

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-
TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Tereza Sklenářová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Použití polymerních materiálů pro lékové formy na bázi osmotické
pumpy

Tereza Sklenářová

Bakalářská práce

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Sklenářová**
Osobní číslo: **C19039**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Použití polymerních materiálů pro lékové formy na bázi osmotické pumpy**
Téma práce anglicky: **Utilization of polymeric materials for osmotic pump drug delivery**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši zabývající se lékovými formami na bázi osmotické pumpy.
2. Zaměřte se na materiály a metody farmaceutické technologie používané při přípravě tohoto druhu lékových forem.
3. Diskutujte výhody lékových forem na bázi osmotické pumpy ve srovnání s ostatními lékovými formami s řízeným uvolňováním léčiva.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Veškerá dostupná odborná literatura.

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

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci Použití polymerních materiálů pro lékové formy na bázi osmotické pumpy vypracovala samostatně a použila pouze prameny a literaturu uvedené v práci.

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.

V Pardubicích dne 28.6.2023

Tereza Sklenářová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat své vedoucí práce doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce a také za trpělivost. Dále bych chtěla poděkovat partnerovi a mé rodině, kteří mně podporovali a bez kterých bych tuto práci nemohla dokončit.

Anotace

Tato bakalářská práce je literární rešerší na téma „Lékové formy na bázi osmotické pumpy a technologie jejich přípravy“. Pozornost je věnována teoretickému shrnutí hlavního tématu a studii materiálů a technologií přípravy metodou 3D tisku a přípravě Push-Pull osmotických pump.

Klíčová slova

Léková forma, osmotická pumpa, řízené uvolňování léčiv, polymery, 3D tisk, Push-Pull osmotická pumpa

Title

Utilization of polymeric materials for osmotic pump drug delivery

Annotation

This bachelor's thesis is a review on the topic „Drug dosage forms based on osmotic pump and preparations technologies “. Attention is focused on the theoretical summary of the main topic and study of materials and preparation using the 3D printing method and preparation of Push-Pull osmotic pump.

Keywords

Drug dosage form, Osmotic Pump, controlled drug release, polymers, 3D print, Push-Pull osmotic pump

Obsah

Úvod.....	12
1 Léčivo a lékové formy.....	13
1.1 Léčivo	13
1.1.1 Pojmy	13
1.1.2 Způsoby aplikace léčiv	13
1.2 Lékové formy	15
1.3 Druhy lékových forem	15
1.3.1 Kapalná léková forma	15
1.3.2 Polotuhá léková forma	15
1.3.3 Pevná léková forma	16
1.4 Lékové formy s časovým intervalem.....	16
2 Osmoticky řízené systémy.....	17
2.1 Osmóza.....	17
2.2 Osmotické pumpy	17
2.2.1 Rose-Nelsonova pumpa	18
2.2.2 Higuchi-Leeperova pumpa	18
2.2.3 Higuchi-Theeuwes pumpa	19
2.2.4 Elementární osmotická pumpa	20
2.2.5 Monolitický osmotický systém	21
2.2.6 Osmotic bursing osmotic pump	21
2.2.7 Řízená porézní osmotická pumpa.....	21
2.2.8 Push-Pull osmotická pumpa	22
2.2.9 Osmotická pumpa s neexpandující druhou komorou	23
2.3 Lékové formy s využitím osmotické pumpy	23
3 Technologie 3D tisku ve farmaceutickém průmyslu	24
4 Osmoticky řízené systémy Push-Pull	29
Diskuze.....	33
Závěr	35
Seznam použité literatury.....	36

Seznam obrázků

Obrázek 1: Rose-Nelsonova pumpa. Převzato a upraveno z [10,13].	18
Obrázek 2: Higuchi-Leeperova pumpa. Převzato a upraveno z [10,13].....	19
Obrázek 3: Higuchi- Theeuwesova pumpa. Převzato a upraveno z [13].....	20
Obrázek 4: Elementární osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [10].	21
Obrázek 5: Řízená porézní osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [13].....	22
Obrázek 6: Push-Pull osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [13].....	23

Seznam zkratek

API – aktivní farmaceutická látka

CNS – centrální nervová soustava

CPOP – řízená porézní osmotická pumpa

DCS – diferenční skenovací kalorimetrie

EOP – elementární osmotická pumpa

FDM – fused deposition modeling

HME – hot melt extrusion

LF – léková forma

MCC – mikrokrytalická celulóza

OBOP – osmotic bursing osmotic pump

OP – osmotická pumpa

PAL – paliperidon

PCL – polykaprolakton

PPOP – Push-Pull osmotická pumpa

TEC – triethylacetát

XRPD – prášková rentgenová difrakční analýza

ZHT – zolpidem hemitartát

Úvod

Jak naznačuje název, hlavním tématem této bakalářské práce jsou lékové formy na základě osmotické pumpy a technologie jejich přípravy. V rámci bakalářské práce byla provedena rešerše na téma osmoticky řízené systémy a technologie používané k přípravě lékových forem s prodlouženým uvolňováním.

Obecně nejčastější lékovou formou perorálního podání léčiva je tableta, která je oblíbená jak u lékařů, tak i pacientů. Většina tablet uvolňuje po podání pacientovi léčivo okamžitě, což při některých léčbách není žádoucí. V tomto případě se volí tablety s prodlouženým uvolňováním. Prodloužené uvolňování léčiva je možné zajistit pomocí obalu zpomalujícího rozpouštění léku anebo lékovou formou typu matrice. [1]

Další část práce se zabývá technologií 3D tisku tablet, pilulek či kapslí a přípravou Push-Pull osmotických tablet. Obě varianty přípravy tablet s prodlouženým uvolňováním jsou variabilní, personalizovatelné pacientovi, využívají biodegradabilních materiálů a ve farmaceutickém průmyslu se jim dává v dnešní době stále více pozornosti.

1 Léčivo a lékové formy

1.1 Léčivo

1.1.1 Pojmy

Léčivo je termín, který je definován v zákoně o léčivech. Ve farmakochémii se za léčivo považuje léčivá látka, směs léčivých látek či léčivý přípravek určený k podání lidem nebo zvířatům za účelem prevence chorob, dále k léčení chorob a mírnění jejich příznaků, k diagnostice a k úpravě fyziologických funkcí. [2]

V literatuře můžeme narazit na pojem lék a jde o léčivo, u kterého je podáno správné množství správnou cestou ve správný čas. Jako léčivé látky se označují takové látky, jež mají farmakologický, imunologický účinek nebo ovlivňují metabolismus po podání pacientovi. Léčivé látky technologicky zpracované s pomocnými látkami na výsledný produkt určité formy se nazývají léčivé přípravky. [2,3]

Léčiva se do organismu pacienta aplikují více cestami, například do úst, krve, pod jazyk, do žíly, tepny, srdce, páteře, nebo přes kůži. [4]

1.1.2 Způsoby aplikace léčiv

1.1.2.1 Perorální podání

Léčiva orálně podávaná se podávají ústy, tedy mohou se polknout, rozpustit pod jazykem nebo podat bukálně, tedy rozpuštěním léčiva mezi dásní a tváří. Většina těchto lékových forem se užívá pro jejich systémové účinky, které vznikají po vstřebání z různých povrchů v trávicím traktu. Nevýhodami perorálního podání je pomalá odezva léčiva, nepravidelné vstřebávání léků v závislosti na faktorech jako je konstituční složení střeva, množství nebo typ potravy přítomné v době požití. Při průchodu léčiva trávicí soustavou může dojít ke kyselé reakci léčiva v žaludku, čímž se lék zničí. Perorálně se podávají léčiva buď v pevné nebo kapalné formě. [4]

1.1.2.2 Rektální podání

Léky podávané rektálně jsou buď lokální nebo systémové. Konečník a tlusté střevo jsou orgány schopné absorbovat mnoho rozpustných léků. Rektální podání léků určených pro systémovou činnost je preferováno u léků, které jsou inaktivovány

žaludkem nebo střevy. Rektální cesta se také volí jako alternativa, pokud je orální cesta nemožná z důvodu zvracení nebo pokud je pacient v bezvědomí, anebo není schopen bezpečně polknout léky bez dušení. V porovnání s orálním podáním je rektální podání léků nepohodlné a vstřebávání je často nepravidelné a obtížně předvídatelné. Rektálně podávané lékové formy zahrnují roztoky, suspenzi, čípky a masti. [4]

1.1.2.3 Parenterální podání

Parenterální formou podávání se lék injekčně aplikuje otvorem jehly do těla na různých místech a do různých hloubek. Tři primární cesty jsou subkutánně, intramuskulárně a intravenózně. Touto cestou se podávají léčiva, která by jinak byla zničena v trávicím traktu. Parenterálně se podávají léky v případě potřeby rychlého nástupu účinku. Injekčními přípravky jsou obvykle buď sterilní suspenze, nebo roztoky léku ve vodě nebo ve vhodném rostlinném oleji. [4]

1.1.2.4 Transdermální podání

Jedná se o lékové formy určené k aplikaci na kůži, mezi které patří masti, krémy, pleťové vody, topické roztoky, tinktury, pasty, prášky, aerosoly a transdermální nosiče. Transdermální podání léku je navrženo tak, aby zajistilo průchod léčivých látek z povrchu kůže, přes její různé vrstvy a do systémového oběhu. [4]

1.1.2.5 Inhalační podání

Jde o léky nebo roztoky léků, které se podávají nosní nebo dýchací cestou. Léky jsou podávány pro jejich lokální působení na bronchiální strom, tedy sít' menší průdušek nebo pro jejich systémové účinky pomocí vstřebávání z plic. [4]

1.1.2.6 Vaginální a uretrální podání

Touto cestou mohou být léky zavedeny do pochvy a močové trubice pro lokální účinky. Léčiva jsou do pochvy předkládány ve formě tablet, čípků, krémů, mastí, gelů či rosolů, emulzních pěn nebo roztoků. [4]

1.2 Lékové formy

Léčivé látky se jen zřídka podávají v přirozeném či čistém stavu jako tomu bylo dříve při počátcích užívání léků. Obecně každé léčivo obsahuje účinnou léčivou látku a další látky, označované jako pomocné látky, které neléčí, ale díky nim existují různé lékové formy. Tyto pomocné látky se přidávají k účinné léčivé látce, aby ovlivnily rozpustnost, stabilitu, barvu, chuť, zahuštění nebo naopak zředění, emulgaci a konzervaci. Farmaceutický průmysl se u léčiva na způsob podávání zaměřuje, protože při některých léčbách je zapotřebí specifické dávkování účinných látek. [4]

Než se zformuluje léčivá látka do lékové formy musí být stanoveny požadované nároky léčivo jako způsob podání nebo velikost dávky. Poté jsou vyvíjeny a zkoumány různé počáteční lékové formy přípravku na požadované vlastnosti (např. profil uvolňování léčiva, biologická dostupnost, klinická účinnost). Formulace takové lékové formy, která splňuje hlavní požadované cíle na léčivou látku, je vybrána jako hlavní k výrobě. [5]

1.3 Druhy lékových forem

Lékové formy jsou na základě fyzikálně-chemických vlastností rozděleny na 3 skupiny: kapalná LF (injekce), polotuhá LF (mast) a tuhá LF (tableta). [2]

1.3.1 Kapalná léková forma

Kapalná léková forma představuje léčivé a pomocné látky rozpuštěné v roztoku, což znamená, že vstřebávání začíná již po požití. Rychlost absorpce závisí na pKa léčiva a pH žaludku. Příkladem této LF jsou sirupy, elixíry a tinktury. [4]

1.3.2 Polotuhá léková forma

Polotuhé lékové formy mají plastické vlastnosti, proto si zachovávají svůj tvar i při působení vnějších sil. [6] Příkladem této LF jsou masti, krémy, čípky a pasty. [4]

1.3.3 Pevná léková forma

Pevné lékové formy lze klasifikovat podle jejich složení na jednosložkové a vícesložkové, a dále podle krystalického stavu na krystalické či amorfni. Příkladem této LF jsou tablety nebo kapsle. [7]

1.4 Lékové formy s časovým intervalem

Obecně byly lékové formy určeny k okamžitému uvolňování léčiva, avšak výrobci léčivých přípravků produkují stále další a modernější lékové formy, které ulehčují jak aplikaci léčiva, tak jsou výhodné i z farmakoterapeutického hlediska. [8]

Označení prodloužené uvolňování a prodloužený účinek léčiva se rozumí zajištění terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval neboli po dobu delší než při podání jednotlivé dávky léčiva s okamžitým účinkem. [1] Tuhé perorální LF se dají dělit na lékové formy s prodlouženým, zpožděným a s pulzním uvolňováním léčiva. Na základě úpravy samotné LF se léčivá látka z léku uvolňuje buď kontinuálně v časovém rozmezí 6–24 hodin, nebo diskontinuálně po určité době po aplikaci v určité části trávicího traktu. [8]

2 Osmoticky řízené systémy

2.1 Osmóza

Osmóza je transport vody přes permeabilní membránu směrem z oblasti s vyšším chemickým potenciálem vody do oblasti s nižším chemickým potenciálem vody. Jde o transport řízený rozdílem v koncentracích rozpuštěných látek přes membránu, která umožňuje průchod pouze vody a nepropouští ostatní rozpuštěné molekuly či ionty. Osmotický tlak je tlak působící na vodu tekoucí přes membránu, aby se koncentrovanější roztok zředil. [9]

Proces osmózy se využívá ve farmaceutické technologii pro formulaci systémů s řízeným uvolňováním účinné látky. Osmotický tlak vytvářený osmogenem se používá jako hnací síla těchto systémů k řízenému uvolňování léčiva. Osmogen je základní aktivní látka osmotického procesu, která nasává vodu z okolního média přes semipermeabilní membránu. [10]

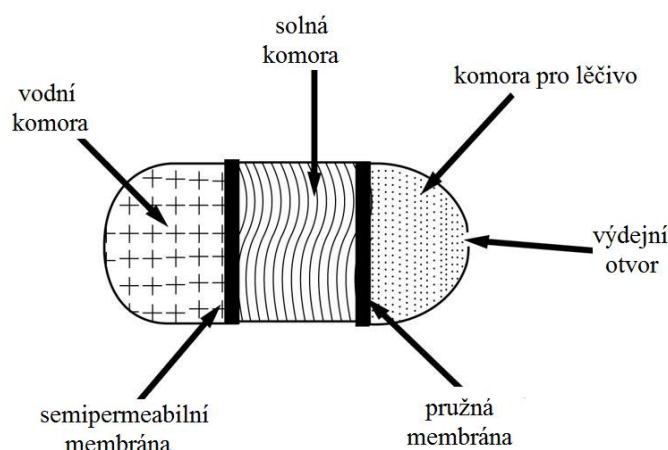
2.2 Osmotické pumpy

Osmoticky řízený systém podávání léku se skládá z osmotického jádra obsahujícího léčivo a v případě potřeby jeden či více osmogenů obklopených polopropustnou membránou s výstupním otvorem. Když se osmotický systém dostane do kontaktu s vodným prostředím, voda do jádra proniká na základě rozdílu osmotického tlaku. Roztok léku bude vytlačen ze systému příslušným otvorem konstantní rychlostí. Osmotické systémy proto teoreticky nabízejí oproti konvenčním lékovým formám několik výhod, včetně nezávislosti na pH a motility žaludku a předvídatelného uvolňování léku. V důsledku toho je možné dosáhnout a udržet plazmatickou koncentraci léčiva v terapeutickém okně, čímž se sníží nežádoucí vedlejší účinky a frekvence podávání. A také se značně zvýší dodržování dávkování pacientem. [11]

2.2.1 Rose-Nelsonova pumpa

Rose a Nelson [9,11,12] studovali transport léčiv do střev u ovcí a skotu, ale jejich vynález nebyl nikdy patentován. Jde o pumpu, kterou tvoří 3 části: komora na léčiva, solná komora s přebytečným obsahem soli a komora na vodu. Komora s lékem a vodní komora jsou odděleny tuhou polopropustnou membránou. Rozdíl v osmotickém tlaku přes membránu propouští vodu z vodní komory do solné komory. Objem solné komory se zvětšuje díky průtoku vody, který roztahuje latexovou membránu oddělující solnou a lékovou komoru, čímž se z přístroje odčerpává léčivo

Jedním z problémů rose-nelsonských pump byl, že osmotické působení začalo, jakmile se voda dostala do kontaktu s polopropustnou membránou. To znamenalo, že pumpy musely být bezprostředně před použitím skladovány prázdné a voda se před samotným použitím musela dodat, což byl velmi nepohodlný postup. [10,12,13]



Obrázek 1: Rose-Nelsonova pumpa. Převzato a upraveno z [10,13].

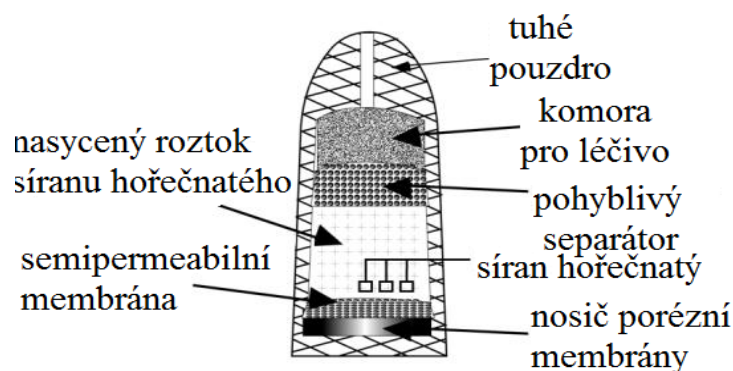
2.2.2 Higuchi-Leeperova pumpa

Higuchi-Leeperova pumpa neobsahuje žádnou vodní komoru, k aktivaci zařízení dochází po napuštění vody z okolního prostředí. To znamená, že pumpa může být připravena naplněna léčivem a poté skladována týdny nebo i měsíce před samotným použitím. Pumpa se aktivuje při požití nebo implantaci do těla. Higuchi-Leeper pumpy obsahují tuhé pouzdro a polopropustnou membránu nese

perforovaný rám. Tento typ pumpy má obvykle slanou komoru obsahující tekutý roztok s nadbytkem pevné soli.

Opakované uvolňování léku je dosaženo vyvrtáním otvoru do elastického materiálu, který se natahuje osmotickým tlakem. K uvolnění léku dochází po dosažení určitého kritického tlaku, který způsobí otevření otvoru. Tlak potom klesá a otvor se opět uzavře. Cyklus se stále opakuje a uvolňuje se tak pravidelně léčivo.

Celkem bylo vydáno 22 patentů, které se vztahují na různé typy Higuchi-Leeperových pump. Ve všech případech šlo především o cílovou perorální aplikaci antibiotik a růstových hormonů zvířatům, jelikož je opakovaně perorálně dodávat léčiva zvířatům bylo velmi obtížné. Tato překážka byla pomocí Higuchi-Leeperových pump vyřešena. Tyto přístroje jsou totiž navrženy tak, aby je zvíře spolkló a pak se usadily v bachu. Během toho zajišťují průběžnou medikaci po dobu dnů až týdnů. [10,12,13]

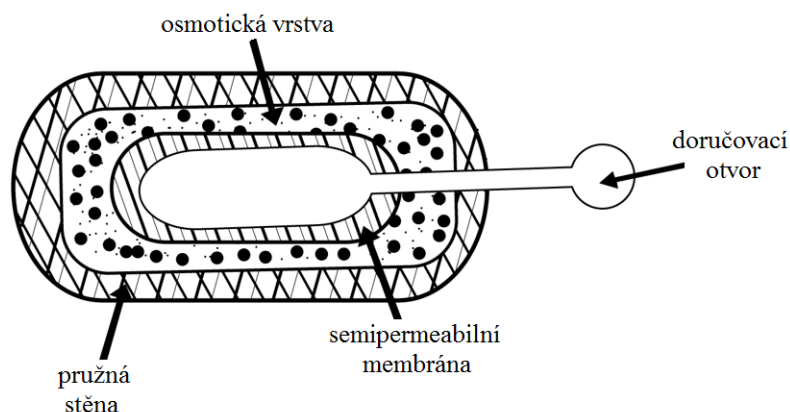


Obrázek 2: Higuchi-Leeperova pumpa. Převzato a upraveno z [10,13].

2.2.3 Higuchi-Theeuwes pumpa

Na počátku 70. let vyvinuli Higuchi a Theeuwes další variantu Rose-Nelsonovy pumpy, dokonce jednodušší, než je Higuchi-Leeperova pumpa. V tomto zařízení není žádné pevné pouzdro a pumpa se skládá pouze z polopropustné membrány. Tato membrána je poměrně pevná a je dostatečně silná, aby odolala přečerpávacímu tlaku, který se uvnitř zařízení vyvíjí. Léčivo je do zařízení dávkuje až před jeho aplikací, což je velkou výhodou pro uložení tohoto zařízení po delší dobu.

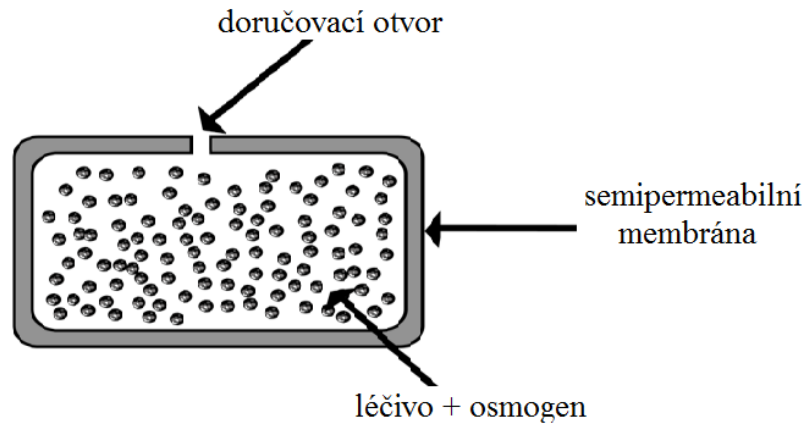
Vypuštění léku se řídí koncentrací soli použité v solné komoře a vlastnostmi propustnosti vnější membrány. Tyto osmotické pumpy se často používají jako implantabilní nosiče s řízeným uvolňováním v experimentálních studiích, které vyžadují nepřetržité podávání léků. [10,12,13]



Obrázek 3: Higuchi- Theeuwesova pumpa. Převzato a upraveno z [13].

2.2.4 Elementární osmotická pumpa

V roce 1974 byla vynalezena elementární osmotická pumpa od Theeuwese, která ke dalším zjednodušením Higuchi-Theeuwesovy osmotické pumpy a eliminuje oddělenou solnou komoru použitím samotného léčiva jako nasyceného roztoku a s vhodným osmotickým tlakem. Elementární osmotická pumpa je vyrobena jako tableta potažená polopropustnou membránou, obvykle acetátem celulózy. Membránovým povlakem se provrtá malý otvor. Když je tato obalená tableta vystavena vodnému prostředí, osmotický tlak rozpustného léku uvnitř tablety čerpá vodu přes polopropustný povlak a uvnitř zařízení se vytvoří nasycený vodný roztok léku. Membrána není flexibilní a zvýšení objemu v důsledku odčerpání vody zvyšuje hydrostatický tlak uvnitř tablety, což nakonec vede k proudění nasyceného roztoku aktivní látky z pumpy malým otvorem ven. [10,12,13]



Obrázek 4: Elementární osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [10].

2.2.5 Monolitický osmotický systém

Jde o disperzní systém, kde je lék uchován v polymerní matrici, která je ve vodě rozpustná a při kontaktu s vodným prostředím se naruší její povrch, čímž se lék uvolní do vnějšího prostředí. Ze začátku tento prostup probíhá pouze ze vnější strany polymerní matrice, poté postupuje směrem dovnitř až do rozpuštění polymerní matrice. [13,14,15]

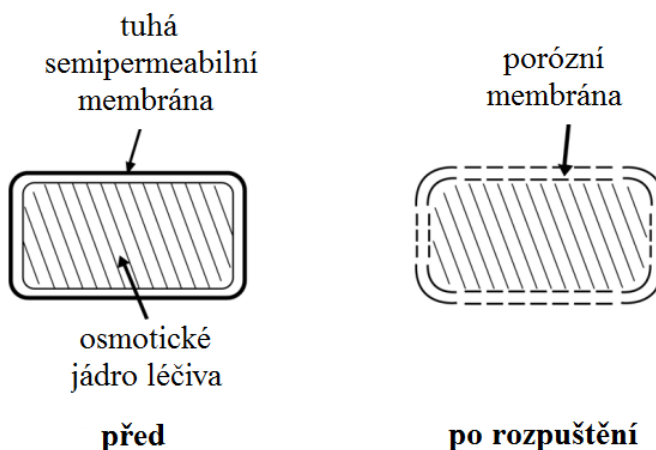
2.2.6 Osmotic bursing osmotic pump

Jde o osmotický systém s řízeným uvolňováním, kde dochází ve vodném prostředí díky narůstajícímu osmotickému tlaku k uvolnění léku do okolí prasknutím vnějšího obalu osmotické pumpy. Tento typ OP poskytuje pulzní uvolnění léčiva. [13,15]

2.2.7 Řízená porézní osmotická pumpa

Řízená porézní osmotická pumpa, v anglickém znění Controlled porosity osmotic pump, je jeden z typů osmotických tablet, ve kterých jsou výstupní otvory tvořeny zakomponováním ve vodě rozpustné složky léku do roztoku pro potahování tablet. Po kontaktu tablety s vodou se rozpustná přísada rozpouští, což vede k in situ tvorbě mikroporézní polopropustné membrány. Bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování léků z těchto systémů je primárně osmotický s jednoduchou difuzí.

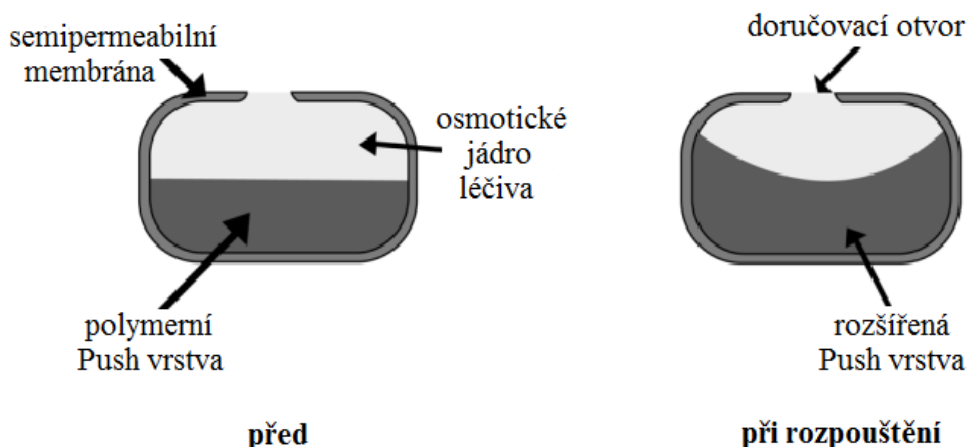
Rychlost uvolňování závisí na rozpustnosti léku v jádru tablety, osmotickém tlakovém gradientu přes membránu, tloušťce povlaku a množství vyluhovatelné složky v povlaku. Mezi ve vodě rozpustné látky, které mohou být použity k tvorbě otvorů v membráně, patří sorbitol, močovina, laktóza, dioly a polyoly, např. PEG 4000, a další ve vodě rozpustné polymerní materiály. [11,13]



Obrázek 5: Řízená porézní osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [13].

2.2.8 Push-Pull osmotická pumpa

PPOP se nejčastěji ve formě tablet skládá ze dvou vrstev oddělených pružnou semipermeabilní membránou, ve vrchní části tablety je obsažen lék, který je díky malému výstupnímu otvoru v kontaktu s vnějším prostředím a ve spodní části je přítomno polymerní činidlo bez jakéhokoliv otvoru. Když se dostane tableta s PPOP do vodného prostředí, obě vrstvy začnou zvětšovat svůj objem, přičemž spodní vrstva bez výdejního otvoru tlačí na vrstvu horní, která výdejní otvor má a díky tlaku se vytlačí tímto otvorem lék obsažený v horní vrstvě tablety. [13,14,15]



Obrázek 6: Push-Pull osmotická pumpa. Převzato a upraveno z [13].

2.2.9 Osmotická pumpa s neexpandující druhou komorou

Jde o osmotický systém sestávající ze dvou komor, avšak druhá komora slouží buď k ředění léku, který je obsažen v první komoře, nebo obě komory obsahují každá jiný léky a tyto léky jsou podávány současně. Tento typ osmotické pumpy je vhodný i pro málo rozpustná až nerozpustná léčiva. [13,14,15]

2.3 Lékové formy s využitím osmotické pumpy

Osmotické pumpy patří do skupiny řízených systémů, které nepřetržitě uvolňují léčivé látky a nabízejí řadu výhod. Jednou z nich je jednoduché dávkování různých lékových forem. V osmotických pumpách léčiva mohou přetrvávat v kapalně nebo pevné formě, přičemž jedná-li se o pevnou formu léčiva, je účinná látka uchována v původním stavu a vyžaduje minimum prostoru. Poté se rozpustí vodou použitou jako rozpouštědlo a dodá se jako kapalný roztok. Vzhledem k tomu, že voda je dostupná ve všech tělních tekutinách, lze vyvinout velmi miniaturizovaná implantabilní zařízení pro použití v částech těla, které nejsou přístupné jiným způsobem. Efektivním skladováním léčivých složek v osmotických pumpách navíc nabízí možnost implantabilních přístrojů, které zajišťují stálé uvolňování léku po delší dobu. Ve srovnání s klasickými tabletami nebo pilulkami nabízí osmoticky řízené systémy možnost zlepšení farmakokinetických vlastností léku, a to například úpravou rychlosti uvolňování účinné látky. [16]

3 Technologie 3D tisku ve farmaceutickém průmyslu

V dnešní době se ve farmaceutickém průmyslu připravuje stále více lékových forem na bázi osmotických pump metodou 3D tisku, protože jde o variabilní a progresivní technologii. Lze tak připravit léčivo personalizované potřebám daného pacienta, v jakémkoliv tvaru a velikosti tablet či množství účinné látky.

Jde o technologii vytváření trojrozměrného modelu tiskem vrstvy po vrstvě. [17] 3D tisk je proces vytvoření trojrozměrných objektů libovolného tvaru z 3D modelu nebo jiného elektronické zdroje dat prostřednictvím aditivních procesů, ve kterých po sobě jdoucí vrstvy materiálu jsou řízeny zařízením, počítačem. Základní principem 3D tisku je vytvoření modelu v prostoru ve virtuálním zobrazení ve speciálním programu, kde lze nastavit krok za krokem, jak se bude 3D výtisk vytvářet vrstvu po vrstvě pomocí tzv. slicování.

V dnešní době má rychlé modelování v oblasti 3D tisku širokou škálu uplatnění v různých oblastech jako jsou: výzkum, strojírenství, lékařský průmysl, armáda, stavebnictví, architektura, móda, vzdělávání, počítačový průmysl a mnoho dalších. [18]

Ve studii [19] byly studovány 3D tištěné tablety s prodlouženým uvolňováním pramipexolu. Jako modelové léčivo byl použit pramipexol, materiály pro filamenty byly polymery POLYOX N80, Eudragit polymery RSPO, RLPO, RS100, RL100.

Za účelem zhodnocení vlastností polymerů a jejich směsí použitých při tisku byla změřena viskozita, přičemž byly měřeny procesní teploty HME a FDM. POLYOX N80 vykazoval nejnižší viskozitu taveniny jak při HME, tak i FDM procesu. Viskozita všech derivátů Eudragitu byla podobná. U všech polymerů bylo stanoveno, že viskozita byla vyšší při procesní teplotě HME než u FDM.

Vlákna s pramipexolem byla připravena pomocí HME. Z polymerů byla připravena homogenní vlákna s účinnou látkou pramipexol, která byla dále použita k výrobě jednotlivých filamentů. Filamenty obsahovaly kombinace 2 nebo 3 polymerů a všechny připravené filamenty byly vhodné k 3D tisku. V každém z nich byl obsažen PEO POLYOX N80 s nízkou molekulovou hmotností, což bylo výhodné

pro usnadnění toku pro proces FDM a nemuselo být do filamentů přidáno žádné změkčovací nebo lubrikant.

Při studování vlastností filamentů byly hodnoceny mechanické vlastnosti filamentů jako pružnost, pevnost v tahu nebo křehkost vláken. Bylo zjištěno, že při vyšším obsahu POLYOX N80 se u filamentu zvýšila jeho pružnost.

Tablety byly vytištěny pomocí FDM tiskárny. Všechny 3D tablety byly připraveny s maximálním možnou dávkou pramipexolu s prodlouženým uvolňováním.

In vitro studie byly provedeny jak s vytištěnými 3D tabletami z experimentu, tak i volně prodejnými tabletami s pramipexolem s postupným uvolňováním. Výsledkem in vitro studie bylo zjištění, že téměř všechny formulace tablet uvolňovaly lék po dobu 24 hodin.

Na trhu jsou dostupné tablety s prodlouženým uvolňováním s dávkami pramipexolu 0,375, 0,75; 1,5; 3 a 4,5 mg. Výtisky 3D tablet byly připraveny se stejnými dávkami pramipexolu a k tomu i 1, 2 a 4 mg, které jsou na trhu nedostupné. Na základě výsledků testování se ukázalo, že 3D tisk tablet s pramipexolem je reprodukovatelný. Stejně tak tablety nedostupné na trhu s obsahem 1, 2 a 4 mg léčiva vykazovaly dobré výsledky. Bylo změřeno, že tablety obsahující jakoukoliv dávku pramipexolu uvolňovaly léčivo přibližně stejně, jen tableta s dávkou 0,375 mg léčivo uvolňovala rychleji než ostatní tablety s vyšší dávkou tohoto léčiva.

Měření pomocí rentgenové difraktometrie sloužilo k měření strukturních vlastností v pevném stavu u pramipexolu, polymerů, optimálního složení filamentu a tablet. Bylo zjištěno, že polymer zachovává svoji krystalickou formu jak u HME tak i FDM procesu.

Pro zjištění stability byla pozorována kvalita 3D tablet a odolnost vůči vlhkosti a teplotě v průběhu času. Byla testována 6měsíční stabilita. Výsledky ukázaly, že za dobu 6 měsíců nedošlo k žádným významným fyzikálně-chemickým změnám.

Bylo provedeno testování in vitro na potkanech, kteří byli rozděleni do 2 skupin po 6 potkanech. První skupině potkanů byl podáván volně prodejný lék s pramipexolem. Druhé skupině byly podávány experimentálně vytištěné 3D tablety s pramipexolem. Bylo zjištěno, že vytištěné tablety experimentálně jsou velmi

podobné tabletám volně prodejným a docházelo k postupnému uvolňování léčiva po dobu 24 hodin, čímž jsou 3D tablety vhodné k užívání jednou denně. Lze tak učinit závěr, že vytištěné 3D tablety s prodlouženým uvolňováním byly vhodné pro řízené uvolňování léčiva pramipexolu.[19]

Ve studii [20] byly prozkoumány tablety na bázi prodlouženého uvolňování paracetamolu metodou 3D tisku. Základem filamentů byly polymery polykaprolakton, Polyox® WSR N80 a Polyox® WSR N10 a jako rozpouštědla arabská guma, Gelucire® 44/14 Lauroyl PEG-32 glycerid. Dalšími použitými látkami byly triethylacetát a mikrokrytalická celulóza.

Byly připraveny dvě skupiny filamentů dle použitého polymeru, v první skupině byl základním polymerem PCL a ve druhé skupině PEO 100 K a PEO 200 K. Paracetamol byl přidáván postupně než bylo dosaženo maximálního možného množství vhodného pro HME. Arabská guma byla použita jako změkčovadlo, které usnadnilo tok filamentu během 3D tisku a Gelucire® 44/14 pro podporu uvolňování léčiva z vytištěných tablet. Filament obsahující PCL v kombinaci s PEG 6000, TEC a MCC byl velmi elastický a hladký, vhodný pro extruzi. Při přípravě nebylo možno připravit tablety s vyšším obsahem paracetamolu než 70 hm.%. Druhý filament s obsahem PEO byl připraven s nejvyšším množstvím 60 hm.% paracetamolu. Připravená vlákna filamentů byla hladká a pružná.

Tablety byly vytištěny na 3D tiskárně Ultimaker 3 FDM. PCL se ukázal jako vhodný materiál pro tisk 3D tablet obsahujících paracetamol. Vyšší množství paracetamolu požadovalo vyšší teplota tisku. Filamenty na bázi PEO se tiskly mnohem hůře, s obsahem 60 hm.% a 50 hm.% paracetamolu se ucpávala tryska tiskárny. Filamenty obsahující 20 hm.% a 40 hm.% se tiskly bez problémů. Jediným vhodným filamentem s obsahem paracetamolu 60 hm.% bylo PEO-C3.

Výsledkem hodnocení kvality vytištěných tablet byl výpočet reálného obsahu léčiva v porovnání se teoretickým. Ve skupině vláken na bázi PCL byly obsahy léčiva nižší než teoretické hodnoty pro všechny tři vzorky a nejvyšší procento ztráty léčiva bylo ve vlákně vyrobeném s největším množstvím paracetamolu. Ve skupině vláken na bázi PEO byly obsahy léčiva vyšší než v porovnání s PCL. S obsahem 60 hm.%

paracetamolu byl tisknutelný pouze jeden filament PEO-C3, avšak stanovený obsah léčiva oproti teoretickému byl nejnižší.

Studie uvolňování paracetamolu z potišťených tablet in vitro ukázala významný rozdíl mezi vytištěnými tabletami na bázi PCL a PEO. Rychlosti rozpouštění tablet na bázi PCL byly extrémně pomalé, což bylo předpovídáno na základě pomalé degradovatelnosti hlavního polymeru. Tablety na bázi PEO uvolňovaly paracetamol rychleji v porovnání s PCL. PEO je hydrofilní polymer, který se hydratuje a tvoří na povrchu tablety gelovou vrstvu, která usnadňuje uvolňování léku. Při porovnání tiskovin s arabskou gumou a Gelucire® 44/14 byly zaznamenány rozdíly v rozpouštění. U PEO s Gelucire® 44/14 byl paracetamol uvolněn již po 4 hodinách.

K DSC měření byl použit nezpracovaný paracetamol, vzorky filamentu PCL-C a filamentu PEO-C2. U samostatného paracetamolu nebyl vrchol tání vygenerován, u vzorku PCL-C při 62,83°C a u PEO-C2 při 62°C.

Dle XRPD bylo zjištěno, že paracetamol je ve své amorfnní formě. Přičemž v PEO-C2 byl v krystalické formě. [20]

Ve studii [21] byly studovány 3D tištěné tablety Zolpidemu pro abstinenní léčbu. Aktivní farmaceutickou látkou použitou ve studii byl Zolpidem hemitartát hemihydrát. Dále byly používány hydrofilní polymery Eudragit EPO, Kollidon VA64, Kollidon 12PF a Soluplus, Polyox WSR N10. Potřeba byly i dezintegrační činidla sodný škrobový glykolát Primojel nebo Explotab, sodná sůl karboxymethylcelulózy Ac-Di-Sol nebo Primellose, polyvinylpyrrolidon Polyplasdone-XL.

Při studii samotné účinné látky ZHT bylo zjištěno, že je látka citlivá na vliv kyselého či zásaditého prostředí a musí se uchovávat v neutrálním prostředí a také je náchylná k fotolytické degradaci v pevném stavu, zvláště při manipulaci s lékem vlákna vykazovala změnu barvy po vystavení světlu. Tyto vlastnosti byly studovány s ohledem na specifické požadavky při balení léčiva a na stabilitu při skladování

Filament o průměru 1,75mm byl připraven pomocí procesu HME. Vlákna s léčivem byla připravena tak, že obsahovala 1 nebo 10 % API a 4, 8, 12 nebo 16 %

dezintegračního činidla. Při použití samotných hydrofilních polymerů Eudragit EPO, Kollidon VA64, Kollidon 12PF a Soluplus byla vlákna velmi křehká a nebylo možné z nich tisknout. Pro zlepšení vlastností filamentů byl přidán Polyox WSR N10. Směsi EPO:PEO se jevily jako nejslibnější pro přípravu filamentů plněných léčivem s ohledem na mechanické a reologické vlastnosti v kombinaci s nízkou hygroskopicitou vláken. Jak 1 % tak 10 % vlákna naplněná léčivem byla vhodná k 3D tisku tablet. Oba polymerní systémy s obsahem léčiva vykazovaly stejný obsah léčiva, v případě 1 % obsahu API 101,84 % a v případě 10 % obsahu API 98,80 %.

Cílem studie bylo najít flexibilní lékovou formu poskytující dávku léku maximálně 10 mg s tím, že se uvolňované množství léčiva postupně snižuje. Jeden z požadavků této studie na vytištěnou tabletu byl, aby se během prvních 15 minut po podání nerozpustilo méně než 80 % API.

Při zvětšení množství výplně tablety došlo delšímu rozpouštění, stejně tak tloušťka obalu tablety významně zpomalila rychlost rozpouštění. U menší tištěné tablety (11 mm × 5,5 mm × 4,4 mm) došlo k uvolnění 80 % ZHT do 60 minut, kdežto u větší tablety (19,2 mm × 9,6 mm × 7,68 mm) došlo k uvolnění 80 % ZHT za 200 minut.

V této studii bylo potvrzeno, že při abstinenci léčbě Zolpidemem lze využít 3D tisku k přípravě přesně vypočítaných dávek, u kterých se postupně snižuje velikost dávky uvolňovaného léčiva. Lze tak připravit tablety obsahující 1 až 10 mg zolpidem hemihydrátu. [21]

4 Osmoticky řízené systémy Push-Pull

Ve studii [22] byly studovány dvouvrstvé tablety na základě osmotických pump se vzestupným uvolňováním paliperidonu. Byly použity polymery polyethylen PEO – Polyox WSR N-80, WSR 205, WSR N-12K a WSR 303. Povlakovým polymerem tablet byl acetát celulózy, změkčovadlem polyethylenglykol PEG 4000.

Zkoumán byl stav hydratace lékové vrstvy. Při uvolňování léčiva v době od 6 do 12 hodin došlo k malému rozšíření hydratační oblasti ve vrstvě léčiva. V době 12 až 15 hodin nebyla tato oblast zvětšena, ale naopak zmenšena. Do doby 18 hodin vždy léková vrstva obsahovala i nehydratovanou část. Předpokládá se, že rozdíl tlaků nebyl dostatečný a viskozita suspenze pro začátek procesu byla vysoká. V časovém intervalu od 6 hodin do 12 hodin se velikost hydratované části ve vrstvě léčiva zvětšila postupně a přirozeně se tak viskozita snižovala. Tlakový rozdíl se postupně zvyšoval až bylo léčivo vytlačeno a v době od 12 do 15 hodin se hydratovaná oblast opět zmenšila. Před 18 hodinou se rychlost uvolňování léčiva opět zvyšovala.

Dále byl studován vliv různých složení jádra tablet na postup uvolňování léčiva. PEO v lékové vrstvě zrychloval uvolňování léčiva. PEO s nízkou molekulovou hmotností a vysokou rychlostí hydratace do sebe okamžitě nasáknou vodu a vytvoří tekutou suspenzi, ze které se léčivo rychle vytlačí. PEO s vysokou molekulovou hmotností v Push vrstvě bobtná konstantní rychlostí a vytlačuje tak léčivo. PEO se střední molekulovou hmotností byl použit jako suspenzní činidlo v monolitické osmotické pumpě tablety od Guana. PEO byl téměř hydratovaný při konstantní rychlosti a do úplné hydratace to trvalo déle než ostatním PEO s vyšší a nižší molekulovou hmotností. Jádro tablety se nemohlo volně rozpínat a tlakový rozdíl se postupně zvyšoval, zatímco jádro nasávalo vodu. V důsledku to se vzestupné uvolňování udrželo až do rovnováhy rychlosti mezi uvolňováním suspenze a bobtnáním polymeru. Když se přírůstek hmotnosti vrstvy snížil, pronikání vody výrazně vzrostlo, vrstva léčiva a Push vrstva byly rychleji hydratovány, čímž se zrychlilo uvolňování léčiva. Vliv velikosti otvorů na uvolňování léčiva hraje velkou roli. Profily uvolňování léčiva u tablet se třemi různými velikostmi otvorů byly podobné.

Byl proveden křížový test in vivo na psech. Šest psů bylo náhodně rozděleno do dvou skupin, kde jedna skupina dostala novou PPOP se vzestupným uvolňováním s 6 mg PAL a druhá skupina PAL od značky Invega® 6mg. Během experimentu byly odebrány 3 ml krve před a po dávkování v předem stanovenou dobu. Byly vypočteny $AUC(0 \rightarrow t)$, C_{max} a T_{max} . Hodnoty C_{max} a T_{max} referenčního přípravku byly střední hodnoty u všech šesti psů. Po dávkování byla léčivá látka v organismu po dobu 19 hodin. Průměrná relativní orální biologická dostupnost byla 107,4 %.

Podle hodnocení vlivu velikosti otvorů na uvolňování léčiva bylo vyvozeno, že velikost otvoru silně ovlivnila uvolňování léčiva, když byl tlakový rozdíl neměnný. Při ověřování mechanismu Push-Pull osmotické pumpy bylo zjištěno, že nízká hydratační rychlost vrstvy léčiva byla jedním z kritických faktorů vzestupného uvolňování léku. Hodnocení In Vivo ukázalo, že nový Push-Pull systém osmotické pumpy se vzestupným uvolňováním je bioekvivalentní k volně prodejnému léčivu obsahující téže účinnou látku. Další výhodou je snadno ovladatelný jednoduchý proces výroby. [22]

Ve studii [23] byly zkoumány systémy řízeného uvolňování léčiv glipizidu, theofylinu, paracetamolu a verapamilu. Použity byly polymery polyethylenoxid POLYOX WSR N-80 NF, polyethylenoxid POLYOX WSR Koagulant NF, jako pomocné látky chlorid sodný NaCl, lubrikant stearat hořečnatý a barvivo oxid železitý.

Dvouvrstvé tablety byly připraveny s hmotností 330 mg. Pak byly tablety potaženy na 8, 10 a 12 % w/w hmotnostního přírůstku pomocí osmotického nátěrového systému složeného z acetátu celulózy a PEG 3350 rozpuštěných ve směsi rozpouštědel acetonu a vody se 7 % w/w obsahem pevných látek. Na straně Pull vrstvy byl laserem udělán doručovací otvor.

U vysušených granulí byly zkoumány fyzikální vlastnosti jako objemová hustota, index stlačitelnosti, distribuce velikosti částic. Tablety vykazovaly přijatelné kolísání hmotnosti, pevnost v tahu a nízkou drobivost. Obecně platí, že tablety obsahující vysoké hladiny PEO mají tendenci mít nižší mechanickou pevnost než běžné tabletové formulace. Tablety na bázi PEO jsou silné s minimální drobivostí

a vysokou tažností. Během granulace v 1. minutě procesu byl pozorován nepravidelný tvar hmoty (korály a jehlice), což mohlo být způsobeno zhutněním a/nebo tavením POLYOX a/nebo okamžitá lokální hydratace polymeru při 200 ot./min v granulačním přístroji. Díky těmto jevům se musel proces přípravy tablet upravit a snížit v granulačním přístroji na 150 ot./min.

In vitro uvolňování léčiva z osmotických tablety bylo hodnoceno za použití zařízení simulované střevní tekutiny bez pankreatinu o pH 7,5 a UV analýzou při 275 nm. Výsledky ukázaly, že nárůst v hmotnost osmotického systému byl asi 16 % hmotnosti za 2 hodiny hydratace a zůstala téměř stabilní po celou dobu 16 hodin disoluční studie. První 2 hodiny prodlevy dochází k aktivaci osmotického systému a uvolňuje se léčivo ven z tablety konstantní rychlostí.

Byly zkoumány různé formulační faktory a parametry k identifikaci potenciálních kritických faktorů ovlivňujících dvouvrstvé jádro tablety a tím i kvalitu výsledné osmotické tablety. U všech 4 modelových léčiv (glipizid, theofylin, paracetamol a verapamil) byl studován vliv dávky a rozpustnosti různých modelových léčiv na uvolňování samotného léčiva z Pull vrstvy osmotických tablet. Hodnoceny byly při různých úrovních dávek odpovídající rozmezí 5,6 – 60,0 % w/w léčiva.

Výsledkem hodnocení bylo stanovení profilu uvolňování léčiva osmotické tablety s počáteční dobou prodlevy následovanou kinetikou nultého řádu. Počáteční doba prodlevy udává dobu potřebnou pro vniknutí dostatečného množství vody do systému a následné zvýšení hydrostatického tlaku, aby bylo léčivo protlačeno skrz výdejní otvor. Doba prodlevy se řídí především složením a tloušťkou semipermeabilní membrány. Profily uvolňování léčiva z osmotických tablet při různých přírůstcích hmotnosti semipermeabilního povlaku demonstrují, že zvýšení hmotnosti povlaku mělo za následek pomalejší uvolňování léčiva z tablety. Viskozitní bilance mezi Push a Pull vrstvou uvnitř osmotické tablety je rozhodující pro výkon osmotického dávkování, protože to vede k žádoucímu otoku léčiva. Při použití vyššího stupně viskozity POLYOX v Push vrstvě vedl k delší prodlevě uvolňování léčiva.

Zvýšení hladiny chloridu sodného a současné snížení obsahu koagulantu POLYOX v tabletě vedlo ke zvýšení hustoty granulí, snížení pevnosti tablet a neúplnému uvolnění léčiva. Pro léčivo Glipizid zvýšení obsahu chloridu sodného nejméně ovlivnilo uvolňování léčiva z tablet.

Bylo prokázáno, že tablety s nízkým obsahem (11 mg) modelových léčiv mohly být vyrobeny bez problému a samotné uvolňování léčiva probíhalo dle kinetiky nultého řádu. Tablety se středním obsahem léčiva 50 mg probíhaly u každého modelového léčiva jinak a samotný proces výroby byl náročnější. Tablety s nejvyšším obsahem léčiva 100 mg se chování velmi odchylovalo od typických osmotických systémů, což bylo způsobeno nerovnováhou mezi viskozitami Push a Pull vrstev. [23]

Diskuze

Farmaceutický průmysl se stále vyvíjí a výzkum ohledně léčiv stále nachází nové možnosti, jak a v jaké formě léčivo aplikovat, stejně tak velikost samotné dávky nebo samotné dávkování. Konvekční perorální způsob podání léku poskytuje okamžité uvolnění léčivé látky do organismu, kterou nelze dále nijak kontrolovat a nemůže být udržena cílová účinná koncentrace léčivé látky po delší dobu. Proto se stále více investuje do výzkumu takových lékových forem, kde lze uvolňování léčivé látky prodloužit, případně řídit. [9]

Velkou výhodou řízeného uvolňování je dávkování léku jen jednou za den, čímž se odstraní kolísání hladiny léčiva v krvi a omezí se také vedlejší účinky. U prodlouženého uvolňování léčiv se musí zohlednit nejen aktuální stav na pacienta, ale také mechanismus a kinetika uvolňování účinné látky z lékové formy. Nejvhodnější je kinetika nultého řádu, kdy se uvolňuje za danou časovou jednotku trvale stejné množství léčiva do organismu pacienta. [7]

Orální lékové formy na bázi osmotické pumpy se vyznačují svou všestranností a předvídatelnou rychlostí uvolňování léčiva, což nabízí mnohé biomedicínské výhody. Variabilnost semipermeabilní membrány a osmotických činidel ovlivňuje uvolňování léčiva ze systému. [18] Na základě těchto výhod je tableta na bázi osmotických pump jasnou volbou pro podání mnoha léčiv, například pro léčbu hypertenze, kde je žádoucí konstantní plazmatický profil účinné látky. [10]

Jednou z možností přípravy osmotického systému je technologie 3D tisku. Využití 3D tisku se na poli farmacie každým dnem rozšiřuje. Základními výrobními postupy jsou FDM a HME. K tisku HME procesem se používají termoplasty. Proces FDM je ekonomičtější a umožňuje přípravu personalizovaných lékových forem. K tisku FDM se používají polymerní vlákna. 3D tisk umožňuje výrobu lékových forem, zařízení, implantátů s požadovanými tvary, velikostmi a dávkami dle potřeb konkrétního pacienta. Velkou výhodou je i poskytnutí léčiva s přizpůsobeným dávkováním danému pacientovi, což nabývá na významu u nemocí jako je Parkinsonova nemoc. [19]

Další velmi výhodnou lékovou formou a prodlouženým uvolňováním je Push-Pull osmotická pumpa. Jde o systém, kde není rozpouštěné léčivo závislé na podmínkách jako je pH a vykazuje kinetiku nultého řádu. [22] Obecně je ve

farmaceutickém průmyslu hojně používán perorální způsob podání léčiva, což je přičiněno snadností samotného podání léčiva a dodržování dávkování vhodné pevné lékové formy. Avšak u mnoha léků je docílení adekvátní klinické hladiny účinné látky složité a při dávkování samotným pacientem není bezpečné. V těchto případech je bezpečnosti dosaženo právě lékovou formou s prodlouženým, pulzním či řízeným uvolňováním. [23]

Závěr

Cílem práce bylo vypracovat rešerši pojednávající o lékových formách, především s prodlouženým uvolňováním na bázi osmotické pumpy, zaměřit se na materiály a technologie používané při přípravě tohoto druhu lékových forem. V první části práce byly charakterizovány pojmy léčivo, lékové formy, způsoby podání, osmoticky řízené systémy a druhy osmotických pump.

Osmotické systémy jsou velmi variabilní lékovou formou, která poskytuje mnohé výhody. Při zpracování této rešeršní práce byly zjištěny nevýhody komerčních lékových forem farmaceutického průmyslu, jak s dávkováním, vedlejšími účinky nebo při průchodu léčiva přes zažívací ústrojí. Systémy na bázi osmotické pumpy mnoho těchto potíží obcházejí a využívají v těle pacienta přirozených pochodů jako je osmóza.

V druhé části byla zaměřena pozornost na technologii 3D tisku jako výhodné metody pro výrobu lékové formy na bázi osmotické pumpy a Push-Pull osmotické pumpy, u které lze využít řízeného/prodlouženého uvolňování léčivé látky. 3D tisk byl z počátku ve farmaceutickém průmyslu vhodný na přípravu léčiv s okamžitým uvolňováním. Avšak během vývoje byly připraveny i porézní struktury lékových přípravků. Při této technologii se jako materiál k tisku používají polymery s vhodnými fyzikálními vlastnostmi. Díky velkému množství a různým druhům těchto polymerů nabízejících se na farmaceutickém poli se pro různé léčivé látky dá najít vhodný polymer pro kombinaci na výrobu filamentu ideálního k 3D tisku potřebných tablet. Tato metoda se neustále vyvíjí a představuje přijatelnou možnost výroby personalizovaných léčiv pro pacienty s náročnější léčbou, především s ohledem na dávkování a vedlejší účinky. Nevýhodou 3D tisku tablet je však dlouhý výrobní proces, který v dnešní době nedokáže konkurovat běžným přípravám a výrobám konvekčních lékových forem. Jako další inovativní lékovou formu byla studována Push-Pull osmotická pumpa. Jde o řízený systém uvolňování léčiva, který má jednoduchý proces přípravy s možností korekce množství vstupních a léčivých látek pro přípravu tablet s konkrétními požadavky. Dále nabízí i možnost přípravy systémů s prodlouženým uvolňováním léčiva, které je u jistých typů onemocnění a léčby vyžadováno.

Z rešerše vyplývá, že osmotická pumpa se jeví jako léková forma s dobrými vyhlídkami do budoucna a zájem o její aplikaci ve farmaceutickém průmyslu stále roste.

Seznam použité literatury

1. RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství*. 4 (4), **2008**, str. 186–190. ISSN 1801-2434.
2. HAMPL, F.; RÁDL, S.; PALEČEK, J. Farmakochemie, 2nd ed.; Praha: Vydavatelství VŠCHT, **2007**. ISBN 978-80-7080-639-5.
3. Švihovec, J.; Bultas, J.; Anzenbacher, P.; Chládek, J.; Příborský, J.; Slíva, J.; Votava, M. (Eds.) Farmakologie.; Ilustrated Barták, M.; Praha: Grada Publishing, **2018**. ISBN 978-80-247-5558-8.
4. KENNETH, A. Dosage Forms and Their Routes of Administration. HACKER, M.; MESSER, W.; BACHMANN, K. In: *Pharmacology Principles and Practice*. First Edition. Academic Press, **2009**, str. 9–29. ISBN 978-0123695215.
5. ALLEN, L. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. ANSEL, H. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. Tenth Edition. **2013**, 809. ISBN 971-4511-8876-9.
6. KAR, M.; CHOURASIVA, Y.; MAHESHWARI, R.; TEKADE, R. K.. Current Developments in Excipient Science: Implication of Quantitative Selection of Each Excipient in Product Development. In: *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. First Edition. Academic Press, 2019, str. 29–83. ISBN 9780128179093
7. YANG, X.; ZHONG, Z.; XU, J.; HUANG, Y. Drug – polymer inclusion complex as a new pharmaceutical solid form. *Chinese Chemical Letters*. 28 (11), **2017**, str. 2099-2104. ISSN 1001-8417.
8. VETCHÝ, D.; CERAL, J. Moderní perorální lékové formy používané v neurologii. *Neurologie pro praxi*. 4, **2005**, str. 2018–220. ISSN 1213-1814.
9. CATH, T. Y.; CHILDRESS, A. E; ELIMELECH, M. Forward osmosis: Principles, applications, and recent developments. *Journal of Membrane Science*. 281 (1–2), **2006**, str. 70–87. ISSN 0376-7388.

10. KERALIYA, R. A.; PATEL, C.; PATEL, P.; KERALIYA, V., SONI, T. G.; PATEL, R. C.; PATEL, M. M. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *International Scholarly Research Network Pharmaceutics* [Online]. Číslo článku 528079, 2012, **2012**. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5402/2012/528079>
11. TUNTIKILWATTANA, S.; MITREVEJ, A.; KERDCHAROEN, T.; WILLIAMS, D. B.; SINCHAIPANID, N. Development and optimization of micro/nanoporous osmotic pump tablets. *AAPS PharmSciTech* [Online]. *11* (2), **2010**, str. 924-35. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9446-4>.
12. SANTUS, G.; BAKER, R. W. Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *Journal of Controlled Release*. *35* (1), **1995**, str. 1-21. ISSN 0168-3659.
13. ALMOSHARI, Y. Osmotic Pump Drug Delivery Systems - A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel)* [Online]. Číslo článku 1430, *15* (11), **2022**. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ph15111430>.
14. GUPTA, N.; GUPTA, R.; PAWAN, B.; RATHORE, G. S. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery Systems: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences* [Online]. *1* (2), **2009**, str. 269-275. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/200923983>
15. SYED, S. M.; Osmotic Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. *4* (3), **2015**, str. 10-20. ISSN 2277-3657.
16. [J] HERRLICH, S.; SPIETH, S.; MESSENER, S.; ZENGERLE, R. Osmotic micropumps for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. *64* (14), **2012**, str. 1617-1627. ISSN 0169-409X.
17. SAMIEI, N. Recent trends on applications of 3D printing technology on the design and manufacture of pharmaceutical oral formulation: A mini review. Beni-Suef University *Journal of Basic and Applied Sciences* [Online]. Číslo článku 12, *9* (1), **2020**. ISSN: 2314-8543. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s43088-020-00040-4>.

18. KARALIA, D.; SIAMIDI, A.; KARALIS, V.; VLACHOU, M. 3D-Printed Oral Dosage Forms: Mechanical Properties, Computational Approaches and Applications. *Pharmaceutics* [Online]. Číslo článku 1401, 13 (9), **2021**. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091401>.
19. GÜLTEKIN, H. E.; TORT, S.; TUĞCU-DEMİRÖZ, F.; ACARTÜRK, F. 3D printed extended release tablets for once daily use: An in vitro and in vivo evaluation study for a personalized solid dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*. Číslo článku 120222, 596, **2021**. ISSN 0378-5173. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120222>.
20. ĐURANOVIĆ, M.; OBEID, S.; MADŽAREVIĆ, M.; CVIJIĆ, S.; IBRIĆ, S. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. Číslo článku 120053, 592, **2021**. ISSN 0378-5173. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120222>
21. HENRY, S.; DE VADDER, L.; DECORTE, M.; FRANCIJA, S.; VAN STEENKISTE, M.; SAEVELS, J.; VANHOORNE, V.; VERVAET, C. Development of a 3D-Printed Dosing Platform to Aid in Zolpidem Withdrawal Therapy. *Pharmaceutics* [Online]. Číslo článku 1684, 13 (10), **2021**. [cit. 29. 6. 2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101684>
22. XU, H.; LI, Z.; PAN, H.; ZHANG, Z.; LIU, D.; TIAN, B.; MA, S.; SONG, S.; PAN, W. A novel bi-layer ascending release osmotic pump tablet: in vitro investigation and in vivo investigation in pharmacokinetic study and IVIVC evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 458 (1), **2013**, str. 181–187. ISSN: 0378-5173.
23. MISSAGHI S.; PATEL, P.; FARRELL, T.P.; HUATAN, H.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Investigation of critical core formulation and process parameters for osmotic pump oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech* [Online]. 15 (1), **2013**, str. 149–160. [cit. 29. 6. 2023]. ISSN: 1550-7416. Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0040-4>.