

## DISOLUČNÍ PŘÍSTROJE PRO SIMULACI *IN VIVO* PODMÍNEK

LUCIE GRUBEROVÁ  
a BOHUMIL KRATOCHVÍL

Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-  
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
gruberol@vscht.cz

Došlo 4.6.15, přijato 12.8.15.

**Klíčová slova:** pevné lékové formy, perorální léčivo, disoluce, *in vitro* modely, statické disoluční přístroje, dynamické disoluční přístroje

### Obsah

1. Úvod
2. Statické nelékopisné disoluční přístroje
3. Dynamické disoluční přístroje
4. Závěr

### 1. Úvod

Při procesu disoluce dochází k uvolňování léčivé látky z lékové formy a jejímu rozpouštění do okolní kapalné fáze. Nejčastěji je pojem disoluce spojen s uvolňováním léčivé látky z pevné lékové formy do prostředí gastrointestinálního traktu (GIT). Rozsah a rychlost uvolňování léčivé látky se stanovuje *in vitro* metodami disolučních testů. Zda hodnoty z disolučních měření odpovídají množství léčivé látky uvolněné v lidském těle, závisí na možnostech disolučního přístroje přesně a komplexně napodobit biorelevantní podmínky. Pro relevantní simulaci *in vivo* podmínek v *in vitro* prostředí je nutná dostatečná znalost veškerých faktorů ovlivňujících lékovou formulaci v GIT, včetně fyziologických hodnot sekrece a motility (objem a složení žaludečních a střevních šťáv, doba setrvání látky v žaludku, popř. v tenkém střevě, frekvence a tlak žaludečních kontrakcí a střevní peristaltiky)<sup>1,2</sup>. Za tímto účelem probíhá množství *in vivo* studií<sup>3–12</sup>. V návaznosti na získaná data dochází k vývoji nových biorelevantních disolučních médií a přístrojů napodobujících dynamické procesy gastrointestinálního traktu.

Lékopisně určenými disolučními metodami pro perorální pevné lékové formy jsou disoluční přístroje s košíčkem nebo míchadlem, přístroje s vratným válcem anebo průtokovou celou<sup>13</sup>. Přístroj s košíčkem nebo míchadlem se ve farmaceutickém průmyslu běžně používá pro optimalizaci lékových formulací během jejich vývoje

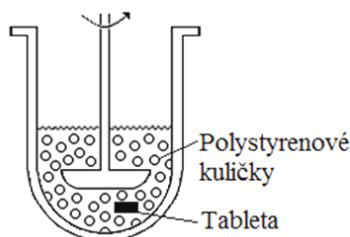
a také pro kontrolu kvality zajišťující reprodukovatelnost šarží<sup>14</sup>. Pro tyto rutinní testy je vhodný jednoduchý design zařízení, přístroj však má omezenou použitelnost pro predikci *in vivo* chování nové lékové formy<sup>15</sup>. Jedná se totiž o statické jednokompartmentové zařízení, v němž není možné vystihnout chemické a hydrodynamické změny spojené s průchodem lékové formy žaludkem a tenkým střevem<sup>16</sup>. Lékopis sice definuje také disoluční média s proměnnou hodnotou pH, případně s přidávkem enzymů nebo povrchově aktivních látek, dané složení však nereflektuje skutečné podmínky v GIT. V posledních letech vyšla řada publikací zaměřených na úpravy disolučních médií s cílem dosáhnout u nich parametrů odpovídajícím fyziologickým hodnotám pro gastrointestinální trakt nalačno (bez přítomnosti jídla) a ve stavu sytosti (po příjmu jídla)<sup>17</sup>. Avšak úprava média beze změn designu disolučního zařízení neumožňuje patřičné přiblížení. *In vitro* disoluční přístroj, který by dokázal napodobit veškeré fyziologické změny a děje v GIT, by byl úspěšným nástrojem pro určení *in vivo* chování léčiva. Jeho zavedení do farmaceutické praxe by následně vedlo k snížení počtu nákladných *in vivo* testů a bioekvivalentních studií u generických léčiv<sup>14</sup>.

Úpravou disolučního přístroje s míchadlem vznikly statické, popř. jednoduché dynamické disoluční modely. Pro přesnější napodobení *in vivo* hodnot byly sestaveny dynamické disoluční přístroje ve zcela novém uspořádání. Převážná většina těchto zařízení byla vyvinuta v potravinářském průmyslu a až druhotně našla své uplatnění v oblasti vývoje léčiv. Doposud chybí všeobecně použitelné zařízení simulující věrně podmínky trávení, proto vývoj disolučních přístrojů stále pokračuje. Tento článek je zaměřen na popis vybraných statických a dynamických modelů, včetně charakteristiky použitých disolučních médií a porovnání komplexnosti jednotlivých disolučních metod.

### 2. Statické nelékopisné disoluční přístroje

Statické disoluční přístroje jsou jednoduchými jednokompartmentovými modely, které prostřednictvím přidaných prvků upravují lékopisné disoluční zařízení. Jejich uspořádání však nadále postrádá výraznou podobnost s GIT (nefyziologický objem a hydrodynamika, neměnné složení disolučního média), což brání dostatečnému přiblížení trávicích procesů<sup>18</sup>. Snahou jednotlivých modelů je bližší poznání určitých vlivů, jímž je perorální tableta po podání vystavena.

Pro studium účinku mechanických sil na pevnou lékovou formu pohybující se v žaludku ve stavu sytosti byla navržena jednoduchá modifikace disolučního přístroje s míchadlem – „pádélko-kuličková metoda“ (The Paddle-Beads Method), v níž se disoluční nádoba naplní médiem spolu s polystyrenovými kuličkami a testovaným léčivem

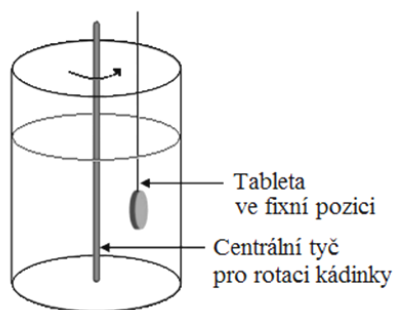


Obr. 1. Zobrazení disolučního zkoušky za použití pádélko-kuličkové metody (upraveno podle cit.<sup>19</sup>)

(obr. 1). Obsah nádoby je promícháván a srážky polystyrenových kuliček zvyšují mechanické zatížení tablety<sup>19</sup>.

Měření ve studii<sup>19</sup> probíhalo s hydrogelovými maticovými tabletami v destilované vodě, do které bylo přidáno 1500 polystyrenových kuliček<sup>19</sup>. Získaná data se od *in vivo* hodnot výrazně liší, neboť v kontinuálně promíchávaném médiu o konstantní hodnotě pH nejsou vzaty v potaz podmínky, kterým je tableta vystavena během průchodu zažívacím traktem. Tato metoda poskytuje údaje o mechanické robustnosti tablet bez reflexe fyziologických mechanismů trávení.

„Model rotující kádinky“ (The Rotating Beaker) je jednoduchý *in vitro* experiment pro vyhodnocení vlivu povrchového smykového napětí na lékovou formu. U modelu rotující kádinky je tableta upevněna ve fixní pozici a tok disolučního média je vyvolán otáčením kádinky kolem centrální tyče (obr. 2). Toto uchycení brání nepředvídatelnému pohybu tablety a umožňuje přesné určení smykového napětí působícího na její povrch. Toková schémata v disolučních přístrojích s míchadlem při různých rychlostech míchání nejsou shodná s hydrodynamickými podmínkami vypočítanými pro lidský žaludek (studium hydrodynamiky v disolučních přístrojích s míchadlem je popsáno v článcích<sup>20–22</sup>). Aby v rotující kádince bylo dosa-



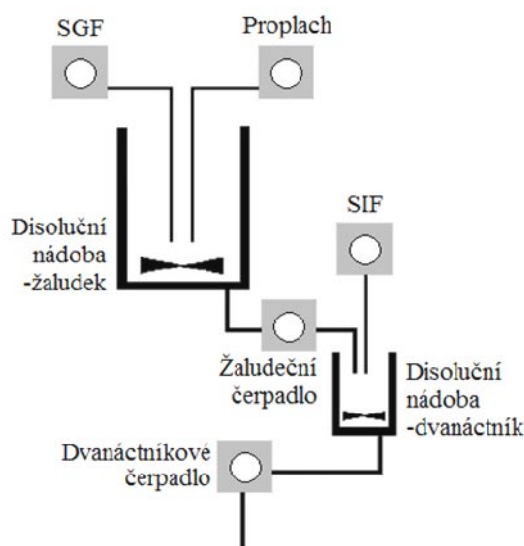
Obr. 2. Uchycení tablety v modelu rotující kádinky (upraveno podle cit.<sup>23</sup>)

ženo *in vivo* hodnot smykového napětí, musely být upraveny rozměry kádinky a rychlost jejího otáčení, množství disolučního média (5 dm<sup>3</sup>) a jeho viskozita<sup>23</sup>.

Test provedený ve studii<sup>23</sup> prokázal, že model *in vitro* přibližuje hydrodynamiku v žaludku ve stavu sytosti, tableta je během testu vystavena vyššímu smykovému napětí než v disolučním přístroji s míchadlem. Uspořádání modelu rotující kádinky je podmíněno dosažením biorelevantní hydrodynamiky, je však spojeno s řadou omezení: umožňuje testování pouze monolitické matrice a nedochází k uniformní distribuci rozpuštěné léčivé látky v celém objemu disolučního média, kvůli čemuž není možné provedení analýzy koncentrace léčivé látky prostřednictvím UV-VIS spektrofotometrie. Měření v rotující kádince poskytuje důležité výsledky ve specifické oblasti, nepřináší komplexní pohled na problematiku biorelevantního přiblížení *in vitro* disolučních testů.

### 3. Dynamické disoluční přístroje

Dynamické disoluční zařízení jsou převážně vícekompartimentové modely, ve kterých prostřednictvím propojených disolučních nádob či nově navržených systémů dochází k napodobení proměnných podmínek v lidském GIT (cit.<sup>18</sup>). Dynamické metody k simulaci fyziologického prostředí využívají pouze jedno médium, jehož složení se progresivně mění při průchodu jednotlivými kompartimenty. Léková forma zůstává po celou dobu měření v disolučním médiu a není z disolučního přístroje vyjímána, jediné tak může být vystavena odpovídajícím podmínkám.



Obr. 3. Blokové schéma ASD modelu, SGF a SIF jsou zkratky pro simulované žaludeční a střevní tekutiny (upraveno podle cit.<sup>15</sup>)

„ASD model“ (The Artificial Stomach-Duodenum Model) je jednoduchý systém založený na modifikaci disolučního přístroje s míchadlem. Modifikace spočívá v propojení dvou disolučních nádob (obr. 3), léková forma se vkládá do nádoby představující žaludek (objem 400 ml) a obsah této nádoby je následně transportován peristaltickou pumpou do dvanáctníkové nádoby (objem 50 ml)<sup>15</sup>. Maximální objem obou disolučních nádob je výrazně nižší než objem v lékopisné disoluční nádobě.

Snížení objemu nádob vychází z nových poznatků o množství tekutin v žaludku a tenkém střevě. Pokud je léčivo podáno nalačno, pouze zapito sklenicí vody pacientem, pohybuje se reálně obsah žaludku okolo 220–330 ml (25 ml počáteční objem žaludečních šťáv, 150–250 ml objem přijaté tekutiny, 50 ml objem sekrece žaludečních šťáv do hodiny po podání léčiva)<sup>24</sup>. Je-li pacient nalačno, tvoří obsah jeho tenkého střeva šťávy o objemu přibližně 100–110 ml. U pacienta po jídle je paradoxně objem tekutin ve střevě nižší (30–50 ml). To je způsobeno absorpcí vody a nízkomolekulárních sacharidů z tráveniny. Je však nutné uvést, že tento objem je součtem objemů v jednotlivých částech tenkého střeva (dvanáctníku, lačnicku, kyčelníku)<sup>1</sup> a simulace tenkého střeva jednou nádobou proto není vhodná.

Disoluční zkouška v ASD modelu probíhá kontinuálně, léková forma setrvává v médiu celé měření, složení média se však v průběhu měření mění. Tak by se dala popsat i disoluční zkouška v disolučním přístroji s průtokovou celou nebo s míchadlem, při níž je upravováno pH média (The Modified USP 2). Přínos ASD modelu spočívá v tom, že změna složení média je zde spojena s jeho průchodem jednotlivými kompartmenty a neprobíhá tudíž v celém objemu média najednou<sup>1</sup>. Ani v jedné nádobě nedochází k ustanovení rovnováhy, neboť zde probíhá neustálý transport tekutin a přívod nového disolučního média. Odvod média z dvanáctníkové nádoby udržuje fyziologický objem v kompartmentu<sup>15</sup>.

Prostřednictvím biorelevantních médií lze v ASD modelu napodobit biochemické podmínky přechodu lékové formy mezi žaludkem a dvanáctníkem<sup>15</sup>. Prvky převzaté z disolučního přístroje s míchadlem, jako je kontinuální promíchávání a pevná disoluční nádoba, neumožňují simulovat hydrodynamické a mechanické vlivy žaludečních kontrakcí a střevní peristaltiky.

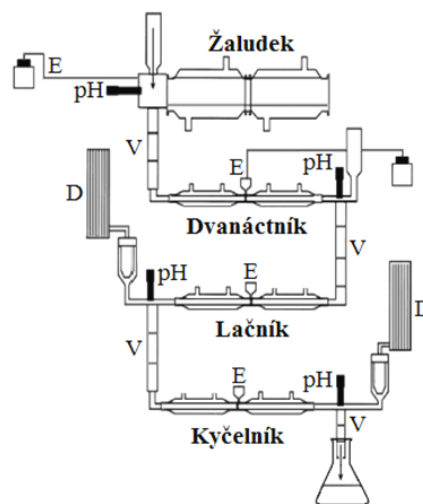
Mezi sofistikovanější dynamické gastrointestinální systémy se řadí TNO gastrointestinální model TIM-1 (TNO Nutrition and Food Research, Nizozemsko)<sup>16</sup> a DGM od Food Research (Velká Británie)<sup>25</sup>.

„TIM-1“ je multikompartmentový systém simulující lidský žaludek a 3 segmenty tenkého střeva: dvanáctník, lačník a kyčelník (obr. 4). Čtyři paralelně zapojené kompartmenty jsou tvořeny vnějším skleněným obalem a vnitřní flexibilní silikonovou stěnou<sup>16</sup>. Prostor mezi vnitřní a vnější stěnou je naplněn vodou pro temperování teploty uvnitř kompartmentů, navíc je tlak vody (0,5 bar) periodicky aplikovaný na flexibilní stěnu využíván k jejímu zmáčknutí, jež simuluje peristaltické pohyby GIT. Frekvence zmáčknutí se u jednotlivých kompartmentů liší,

u kompartmentu žaludku dochází k zmáčknutí třikrát za minutu, u kompartmentů tenkého střeva je počet zmáčknutí navýšen na šest zmáčknutí za minutu. Transport tráveniny je regulován ventily, lačnick a kyčelník jsou napojeny na dialyzační membránu, přes kterou prochází voda a malé molekuly (produkty trávení, rozpuštěné léčivé látky atd.)<sup>26</sup>. Průchod membránou umožňuje udržení „sink“ podmínek pro tyto látky a simuluje pasivní transport léčivé látky. Neboť toto uspořádání neobsahuje buňky sliznice, není možné docílit aktivního transportu<sup>27</sup>. U dynamického systému je nutné zajistit transport média a také přívod nových složek, TIM-1 je *in vitro* systém splňující podmínku postupné spotřeby enzymů (pepsin, lipasa, pankreatin) ve fyziologickém množství. Hodnota pH je v průběhu měření upravována na hodnoty vhodné pro aktivitu enzymů a dále jsou přiváděny náležitě kofaktory (žlučové soli a koenzymy)<sup>16</sup>. Uspořádání modelu umožňuje oděr vzorků z jakékoliv části zařízení, proto toto zařízení poskytuje důležité údaje o parametrech ovlivňujících uvolňování léčivé látky<sup>16</sup>.

Při studiu dostupnosti paracetamolu v TIM-1 bylo prokázáno, že TIM-1 reflektuje *in vivo* podmínky nalačno i ve stavu sytosti<sup>27</sup>. Avšak při testování disoluce tablet fosamprenaviru bylo zjištěno, že systém ventilů neumožňuje průchod pevné lékové formy a je nutné nerozpuštěnou tabletu manuálně přemístit do následného kompartmentu. Navíc vysoká standardní odchylka u disolučního profilu fosamprenaviru v kompartmentu žaludku vypovídá o značné proměnlivosti procesu *in vitro* disoluce při snaze o dosažení *in vivo* podmínek<sup>26</sup>.

TIM-1 umožňuje studium chování perorálních lékových forem za různých fyziologických podmínek horního GIT se sekrecí slin, žaludečních, žlučových a pankreatických šťáv<sup>28</sup>. Možnost simulace prostředí žaludku a všech segmentů tenkého střeva je prozatím omezena pouze na tento pří-

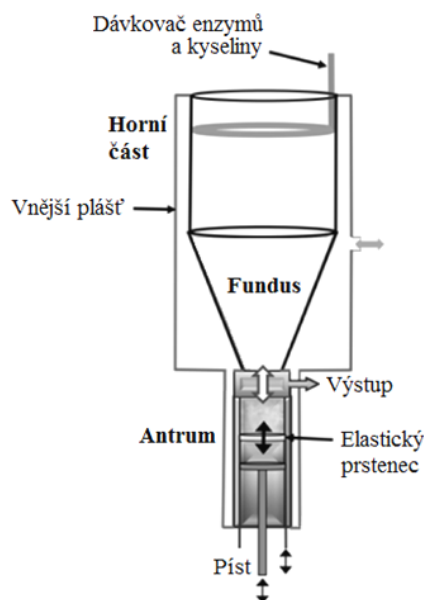


Obr. 4. Schematické znázornění modelu TIM-1 (upraveno podle cit.<sup>26</sup>); E – přívod enzymů, D – dialyzační membrána, pH – pH-metr, V – ventil

stroj. Zapojení kompartmentů v TIM-1 neumožňuje simulovat reflux obsahu žaludku a konstantní nastavení tlaku vody brání navození silnější antrální kontrakce. Tyto procesy jsou napodobovány v modelech, které jsou zaměřeny na detailní studium mechanismů trávení výhradně v žaludku (DGM, HGS)<sup>28</sup>. Přes drobné odlišnosti od lidské fyziologie je TIM-1 doposud nejkompexnějším disolučním zařízením. Právě komplexnost a s ní spojená náročnost na obsluhu brání širšímu užívání tohoto přístroje. Věrná simulace průchodu lékové formy celým horním traktem má za následek nárůst doby experimentu a jeho ceny<sup>1</sup>.

„DGM“ (The Dynamic Gastric Model) byl navržen pro *in vitro* simulaci *in vivo* procesu trávení potravy v žaludku. Jedná se o počítačem řízený model žaludku. Tento přístroj může být naplněn libovolnou potravou či disolučním médiem. Dynamiky systému je dosaženo změnou hodnot pH, přidáním enzymů a úpravou doby zdržení média v jednotlivých částech zařízení (obr. 5)<sup>2</sup>.

Procesní mechanismus DGM lze rozdělit do dvou kroků. V prvním kroku dochází k napodobení nehomogenního promíchání potravy v žaludku prostřednictvím kontrakcí (3 kontrakce za minutu) a to v nálevkovité části označené jako fundus. Kontrakce jsou vyvolávané tlakem vody obklopující prostor mezi vnější a vnitřní stěnou horní části. Maximální kapacita (800 ml) fundu byla zvolena tak, aby odpovídala objemu žaludku po přijetí velkého jídla. Z dávkovače plovoucím na hladině jsou do fundu přidávány žaludeční šťávy a enzymy. V druhém kroku dochází k přesunu potravy do části nazývané antrum. V této části je potrava rozmělněna díky nárůstu mechanického namáhání, jež je vyvoláno pohybem pístu. Stlačení pístu navíc vede k průchodu tráveniny přes membránu elastického prstence,



Obr. 5. Schematické zobrazení DGM (upraveno podle cit.<sup>2</sup>)

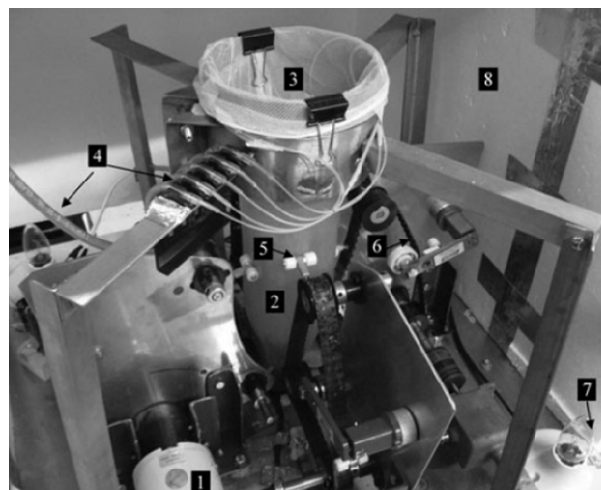
na níž probíhá selektivní vstup částic. Trávenina, která prošla membránou, je odvedena z antra systémem ventilů<sup>25</sup>. Navíc model umožňuje simulovat retropulzi tráveniny. Při otevřeném sacím ventilu dochází k reflexu tráveniny a k promíchání obsahu fundu a antra. DGM simuluje složení žaludečních šťáv, sílu žaludečních kontrakcí a tranzitní čas tráveniny, vše v rozsahu fyziologických hodnot.

Porovnání rozpadu agarových kuliček v DGM a disolučním přístroji s míchadlem prokázalo, že zařízení DGM je schopno vyvinout větší smykové napětí vedoucí k rozpadu kuliček<sup>25</sup>. Podle autorů Konga a Singha<sup>28</sup> však nejsou síly uplatňované v DGM k rozmělnění částic shodné s mechanismem žaludečních kontrakcí. Ve svém článku představují zařízení „HGS“ (The Human Gastric Simulator), *in vitro* model žaludku. Jejich model tvořený válcovitou, dole zúženou latexovou nádobou (objem 5,7 dm<sup>3</sup>) a soustavou válečků simulujících kontinuální kontrakce žaludeční stěny má realisticky přibližovat *in vivo* síly působící na potravu v žaludku (obr. 6). Navíc síťovina z polyesteru o velikosti ok 1,5 mm umístěná do latexové nádoby napodobuje efekt vrátníku (pylorus), jímž prochází pouze voda a malé částice<sup>28</sup>.

Přístroje DGM a HGS jsou využívány při vývoji v potravinářském odvětví. Je však zřejmé, že model věrně napodobující žaludeční fyziologii by byl jistě přínosný také ve farmaceutickém vývoji, neboť zde je léková forma vystavena největší zátěži<sup>1</sup>. Data získané z takového zařízení by mohla přinést vysvětlení pro chování lékové formy i v dalších částech gastrointestinálního traktu.

#### 4. Závěr

Předpovědět terapeutickou účinnost lékové formy na základě dat z disolučních testů a následně *in vitro/in vivo* korelace je velmi složité, neboť lékopisné disoluční přístroje nereflktují biorelevantní podmínky gastrointestinál-



Obr. 6. Fotografie HGS (upraveno podle cit.<sup>28</sup>); 1 – motor, 2 – latexová nádoba, 3 – síťovina, 4 – přívod žaludečních šťáv, 5 – váleček, 6 – pás, 7 – žárovka, 8 – izolace

ního traktu, a nemohou proto predikovat chování perorální lékové formy ve specifických podmínkách spojených s trávením potravy, případně následnou absorpcí a distribucí léčivé látky. Nehomogenní míchání společně s působením mechanických sil vyvolaných peristaltikou a přítomností potravy či variabilita hodnot pH a typu enzymů v žaludečních a střevních šťávách, to vše by měl umět biorelevantně nasimulovat disoluční přístroj vhodný pro studium nových lékových forem. Statické nelékopisné disoluční přístroje jsou užitečným prostředkem pro pochopení vlivu základních mechanismů některých fyziologických pochodů na chování lékové formy. Nicméně bližší pochopení vyžaduje dynamický systém simulující časově závislé změny v GIT. Dynamické systémy se liší svojí složitostí, komplexností a precizností. Vývoj disolučních metod stále pokračuje tak, aby došlo k odstranění dosavadních nedostatků, byla navýšena reprodukovatelnost měření a nalezen kompromis mezi komplexností a snadnou ovladatelností.

*Financováno z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č. 20/2015).*

#### LITERATURA

- Čulen M., Řezáčová A., Jampílek J., Dohnal J.: *J. Pharm. Sci.* 102, 2995 (2013).
- Vardakou M., Mercuri A., Barker S. A., Craig D. Q. M., Faulks R. M., Wickham M. S. J.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 12, 620 (2011).
- Dressman J. B., Berardi R., Dermantzoglou L., Russell T., Schmaltz S., Barnatt J., Jarvenpaa K.: *Pharm. Res.* 7, 756 (1990).
- Mojaverian P., Reynolds J. C., Ouyang A., Wirth F., Kellner P. E., Vlasses P. H.: *Pharm. Res.* 8, 97 (1991).
- Lindahl A., Ungell A. L., Knuston L., Lennernas H.: *Pharm. Res.* 14, 497 (1997).
- Efentakis M., Dressman J. B.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 23, 97 (1998).
- Lydon A., Murray C., McGinley J., Plant R., Duggan F., Shorten G.: *Can. J. Anaesth.* 46, 1181 (1999).
- Carriere F., Renou C., Lopez V., Caro J. D., Ferrato F., Lengsfeld H., Caro A. D., Laugier R., Verger R.: *Gastroenterology* 119, 949 (2000).
- Schiller C., Frohlich C. P., Giessman T., Siegmund W., Mönnikes H., Hostein N., Weitschies W.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22, 971 (2005).
- Weitschies W., Wedemeyer R., Kosch O., Fach K., Nagel S., Söderlind E., Trahms L., Abrahamsson B., Mönnikes H.: *J. Controlled Release* 108, 375 (2005).
- Lobo D. N., Hendry P. O., Rodrigues G., Marciani L., Totman J. J., Wright J. W., Preston T., Gowland P., Spiller R. C., Fearon K. C. H.: *Clin. Nutr.* 28, 636 (2009).
- Marciani L., Cox E. F., Hoar C. L., Pritchard S., Totman J. J., Foley S., Mistry A., Evans S., Gowland P. A., Spiller R. C.: *Gastroenterology* 138, 469 (2010).
- ČR M. z., *Český lékopis 2009 - Doplněk 2012*, Grada Publishing, a.s., Praha 2012.
- Čulen M., Dohnal J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40, 1277 (2014).
- Carino S. R., Sperry D. C., Hawley M.: *J. Pharm. Sci.* 99, 3923 (2010).
- Blanquet S., Zeijdner E., Beyssac E., Meunier J. P., Denis S., Havenaar R., Alric M.: *Pharm. Res.* 21, 585 (2004).
- Dressman J. B.: *Dissolut. Technol.* 6 (2014).
- Koziolek M., Garbacz G., Neumann M., Weitschies W.: *Mol. Pharmaceutics* 10, 2211 (2013).
- Aoki S., Uesugi K., Tatsuishi K., Ozawa H., Kayano M.: *Int. J. Pharm.* 85, 65 (1992).
- Baxter J. L., Kukura J., Muzzio F. J.: *Int. J. Pharm.* 292, 17 (2005).
- Kukura J., Baxter J. L., Muzzio F. J.: *Int. J. Pharm.* 279, 9 (2004).
- Bai G., Armenante P. M., Plank R. V., Gentzler M., Ford K., Harmon P.: *J. Pharm. Sci.* 96, 2327 (2007).
- Abrahamsson B., Pal A., Sjöberg M., Carlsson M., Laurell E., Brasseur J. G.: *Pharm. Res.* 22, 1215 (2005).
- Vertzoni M., Dressman J. B., Butler J., Hempenstall J., Reppas C.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 60, 413 (2005).
- Vardakou M., Mercuri A., Naylor T. A., Rizzo D., Butler J. M., Connolly P. C., Wickham M. S. J., Faulks R. M.: *Int. J. Pharm.* 419, 192 (2011).
- Brouwers J., Anneveld B., Goudappel G.-J., Duchateau G., Annaert P., Augustijns P., Zeijdner E.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 77, 313 (2011).
- Souliman S., Blanquet S., Beyssac E., Cardot J.-M.: *Eur. J. Pharmacol.* 27, 72 (2006).
- Kong F., Singh R. P.: *J. Food Sci.* 75, E627 (2010).

**L. Gruberová and B. Kratochvíl** (*Department of Solid State Chemistry, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Dissolution Devices for Simulation of *in vivo* Conditions**

Drug release from solid oral dosage form is affected by biochemical and mechanical factors in the upper gastrointestinal tract (GIT). The dosage form is exposed to different conditions in GIT sections and to food effects. Precise simulation of *in vivo* environment is essential for achieving biorelevant conditions by the *in vitro* method. New dissolution devices are developed for this purpose. The static devices are mainly used for evaluation of mechanic and hydrodynamic forces (the paddle-beads and rotating beaker method). Nevertheless, the complex dynamic dissolution device represents the required aim. Simple dynamic equipment modifies attributes of the established USP 2 apparatus (the artificial stomach-duodenum model). The dynamic equipments with a new design simulate the whole upper GIT (TIM-1) or itself stomach (the dynamic gastric model and the human gastric simulator). Adequate simulation of *in vivo* conditions by *in vitro* tests ensures better prediction of the drug behavior and facilitates the development of new dosage forms.