většinu pevných lékových forem je právě kolon lokací pro vstup do krevního oběhu. Důležitá je tedy doba, po kterou léčivo zůstalo v kolonu, ale také úroveň motility GIT. [89-93]

Léčiva, která zde vykazují výborné absorpční schopnosti, jsou výhodná pro výrobu lékových forem s prodlouženým uvolňování léčiva. Pomocné látky při výrobě léčiv těchto pevných lékových forem musí být nejen acidorezistentní (tj. být odolná kyselému pH v žaludku), ale musí být též odolná vyššímu pH tenkého střeva a v neposlední řadě musí čelit působení několik trávicích enzymů. Látky splňující tyto parametry jsou zejména biopolysacharidy. Jedná se o látky s vysokou molekulární hmotností a biodegradabilitou, např. chitosan, alginát a karagenan. [90,93-94]

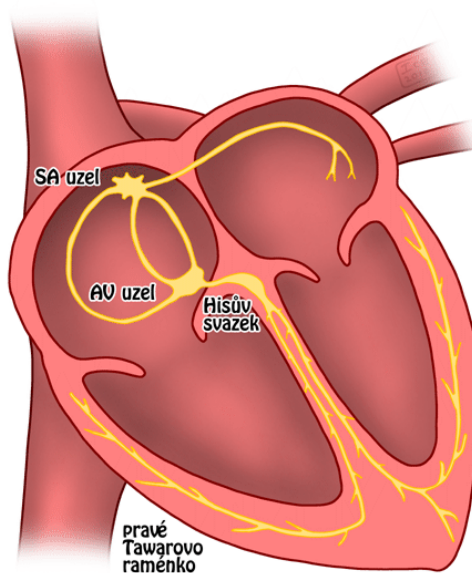
2 VERAPAMIL HYDROCHLORID – ÚČINNÁ LÁTKA

Verapamil hydrochlorid (VH) řadíme z chemického hlediska mezi deriváty fenylalkylaminu. Tato látka účinkuje přímo na srdeční soustavu a patří do skupiny inhibitorů vápníkového kanálu, což znamená, že přímo blokuje vstup vápníku přes membránu svalové buňky. Působí tedy i jako blokátor v dalších buňkách hladkého svaly, zejména v oblasti GIT a v cévním řečišti. Verapamil je nejčastěji indikován k léčbě ischemické choroby, k léčbě poruchy srdečního rytmu a k léčbě hypertenze. Dle SÚKL musí být verapamil hydrochlorid v příbalovém letáku označen registračním číslem 13/208/00-C. [57,58]

2.1 Farmakodynamické účinky VH

Verapamil působí na hladkou svalovinu cév a tento účinek se následně projeví samotným rozšířením cévy, tj. vazodilatací. Verapamil výrazně ovlivňuje srdeční svalovinu, neboť má značný účinek na AV uzel a SA uzel a ovlivňuje převod kalciového vzruchu. V důsledku na srdečním vzruchu pak závisí i samotná elektroaktivita srdce. [57,58]

AV uzel zajišťuje tvorbu srdečních vzruchů a jejich šíření po srdci, AV je tedy jednou z nejdůležitějších součástí převodního systému srdečního (obrázek č. 2). Verapamil tedy zpomaluje AV převodní systém. Účinek verapamilu na AV uzel se projeví prodloužením doby převodu a na myokard působí negativně inotropně, což znamená, že snižuje kontraktilitu srdce (snížení srdeční zátěže). Zároveň se snižuje amplituda a depolarizační rychlost, ale akční potenciál síní či vedení vzruchu srdeční komorou zůstává beze změny. Ke snížení normálního systémového arteriálního tlaku dochází při běžně používaných dávkách do 10 mg VH. Při těchto dávkách se dále snižuje systémová cévní rezistence a kontraktility, naopak plnicí tlak u levé srdeční komory se zvyšuje. [57,58]

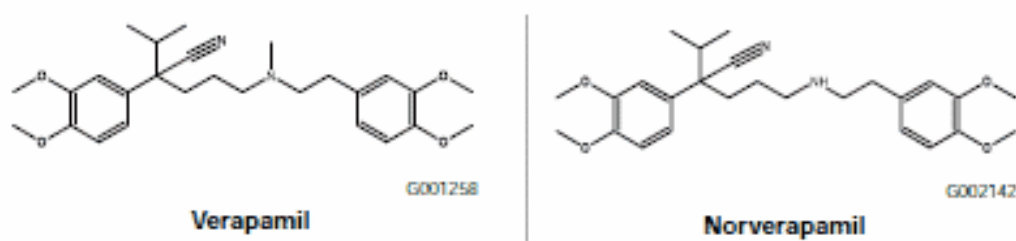


Obrázek 2 Převodní systém srdeční převzato z [56]

Mezi častá srdeční onemocnění patří angina pectoris, kdy vlivem omezení přísunu kyslíku k myokardu nedochází k jeho správnému stahování, a tím pádem srdce nestíhá plnit svou úlohu tělní pumpy. Po podání VH dochází následkem vazodilatace k poklesu celkového periferního odporu. Nedochází k reflexnímu vzestupu minutového objemu srdce, a proto tedy klesá krevní tlak. Dále se VH používá při léčbě arytmií srdce, při hypertenzi. Nejčastěji se VH užívá perorálně, méně často intravenózně. Doporučená denní dávka pro dospělého člověka v rámci jednoho dne je od 120 mg do 480 mg verapamilu hydrochloridu. [57,58]

2.2 Farmakokinetické účinky VH

VH se užívá ve formě racemické směsi (racemát), která obsahuje stejný podíl R-enantiomeru a S-enantiomeru. Verapamil prochází složitými látkovými přeměnami v organismu a je také metabolizován cytochromy (bílkoviny vázané na cytoplazmatickou membránu), např. P450 CYP3A4 a CYP1A2. Játra zprostředkovávají složitý mechanismus celé biotransformace VH, výsledné metabolity se nachází v těle ve stopovém množství, výsledné produkty jsou N a O-dealkylovány. Jedním z 12 metabolitů verapamilu je norverapamil (obrázek č.3) a nalezeneme ho v moči, tvoří více jak 5 % celkového vyloučeného přípravku. Koncentrace norverapamilu a verapamilu v plazmě se vyrovnají zhruba za 3 až 4 dny při opakovaném podávání. [57,58]



Obrázek 3 Strukturální vzorec verapamilu a norverapamilu převzato z [59]

Verapamil je při podání ústy rychle vstřebáván z tenkého střeva z více než 90 %. Koncentrace verapamilu nabývá nejvyšších hodnot v plazmě za 1 až 2 hodiny po podání, norverapamil nabývá nejvyšších plazmatických koncentrací až po 4 či 5 hodinách. Potrava nijak neovlivňuje biologickou dostupnost VH. Poločas rozpadu se udává 7 hod při perorálním podání. Ledviny vyloučí polovinu dávky během jednoho dne a 5 dní trvá, než se vyloučí celkem 70 %. [57,58]

3 EXCIPIENTY MATRICOVÝCH TABLET

Každá matricová tableta obsahuje kromě účinné látky/látek i látky pomocné, tzv. excipienty. Pomocné látky upravují vlastnosti tablety, ale také ovlivňují technologický proces při výrobě tablet. Mezi pomocné látky patří např. plniva, pojiva, lubrikanty, modifikátory pH, ale také polymery, které mají v tabletách funkci retardantu, tj. látky, která zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva. [14,16]

V poslední době se stále častěji v oblasti farmaceutické technologie používají pomocné látky na přírodní bázi. Mnoho syntetických pomocných látek je pro lidské tělo toxických, a proto mohou představovat problémy při schvalování léčivých přípravků příslušnými regulačními orgány. [15-18]

Pomocné látky na přírodní bázi poskytují při výrobě léčiv řadu výhod, právě díky svému přírodnímu původu – jsou netoxické, biokompatibilní a mají minimální riziko vedlejších účinků. [15-18]

Obecně jsou polymery makromolekulární chemické látky, složené z minimálně z 10 makromolekul sestávajících z atomů uhlíku, vodíku, kyslíku, dusíku a často i chloru (a někdy i dalších prvků). Mer je základní opakující se jednotkou řetězců. Od ostatních materiálů se liší svou řetězcovou strukturou, která může být přerušena větvením. [15-18]

Přírodní polymery, též biopolymery, jsou sloučeniny s vysokou molekulovou hmotností složené z opakujících se strukturálních jednotek (též nazývány monomery). Biopolymer lze definovat jako přírodní látku, jenž je produkována živými organismy a všechny molekuly jsou odvozeny z buněčných či extracelulárních látek. Přírodní polymery nachází svá uplatnění i ve farmacii, kde se používají jako pomocné látky. Ovlivňují výrobní zpracování, stabilitu, rozpustnost a biologickou dostupnost lékových forem, zvyšují bezpečnost, účinnost a musí být v souladu s požadavky pacientů. [15-18,20,48]

Biopolymery, zejména polysacharidy, se v poslední době stále častěji uplatňují také ve farmaceutické technologii. [19,48]

3.1 Přírodní polysacharidy používané v matricových tabletách

Mezi nejčastěji používané biopolymery na bázi polysacharidů v matricových tabletách patří: alginát, kyselina alginová, chitin, chitosan, karagenany, galaktomanany, škrob, xantan, guarová guma, pektiny, arabská a dammarská guma. Tyto látky se většinou v matricových tabletách vyskytují ve funkci retardantu. [21,22]

3.1.1 Algináty

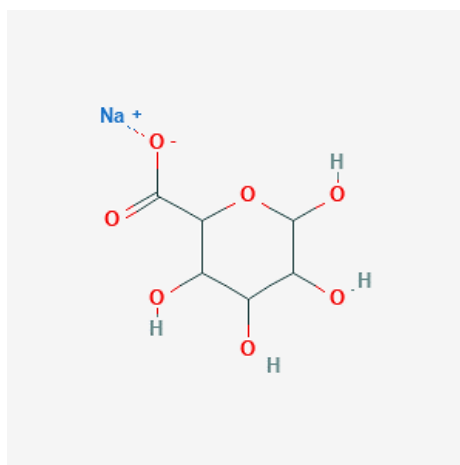
Algináty jsou nerozvětvené lineární polymery, obsahující β (1-4) glykosidickou vazbu. Jsou složeny z jednotek kyseliny a L-guluronové (G) a D-mannurové (M). Bakteriální algináty jsou navíc O-acetylovány, přičemž bakteriální O-acetyláza může být použita i k O-acetylaci alginátů řas, čímž se zvyšuje jejich vaznost na vodu. [36,37]

Algináty se významně podílí na blokaci střevní absorpce několika radioaktivních izotopů, blokuje např. radium (Ra 226) a stroncium (Sr 90). Dalším benefitem alginátů je jejich nízká toxicita a dobrá snášenlivost látek v biologickém prostředí (tj. biokompatibilita). Soli a estery alginové kyseliny se nejčastěji používají jako hydratační gely (hydrogely), slouží jako impregnační materiály a absorpční materiály pro chirurgické obvazy. Své uplatnění nachází v poslední době zejména v kosmetice, neboť se používají jako výrobní látka pro přírodní krémy a jsou součástí masek na obličej. Ve farmacii se uplatňuje zejména alginát sodný a vápenatý. [36,37]

Alginát sodný

Alginát sodný (obrázek č.4) je forma sodné soli kyseliny alginové neboli sodium 3,4,5,6-tetrahydroxyoxane-2-carboxylate ($M = 216.12 \text{ g/mol}$). Bývá extrahován z buněčných stěn hnědých řas. Po perorálním podání alginát sodný váže vodu. Dokáže na sebe rychle navázat až 300x násobek své hmotnosti a díky své hydrofilní povaze nachází řadu uplatnění ve farmacii. [36,37]

V oblasti farmaceutické technologie nachází alginát sodný uplatnění zejména při výrobě matricových tablet na bázi polyelektrolytového komplexu.



Obrázek 4 Alginát sodný a jeho struktura převzato z [36]

Matricové tablety s alginátem sodným a VH-tvorba polyelektrolytu

Verapamil hydrochlorid (VH) je blokátor vápníkových kanálů zejména v myokardu. Vykazuje relativně krátký biologický poločas rozpadu, a proto je nutné častější dávkování, aby se po perorálním podání pacientům se srdečními problémy udržovala požadovaná plazmatická hladina tohoto léčiva. Jednou z možností prodloužení dávkovacího intervalu jsou matricové tablety s prodlouženým uvolňováním VH. Touto problematikou se zabývala řada vědeckých týmů. Cílem studií [79,80] byla příprava mikrosfér na bázi polyelektrolytového komplexu alginát-chitosan s řízeným uvolňováním VH. Studován byl vliv poměru léčiva, polymeru a různých koncentrací síťujícího činidla (též známo pod pojmem CLA, crosslinking agent) na rychlost uvolňování VH. U připravených formulací byl sledován rovněž index bobtnání, morfologie povrchu a vliv velikosti částic na jejich disoluční chování. K charakterizaci byla použita metoda FTIR, XRPD a DSC. [79,80]

Připravené mikrosféry s velikostí částic v rozmezí od 1133 um do 1534 um a obsahem léčiva 74,8–84,4 % vykazovaly hladký povrch, dobré tokové vlastnosti indikované indexem stlačitelnosti (3,38–7,18 %), vysokou procentuální bobtnavost, dobrou floatibilitu (55,4–84,6% po 12 hodinách). Data ze spektroskopie potvrdila tvorbu polyelektrolytového alginát-chitosanového komplexu, který zajišťuje řízené uvolňování pro verapamil hydrochloridu. Mikrosféry vykazovaly uvolňování léčiva in vitro 85–95 % za 12 hodin. [79,80]

Zvýšení koncentrace CLA ukázalo pokles kompresibility; zvýšení bobtnavosti v kyselém prostředí o pH 1,2 i v pufru pH 6,8 a zvýšení rychlosti uvolňování VH. Ze získaných dat lze usuzovat, že mikrosféry na bázi alginát-chitosanového polyelektrolytového komplexu jsou vhodným výchozím materiálem pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu. [79,80]

Matricové tablety s alginátem sodným a verapamil hydrochloridem

Účinná látka VH je zásaditého charakteru. Rozpustnost léčiv je závislá mimo jiné i na pH. VH vykazuje vyšší rozpustnost při nižším pH, což často vede k nežádoucímu rychlejšímu uvolňování léčiva při zmiňovaném nižším pH. Cílem studie [23] bylo prostudovat možnosti pH nezávislého prodlouženého uvolňování slabě bazických léčiv z formulací na bázi alginátu sodného. Uvolňování léčiva během průchodu GIT je proces závislý na pH. Rozdíly v rychlosti uvolňování léčiva vlivem rozdílného pH v různých částech GIT jsou klíčové při určení plazmatického profilu léčiva (tj. závislosti koncentrace léčiva na čase od doby podání) a při hodnocení celkové biologické dostupnosti léčiva. [23-25]

V rámci studie [23] byla studována rychlost uvolňování VH ze tří různých formulací. V první části studie se jednalo o matrice, které byly připraveny přímým lisováním léčivé látky pouze s různými typy alginátu sodného. Další formulace obsahovala přidané modifikátory pH do matricového systému lék/alginát. A jako poslední byly studovány tablety s modifikovaným pH pouze v jádru tablety, ale vnější obal tvořený z alginátu sodného a léčiva byl bez úpravy pH. Bylo potvrzeno, že pro prodloužené uvolňování VH jsou vhodné matricové tablety sestávající pouze z alginátu a léčivé látky. Algináty jsou lépe rozpustné při vyšším pH, a při modifikovaném pH jsou tedy schopny kompenzovat horší rozpustnost léčiv. [23-25]

Pro dosažení pH-nezávislého uvolňování verapamil hydrochloridu byla do formulací přidávána kyselina fumarová, která je schopna modifikovat pH matrice, ale má relativně nízkou rozpustnost v HCl, tudíž nebude negativně ovlivňovat (urychlovat) uvolňování VH z matrice. Studie vychází z předpokladu, že kyselé pH uvnitř matricové tablety udrží relativně vysokou rozpustnost verapamil hydrochloridu. Přidání 15% (hm.) kyseliny fumarové vedlo k pH-nezávislému uvolňování léčiva (v 0,1 N HCl a fosfátovém pufru pH 6,8). [23-25]

V rámci studie bylo prokázáno, že přidání kyseliny fumarové do matricových systémů na bázi VH/alginát snižuje pH v mikroprostředí tablety, čímž se zvýší rozpustnost slabě bazického léčiva VH. [23-25] Studované formulace byly porovnávány s referenčním přípravkem Protanal® LF 120 M na bázi alginátu a kyseliny fumarové, ze kterého se po 8 hod postupně uvolnilo přibližně 80 % účinné látky. [23-25]

Matricové tablety s alginátem sodným pro výrobu nasálních insertů

Alginát nachází uplatnění také při nazálním podání. Studie ^[51] z r. 2013 se zabývala přípravou a hodnocením bioadhezivních insertů obsahujících verapamil hydrochlorid pro nasální podání. Gelující mukoadhezivní nosní vložky byly úspěšně navrženy pro prodloužené uvolňování VH. Nejlepší formulace byla získána s alginátem sodným při koncentraci 4,5 % (hm). Nosní vložka znatelně vykazuje vyšší mukoadhezivní vlastnosti pro sliznici nosu. Ať už se jednalo o formulaci, obsahující polyethylenglykol (PEG) nebo bez PEG, prodloužené uvolňování VH ve studii bylo jednoznačně prokázáno. ^[51]

Alginát sodný a jeho účinek střevní hlen

Alginát sodný snižuje propustnost střevního hlenu. V tenkém střevě vede povaha prostředí k vysoce heterogenní slizové vrstvě, která se skládá především z mucinu (podtypu MUC2). Dle výzkumu ^[70] může rozpustný dietní vlákninový alginát sodný změnit permeabilitu slizové vrstvy. Ukázalo se, že alginát volně difunduje do hlenu a má minimální účinek na objemovou reologii, když je přidán v koncentracích menších než 0,1 %. Bylo dokázáno, že přidáním 0,1% roztoku alginátu do střevního hlenu prasarat se sníží množství lipidů přítomného v emulzi digesta. Toto snížení může být dostatečné pro snížení problémů spojených s vysokou mírou absorpce lipidů, jako je například hyperlipidémie. ^[69-74]

Gastroezofageální reflux a alginát sodný

Alginát sodný se používá k úlevě od příznaků gastroezofageálního refluxního onemocnění, kdy pH v horním jícnu klesá pod 4. V kombinaci s kyselinou se alginát sodný vysráží a vytvoří gelovou formu. Alginátové formulace obsahující hydrogenuhličitan uvolňují do GIT oxid uhličitý jako reakci na žaludeční kyselinu a oxid uhličitý je zachycen v gelové sraženině, čímž se vytvoří „raft“. ^[97-99]

Dospělá žena podstoupila EGD (esophagogastroduodenoskopie) pro chronickou dyspepsii (příznaky, jako jsou nevolnost, plynatost, nadýmání a zvracení). Během EGD byla provedena biopsie pro malou erozi. Poté, aby se zabránilo krvácení z místa biopsie, alginát byl infundován do žaludku pod EGD. Brzy po infuzi alginátu sodného se na povrchu žaludeční tekutiny vyvinula sraženina, poté se na hranici žaludeční tekutiny vytvořil tenký materiál podobný membráně a velikost membrány rostla, čímž se vytvořil „raft“. ^[97-99]

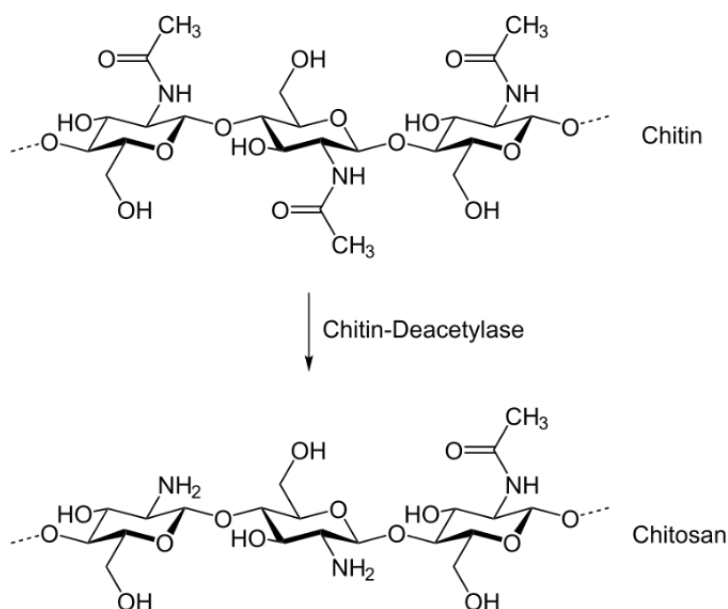
3.1.2 Chitin

Chitin je důležitý polysacharid, který se vyskytuje zejména v houbách, u hmyzu a nalezneme ho ve schránkách mořských živočichů, ze kterých se získává (např. z krabů, krevet a humrů). Při získávání chitinu se dbá na co nejvyšší čistotu, aby se předcházelo problémům při jeho aplikacích, jelikož se tento biopolymer hojně uplatňuje v biomedicině jako součást vláken, filmů, hydrogelů. [26-30]

Chitin je v gastrointestinálním traktu člověka chemicky neaktivní (inertní), setkáváme se s ním i v imunologii, kde patří mezi hlavní složky imunitních odpovědí a působí na NK buňky (natural killers cell, přirozené zabijáky). Z pohledu medicíny urychluje hojení ran, podílí se na regulaci vlhkosti mikroflóry člověka, je součástí stehů a je také mimořádně odolný výkyvům pH, tj. odolává tělním tekutinám, které se zásadně podílejí na funkci GIT. [26-30]

3.1.3 Chitosan

Chitosan se vyskytuje ve čtyřech krystalických formách, přičemž je jedna nehydratovaná a zbylé tři jsou hydratované. Z hydratované formy po zahřátí na 200 °C vzniká nehydratovaná forma chitosanu (obrázek č. 5). Chitosan vzniká z chitinu následnou chemickou reakcí buď pomocí alkalické deacetylace, kde reaguje s hydroxidem sodným, nebo enzymaticky díky působícímu enzymu N-acetylasa. [26-29]



Obrázek 5 Vznik chitosanu částečnou deacetylací chitinu převzato z [11]

Míra reaktivity chitosanu je podmíněna reakčními centry: aminoskupinou (primární) a hydroxylovou (primární a sekundární). Rozpuštění chitosanu ve vodě ovlivňuje pH (v kyselém prostředí se chitosan rozpouští lépe), hydroxylová sekundární skupina má podobný účinek jako aminoskupina, tedy také umožňuje rychlejší rozpuštění v polárním rozpouštědle. [26,29,31,32,33]

Existuje mnoho faktorů, které ovlivňují výslednou rozpustnost chitosanu - například iontová síla prostředí, míra protonace či molekulová hmotnost chitosanu. Hodnota pH patří mezi nejdůležitější faktory ovlivňující rozpustnost, přičemž chitosan se stává rozpustným při kyselém pH (nižší než 6). Při pH = 7 je chitosan rozpustný pouze z 50 %. [32,33]

Chitosan je velmi důležitým polysacharidem ve farmacii pro svoji hydrofilitu, biodegradatelnost, stabilitu, mukoadhezivní i antibakteriální vlastnosti a nízkou toxicitu. Nejčastěji se využívá jako nosič pro nukleové kyseliny, různé enzymy a specifické antigeny. [29,31]

Využití chitosanu při výrobě léčiv

Chitosan se v dnešní době využívá jako nosič léčiv, jeho výborná biologická odbouratelnost ho tak činí jako jeden z nejlepších biopolymerů pro matricové tablety, dále jeho snadná aplikace umožňuje dobré zabudování do matricové tablety a je tak vhodným materiálem pro prodloužené uvolňování léčiva. Neméně důležitou vlastností u biopolymeru je i nulová toxicita produktů po samotném rozkladu, která je pro další aplikace klíčová. [32,34]

Jedna z aplikací chitosanu spočívá v tom, že se uplatňuje jako nosič léčiva, které působí protinádorově, zejména při léčbě tumorů močového měchýře, žaludku a tlustého střeva. Vlastnosti chitosanu ovlivňují účinnost léčiva, kdy nízkomolekulární chitosan má vyšší účinnost než jeho vysokomolekulární forma. [32,34]

Využití chitosanu při hojení ran

Angiogeneze, neboli proces novotvorby krevních kapilár, je urychlován chitosanem (ale i chitinem) a stejně tak se oba dva polysacharidy podílí na regeneraci pojivové tkáně. Hojení ran doprovází řada biochemických cyklů. Samotná biovýroba ob vazů může být zajištěna chitosanem. Tento bioobvaz má funkci jakési antimikrobiální bariéry, která slouží proti patogenům. Chitosanové obvazy se využívají při léčbě rohovky, popálenin a drobných ran. CMC deriváty spolu s alginátem tvoří vhodné matrice pro regenerativní medicínu, právě díky jejich vlastnostem v tekutinách - hydrogely nabobtnají, tím je zajištěno zvětšení pórů a snadný

průnik buněk do poraněného místa. Aplikace CMC derivátu jsou bezpečné, neboť snižují riziko zdravotních komplikací. [32-34]

Chitosan pro cílení léčiv do tlustého střeva

V poslední době zažívají aplikace přírodních polymerů pro cílení léčiv do tlustého střeva (kolon) obrovský růst. Chitosan, polysacharid na bázi kationtu, má řadu jedinečných vlastností, právě díky svým životně důležitým aplikacím v oblasti dodání léčiva do tlustého střeva. [81] Trimethylchitosan a monokarboxymethylchitosan jsou účinné jako látky zvyšující absorpci střeva, a to díky jejich fyziologickým vlastnostem. Bylo zjištěno, že konjugáty kyseliny chitosan-thioglykolové jsou slibným materiálem pro aplikace v tkáňovém inženýrství. [100]

Aplikace chitosanu a jeho derivátů při přípravě pevných lékových forem

Chitosan byl široce zkoumán nejen jako nosič léčiv, ale také pro dodání peptidů, proteinů a genů do tlustého střeva pro různé terapeutické aplikace. Řízeného uvolňování léčiva lze dosáhnout různými druhy pevných či polotuhých lékových forem na bázi chitosanu - tablety potažené chitosanem, chitosanové gely, tobolky, kuličky, mikročástice i nanočástice. [81]

Hlavním problémem spojeným s pevnými lékovými formami na bázi chitosanu je jeho omezená rozpustnost při vyšším pH, kdy klesá jeho kationtová povaha, a tím se sníží i mukoadhezivita. Proto studie lékových forem na bázi chitosanu se často věnují úpravě pH a zlepšení biologické dostupnosti léčiva. [81]

Matricové tablety na bázi chitosanu a guarové gummy pro prodloužené uvolňování VH

Chitosan je vhodným polymerem pro cílení léčiv do tlustého střeva. Při použití speciálních enterosolventních potahových materiálů mohou být matricové tablety na bázi tohoto biopolymeru účinně použity pro cílení léků na tlusté střevo pro léčení lokálních i systémových poruch. [84,85]

V rámci různých studií [83-85] byly testovány formulace matricových tablet za použití nosičů na bázi přírodních polysacharidů jako je chitosan a guarová guma pro cílené uvolňování modelového léčiva do tlustého střeva. Ze směsi polymeru a léčiva byla připraveny tablety a potaženy dvěma vrstvami potahu - inulinem jako vnitřním potahem a šelakem jako vnějším

potahem. Uvolňování léčiva z připravených potahovaných tablet v podmínkách in vitro bylo sledováno metodou disolučního testu. Test probíhal po dobu 2 hodin v kyselém žaludečním médiu (pH 1,2), poté 3 hodiny ve fosfátovém pufru (pH 7,4) a 6 hodin v simulované střevní tekutině. Tyto podmínky se změnou disolučního média simulují průchod léčiva trávicím traktem. Uvolňování léčiva z potahovaného systému bylo monitorováno pomocí UV VIS spektroskopie. Tyto studie in vitro potvrdily, že tablety potažené inulinem a šelakem regulují uvolňování léčiva v žaludku a v tenkém střevě, a většina dávky léčiva se uvolňuje až v modelovaném prostředí tlustého střeva. [83-85]

Matricové tablety s chitosanem a VH

Chitosanové mikrosféry jsou dobré potenciální nosiče léčiv pro nosní aplikaci. Cílem studie [50] bylo vyvinout a charakterizovat mukoadhezivní mikrosféru chitosanu s verapamil hydrochloridem (bez dalších excipientů) pro intranazální aplikaci jako alternativu k perorálním formám, které vykazují nízkou biologickou dostupnost VH (20 %). Na charakterizaci částic byly použity metody: SEM (morfologie částic), laserové difrakce (velikost částic) a DSC (stabilita léčiva). [50]

Studie ukázala, že mikrosféry s velikostí 21-53 μm připravené metodou rozprašování a sušení jsou vhodné pro nosální podání VH. Studie biologické dostupnosti prokázala, že chitosanové mikrosféry pro nosní inhalaci vykazovaly výrazně vyšší biologickou dostupnost (58,6 %) než samotný nosní roztok VH (47,8 %) a perorální roztok VH (13 %). Závěrem lze říci, že nosní přípravky na bázi chitosanem slibují zvýšení biologické dostupnosti VH ve srovnání s tabletami s prodlouženým uvolňováním VH. Díky chitosanu je zamezeno snížení koncentrace léčiva vlivem first-pass efektu (metabolismus prvního průchodu). [50]

Mukoadhezivní bukalní filmy s chitosanem a VH

Mukoadhezivní bukalní filmy na bázi chitosanu s prodlouženým uvolňováním léčiva nabývají v poslední době na svém významu ve farmaceutickém průmyslu, neboť bukalní oblast ústní dutiny je atraktivním cílem pro podávání zvoleného hydrofilního léčiva. [64]

Mukoadheze je označení pro interakci na rozhraní lékové formy a slizové vrstvy na tělní sliznici. Možnými místy pro aplikaci mukoadhezivních látek (a z nich následně formulovaných lékových forem) jsou ústní dutina, nosní sliznice, oční bulva, respirační trakt,

gastrointestinální trakt, ale i ženské pohlavní orgány. Všechny výše zmíněné oblasti v organismu jsou ohraničeny slizovou vrstvou, která je nezbytná pro vznik mukoadhezivní vazby, obsahující glykoproteinové mucinové struktury. Mukoadheze je v poslední době hojně diskutována, neboť tento jev umožňuje na základě vytvoření adhezivních vazeb na hlenové vrstvě sliznice prodloužené setrvání vhodné lékové formy přímo v místě aplikace, a tím výrazné zlepšení compliance pacientů (dodržování užívání léků dle doporučení lékaře), efektivity terapie, biologické dostupnosti léčiva a zkvalitnění průběhu léčby. [64-67]

Byly vyvinuty různé formulace ke zvýšení biologické dostupnosti léčiva tak, aby se zabránilo metabolismu léčiva při prvním průchodu (first pass). Jako nosiče verapamil hydrochloridu byly připraveny např. bukální filmy na bázi chitosanu a PVP K-30 a účinnost filmu jako nosiče API (účinné substance) byla sledována po dobu 6 hodin. Cílem práce bylo optimalizovat složení filmu a popsat uvolňování VH z mukoadhezivního bukálního filmu. [60-63]

Bylo připraveno celkem 6 formulací, přičemž každá formulovaná šarže byla podrobena hodnotícím testům. Bylo zjištěno, že procento bobtnání je funkcí rozpustnosti léčiva a použitého PVP. Vzhled a morfologie bukální náplasti byly detailně sledován pomocí SEM. Výsledky disoluční studie ukázaly, že léčivo se nejlépe uvolňuje ze systémů, ve kterých dochází ke změně povrchu a průměru částic přítomných v lékové formě. [60-63]

Jako nejvýhodnější se ukázala formulace C06 obsahující 50 mg VH, 1,5 % chitosanu (20 ml), 5 % propylenglykolu a 150 mg PVP K-30, ze které se uvolnilo 82,42 % léčiva. Uvolňování probíhalo téměř lineárně po dobu 6 hod. Při testech *in vivo* bylo zjištěno, že dochází k minimálnímu first-pass efektu a zvýšení biologické dostupnosti léčiva. Lze tedy konstatovat, že chitosan s PVP K-30 je vhodnou volbou pro bukální aplikaci VH. [60,61]

Chitosan a jeho působení na tlusté střevo

Farmakoterapie věnuje v poslední době velkou pozornost aplikacím přírodních polymerů pro dodání terapeutických léčiv do tlustého střeva. Chitosanové jedinečné vlastnosti upoutávají čím dál více pozornost vědců. Konkrétně kationtový polysacharid chitosan má mnoho životně důležitých aplikací v oblasti do tlustého střeva. [101,102]

Chitosan byl široce zkoumán pro dodávání léčiv, peptidů, proteinů a genů do tlustého střeva pro různé terapeutické aplikace. Trvalého a kontrolovaného dodávání lze dosáhnout

formulacemi na bázi chitosanu (např. tablety potažené chitosanem, tobolky, kuličky, gely, mikročástice a nanočástice). [101,102]

Životně důležité vlastnosti chitosanu z něj činí nejen univerzální pomocnou látku pro aplikace s řízeným či trvalým uvolňováním léčiv (v pevných lékových formách), ale také biologicky rozložitelný, biokompatibilní a bioadhezivní biopolymer. [101,102]

Tlusté střevo je rozpoznáno jako výhodné absorpční místo pro orálně podávané proteinové a peptidové léky. Hlavním problémem spojeným s chitosanem je omezená rozpustnost při vyšším pH v důsledku snížené kationtové povahy, což také snižuje mukoadhezivitu. Použití novější cílové skupiny s formulacemi na bázi chitosanu pro vysoce místně specifické dodávání bioaktivní musí být hodnoceno z hlediska dalšího zlepšení terapeutického indexu (biologická dostupnost). [101,102]

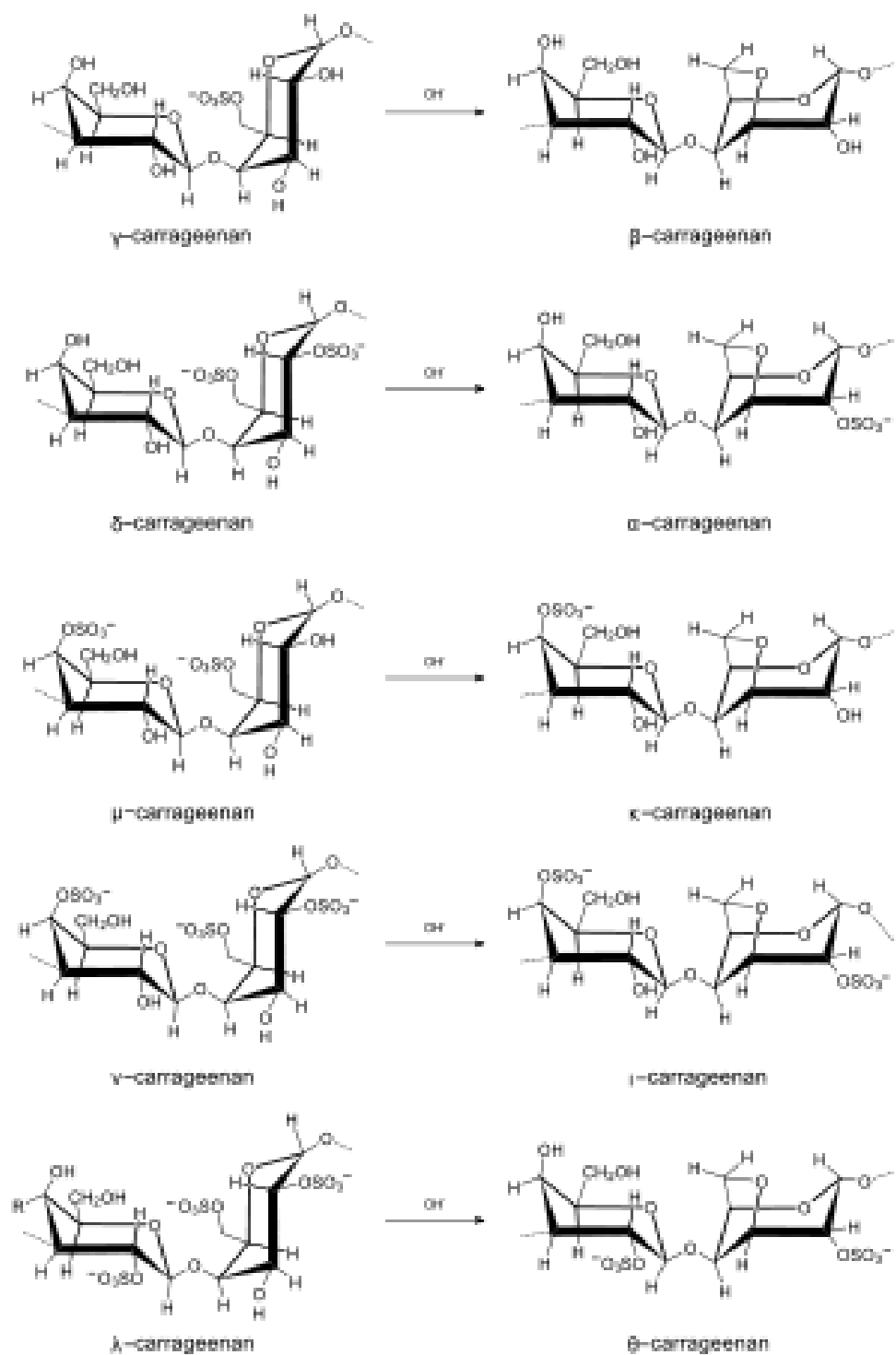
3.1.4 Karagenan

Karagenan se vedle alginátu řadí mezi potravinářsky důležité polysacharidy. Tento biopolysacharid je produktem červených řas Rhodophyceae. Z chemického hlediska se jedná o lineární heteropolysacharid (obrázek č.6), který má ve své struktuře podjednotky galaktózy a anhydrogalaktózy, které jsou spojeny pro polysacharidy typickou, glykosidickou vazbou. [53,54]

Různorodé vlastnosti karagenanů umožňují jejich různorodá uplatnění zejména v potravinářském průmyslu. Jde o tzv. přídatnou látku a najdeme je v mléčných výrobcích, pečivu, želé bonbonech, trvanlivých dezertech, šlehačce ve spreji, ale také v dětské výživě. Další uplatnění nachází karagenany ve farmacii, ale i v kosmetickém průmyslu. [53,54]

Z chemického hlediska se jedná o hydrofilní látky, tedy rozpustné ve vodě, ale lze je rozpustit i například v kravském mléce. Rozlišujeme 3 hlavní typy karagenanů : kappa, lambda a iota. Kappa tvoří silné, tuhé gely v přítomnosti draslíkových iontů a poskytují reakci s mléčnými proteiny. Iota tvoří měkké gely v přítomnosti vápenatých iontů. Lambda gelovatí a používá se k zahušťování mléčných výrobků. [53,54]

Veškeré karagenany vykazují silnou schopnost vázat vodu a bobtnat (i při pokojové teplotě), ale ne vždy dochází k úplnému rozpuštění. Pro úplnou hydrataci kappa a iota-karagenanu je nutno vždy roztok zahřát (alespoň na 80 °C). Lambda-karagenan se rozpouští snadno i při nižších teplotách (např. 25 °C) a vzniká viskózní roztok. Rozpustnost karagenanů ve vodě závisí také nejen na pH a teplotě, ale také na obsahu solí. V prostředí organických rozpouštědel, tuků nebo olejů jsou karagenany nerozpustné. [53,54]



Obrázek 6 Struktura a přechody mezi jednotlivými typy karagenanů převzato z [52]

Karagenan v lékových formách s verapamil hydrochloridem

Cílem studií ^[86-88] bylo hodnocení karagenanových mikrosfér se dvěma různými zabudovanými léčivy. Byly připraveny dva typy formulací karagenanových mikrosfér, přičemž první obsahovala VH a druhá ibuprofen. Karagenanové kuličky byly připraveny ionotropní gelovací metodou a následně byly hodnoceny jako systém s řízeným uvolňováním pro dobře rozpustné léčivo verapamil hydrochlorid a špatně rozpustný ibuprofen. Byl zkoumán vliv formulačních faktorů (obsah léčiva a koncentrace polymeru) na velikost částic, účinnost zapouzdření a uvolňování léčiva. ^[86-88]

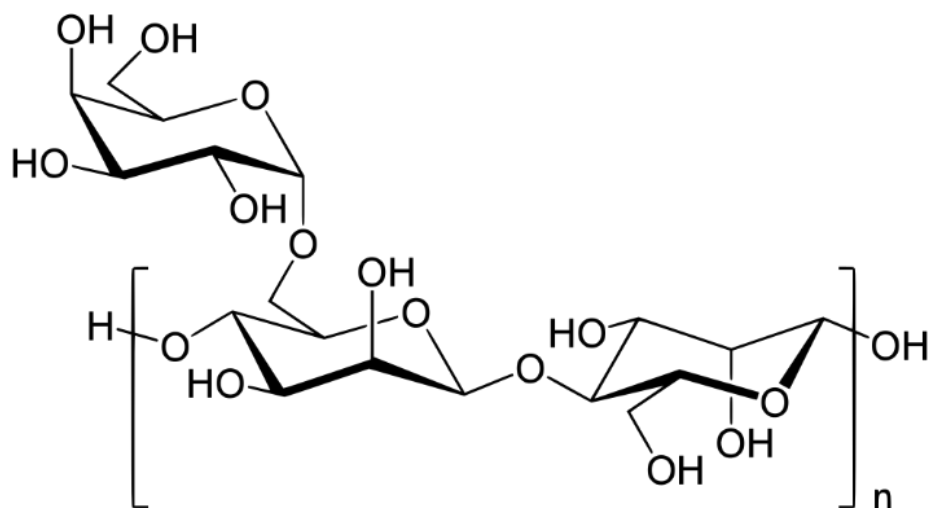
Enkapsulační účinnost pro ibuprofen byla nižší (23,6–58 %) než účinnost pro VH (34,8–71,1 %). Uvolňování špatně rozpustného ibuprofenu z připravených mikrosfér bylo podstatně pomalejší (6 % ibuprofenu bylo uvolněno za 6 hodin) ve srovnání s dobře rozpustným VH (cca 70 % VH bylo uvolněno za 5 hodin). ^[86-88]

3.1.5 Guarová guma

Mezi další čistě přírodní látky se řadí guarová guma, též známá pod názvy, jakož jsou guar nebo také E 412. Z chemické stránky se jedná o polysacharid (obrázek č. 7), který je dobře rozpustný ve vodě. Získáme jej loupáním a mletím semen z guarových bobů a z rostliny z čeledi bobovitých (*Cyamopsis tetragonoleba*). ^[41,42]

Pro získání potřebných technologických vlastností je nutno gummy z přírodních zdrojů různě modifikovat. Guarová guma se značí výbornou rozpustností ve vodě, díky své vysoké hydrofilitě vytváří silně viskózní roztok. Tento polysacharid řadíme k rozpustným vlákninám, což jsou látky, které projdou trávením beze změny a nevstřebávají se organismem. ^[41,42]

V kosmetickém průmyslu se tyto polymery používají jako zahušťovadla, stabilizátory a emulgátory. Jako zahušťovadlo je guarová guma až 8x silnější než běžný kukuřičný škrob, a z tohoto důvodu stačí malé množství k tomu, aby se zvýšila celková viskozita roztoku (k zahuštění vodného roztoku není nezbytné gumu zahřívát). Guarová guma nachází využití také při výrobě bělidel, mýdel a zubních past. ^[41,42]



Obrázek 7 Guarová guma- strukturní vzorec převzato z [41]

Matricové tablety s guarovou gumou a verapamil hydrochloridem

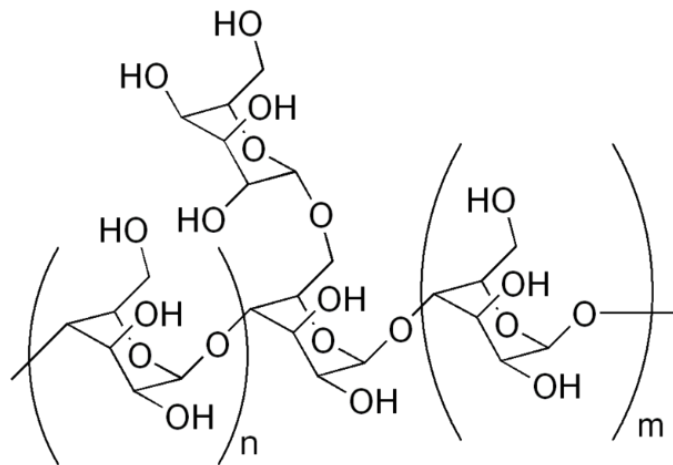
Předmětem studie ^[39] bylo uvolňování verapamil hydrochloridu z matricových tablet na bázi guarové gumy. Bylo zjištěno, že fyzikálně-chemické vlastnosti přidaných pomocných látek (excipientů) významně ovlivňují kinetiku a mechanismus uvolňování verapamilu z matricových tablet na bázi guarové gumy. Pomocné látky také ovlivňují bobtnání a erozi celistvé matrice. ^[39,40]

Vhodný výběr pomocných látek může být použit jako nástroj pro modulaci disolučního chování. Pomocné látky různým způsobem ovlivňují strukturu gelové matrice, a to má za následek změnu vnitřní struktury v matrici v průběhu disoluce, ale i vnější texturní rozdíly v hydratované matrici, které se mění v čase. Zejména iontové a vysoce rozpustné pomocné látky, jako je např. glycin a NaCl, jsou schopny redukovat počáteční rychlé uvolňování léčiva při uvolňování léku, neboť jsou určitou konkurencí omezeného množství vody v gelu matrice. ^[39,40]

Látky rozpustné ve vodě (chlorid sodný, glycin) snižují počáteční hydrataci matrice, a proto mají schopnost omezit počáteční rychlou difúzi léčiva. Hydrofilní látky se tedy podílí na udržení téměř lineárního uvolňování po dobu 24 hodin, což je pro pacienty výhodné. ^[39]

3.1.6 Galaktomannany

Polysacharidy, které vznikly sloučením mannózy s galaktózou se nazývají galaktomannany. Jsou často používány v potravinářských výrobcích pro zvýšení viskozity vodné fáze a v potravinách jako stabilizátory. Galaktomannany jsou také součástí buněčné stěny hub rodu *Aspergillus* a jsou uvolněny během jejich růstu. Pokud se v krvi nachází galaktomannany, lze diagnostikovat invazivní aspergillózní infekci. [43,44]



Obrázek 8 Strukturální jednotka galaktomannanu převzato z [43]

3.1.7 Xantan

Xanthan (nebo též xantanová guma) je hydrofilní aniontový, extracelulární heteropolysacharid, který vznikl fermentací sacharidů kmenem bakterií *Xanthomonas campestris*. Po chemické stránce se jedná o polysacharid, který tvoří dvě glukóзовé a dvě manóзовé podjednotky a poslední jednotkou je kyselina D-glukoronová. Ve 3D struktuře vypadá tato sloučenina jako jednoduchá či dvojitá šroubovice, jejíž stabilita je zaručena postranními řetězci. Na manóзовé podjednotce mohou být substituenty kyselina pyrohroznová nebo acetátové skupiny. Tento biopolysacharid se vyznačuje poměrně vysokou molekulovou hmotností 15000 kDa (kilodalton). [47-49]

Ve farmaceutickém průmyslu se xanthan používá při výrobě matricových hydrofilních tablet a také jako emulgační činidlo v polotuhých lékových formách. [47]

Matricové tablety s VH na bázi xantanové gumy

Předmětem studie ^[47] bylo hodnocení matricových tablet na bázi xantanu s VH. Byl optimalizován poměr léčiva a polymeru, všechny ostatní parametry lékové formulace byly konstantní. ^[47]

Byly připraveny 3 formulace komplexu verapamil hydrochlorid-xanthan (VS1, VS2 a VS3). Různý poměr VH : guma ve formulaci [1: 0,2, 1:0,4 a 1:0,6] určuje výslednou účinnost komplexu. Uvolňování léčiva v podmínkách in vitro z komplexu VS3 [1: 0,6] dosáhlo po 1 hodině 97,56 %, po 3 hodinách 99,74 % a po 5 hodinách 99,34 %. Ze srovnávací formulace bez retardující komponenty se uvolnilo 98,98 % VH za 30 minut. ^[47]

Ideální poměr léčiva a gumy je tedy [1:0,6]. Účinnost komplexů se zvyšuje se zvyšováním koncentrace hydrofilní gumy. Komplexy verapamil hydrochlorid-xanthan vykazují vhodný mechanismus prodlouženého uvolňování VH. ^[47]

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce pojednává o matricových tabletách a dalších pevných lékových formách na bázi biopolymerů (zejména polysacharidů), které se používají pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu.

Popsány a diskutovány jsou polysacharidy (alginát, chitosan a karagenan), které se používají při výrobě pevných lékových forem zejména ve funkci retardující komponenty, ale pozornost je věnována také mukoadhezivním vlastnostem vybraných biopolymerů. Použití látek přírodního původu v oblasti farmaceutické technologie je v současné době stále častější. Pomocné látky na přírodní bázi poskytují při výrobě léčiv řadu výhod, právě díky svému přírodnímu původu – jsou netoxické, biokompatibilní a mají minimální riziko vedlejších účinků.

Bylo zjištěno, že rychlost uvolňování léčiva z formulace (matricové tablety, mikrosféry) na bázi biopolymerů ovlivňuje nejen druh použitého biopolymeru, ale také výrobní postup, poměr polymeru a léčiva, pomocné látky a další faktory.

Častým polysacharidem používaným pro řízené uvolňování řady léčiv je alginát. Alginát sodný se používá k cílení léčiv do oblasti tlustého střeva, dále k úlevě od příznaků gastroezofageálního refluxního onemocnění a též snižuje propustnost střevního hlenu. Nejvýhodnější formou alginátu pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu je tvorba polyelektrolytu. Mikrokuličky na bázi alginátového polyelektrolytu vykazují uvolňování verapamil hydrochloridu in vitro 85,0 –95,45 % za 12 hodin. ^[80]

U mikrosfér na bázi alginát-chitosanového polyelektrolytového komplexu bylo prokázáno, že systém má mnohem nižší toxicitu ve srovnání se syntetickým polymerem a výhodné řízené uvolňování léčiva zaměřené na tlusté střevo.

Chitosan má výhodné vlastnosti, které z něj činí v současnosti velmi žádanou pomocnou látku pro aplikace s prodlouženým uvolňováním. Jedná se o biologicky rozložitelný, biokompatibilní, a bioadhezivní polysacharid. Na bázi chitosanu byly také připraveny bukální filmy pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu. Chitosanové mikrosféry jsou dobré potenciální nosiče léčiv pro nazální aplikaci verapamil hydrochloridu. ^[50,64]

Jedna z aplikací chitosanu spočívá také v tom, že se uplatňuje jako nosič léčiva, které působí protinádorově, zejména při léčbě tumorů tlustého střeva.

Biopolymery jsou obrovskou příležitostí, jak vyrobit zcela nové formulace léčiv. Léčivo zůstává v tlustém střevě ze všech oblastí GIT nejdéle, proto je distální část GIT největší příležitostí pro výzkum matricových tablet s prodlouženým uvolňováním.

LITERATURA

- [1] DVOŘÁČKOVÁ, K. Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. Chem. Listy 103, 66–72 (2009)
- [2] RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. Praktické lékárenství, 2007, 2: 188-190.
- [3] RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. Praktické lékárenství, 2008, 4.4: 186-189.
- [4] PĚČEK, D., Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. Chem List, 2014, 108: 483-7.
- [5] dostupné z
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0233484&tab=texts>
- [6] MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANA O, Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. Journal of controlled release, 2011, 154.1: 2-19.
- [7] VÍTEK, L. Materiálové systémy pro kontrolované dodávání léčiv [online]. 2014,16 [cit. 2020-05-01]. Dostupné z: <https://slideplayer.cz/slide/2319364/>
- [8] RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. Remedia, 2007, 2: 188-192.
- [9] RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ, Vítězslava. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. Praktické lékárenství, 2008, 4.4: 186-190
- [10] NOKHODCHI, A., et al. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. BiolImpacts: BI, 2012, 2.4: 175
- [11] ROWE R., SHESKEY P.J., QUINN M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 9780853697923.
- [12] Banker GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics. New York and Basel, Marcel Dekker Inc. 2002, 504–515.
- [13] Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1990, Vol. 3, 238–241.

- [14] NACHAEGARI, Satish K.; BANSAL, Arvind K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical technology*, 2004, 28.1: 52-65.
- [15] RAZAVI, M., et al. Gamma scintigraphic study of the hydrodynamically balanced matrix tablets of metformin HCl in rabbits. *Drug design, development and therapy*, 2015, 9: 3125.
- [16] MSHELIA, J. G.; APEJI, Y. E.; OLAYEMI, O. J. Powder, compaction and tableting properties of co-processed silicified starch. *Methodology*, 2013
- [17] Shirwaikar A., Shirwaikar A, Prabu SL, Kumar GA. Herbal excipients in novel drug delivery systems. *Ind J Pharmaceut Sci.* 2008;70(4):415
- [18] Tekade BW, Yogita A. Gums and mucilages: excipients for modified drug delivery system. *J Adv Pharm Educ Res.* 2013;3(4):359–367
- [19] DUCHÁČEK, V. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 3., přeprac. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2011. ISBN 978-80-7080-788-0
- [20] BRUSCHI, Marcos Luciano. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. 2015, Dostupné z: <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpSMDRPS02/strategies-modify-drug/strategies-modifydrug>.
- [21] KOO, Otilia M. Y. *Pharmaceutical excipients: properties, functionality, and applications in research and industry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2017. ISBN 9781118992418
- [22] MSHELIA, J. G.; APEJI, Y. E.; OLAYEMI, O. J. Powder, compaction and tableting properties of co-processed silicified starch. *Methodology*, 2013
- [23] GUTSCHE, S. a M. KRAUSE AND H. KRANZ. Strategies to Overcome pH-Dependent Solubility of Weakly Basic Drugs by Using Different Types of Alginates: *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34:1277–1284, 2008. , 1277-1284. DOI: 10.1080/03639040802032895. ISSN 0363-9045 print / 1520-5762 online.
- [24] Guthmann, C., Lipp, R., Wagner, T., & Kranz, H. (2007). Development of a multiple unit pellet formulation for a weakly basic drug. *Drug Dev. Ind., Pharm.*, 33, 341–349.

- [25] Timmins, P., Delargy, A. M., & Howard, J. R. (1997). Optimization and characterization of a pH-independent extended release hydrophilic matrix tablet. *Pharm. Dev. Technol.*, 2, 25–31.
- [26] KROISOVÁ, D. Biodegradovatelné polymery-úvod do problematiky. Liberec: Technická univerzita v Liberci, 2009. ISBN 978-80-7372-468-9.
- [27] YEUL, Vijay S. a Sadhana S. RAYALU. Unprecedented Chitin and Chitosan: A Chemical Overview. *Journal of polymers and the Environment*. 2013, 21(2), 606-614. DOI: 10.1007/s10924-012-0458-x. ISSN 1566-2543
- [28] DRGOVÁ, M. Využití přírodních polymerních materiálů ve farmacii a lékařství. Zlín, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Ústav inženýrství polymerů.
- [29] RINAUDO, Marguerite. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*. 2006, 31(7), 603-632. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001>. ISSN 0079-6700
- [30] KOMI, D., SHARMA L., CRUZ CH.. Chitin and Its Effects on Inflammatory and Immune Responses. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018, 54(2), 213-223. DOI: 10.1007/s12016-017-8600-0. ISSN 1080-0549.
- [31] Poverenov E, Arnon-Rips H, Zaitsev Y, et al. Potential of chitosan from mushroom waste to enhance quality and storability of fresh-cut melons. *Food Chemistry*. 2018 Dec;268:233-241. [cit. 2020-02-23]. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.06.045.
- [32] VAVŘÍKOVÁ, E., VINŠOVÁ J., CHITOSAN A JEHO FARMACEUTICKÉ APLIKACE. *Chemické listy*. 2009, 103(1), 56-65. [cit. 2020-02-19]. ISSN 1213-7103.
- [33] *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* [online]. 2017, 8(12), [cit. 2020-02-25]. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(12).4973-82. ISSN 23205148
- [34] ZAHRA, S. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018, 120(B), 1406- 1419. [cit. 2020-02-25]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.131>. ISSN 0141-8130.

- [35] MORI, Takashi, Masaaki MURAKAMI, Masahiro OKUMURA, Tsuyoshi KADOSAWA, Toshimitsu UEDE a Toru FUJINAGA. Mechanism of macrophage activation by chitin derivatives. The Journal of Veterinary Medical Science. 2005, 67(1), 51-56. [cit. 2020-05-23].DOI: 10.1292/jvms.67.51. ISSN 1347-7439.
- [36] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Sodium alginate, CID=5102882,dostupné z:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-alginate> [cit. 2020-05-24].
- [37] KUMBAR, Sangamesh G., LAURENCIN, Cato T. a DENG, Meng. Natural and Synthetic Biomedical Polymers. US : Elsevier, 2014. Dostupné z:
<http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpNSBP0002/natural-synthetic-biomedical/naturalsynthetic-biomedical>. [cit. 2020-05-24]. ISBN: 978-0-12397-290-3.
- [38] Alginátové masky. Bonsavon.cz [online]. České Budějovice: WWW.BONSAVON.CZ, 2016, 2016-04-10, s. 1 [cit. 2020-05-18]. Dostupné z:
<http://www.bonsavon.cz/blogs/novinky/alginatova-pletova-mask-na-oblicej>
- [39] Journal of Controlled Release 80 (2002) 45–56: Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and q. ELSEVIER [online].25 November 2001, 2002(80) [cit. 2020-05-19]. DOI: S0168-3659(01)00546-6.
- [40] A.T. Florence, D. Attwood, in: Physicochemical Principles of Pharmacy, Macmillan, London, 1981, p. 290 [cit. 2020-05-28].
- [41] dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Guma_guar
- [42] Čistě přírodní látky: GUAR GUM. Encyklopedie biooo [online]. Praha, 2019 [cit. 2020-05-19]. Dostupné z: <https://encyklopedie.biooo.cz/>
- [43] Galactomannan: klinické použití. In: Cs.qwe.wiki [online]. 2020 [cit. 2020-05-19]. Dostupné z: <https://cs.qwe.wiki/wiki/Galactomannan>
- [44] P. A. Williams; Glyn O. Phillips (2004). Gums and Stabilisers for the Food Industry 12. Royal Society of Chemistry. p. 311. [cit. 2020-05-28].ISBN 978-0-85404-891-5.
- [45] Design and Evaluation of Verapamil Hydrochloride Controlled Release Hydrogel-Based Matrix Tablets. Asian Journal of Pharmaceutics: Department of

Pharmaceutics, Chebrolu Hanumaiah Institute of Pharmaceutical Sciences, Guntur, Andhra Pradesh, India. 2016, 51(10), 1-8. [cit. 2020-05-23].

[46] Saraswat R, Bhan CS, Gaur A. A review on polymers used in in-situ gel drug delivery systems. *Int J Pharm Innov* 2011;1:110-118.

[47] GARCÍA-OCHOA, F, V.E SANTOS, J.A CASAS, E GÓMEZ a Jennifer ELISSEEFF. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnology Advances* [online]. 2000, 18(7), 549-579 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1016/S0734-9750(00)00050-1. ISSN 07349750

[48] Wanjari BE and Gaikwad NJ: Development and Evaluation of Verapamil Hydrochloride Xanthan Gum Microcapsules as Controlled Drug Delivery System. *Int J Pharm Sci Res*, 2012; Vol. 3(9): 3296-3303., India, 2012, (51), 3296-3303. [cit. 2020-05-27]. DOI: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(9\).3296-03](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(9).3296-03). ISSN 0975-8232.

[49] VELÍŠEK, J. *Chemie potravin I*. Tábor: OSSIS, 1999. ISBN 80-902391-3-7

[50] Abdel Mouez M, Zaki NM, Mansour S, Geneidi AS. Bioavailability enhancement of verapamil HCl via intranasal chitosan microspheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*: 2014 Jan;51:59-66. [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.08.029.

[51] Preparation and Evaluation of Bioadhesive Inserts Containing Verapamil Hydrochloride for Nasal Delivery. *Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense)* [online]. , *Lat. Am. J. Pharm.* 32 (8): 1170-7 (2013) [cit. 2020-05-28]. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.661.8895&rep=rep1&type=pdf>

[52] Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Carrageenan>

[53] NECAS, J. a L. BARTOSIKOVA. Carrageenan: a review [online]. [cit. 2020-6-18]. Dostupné z: <http://vri.cz/docs/vetmed/58-4-187.pdf>

[54] POLEDŇÁKOVÁ, H. *Charakterizace karagenanu densitometrií*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2015. 51 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Kargerová A., Ph.D.

[55] Zhang, X., Tian, F., Hou, Y. et al. Preparation and in vitro in vivo characterization of polyelectrolyte alginate–chitosan complex based microspheres loaded with verapamil hydrochloride for improved oral drug delivery. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 81, 429–440 (2015). [cit. 2020-05-22]. <https://doi.org/10.1007/s10847-014-0471-x>

[56] dostupné z:

https://www.wikiskripta.eu/w/P%C5%99evodn%C3%AD_syst%C3%A9m_srde%C4%8Dn%C3%AD#/media/File:Srdce_prevodni_system.png

[57] dostupné z: <http://www.sukl.eu/download/spc/SPC25720.pdf>

[58] dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0215969>

[59] dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/reporter-eu/a-case-study-in-spe.html>

[60] dostupné z:

https://www.researchgate.net/profile/Unmesh_Joshi/publication/228473288_Chitosan_based_sustained_release_mucoadhesive_buccal_patches_containing_verapamil_HCL/links/00b7d52c3c98e34ccd000000.pdf

[61] Feng S. S, Nonoparticles of biodegradable polymers for new-concept chemotherapy. *Expert Rev. Med. Dev.*, 2004, 1, 115-125. [cit. 2020-05-20].

[62] Yu C. Y, Zhang X. C, Zhou F. Z, Zhang X. Z, Cheng S. X, Zhuo R. X, 2008. Sustained release of antineoplastic drugs from chitosan-reinforced alginate microparticle drug delivery systems. *Int. J. Pharm.*, 357, 15-21. [cit. 2020-03-20].

[63] Fatma A. I., Noha A. N, Nabila A. B, Lobana M. M., Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharm.* 2003, 53: 199–212.[cit. 2020-03-20].

[64] Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71: 505–518. [cit. 2020-06-01].

[65] Khutoryanskiy VV. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol Biosci* 2011; 11: 748–764.[cit. 2020-06-01].

- [66] Swarbick L, Boylan JC. (eds.). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker 2002: 1–21, 89–92, 133–164, 1327–1344, 1848–1863, 2081–2095. [cit. 2020-06-01].
- [67]. Edsman K, Hägerström H. Limitation of the rheological mucoadhesion method: the effect of the choice of conditions and the rheological synergism parameter. Eur J Pharm Sci 2003; 18: 349–357.[cit. 2020-06-03].
- [68] <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2016/03/06.pdf>
- [69] Minekus M., Alminger M., Alvito P., Ballance S., Bohn T., Bourlieu C. A standardised static in-vitro digestion method suitable for food – an international consensus. Food and Function. 2014;5:1113–1124 [cit. 2020-06-03].
- [70] Mackie, A. R., Macierzanka, A., Aarak, K., Rigby, N. M., Parker, R., Channell, G. A., Harding, S. E., & Bajka, B. H. (2016). Sodium alginate decreases the permeability of intestinal mucus. Food hydrocolloids, 52, 749–755. [cit. 2020-06-03].
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.08.004>
- [71] Frassetto L.A., Schloetter M., Mietus-Synder M., Morris R.C., Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. European Journal of Clinical Nutrition. 2009;63(8):947–955.
- [72] Paxman J.R., Richardson J.C., Dettmar P.W., Corfe B.M. Daily ingestion of alginate reduces energy intake in free-living subjects. Appetite. 2008;51(3):713–719 [[Google Scholar](#)]
- [73] Round A.N., Rigby N.M., Garcia de la Torre A., Macierzanka A., Mills E.N.C., Mackie A.R. Lamellar structures of MUC2-rich mucin: a potential role in governing the barrier and lubricating functions of intestinal mucus. Biomacromolecules. 2012;13(10):3253–3261. [cit. 2020-06-10].
- [74] Westwood M., Noel T.R., Parker R. The characterisation of polygalacturonic acid-based layer-by-layer deposited films using a quartz crystal microbalance with dissipation monitoring, a dual polarization interferometer and a Fourier-transform infrared spectrometer in attenuated total reflectance mode. Soft Matter. 2010;6(21):5502–5513. [[Google Scholar](#)]

- [75] Sipahigil O, Dortunç B. Preparation and in vitro evaluation of verapamil HCl and ibuprofen containing carrageenan beads. *Int J Pharm.* 2001;228(1-2):119-128. [cit. 2020-06-08]. doi:10.1016/s0378-5173(01)00814-6
- [76] Zhang, X., Tian, F., Hou, Y. et al. Preparation and in vitro in vivo characterization of polyelectrolyte alginate–chitosan complex based microspheres loaded with verapamil hydrochloride for improved oral drug delivery. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 81, 429–440 (2015). [cit. 2020-06-08]. <https://doi.org/10.1007/s10847-014-0471-x>
- [77] Takka, S., Gürel, A. Evaluation of Chitosan/Alginate Beads Using Experimental Design: Formulation and In Vitro Characterization. *AAPS PharmSciTech* 11, 460–466 (2010). <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9406-z>
- [78] Ilium, L. Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient. *Pharm Res* 15, 1326–1331 (1998). [cit. 2020-06-08] <https://doi.org/10.1023/A:1011929016601>
- [79] Shu XZ, Zhu KJ, Song W. Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release. *International Journal of Pharmaceutics.* 2001 Jan;212(1):19-28. [cit. 2020-06-08] DOI: 10.1016/s0378-5173(00)00582-2.
- [80] Zhang, X., Tian, F., Hou, Y. et al. Preparation and in vitro in vivo characterization of polyelectrolyte alginate–chitosan complex based microspheres loaded with verapamil hydrochloride for improved oral drug delivery. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 81, 429–440 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10847-014-0471-x>
- [81] Arvind Gulbake & Sanjay K Jain (2012) Chitosan: a potential polymer for colon-specific drug delivery system, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9:6, 713-729, DOI: 10.1517/17425247.2012.682148
- [82] Ashwini Kumar, Archana Vimal, Awanish Kumar, Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 91, 2016, Pages 615-622, ISSN 0141-8130
- [83] MATHIOWITZ, Edith, Donald E. CHICKERING a Claus-Michael LEHR. *Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals, novel approaches, and development.* New York: Marcel Dekker, 1999, s. 1. ISBN 08-247-1995-6.

[84] KUNA, M. Mukoadhezivní přípravky. Praktické lékařství. 2008, vol. 4, no. 5, s. 242-245. ISSN 1801-2434.

[85] SALAMAT-MILLER, Nazila, Montakarn CHITTCHANG a Thomas P. JOHNSTON. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2005, vol. 57, no. 11, s. 1666-1691. ISSN 0169-409

[86] Sipahigil O, Dortunç B. Preparation and in vitro evaluation of verapamil HCl and ibuprofen containing carrageenan beads. Int J Pharm. 2001;228(1-2):119-128. doi:10.1016/s0378-5173(01)00814-6

[87] Janjikhel RK, Adeyeye CM. Stereospecific formulation and characterization of sustained release ibuprofen microspheres. J Microencapsul. 1997;14(4):409-426. doi:10.3109/02652049709033826

[88] Adeyeye CM, Price JC. Development and evaluation of sustained-release ibuprofen-wax microspheres. I. Effect of formulation variables on physical characteristics. Pharm Res. 1991;8(11):1377-1383. doi:10.1023/a:1015845022112

[89] Vanická M. Vstřebávání léčiv v různých částech gastrointestinálního traktu. Pardubice, 2019. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice Fakulta chemicko-technologická. Vedoucí práce Komersová A.

[90] DOSTÁLEK, M., JANOŠTÍKOVÁ, E., JUŘICA J. a ZAHRADNÍKOVÁ L., 2006. Farmakokinetika. 1. vyd. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-1464-7.

[91] BACK D. J., ROGERS S. M. First-pass metabolism by the gastrointestinal mucosa. Alimentary pharmacology and therapeutics. 2007

[92] DINIS-OLIVEIRA, R. J. Metabolism and metabolomics of opiates: A long way of forensic implications to unravel. Journal of forensic and legal medicine str. 128-140.

[Online] 2 2020. [cit. 2020-08-26] dostupné z:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X18302506?via%3Dihub8>

[93] ROKYTA, Richard a kol. Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Praha; Grada, 2015. str. 712. ISBN:978-80-247-4867-2.

[94] dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakologie-pro-klinika/Factory-ovlivnujici-biologickou-dostupnost-leciv/6-1GB-2lw.magarticle.aspx>

- [95] Zhang B, Yan Y, Shen Q, et al. A colon targeted drug delivery system based on alginate modified graphene oxide for colorectal liver metastasis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;79:185-190. doi:10.1016/j.msec.2017.05.054
- [96] Fan L, Ge H, Zou S, et al. Sodium alginate conjugated graphene oxide as a new carrier for drug delivery system. *Int J Biol Macromol*. 2016;93(Pt A):582-590. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.09.026
- [97] Salvatore S, Ripepi A, Huysentruyt K, et al. The Effect of Alginate in Gastroesophageal Reflux in Infants. *Paediatr Drugs*. 2018;20(6):575-583. doi:10.1007/s40272-018-0314-0
- [98] Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(2):1-8. doi: 10.1111/dote.12535. PMID: 27671545.
- [99] Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol*. 2013;65(5):541-549.
- [100] Kast CE, Frick W, Losert U, Bernkop-Schnürch A. Chitosan-thioglycolic acid conjugate: a new scaffold material for tissue engineering?. *Int J Pharm*. 2003;256(1-2):183-189. doi:10.1016/s0378-5173(03)00076-0
- [101] Gulbake A, Jain SK. Chitosan: a potential polymer for colon-specific drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(6):713-729. doi:10.1517/17425247.2012.682148
- [102] Wadhwa S, Paliwal R, Paliwal SR, Vyas SP. Chitosan and its role in ocular therapeutics. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9(14):1639-1647. doi:10.2174/138955709791012292