

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Kombinace alginátu a hypromelózy v lékových formách

Bakalářská práce

2022

Michaela Košnářová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Michaela Košnářová**
Osobní číslo: **C18354**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Kombinace alginátu a hypromelózy v lékových formách**
Téma práce anglicky: **Combination of alginate and hypromellose in the drug forms**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma Využití kombinace alginát/hypromelóza v různých lékových formách.
2. Prostudujte fyzikálně-chemické vlastnosti různých druhů alginátu a hypromelózy ve vztahu k možnostem aplikace ve farmaceutické technologii.
3. Diskutujte přínos kombinace alginát/HPMC s ohledem na využití při přípravě matricových tablet.
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: **26. února 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

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

L.S.

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

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Kombinace alginátu a hypromelózy v lékových formách jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen 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

Michaela Košnářová

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za vedení, ochotu a veškeré rady, které mi věnovala v průběhu psaní bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině a kamarádům, kteří mě neustále podporují při studiu.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá kombinací alginátu a hypromelózy v lékových formách. Její potenciál spočívá především v systémech cílového a řízeného uvolňování léčiva, kde se využívá bobtnajících a gelujících vlastnostech alginátu a hypromelózy. První část práce je zaměřena na samotný alginát a samotnou hypromelózu, konkrétně na jejich strukturu, výskyt, výrobu, vlastnosti a využití ve farmaceutickém průmyslu. Druhá část práce se věnuje kombinaci těchto polymerů v lékových formách a to v matricových tabletách, mikrokapslích, mikrosférách, hydrogelech a gelujících perlách.

KLÍČOVÁ SLOVA

alginát, hypromelóza, hydrogel, systém řízeného uvolňování léčiva

TITLE

Combination of alginate and hypromellose in the drug forms

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with combination of alginate and hypromellose in the drug forms. Its potential lies primarily in targeted and controlled drug delivery systems, where the swelling and gelling properties of alginate and hypromellose are used. First, the thesis focuses on alginate alone and hypromellose alone, specifically on their structure, occurrence, production, properties and use in pharmaceutical industry. Second part deals with the combination of these polymers in the drug forms like matrix tablets, microcapsules, microspheres, hydrogels and gelling beads.

KEYWORDS

alginate, hypromellose, hydrogel, controlled drug delivery system

Obsah

Seznam obrázků.....	8
Seznam použitých zkratk9	9
Úvod.....	10
1 Alginát	11
1.1 Struktura.....	11
1.2 Výskyt	12
1.3 Výroba.....	12
1.4 Vlastnosti.....	13
1.5 Využití.....	13
1.5.1 Využití v medicíně a farmaceutickém průmyslu	13
1.5.2 Využití ve farmaceutické technologii	14
2 Hypromelóza.....	17
2.1 Struktura.....	17
2.2 Výroba.....	17
2.3 Vlastnosti a využití.....	17
3 Kombinace alginátu a hypromelózy	19
3.1 Vlastnosti alginát/HPMC směsí	19
3.2 Kombinace v matricových tabletách.....	19
3.3 Kombinace v mikrokapslích	21
3.4 Kombinace v mikrosférách	22
3.5 Kombinace v hydrogelech.....	23
3.6 Kombinace v gelových perlách.....	24
4 Diskuze	26
Závěr	27
Seznam použité literatury	28

Seznam obrázků

Obrázek 1: Struktura (a) 1,4- α -L-guluronové kyseliny a (b) 1,4- β -D-mannuronové kyseliny/ převzato z [6]	11
Obrázek 2: Struktura k. alginové (GGGG typ) / převzato z [6]	11
Obrázek 3: Struktura k. alginové (MMMM typ) / převzato z [6]	11
Obrázek 4: Struktura k. alginové (GMGM typ) / převzato z [6].....	12
Obrázek 5: Struktura hypromelózy/převzato z [25].....	17

Seznam použitých zkratk

API	aktivní farmaceutická substance (Active Pharmaceutical Ingredient)
DDS	system cílového podávání léků (drug delivery system)
DSC	diferenční skenovací kalorimetrie
EMA	Evropská léková agentura
EVA	ethylen vinyl acetát
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FTIR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
G	1,4- α -L-guluronová kyselina
HPMC	hydroxypropylmethylcelulóza
M	1,4- β -D-mannuronová kyselina
MC	methylcelulóza
SEM	skenovací elektronový mikroskop
TGA	termogravimetrická analýza

Úvod

Použití biodegradabilních polysacharidů získalo široké uplatnění při vývoji systémů s řízeným uvolňováním léčiv. V několika posledních desetiletích byly široce používány přírodní biologicky odbouratelné polysacharidy, jako jsou pektin, guarová guma, chitosan, karagenany, agar, gelanová guma a hydroxypropylmethylcelulóza s alginátem sodným. Takovým polymerům se také říká „chytré materiály“. Mohou měnit svůj objem při kontaktu s externími médii a vytvářet viskózní vrstvu, která slouží jako ochranná bariéra regulující uvolňování léčiva z lékové formy. Je tedy zabráněno okamžitému uvolňování léčiva. Tato práce je zaměřena na kombinaci alginátu a hypromelózy v lékových formách a jejich využití ve vývoji systémů cíleného a řízeného uvolňování léčiv.

Alginát i hypromelóza jsou hydrofilní polymery s vysokou rozpustností ve vodě, což znamená, že nosič léčiva nemůže být tvořen pouze těmito samotnými polymery a využívá se modifikací nebo zesíťování těchto polymerů.

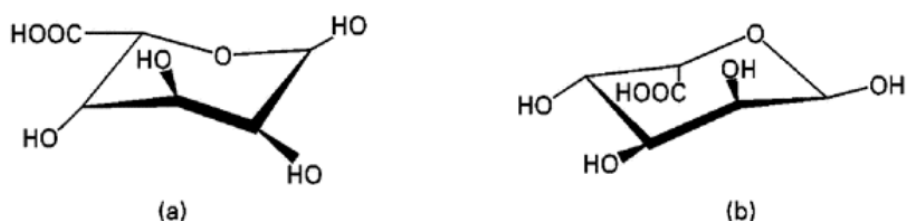
Algináty jsou přírodní, lineární polysacharidy extrahované z hnědé mořské řasy, které obsahují různá množství kyseliny 1,4- α -L-guluronové a kyseliny 1,4- β -D-mannuronové. Řetězce alginátu jsou náchylné k zesíťování s dvojmocnými (nebo i vícemocnými) kationty, jako jsou Ca^{2+} nebo Zn^{2+} , za vzniku hydrogelové struktury. Toho lze pak využít v systémech pro řízené uvolňování léčiv. Kromě toho jsou algináty široce využívány jako pojiva a dezintegrační činidla při výrobě tablet, dále pak i v potravinářském nebo kosmetickém průmyslu.

Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) je neiontový celulózový polymer substituovaný methoxy a hydroxypropylovými skupinami na glukózových jednotkách, který se také používá v systémech pro dodávání léčiv a to především díky svým bobtnajícím a gelujícím vlastnostem. Má také vynikající mukoadhezivní vlastnosti.

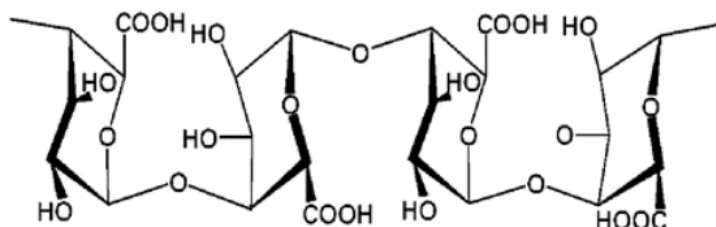
1 Alginát

1.1 Struktura

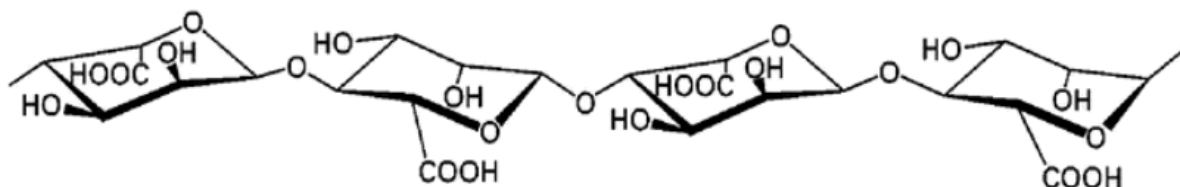
Algináty jsou soli kyseliny alginové – polysacharidy, které jsou složeny až ze 750 jednotek 1,4- β -D-mannuronové kyseliny (M) a 1,4- α -L-guluronové kyseliny (G) (Obr.1).^{1,2,3,4} Jedná se o lineární kopolymery obsahující bloky těchto dvou kyselin, a to buď jako po sobě jdoucí G zbytky (GGGG) (Obr.2), po sobě jdoucí M zbytky (MMMM) (Obr.3) anebo jako střídající se zbytky M a G (GMGM) (Obr.4).⁵



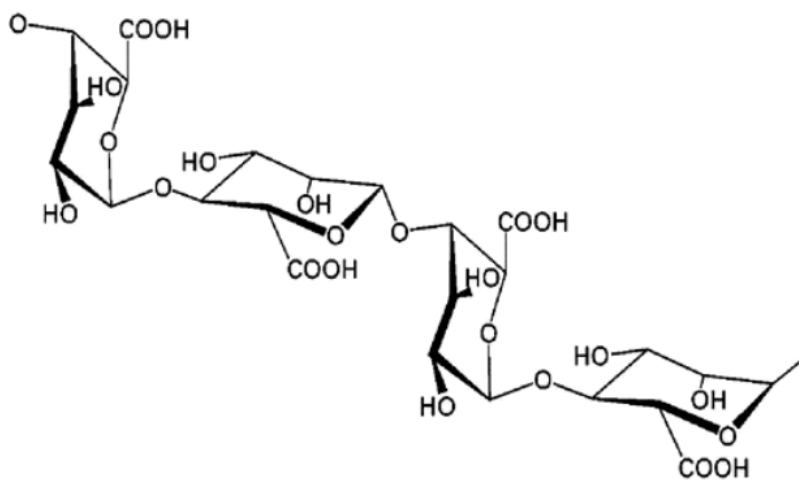
Obrázek 1: Struktura (a) 1,4- α -L-guluronové kyseliny a (b) 1,4- β -D-mannuronové kyseliny/
převzato z [6]



Obrázek 2: Struktura k. alginové (GGGG typ) / převzato z [6]



Obrázek 3: Struktura k. alginové (MMMM typ) / převzato z [6]



Obrázek 4: Struktura k. alginové (GMGM typ) / převzato z [6]

1.2 Výskyt

Vyskytují se jako strukturální složky buněčných stěn hnědých mořských řas (Phaeophyceae) v které tvoří až 40% celkové sušiny.^{1,2,4} Celosvětově se vytěží asi 32 000 – 39 000 tun kyseliny alginové ročně. Hlavními producenty jsou Skotsko, Norsko, Čína a USA.⁴

1.3 Výroba

Získávání alginátů z řas je vícestupňový proces. Obecný proces je založen na přeměně všech alginátových solí na soli sodné, jejich rozpuštění ve vodě a odstranění zbytku mořských řas. Za tímto účelem se mořské řasy rozdělí na malé kousky a míchají se s horkým roztokem alkálie, obvykle uhličitanu vápenatého při teplotách od 50 do 90 °C po dobu 1-2 hodin. Rozpuštěný alginát sodný se později oddělí od zbytků mořských řas flotací a filtrací. Dalším krokem je vysrážení alginátu z tohoto zředěného filtrovaného roztoku – to lze provést dvěma způsoby: jako vápenatou sůl kyseliny alginové nebo jako samotnou kyselinu alginovou.⁶

Při použití druhé metody se kyselina alginová sráží samotnou kyselinou, při použití první metody se kyselina alginová získává z čištěného alginátu sodného srážením chloridem vápenatým (asi 10% roztok) jako pevný, vláknitý alginát vápenatý.^{2,6} Tento výsledný materiál je dobrou formou pro další zpracování, je snadné oddělit vláknitý alginát k umytí, odvodnění a poté k vybělení chlornanem.⁶ Dalším krokem je přeměna alginátu vápenatého na kyselinu alginovou promytím zředěnou HCl (0,5M). Promytá a mechanicky odvodněná kyselina může být sušena jako taková, ale obecně se však zpracovává uhličitanem sodným nebo jinými zásadami za vzniku alginátových solí.^{2,6} Hotové výrobky jsou vysoce rafinované bílé prášky bez zápachu.²

1.4 Vlastnosti

Algináty jsou využívány především pro svou biokompatibilitu, viskozitu, nízkou toxicitu a schopnost gelovatění přidáním dvojmocného (případně i vícemocného) kationtu, jako je Ca^{2+} .⁵ Byly uznány FDA jako bezpečné materiály bez zvláštních omezení.⁷

Fyzikální vlastnosti alginátů a jeho výsledné hydrogely ovlivňuje samotná struktura alginátu, a to především poměr M a G v molekule, délka G bloku a molekulová hmotnost. Algináty s vysokým obsahem G bloků mohou zlepšit pevnost gelu.^{5,7,8}

Hydrogely jsou trojrozměrné, hydrofilní sítě složené z hydrofilních polymerů s vysokým obsahem vody. Jsou biokompatibilní, protože jsou strukturálně podobné složkám v těle. Chemické a fyzikální zesíťování hydrofilních polymerů jsou typické přístupy k tvorbě hydrogelů.⁵ Na rozdíl od většiny gelujících polysacharidů jsou alginátové gely tuhnutí za studena, což znamená, že tuhnou nezávisle na teplotě.³

Ačkoli samotná kyselina alginová je nerozpustná ve vodě a sráží se při $\text{pH} < 3,5$, amonné, hořečnaté a alkalické soli a algináty s organickými bázemi ve vodě rozpustné jsou. Nerozpouštějí se v organických rozpouštědlech a lze je vysrážet alkoholy.²

Algináty mají také mukoadhezivní vlastnosti vyplývající z přítomnosti volných karboxylových skupin, které interagují se slizniční tkání.⁹

Mezi další velmi důležité vlastnosti alginátů patří jejich zahušťovací a želírovací schopnost, které se využívají především v potravinářském průmyslu.¹⁰

1.5 Využití

Hlavní obory, kde se algináty využívají jsou potravinářský, kosmetický, textilní, papírenský a farmaceutický průmysl.¹⁰

1.5.1 Využití v medicíně a farmaceutickém průmyslu

Algináty se po desetiletí používají v medicíně a především ve farmaceutickém průmyslu. Příkladem jsou systémy cíleného podávání léků (tzv. DDS – drug delivery system), obvazy na rány, jako materiál na otiskování zubů a v některých formulacích zabraňují refluxu žaludku.³

Hlavní výhodou použití alginátů v DDS je jejich vlastnost uchovat pevný gel. To umožňuje ochranu acidolabilních API před vlivem žaludeční šťávy, a to jak zabráněním konvekčního proudění, tak působením jako pufrovací činidlo v žaludku, když je DDS vyráběn za použití sodného nebo vápenatého alginátu.³

Léčba akutních a chronických ran je naléhavou potřebou a obvazy na rány na bázi alginátu nabízejí několik výhod ve srovnání s tradičními obvazy na rány.¹⁰ Jako přírodní polymer je alginát netoxický a bezpečný pro použití na povrchích ran. Když se ve vodě nerozpustný alginát vápenatý dostane do kontaktu s exsudáty rány, dojde k výměně iontů vápníku s ionty sodíku v tělesné tekutině a uvolní se ionty vápníku, které mohou působit jako hemostatické činidlo. Alginátové obvazy absorbují tekutinu z rány a výsledkem jsou gely, které udržují vlhké prostředí na povrchu rány a minimalizují bakteriální infekce v místě rány.^{11,12}

Sodné a draselné algináty jsou hydrokoloidní materiály, které se běžně používají jako otiskovací materiály v zubním lékařství. Zubaři z nich ve formě prášku, společně s dalšími složkami, připravují materiál s vhodnou viskozitou, který je dopravován do úst pacienta. Proces použití je založen na vodné reakci mezi těžko rozpustnou vápenatou solí a alginátem. Gelování probíhá v ústech a po několika minutách je otisk z úst odstraněn. Existuje několik způsobů výroby gelu, ale jedním z nejjednodušších je použití rozpustného alginátu, který reaguje se síranem vápenatým za vzniku nerozpustného alginátu vápenatého. Tato reakce by měla probíhat v ústech, a proto je nutné reakci zpomalit fosforečnanem sodným, zatímco se dentální materiál míchá s vodou. Vzniklá pasta se nanese na otiskovací lžici a poté do úst.¹³

Přípravky na bázi alginátu se také používají, po více než 30 let, k léčbě pálení žáhy a žaludečního refluxu. Prodávají se pod různými obchodními názvy, z nichž nejznámější je Gaviscon a jsou založeny na alginátu podávaném v rozpustné formě.³ Vytváří mechanickou, gelovitou bariéru, která uzavírá a vytlačuje žaludeční kyselinu, tím zabraňuje refluxu, dušení, pálení žáhy a říhání.^{14,15} Tyto přípravky jsou velice populární, protože poskytují úlevu od symptomů během několika minut. Antirefluxní přípravky na bázi alginátu jsou považovány za přiměřeně bezpečné s malými nebo žádnými nežádoucími účinky, a proto mohou být předepisovány i kojencům nebo ženám během těhotenství.³

1.5.2 Využití ve farmaceutické technologii

Kyselina alginová a její soli se využívají při výrobě léků jako pomocná látka a to především díky svým zahušťovacím, gelotvorným a stabilizačním vlastnostem. Jako příklad lze uvést alginát sodný, který se používá jako pojivo a dezintegrační činidlo při výrobě tablet. Potenciál však spočívá především ve vývoji systémů řízeného uvolňování léčiv.^{16,17}

Nejpoužívanějšími perorálními lékovými formami na bázi alginátů jsou tablety a kapsle.¹⁶ Dále se pak zpracovávají jako gelové perly, hydrogel, vlákna a filmy.^{18,19}

Systemy pro řízené uvolňování léčiva jsou navrženy tak, aby poskytovaly reprodukovatelné a kineticky předvídatelné uvolňování léčivé látky. Algináty mohou být využity v obou typech systémů řízeného uvolňování léčiv, v systémech prodlouženého uvolňování a v systémech zpožděného uvolňování. Většinou se alginát sodný používá jako pojivo v tabletách a kyselina alginová jako dezintegrační činidlo pro tablety určené k okamžitému uvolňování léčiva. Účinek alginátu sodného na vlastnostech tablety je závislý na množství obsaženém v lékové formě a v některých případech může alginátová sůl podporovat i její rozpad.¹⁶

Perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva se často vyrábějí podle jednoho z následujících dvou principů: buď je celá dávka léku ve stejné fyzikální jednotce nebo je dávka obsažena v sestavě malých podjednotek. V druhém případě jsou podjednotky plněny do kapslí nebo lisovány do tablet. K zajištění řízeného uvolňování léčiva se využívají chemické nebo fyzikální bariéry. K vytvoření bariéry do perorální dávkové formy bylo použito mnoho technik, např. potažení jádra obsahujícího aktivní složku nebo zapaštění aktivní složky do polymerní matrice. Molekula alginátu je téměř okamžitě hydratována a vzniká hydrokoloidní vrstva s vysokou viskozitou vytvářející difúzní bariéru, která snižuje migraci malých molekul, včetně léků a proto bývají využívány především v difúzních systémech. Difúzní systémy na bázi alginátu lze rozdělit do dvou hlavních kategorií, a to na lékové formy s polymerní membránou a polymerní matricové systémy.¹⁶

Lékové formy s polymerní membránou jsou enkapsulovány v zásobníku léčiva a mohou existovat ve formě pevné látky, suspenze nebo v roztoku. Uvolňování léčiva je řízeno membránou, která má specifickou permeabilitu. Enkapsulace léčiva se provádí různými technikami, např. sprejovým potahováním nebo mikroenkapsulací. Ve studii (Tomida et al. 1993) byla popsána enkapsulace theofylinu, kdy rychlost uvolňování léčiva byla značně snížena v porovnání s matricovými gelovými perličkami. Rychlost uvolňování se snižovala s rostoucí tloušťkou obalu.^{16,20}

V polymerních matricových systémech je léčivo homogenně dispergováno v polymerní matrici, která řídí rychlost uvolňování. Konečnou lékovou formou mohou být bobtnající mikrokuličky (alginátové perly) a matricové tablety. Když jsou tyto systémy umístěny do disolučního média, uvolňování léčiva je řízeno difúzí prostřednictvím bobtnání matrice a rozpuštění/eroze na okraji matrice.^{16,17}

Alginátové gelové perly sloužící ke zpomalenému uvolňování léčiva jsou účinnější u alginátů bohatých na kyselinu guluronovou, protože tvoří gely o vyšší viskozitě, které jsou méně

náchylné k bobtnání a erozi. Jejich chování je závislé na pH okolního prostředí. V prostředí o nízkém pH (např. v žaludku) u nich téměř nedochází k bobtnání a léčivo se pravděpodobně uvolňuje difúzí přes nerozpustnou matici. V prostředí o neutrálním pH (např. ve střevech) naopak gelové perly bobtnají a uvolňování léčiva závisí na procesu bobtnání a eroze.¹⁶

Kromě gelových perel se mohou na bázi alginátu připravovat také lisované tablety. Když je tableta umístěna do disolučního média, hydrofilní složka nabobtná a vytvoří želatinovou povrchovou vrstvu, která umožňuje vodě kontinuálně a pomalu pronikat do tablety. Uvolňování léčivé látky z těchto systémů se děje v závislosti na rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí difúzí (převažuje u léčiv dobře rozpustných), erozí (převažuje u léčiv špatně rozpustných) nebo kombinací obou dějů.^{17,21} Lisovaná alginátová tableta bude mít velmi uzavřenou strukturu ve srovnání s gelovou perlou a efekt prodlouženého uvolňování bude proto v tabletě vyšší.¹⁶ Alginátové matricové tablety mohou být vyráběny lisováním alginátových granulí nebo metodou přímého lisování.¹⁷

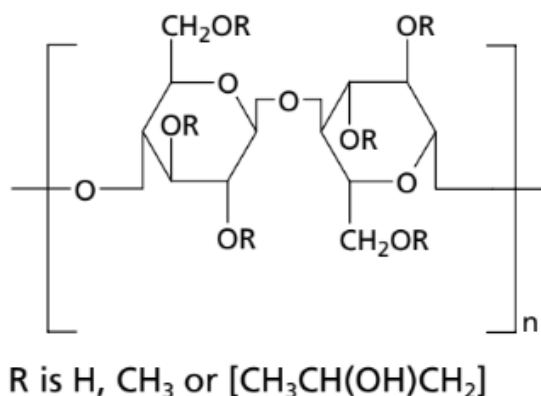
Ve studii (Liew et al. 2006) o alginátových matricových tabletách byl popsán viskozitní efekt alginátu, kde vysoká viskozita spíše zvýšila rychlost uvolňování léčiva v kyselém prostředí, ale na druhou stranu dala vzniknout viskóznější a erozi odolnější bariéře, která zpomalila uvolňování léčiva v pufovací fázi. Zpomalení uvolňování léčiva v kyselém prostředí lze tedy nejlépe dosáhnout použitím alginátu s malou velikostí částic a nízkou viskozitou a v pufovací fázi je účinnější alginát s vyšší viskozitou. Bylo také poznamenáno, že velikost částic, viskozita a koncentrace alginátu ovlivňují nejen rychlost uvolňování léčiva, ale také mechanismus uvolňování.¹⁷

Další studie (Sriamornsak, 2007) se zabývala bobtnáním, erozí a uvolňováním matricových tablet na bázi alginátu. Zde bylo zjištěno, že různé kvality alginátů neovlivnily bobtnání matricových tablet v kyselém prostředí, ale významně ovlivnily bobtnání v neutrálním prostředí. Přítomnost amonných nebo vápenatých solí vyvolala rozpad tablety v kyselém prostředí.²²

2 Hypromelóza

2.1 Struktura

Hypromelóza, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), je neiontový celulózový polymer substituovaný methoxy a hydroxypropylovými skupinami na glukózových jednotkách (Obr. 5).^{23,24}



Obrázek 5: Struktura hypromelózy/převzato z [25]

2.2 Výroba

Hypromelóza je vyráběna z celulózy, která je zpracovávána roztokem hydroxidu sodného a následně reakcí s methylchloridem a propylenoxidem dochází k substituci hydroxyskupin na anhydroglukosové jednotce.²⁶

Je dostupná ve čtyřech stupních substituce: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 a HPMC 2910. První dvě čísla označují přibližné procento methoxy skupin a poslední dvě čísla procento hydroxypropyl skupin stanovené po sušení při 105°C po dobu 2 hodin.²⁷ Kromě toho se mnoho komerčních hypromelóz rozlišuje dalšími kódy popisující stupeň substituce, viskozitu a další speciální vlastnosti.^{25,28}

Na trhu je dostupná pod obchodními názvy Methocel[®], Metolose[®] či Pharmacoat[®].²⁹

2.3 Vlastnosti a využití

Hypromelóza je po vysušení hygroskopický, bílý až slabě špinavě bílý prášek bez zápachu a chuti, stabilní v širokém rozmezí pH (3-11) a rezistentní vůči působení enzymů. Je klasifikována jako bezpečná pomocná látka Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) i Evropskou lékovou agenturou (EMA).^{26,28,30}

Využívá se jako pojivo v tabletách nebo jako pomocná látka řídicí uvolňování léčiva především díky svým bobtnajícím a gelujícím vlastnostem, které mohou uvolňování zpomalit.²³ Komerčně dostupné HPMC stupně se liší molekulovou hmotností a tedy i viskozitou.³¹ HPMC s vysokou molekulovou hmotností bobtnají rychleji a tvoří silnější viskózní vrstvu ve srovnání s HPMC s nižší molekulovou hmotností. Tvorba silných viskózních vrstev při zvyšování molekulové hmotnosti HPMC je připisována pomalé erozi polymeru.²³ Pro řízené uvolňování prakticky nerozpustných léčiv se používají polymery s nízkým viskozitním stupněm zatímco pro snadno rozpustná léčiva naopak hypromelózy s vysokým stupněm viskozity.²⁵

Dalším parametrem, který ovlivňuje vlastnosti hypromelózy, je stupeň substituce neboli poměr hydroxypropylových a methylových substitucí. Methylová skupina je hydrofobnější než hydroxypropylová a změnou poměrů skupin se získávají polymery s odlišnou rozpustností.³² Nejrychleji hydratuje typ hypromelózy K s obsahem 19-24% methylových skupin a 7-12% hydroxypropylových skupin, a proto se také v perorálních matricích využívá nejčastěji.²⁹

Čistá celulóza není rozpustná ve vodě kvůli své krystalické struktuře, začleněním substituentů podél celulózových řetězců se ale krystalická struktura rozpadne a deriváty celulózy, jako je i HPMC, se stanou ve vodě rozpustnými.²⁴ Hydratace polymerní struktury hypromelózy, tvorba gelu a jeho struktura je však závislá na teplotě. Při nízkých teplotách jsou molekuly HPMC plně hydratovány, zvyšováním teploty dochází k dehydrataci polymeru a hydrofobním interakcím v methoxyl-bohatých oblastech substituovaných řetězců, viskozita roztoku se nejprve snižuje, následně však prudce zvyšuje v důsledku vytvoření trojrozměrné nerozpustné gelové sítě. Teplota, při níž koloidní roztok tuhne v gel, se nazývá teplota tuhnutí (tzv. bod gelace) a v závislosti na typu a koncentraci polymeru se pohybuje v rozmezí 50-90°C. Dalším účinkem zvyšování teploty hypromelózových gelů je srážení.^{25,26}

3 Kombinace alginátu a hypromelózy

Biodegradovatelné polysacharidy, jako jsou alginát a hypromelóza, lze využít různými způsoby při formulaci cíleného a řízeného dodávání léčiv, protože mají různé derivatizovatelné skupiny, široký rozsah molekulové hmotnosti a různé chemické složení. Takovým polymerům se také říká „chytré materiály“. Mohou měnit svůj objem při kontaktu s externími médii a vytvářet viskózní vrstvu, která slouží jako ochranná bariéra regulující uvolňování léčiva z lékové formy. Je tedy zabráněno okamžitému uvolňování léčiva.³³ Díky své pH závislé rozpustnosti či rychlosti hydratace ovlivňují tvorbu, konzistenci a následnou erozi gelové vrstvy a tím rychlost uvolňování léčiva do systému.²⁵

Alginát sodný i hydroxypropylmethylcelulóza jsou hydrofilní polymery s vysokou rozpustností ve vodě. To znamená, že když bude nosič léčiva tvořený pouze těmito samotnými polymery, tak bude rozpustný ve vodě a nebude schopen plnit funkci kontroly uvolňování léčiva. Proto se využívá modifikací nebo zesíťování těchto polymerů.³⁴

Kombinace alginátu sodného a hypromelózy se využívá k řízenému uvolňování ve vodě vysoce rozpustných léčiv a k pH nezávislému uvolňování slabě bazických léčiv.²⁵

3.1 Vlastnosti alginát/HPMC směsí

Studie (Swamy et al. 2009) popisuje tepelné a morfologické vlastnosti alginát/HPMC směsí. Obecně je tvorba specifických intramolekulárních interakcí prostřednictvím vodíkových vazeb mezi dvěma nebo více polymery zodpovědná za pozorované chování a vlastnosti směsí připravených z vodných roztoků. Analýza vlastností směsí je důležitá pro zkoumání dalších aplikací směsí pro využití v biomedicíně a farmacii. V této studii byl alginát sodný smíchán s různým množstvím hydroxypropylmethylcelulózy, tj. 10, 20 a 30 hm.% a odlitím do roztoku zpracován do filmů. Takto získané směsi byly charakterizovány pomocí různých analytických technik, jako je diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), termogravimetrická analýza (TGA), infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR) a skenovací elektronový mikroskop (SEM). Studie odhalila existenci specifických intramolekulárních interakcí mezi karboxylovými skupinami alginátu a hydroxylovými skupinami HPMC a zlepšení tepelné stability alginátu po přidání HPMC.³⁵

3.2 Kombinace v matricových tabletách

Hydrofilní gelotvorné matricové tablety se široce používají jako perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním, protože nabízejí přesnou modulaci uvolňování léčiva díky

hydrataci polymerů tvořících složku, dále díky své jednoduchosti, nákladové efektivitě a snížení rizika systémové toxicity v důsledku uvolnění dávky.^{36,37}

Rychlost uvolňování léčiva z matricových tablet souvisí s druhem a obsahem matricotvorného polymeru, geometrií systému a rychlostí hydratace. Proces hydratace nejvíce závisí na počtu a rozložení otevřených pórů.³⁸

Kombinace alginátu a hypromelózy v matricových tabletách a jejich účinku na prodloužení uvolňování léčiva popisuje studie (Huang et al. 2005). Účelem této studie bylo optimalizovat uvolňování přípravků s prodlouženým na pH závislým uvolňováním nikardipin hydrochloridu pomocí kombinace hydroxypropylmethylcelulózy a alginátu sodného jako retardéru a avicelu jako přísady. Bylo prokázáno, že rychlost rozpouštění nikardipin/HPMC/avicel (v poměru 2/1/7) matricových tablet s prodlouženým uvolňováním byla pomalejší než u komerčních tablet s okamžitým uvolňováním v simulované žaludeční tekutině (v médiu o pH 1,2) a v simulované střevní tekutině (médiu o pH 6,8). Rychlost rozpouštění v médiu o pH 6,8 byla však příliš pomalá a za 8 hodin se uvolnilo pouze asi 30% léčiva. Aby se zvýšilo procento rozpuštěného léčiva ve střevní tekutině a zabránilo se tzv. „burst“ efektu v žaludeční tekutině, byl vybrán jako kopolymer alginát sodný, který může bobtnat v kyselém roztoku, ale nerozpouští se a je rozpustný v alkalickém roztoku. Bylo zjištěno, že jak se množství alginátu sodného zvyšovalo, rychlost uvolňování léčiva se snižovala v médiu o pH 1,2 a zvyšovala v médiu o pH 6,8. Studie také ukázala, že účinek kombinace alginátu a HPMC byl hlavním faktorem ovlivňujícím uvolňování léčiva z matricových tablet s prodlouženým uvolňováním v celé fázi rozpouštění.³⁷

Další studie (Thulluru et al. 2015) se zabývá účinkem alginátu sodného v kombinaci s HPMC na prodloužení uvolňování metoprolol sukcinátu z jeho gastro-retenčních plovoucích tablet. *In vitro* disoluční zkoušky ukazují, že uvolňování bylo prodlouženo se zvýšením procenta HPMC v tabletách v důsledku zvýšeného procenta bobtnání a sníženého procenta eroze. Kombinací alginátu sodného a HPMC lze dosáhnout pH nezávislému uvolňování bazických léčiv, jako je metoprolol sukcinát. Když je kombinovaná matrice vystavena kyselému prostředí, tak HPMC hydratuje za vzniku gelové vrstvy na povrchu tablety, zatímco alginát sodný zůstává nerozpouštěný a působí jako bariéra pro difúzi léčiva. Jejich podíl měl významný vliv na profily uvolňování. Formulace s 20% HPMC a 10% alginátu sodného uvolnila 100% metoprolol sukcinátu za 12 hodin.³⁹

Kombinace alginátu sodného a hypromelózy v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním byla použita také ve studii (Mujtaba a Kohli, 2016), kde primárním účelem výzkumu bylo posouzení antimikrobiální aktivity a hodnocení *in vitro/in vivo* tablety cefpodoxim-proxetilu s prodlouženým uvolňováním. Alginát a hypromelóza zde byly použity jako nosná matrice pro dosažení pH nezávislého prodlouženého uvolňování. Tablety byly připraveny metodou přímého lisování. *In vitro* uvolňování léku z matricových tablet bylo zkoumáno v simulované žaludeční tekutině o pH 1,2 po dobu 2 hodin a v simulované střevní tekutině o pH 6,8 po dobu dalších 22 hodin. Bylo zjištěno, že více než 50% léčiva se uvolnilo během prvních 6 hodin a potom se rychlost uvolňování pomalu, ale nepřetržitě zvyšovala až do 24h. Tento výsledek je způsoben stejnou skutečností, jako v předchozí zmíněné studii (Thulluru et al. 2015) a to hydratací HPMC v kyselém prostředí, vzniku gelové vrstvy na povrchu tablety a nerozpuštěným alginátu působícím jako bariéra pro difúzi léčiva. Průchodem tablety ze žaludku do střevního traktu a zvýšením pH, začne alginát sodný tvořit v matrici rozpustnou sůl, proto vyšší propustnost gelové vrstvy při vyšší hodnotě pH kompenzuje nižší rozpustnost léčiva, což vede ke konstantnímu uvolňování léčiva při různých hodnotách pH. Tyto výsledky naznačují, že zkoumané matricové tablety cefpodoxim-proxetilu mají potenciál pro lékové formy s prodlouženým uvolňováním.³⁶

Další využití kombinace alginátu a hypromelózy jako nosné matrice v tabletách je popsáno ve studii (Krupa et al. 2018). Ta se zaměřila na zkoumání vlivu polymerů na uvolňování sildenafilu *in vitro* a jeho farmakokinetiku *in vivo*. Protože rychlost uvolňování léčiva z hydrofilních matric může být řízena porézností matrice, byla zkoumána také mikrostruktura tablet. Tablety byly připraveny lisováním za použití různých polymerů a jejich kombinací. Bylo zjištěno, že tablety obsahující pouze hypromelózu byly méně porézní než tablety alginátové. Kombinace polymerů měla na poréznost také vliv, celkový objem pórů se po nanesení alginátu do matric připravených z hypromelózy mírně zvýšil. Prodloužení uvolňování sildenafilu způsobilo zvyšování koncentrace hypromelózy v alginátových tabletách.³⁸

3.3 Kombinace v mikrokapslích

Vícečásticové lékové formy, jako jsou mikrokapsle, mikrosféry a gelové perly, si získaly oblibu jako systémy pro perorální podávání léčiva díky rovnoměrnější distribuci léčiva v gastrointestinálním traktu, rovnoměrnější absorpci léčiva, sníženému místnímu podráždění a odstranění nežádoucího zadržování polymerního materiálu ve střevech ve srovnání s nerozpadající se jednočásticovou formou.⁴⁰

Mikroenkapsulace různými polymery je široce užívaná technika pro ochranu a dodávání bioaktivních materiálů a jako proces k dosažení cíleného a řízeného uvolňování léčiva.^{41,42}

Novou slibnou technologií pro dosažení řízeného uvolňování a zvýšení biologické dostupnosti je kombinace principu mukoadheze a mikroenkapsulace za účelem vytvoření mukoadhezivních mikrokapslí. Ty umožňují těsný a prodloužený kontakt s absorpčním povrchem pro zajištění řízeného uvolňování a zvýšené biologické dostupnosti obsaženého léčiva po delší dobu, aby se prodloužil jeho terapeutický účinek. Polymer použitý v mukoadhezivních mikrokapslích hraje důležitou roli buď při kontrole dodávání léčiva, nebo při zvyšování biologické dostupnosti obsaženého léčiva.⁴²

Touto skutečností se zabývali (Chowdary a Madhavi, 2011), kteří připravili mukoadhezivní mikrokapsle diklofenaku na bázi alginátu a hypromelózy. Mikrokapsle byly připraveny metodou iontové gelace. Účinnost mikroenkapsulace byla v rozmezí 98,7-103,5%. Studie uvolňování diklofenaku byly provedeny v 900 ml fosfátového pufru o pH 7,4. Rychlost uvolňování z HPMC-alginátových mikrokapslí byla pomalá (přibližně 12 hodin). Bylo potvrzeno, že HPMC-alginátové mikrokapsle vykazovaly dobré mukoadhezivní vlastnosti ve srovnání s nemukoadhezivními EVA (ethylen vinyl acetát) mikrokapslemi.⁴²

Mukoadhezivní mikrokapsle na bázi alginátu a hypromelózy byly připraveny také v (Patil et al. 2010) metodou ionotropní gelace. Zde byl jako léčivo použit salbutamol sulfát. Mikrokapsle byly shledány vhodnými s ohledem na uvolňování, bobtnací vlastnosti, mukoadhezi a morfologické charakteristiky.⁴⁰

Ve studii (Sheng et al. 2021) se zabývali enkapsulací a charakterizací proanthokyanidinu z hroznových jader s použitím alginátu sodného a různých derivátů celulózy. Proanthokyanidin byl enkapsulován za použití alginátu sodného, alginátu sodného a methylcelulózy (MC) a alginátu sodného a HPMC. Studie ukázaly, že mikrokapsle z alginátu a HPMC a mikrokapsle z alginátu a MC měli kompaktnější povrch než samotné alginátové mikrokapsle. Kromě toho kombinované mikrokapsle vykazovaly vyšší tepelnou stabilitu a přispěly ke stabilitě v simulované žaludeční fázi bez masivních ztrát produktu a k uvolňování proanthokyanidinu v simulované střevní fázi.⁴¹

3.4 Kombinace v mikrosférách

Kombinace alginátu a hypromelózy lze také využít v mikrosférách. (Song et al. 2018) se zabývali přípravou kovalentně zesíťovaných alginát/hydroxypropylmethylcelulóзовých

mikrosfér pro pH závislé řízené uvolňování léčiva. Je zde představen snadný způsob přípravy mikrosfér prostřednictvím kyselé esterifikace mezi alginátem sodným a HPMC. Pro srovnání vlastností uvolňování léčiva a adsorpce byly syntetizovány tři různé formulace mikrosfér s použitím hmotnostních poměrů alginátu sodného k HPMC a to 2:1, 1:1 a 1:2. Jako modelové léčivo byl zvolen diklofenak. Snímky z rastrovacího elektronového mikroskopu odhalily, že mikrosféry byly přibližně kulovité s homogenní a porézní sít'ovou strukturou. Účinnost enkapsulace diklofenaku se zvyšovala se zvyšující se koncentrací HPMC. Experimenty řízeného uvolňování léčiva byly prováděny za podmínek simulované žaludeční tekutiny (pH = 1,2) a střevní tekutiny (pH = 6,8). Bylo zjištěno, že uvolňování diklofenaku z mikrosfér bylo extrémně nízké v simulované žaludeční tekutině o nízkém pH, zatímco při podmínkách vyššího pH ve střevech prudce vzrostlo.³⁴

Kromě toho byla kombinace alginátu a hypromelózy v mikrosférách využita i pro enkapsulaci stabilizovaného tetanického toxoidu. (Arthanari et al. 2014) připravili tyto mikrosféry metodou dvojité v/o/v (voda v oleji ve vodě) emulze. Mikrosféry byly hladké a kulovitého tvaru o průměru kolem 10 μm .⁴³

3.5 Kombinace v hydrogelech

Hydrogel je hydrofilní polymerní gel, který může výrazně bobtnat, ale je nerozpustný ve vodě. Má trojrozměrnou nebo interpenetrující sít'ovou strukturu. Dostává se mu stále větší pozornosti po celém světě díky jeho širokým aplikacím jako materiál pro dodávání léčiv.⁴⁴

Ve studii (Hu et al. 2018) byla vyrobena membrána pokrývající semiinterpenetrační sít' hydrogelu. Kompozitní hydrogel byl připraven na základě přírodních polysacharidových materiálů alginátu sodného a chitosanu a také semisyntetického polymeru HPMC použitím dvou metod zesít'ování. Jedním zesít'ovacím procesem byla iontová gelace alginátu sodného s Ca^{2+} , zatímco druhým zesít'ovacím procesem byla polyelektrolytová komplexace polyaniontovým polymerem alginátem sodným a polykationtovým polymerem chitosanem. Jako modelová léčiva se použili hovězí sérový albumin, metformin hydrochlorid a indometacin. Výsledky ukázaly, že kompozitní alginát/HPMC hydrogel měl dobrou absorpci vody a stabilitu v simulované střevní tekutině po dlouhou dobu a bobtnacího maxima dosáhl v in vitro simulované gastrointestinální tekutině. U léčiva s malou molekulou - metformin hydrochloridu a u nerozpustného indometacinu byl pozorován účinek náhlého uvolňování, což ukazuje, že velikost pórů hydrogelu byla příliš velká a účinnost enkapsulace pro léčiva

s malou molekulou byla nízká. Kompozitní hydrogel s hovězím sérem albuminu vykazoval účinek prodlouženého uvolňování.⁴⁴

V další studii (Zaltariov et al. 2019) byly připraveny mukoadhezivní hydrogely na bázi alginátu sodného a hypromelózy, které byly použity jako matrice pro enkapsulaci komplexů ruthenia (II). V získaných gelech byly mezi hypromelózou a alginátem prokázány silné intermolekulární vodíkové vazby, které zesilovaly s rostoucím obsahem hypromelózy ve směsi. Hydrogely byly tepelně a vlhkostně stabilní a mukoadhezivní na sliznici močového měchýře, což je činí vhodnými pro biologické aplikace.⁴⁵

3.6 Kombinace v gelových perlách

Existuje řada studií zabývajících se použitím hydrogelových perel jako vícečásticového systému pro cílené a řízené dodávání léčiva. Hydrogelové perly mají mnoho výhod stejně jako ostatní vícečásticové systémy, např. stejnoměrná disperze v gastrointestinálním traktu a rovnoměrná absorpce léčiva. Způsoby přípravy perel jsou snadno proveditelné a reprodukovatelné.³³

Alginát sodný je jedním z nejpoužívanějších polymerů pro přípravu hydrogelových perel, avšak hydrogelové perly tvořené pouze z alginátu jsou velmi propustné, takže je velmi obtížné kontrolovat uvolňování léčiva po delší dobu, a proto se využívá kombinací alginátu s dalšími polymery, které tento problém minimalizují.³³

Studie (Ghosal a Ray, 2011) popisuje využití kombinace alginátu a hypromelózy jako nové matrice pro cílené a řízené dodávání léčiv. Některé perly byly připraveny s použitím různých koncentrací samotného alginátu sodného a jiné byly formulovány s použitím různých poměrů alginátu sodného s hydrofobní formou hypromelózy, tyto dvě formulace se vzájemně porovnály. Jako modelový lék byl vybrán diklofenak draselný. Studie ukázala, že je možné připravit tuto novou matici ve formě gelových perel a jejich použití při řízeném uvolňování diklofenaku s vysokou účinností enkapsulace a vysokou bobtnavostí. Vyvinutá metoda je rychlá, jednoduchá a reprodukovatelná.³³

Kombinací alginátu a hypromelózy v gelových perlách s použitím diklofenaku jako modelového léku se zabývá i studie (Yadava et al. 2014). Zde byly vyvinuty nové emulgované gelové perly z alginátu sodného, HPMC a lehkého kapalného parafínu (použitého při přípravě emulzí jako olejová fáze) opět s vysokou účinností enkapsulace. S rostoucí

koncentrací HPMC a alginátu sodného se zvyšovala bobtnavost a snižovala rychlost uvolňování diklofenaku.⁴⁶

V další studii (Nochos et al., 2008) byly připraveny gelové perly s různými poměry alginátu a hypromelózy metodou iontové gelace s albuminem jako modelovým proteinem. I zde bylo potvrzeno, že přítomnost HPMC zvýšila bobtnací schopnost alginátových perel a také podstatně zvýšila rychlost uvolňování, na velikost perel však vliv neměla.⁴⁷

Byly také vyvinuty plovoucí mukoadhezivní perly klarithromycinu na bázi alginátu a hypromelózy k léčbě žaludečních vředů. Perly byly připraveny technikou iontové gelace. Studie (Gattani et al., 2010) prokázala, že přítomností HPMC se zvýšila bobtnavost, podílela se na zpomalení uvolňování léčiva a zvýšila mukoadhezivní vlastnost perel.⁴⁸

4 Diskuze

Hlavní přínos kombinace alginátu a hypromelózy v matricových tabletách spočívá v jejím využití v prodlouženém uvolňování léčiva. Všechny zmíněné studie potvrdily kompatibilitu mezi alginátem a hypromelózou a možnost jejich přípravy jako matricových tablet. Příprava takových tablet je navíc jednoduchá a téměř srovnatelná s přípravou klasických tablet a je také nákladově efektivní.

Matricové tablety na bázi alginátu a hypromelózy fungují tak, že když jsou vystaveny kyselému prostředí (v žaludku), tak HPMC hydratuje za vzniku gelové vrstvy na povrchu tablety a nerozpuštěný alginát působí jako bariéra pro difúzi léčiva, čímž zpomaluje uvolňování. Zvyšováním pH začne alginát tvořit v matrici rozpustnou sůl a gelová vrstva se stává propustnější. Toho lze využít u méně rozpustných léčiv při pH nezávislém uvolňování.

Kombinace alginátu a hypromelózy v matricových tabletách se dnes již běžně využívá k řízenému uvolňování ve vodě vysoce rozpustných léčiv a k pH nezávislému uvolňování slabě bazických léčiv.

Kromě matricových tablet lze kombinaci alginátu a hypromelózy využít i při přípravě jiných lékových forem s prodlouženým uvolňováním. Častá je příprava gelových perel, které mají mnoho výhod, z nichž nejpodstatnější jsou stejnoměrná disperze v gastrointestinálním traktu a rovnoměrná absorpce léčiva. Jejich příprava je snadno proveditelná a reprodukovatelná. Bylo zjištěno, že se zvyšováním koncentrace HPMC v alginátových perlách se zvyšovala i jejich bobtnavost.

Další lékové formy na bázi alginátu a hypromelózy s prodlouženým uvolňováním léčiva, které byly úspěšně připraveny jsou mikrokapsle, mikrosféry a hydrogely.

Závěr

Bakalářská práce pojednává o kombinaci alginátu a hypromelózy v lékových formách a o jejich využití v systémech cíleného a řízeného uvolňování léčiv.

Úvod práce je zaměřen na samotný alginát. Je zde popsána jeho struktura, výskyt, výroba, vlastnosti a především jeho využití ve farmaceutickém průmyslu a farmaceutické technologii. Velká pozornost byla věnována hlavně jejich využití v systémech řízeného uvolňování léčiva, jejich druhů a fungování. Další část práce je věnována hydroxypropylmethylcelulóze, taktéž její struktuře, výrobě, vlastnostem a využití.

Poslední a zároveň nejdůležitější část práce se zabývá kombinací alginátu a hypromelózy v různých lékových formách. Její potenciál spočívá především v systémech cíleného a řízeného uvolňování léčiv, jak dokládá mnoho studií. Využití kombinace alginátu a hypromelózy bylo dosaženo v několika lékových formách, konkrétně v matricových tabletách, mikrokapslích, mikrosférách, hydrogelech a v gelových perlách.

Seznam použité literatury

- [1] CRAIG, Robert G., WELKER, Dieter, ROTHAUT, Josef, KRUMBHOLZ, Klaus Georg, STEFAN, Klaus-Peter, DERMAN, Klaus, REHBERG, Hans-Joachim, FRANZ, Gertraute, LEHMANN, Klaus Martin, BORCHERT, Matthias. Dental Materials. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [Online]. Wiley-WCH, 2000, ©2002. [cit. 15.03.2021]. ISBN 9783527306732. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/14356007.a08_251.pub2
- [2] VORAGEN, Alphons C.J., ROLIN, Claus, MARR, Beinta U., CHALLEN, Ian, RIAD, Abdelwahab, LEBBAR, Rachid, KNUTSEN, Svein Halvor. Polysaccharides. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [Online]. Wiley-WCH, 2000, ©2002. [cit. 15.03.2021]. ISBN 9783527306732. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/14356007.a21_a25.pub2
- [3] DRAGET, Kurt I., SKJÅK-BRÆK, Gudmund. Alginates: Existing and Potential Biotechnological and Medical Applications. In: *Renewable Resources for Functional Polymers and Biomaterials* [Online]. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2011. 186-209. [cit. 03.04.2022]. ISBN: 978-1-84973-245-1. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=6nIoDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA186&dq=Alginates:+Existing+and+Potential+Biotechnological+and+Medical+Applications&ots=eJyU-3ASyp&sig=8deLjgVKNTyXqmrKXRODx9tZfYA&redir_esc=y#v=onepage&q=Alginates%3A%20Existing%20and%20Potential%20Biotechnological%20and%20Medical%20Applications&f=false
- [4] RINAUDO, Marguerite. Polysaccharides. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* [Online]. Wiley-WCH, 2000, ©2001. [cit. 15.03.2021]. ISBN 9780471238966. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/0471238961.polyrina.a01>
- [5] LEE, Kuen Yong, MOONEY, David J. Alginates: Properties and biomedical applications. *Progress in polymer science*. **2012**, 37 (1), 106-126. ISSN: 0079-6700
- [6] NIEKRASZEWICZ, Barbara, NIEKRASZEWICZ, A. The structure of alginate, chitin and chitosan fibres. In: *Handbook of Textile Fibre Structure, Volume 2 – Natural, Regenerated, Inorganic and Specialist Fibres*. Cambridge: Woodhead Publishing, 2009, ©2009, 266-, [cit. 15. 03. 2021]. ISBN 978-1-84-569731-0. Dostupné z: [8. The Structure of Alginate, Chitin and Chitosan Fibres - Knovel](#)

- [7] XIE, Yue, GAO, Pan, HE, Fangfang, ZHANG, Chun. Application of Alginate-Based Hydrogels in Hemostasis. *Gels*. **2022**, 8 (2). ISSN: 2310-2861
- [8] KAKITA, H., KAMISHIMA, H. Some properties of alginate gels derived from algal sodium alginate. *Journal of Applied Phycology*. **2008**, 20 (5), 543-549.
- [9] SZEKALSKA, Marta, PUCIŁOWSKA, Agata, SZYMAŃSKA, Emilia, CIOSEK, Patrycja, WINNICKA, Katarzyna. Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications. *International Journal of Polymer Science*. **2016**, 2016. ISSN: 1687-9422
- [10] KHOTIMCHENKO, Yu S., KOVALEV, V.V., SAVCHENKO, O.V., ZIGANSHINA, O.A. Physical-Chemical Properties, Physiological Activity, and Usage of Alginates, the Polysaccharides of Brown Algae. *Russian Journal of Marine Biology*. **2001**, 27, s. 53-64.
- [11] ADERIBIGBE, Blessing Atim, BUYANA, Buhle. Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics*. **2018**, 10 (2). ISSN: 1999-4923
- [12] QUIN, Yimin. The characterization of alginate wound dressings with different fiber and textile structures. *Journal of Applied Polymer Science*. **2006**, 100 (3), 2516-2520. ISSN: 0021-8995
- [13] REYES-TISNADO, Raúl, HERNÁNDEZ-CARMONA, Gustavo, LÓPEZ-GUTIÉRREZ, Francisco, VERNOR-CARTER, Eduardo Jaime, CASTRO-MOROYOQUI, Pastor. Sodium and Potassium alginates extracted from *Macrocystis pyrifera* algae for use in dental impression materials. *Ciencias marinas*. **2004**, 30 (1B), 189-199. ISSN: 0185-3880
- [14] ROSIAK, Piotr, LATANSKA, Ilona, PAUL, Paulina, SUJKA, Witold, KOLESINSKA, Beata. Modification of Alginates to Modulate Their Physic-Chemical Properties and Obtain Biomaterials with Different Functional Properties. *Molecules*. **2021**, 26 (23). ISSN: 1420-3049
- [15] THOMAS, E., WADE, A., CRAWFORD, G., JENNER, B., LEVINSON, N., WILKINSON, J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2014**, 39 (6), 595-602. ISSN: 0269-2813

- [16] TØNNESEN, Hanne Hjorth, KARLSEN, Jan. Alginate in Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **2002**, 28 (6), str. 621-630. ISSN: 1520-5762
- [17] LIEW, Celine Valeria, CHAN, Lai Wah, CHING, Ai Ling, HENG, Paul Wan Sia. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. **2006**, 309 (1-2), str. 25-37. ISSN: 0378-5173
- [18] RINAUDO, Marguerite. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. *Polymer International*. **2008**, 57 (3), str. 397-430. ISSN: 0959-8103
- [19] WONG, Tin Wui. Alginate graft copolymers and alginate-co-excipient physical mixture in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2011**, 63 (12), str. 1497-1512. ISSN: 0022-3573
- [20] TOMIDA, Hisao, NAKAMURA, Chie, YOSHITOMI, Hironori, KIRYU, Setsuo. Preparation of Theophylline-Loaded Calcium Alginate Gel Capsules and Evaluation of Their Drug Release Characteristics. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1993**, 41 (12), str. 2161-2165. ISSN: 0009-2363
- [21] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*. **2007**, 2. ISSN: 0862-8947
- [22] SRIAMORNSAK, Pornsak, THIRAWONG, Nartaya, KORKERD, Kingkarn. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2007**, 66 (3), str. 435-450. ISSN: 0939-6411
- [23] ZARMPPI, P., FLANAGAN, T., MEEHAN, E., MANN, J., FOTAKI, N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties: Case Study – Hypromellose (HPMC). *The AAPS Journal*. **2020**, 22 (49).
- [24] VIRIDÉN, Anna, WITTGREN, Bengt, LARSSON, Anette. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2009**, 36 (2-3), str. 297-309. ISSN: 0928-0987
- [25] MAŠKOVÁ, Eliška, KUBOVÁ, Kateřina, MAŠEK, Josef. Modulace uvolňování léčiv z moderních perorálních a orálních hydrofilních matricových systémů na bázi hypromelosity. *Chemické listy*. **2019**, 113 (8), str. 491-499.

- [26] SIEPMANN, J., PEPPAS, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*. **2012**, 64, str. 163-174. ISSN: 0169-409X
- [27] LI, Chi L., MARTINI, Luigi G., FORD, James L., ROBERTS, Matthew. The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2005**, 57 (5), str. 533-546. ISSN: 0022-3573
- [28] TUNDISI, L.L., MOSTAÇO, G.B., CARRICONDO, P.C., PETRI, D.F.S. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. *European Journal of Pharmaceutical Science*. **2021**, 159. ISSN: 0928-0987
- [29] DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina. Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chemické listy*. **2009**, 103 (1), str. 66-72.
- [30] AL-TABAKHA, Moawia M. HPMC Capsules: Current Status and Future Prospects. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **2010**, 13 (3), str. 428-442. ISSN: 1482-1826
- [31] VANHOORNE, V., JANSSENS, L., VERCRUYSSSE, J., DE BEER, T., REMON, J.P., VERVAET, C. Continuous twin screw granulation of controlled release formulations with various HPMC grades. *International Journal of Pharmaceutics*. **2016**, 511 (2), str. 1048-1057. ISSN: 0378-5173
- [32] LARSSON, Mikael, VIRIDÉN, Anna, STADING, Mats, LARSSON, Anette. The influence of HPMC substitution pattern on solid-state properties. *Carbohydrate Polymers*. **2010**, 82 (4), str. 1074-1081. ISSN: 0144-8617
- [33] GHOSAL, Kajal, DEY RAY, Sarbani. Alginate/hydrophobic HPMC (60M) particulate systems: New matrix for site-specific and controlled drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2011**, 47 (4), str. 833-844.
- [34] SONG, Pingping, WU, Yuying, ZHANG, Xueming, YAN, Zhongya, WANG, Meng, XU, Feng. Preparation of Covalently Crosslinked Sodium Alginate/Hydroxypropyl Methylcellulose pH-Sensitive Microspheres for Controlled Drug Release. *BioResources*. **2018**, 13 (4), str. 8614-8628.

- [35] SWAMY, T.M. Mruthyunjaya, RAMARAJ, B., SIDDARAMAIAH. Thermal and Morphological Properties of SA/HPMC Blends. *Journal of Applied Polymer Science*. **2009**, 112 (4), str. 2235-2240. ISSN: 0021-8995
- [36] MUJTABA, Ali, KOHLI, Kanchan. In vitro/in vivo evaluation of HPMC/alginate based extended-release matrix tablets of cefpodoxime proxetil. *International Journal of Biological Macromolecules*. **2016**, 89, str. 434-441. ISSN: 0141-8130
- [37] HUANG, Yaw-Bin, TSAI, Yi-Hung, LEE, Shu-Hui, CHANG, Jui-Sheng, WU, Pao-Chu. Optimization of pH-independent release of nifedipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutics*. **2005**, 289 (1-2), str. 87-95. ISSN: 0378-5173
- [38] KRUPA, Anna, TABOR, Zbysław, TARASIUK, Jacek, STRACH, Beata, POCIECHA, Krzysztof, WYSKA, Elżbieta, WRÓŃSKI, Sebastian, ŁYSZCZARZ, Ewelina, JACHOWICZ, Renata. The impact of polymers on 3D microstructure and controlled release of sildenafil citrate from hydrophilic matrices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2018**, 119, str. 234-243. ISSN: 0928-0987
- [39] THULLURU, Ashok, VARMA, Manthena Mohan, SETTY, Chitralli Mallikarjuna, CHINTAMANENI, Pavan Kumar, SAMAYAMANTHULA, Sriharshavardhan. Effect of Sodium alginate in Combination With HPMC K 100M in Extending the Release of Metoprolol Succinate from its Gastro-Retentive Floating Tablets. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. **2015**, 49 (4), str. 293-303. ISSN: 0019-5464
- [40] PATIL, Pradnya, RAO, N.G. Raghavendra, HIREMATH, Doddayya. Preparation and characterization of mucoadhesive microcapsules of salbutamol sulfate. *Asian Journal of Pharmaceutics*. **2010**, 4 (2), str. 141-147. ISSN: 0973-8398
- [41] SHENG, Kangliang, ZHANG, Guanghui, KONG, Xiaowei, WANG, Jingmin, MU, Wanmeng, WANG, Yongzhong. Encapsulation and characterisation of grape seed proanthocyanidin extract using sodium alginate and different cellulose derivatives. *International Journal of Food Science and Technology*. **2021**, 56 (12), str. 6420-6430. ISSN: 1365-2621
- [42] CHOWDARY, K.P.R., MADHAVI, B.L.R. Preparation and evaluation of HPMC-alginate mucoadhesive microcapsules of diclofenac for controlled release. *International*

Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. **2011**, 2 (11), str. 2801-2805. ISSN: 0975-8232

[43] ARTHANARI, Saravanakumar, RENUKADEVI, Ponnusamy, SARAVANAKUMAR, Vanitha. Evaluation of lactose stabilized tetanus toxoid encapsulated into alginate, HPMC composite microspheres. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. **2014**, 20 (4), str. 2018-2022. ISSN: 1226-086X

[44] HU, Yan, ZHANG, Shangwen, HAN, Dandan, DING, Zongxian, ZENG, Suying, XIAO, Xincui. Construction and evaluation of the hydroxypropyl methyl cellulose-sodium alginate composite hydrogel system for sustained drug release. *Journal of Polymer Research*. **2018**, 25 (7). ISSN: 1022-9760

[45] ZALTARIOV, Mirela-Fernanda, CIUBOTARU, Bianca-Iulia, VERESTIUC, Liliana, PEPTANARIU, Dragos, MACOCINSCHI, Doina, FILIP, Daniela. Ruthenium (II) Complexes With Cytotoxic Activity Embedded In Hydroxypropyl Methylcellulose/Sodium Alginate Mucoadhesive Hydrogels. *Cellulose Chemistry And Technology*. **2019**, 53 (9-10), str. 869-878. ISSN: 0576-9787

[46] YADAVA, Sunil Kumar, PATIL, Jayesh S., MOKALE, Vinod J., NAIK, Jitendra B. Sodium alginate/HPMC/liquid paraffin emulsified (o/w) gel beads, by factorial design approach; and in vitro analysis. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. **2014**, 71, str. 60-68. ISSN: 1573-4846

[47] NOCHOS, Argyrios, DOUROUMIS, Dionysios, BOUROPOULOS, Nikolaos. In vitro release of bovine serum albumin from alginate/HPMC hydrogel beads. *Carbohydrate Polymers*. **2008**, 74 (3), str. 451-457. ISSN: 0144-8617

[48] GATTANI, Surendra Ganeshlal, SAVALIYA, Pankaj Jayantilal, BELGAMWAR, Veena Shailendra. Floating-Mucoadhesive Beads of Clarithromycin for the Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **2010**, 58 (6), str. 782-787. ISSN: 0009-2363