

## PRINCIPY UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV Z PERORÁLNÍCH MATRICOVÝCH TABLET OBSAHUJÍCÍCH HYPROMELOSU

KATEŘINA DVOŘÁČKOVÁ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno  
 dvorackovak@vfu.cz

Došlo 25.9.08, přijato 8.12.08.

**Klíčová slova:** matricové tablety, hypromelosa, řízené uvolňování, plniva, cyklodextriny, interakce, modifikátory pH

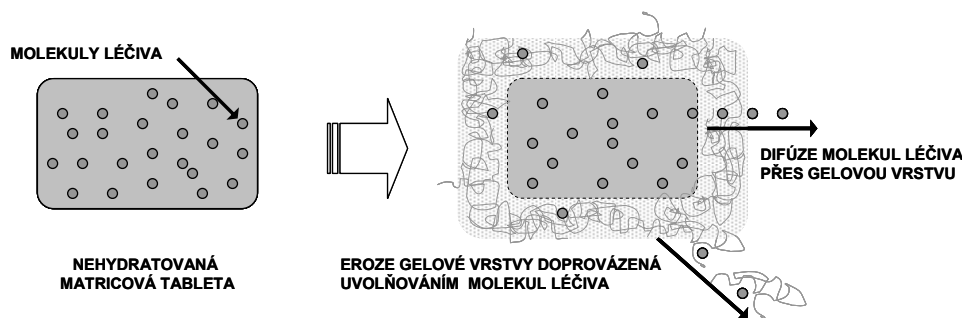
### Obsah

1. Úvod
2. Ovlivnění propustnosti gelové vrstvy
3. Zvýšení rozpustnosti léčivé látky
4. Interakce složek matrice
5. Změna pH v mikroprostředí tablety
6. Závěr

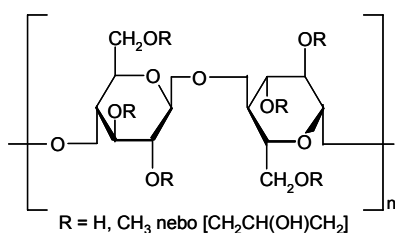
### 1. Úvod

Perorální tablety s řízeným uvolňováním léčiva jsou nedílnou součástí dnešní farmakoterapie. Ve srovnání s konvenčními lékovými formami mají celou řadu terapeutických a farmakokinetických výhod<sup>1</sup>. K nejdůležitějším z nich patří optimální přívod léčivé látky do organismu požadovanou rychlostí v určeném časovém intervalu. Včleněním do vhodné lékové formy pak léčivá látka vykazuje prodloužené, zpožděné nebo pulzní uvolňování a úči-

nek. Tablety mohou být zásobníkového nebo matricového typu. U zásobníkového typu je za způsob uvolňování léčiva zodpovědný polymerní obal. Nerozpustné obaly z amonioalkylmethakrylátových polymerů nebo ethylcelulosity zajišťují prodloužené uvolňování léčiva, obaly rozpustné při hodnotě pH vyšší než 6 (např. celacefát nebo aniontové kopolymery kyseliny methakrylové s ethylakrylátem, methylakrylátem nebo methylmethakrylátem) uvolňování zpožděné, tj. absorpci léčivé látky až ve střevním traktu. Matricový typ tablety představuje nejjednodušší design lékové formy s řízeným uvolňováním. Je tvořen léčivem rovnoměrně rozptýleným v nosné pomocné látce. Ta řídí uvolňování léčiva, v některých případech s pomocí dalších aditiv, např. plniv, kluzných a antiadhezivních látek. Podle charakteru nosné pomocné látky můžeme rozlišit polymerní nerozpustné (skeletové), lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné – tzv. hydrofilně-lipofilní matricové tablety<sup>2</sup>. Kombinované formy mají matricové jádro a polymerní obal a na řízeném uvolňování se podílejí obě složky. Základem hydrofilních matricových systémů je hydrofilní polymer, který při styku s vodou nebo hydrofilními kapalinami bobtná a na povrchu vytváří gelovou vrstvu řídicí uvolňování léčiva z matrice<sup>3</sup>. Léčivá látka se z matrice uvolňuje na základě kombinace difuze molekul rozpuštěného léčiva gelovou vrstvou, která převažuje u snadno rozpustných látek, a eroze gelové vrstvy, která je charakterističtější pro látky těžce rozpustné až prakticky nerozpustné ve vodě (obr. 1)<sup>4-6</sup>. Tableta funguje jako jeden systém a její vlastnosti závisejí především na vlastnostech polymerního nosiče a vlastnostech léčivé látky, které mohou být do jisté míry upraveny dalšími aditivy tak, aby splňovaly požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu<sup>2</sup>. Mezi používané hydrofilní polymery patří látky původu přírodního (např. kyselina alginová a alginany, karageny, arabská guma, pektiny, galaktomanany, ispagula, xantánová guma), polosyntetického (deriváty celulosy a chitosan) nebo syntetického (karbomery, povidon, polyvinylalkohol, poloxamery).



Obr. 1. Schematické znázornění mechanismů uvolňování léčiva z hydrofilní gelové matrice



Obr. 2. Strukturální vzorec hypromellosy

Mezi nejčastěji používané polymerní nosiče pro hydrofilní gelové matrice patří hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa – HPMC)<sup>7</sup>. Chemicky se jedná o částečně *O*-methylovanou a *O*-hydroxypropylovanou celulosu<sup>8</sup> (obr. 2). Jednotlivé typy HPMC, totiž K, E, F, se vzájemně liší poměrem výše uvedených skupin. Vliv HPMC na zpomalení uvolňování léčiv souvisí s její schopností velmi rychle vytvářet viskózní gelovou vrstvu. Typ K s obsahem 19–24 % methoxylových skupin a 7–12 % hydroxypropoxylových skupin hydratuje nejrychleji, proto se také v perorálních matricích využívá nejčastěji, zejména v kvalitě CR (controlled release) s ultrajemnými částicemi. Jednotlivé typy HPMC se vyrábějí v různých viskozitních stupních, např. 4M, 15M, 100M, lišících se viskozitou svých roztoků i rigiditou vzniklých gelových vrstev<sup>4</sup>. Mezi nesporné výhody HPMC patří odolnost vůči působení enzymů a stabilita v širokém rozmezí pH (3–11), zdravotní nezávadnost, nedráždivost<sup>9</sup>, snadná lisovatelnost<sup>10</sup> aj. Na trhu je dostupná pod obchodními názvy Methocel<sup>®</sup>, Metolose<sup>®</sup>, Pharmacoat<sup>®</sup> (cit.<sup>7</sup>).

Vlastnosti gelové vrstvy matricové tablety ovlivňuje celá řada faktorů, jejichž cílenou změnou lze ovlivňovat liberaci léčiva z matricových tablet. Mezi faktory související s použitou polymerní látkou patří např. typ polymeru, jeho koncentrace, viskozitní stupeň, stupeň substituce, molekulová hmotnost, velikost částic polymeru, rychlost hydratace polymeru apod. U včleněného léčiva je důležitá jeho chemická struktura, rozpustnost, velikost částic<sup>11,12</sup>, polymorfismus<sup>13,14</sup> atd. Další možností je přidání farmaceutických pomocných látek – aditiv<sup>15</sup>, která ovlivňují uvolňování léčiv svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Mohou působit na základě své rozpustnosti (rozpustná a nerozpustná plniva), zvyšovat rozpustnost léčiva (cyklodextriny), interagovat s ostatními složkami matrice (polymery, iontoměniče, tenzidy) nebo měnit pH mikroprostředí tablety (kyselé a zásadité modifikátory pH). Vlastnosti gelové vrstvy lze dále ovlivňovat např. tvarem matrice nebo použitou lisovací silou, tj. pevností výlisků. Tato přehledová práce je zaměřena na možnosti ovlivnění disolučního profilu léčiv z HPMC matricových tablet přidáním aditiv.

## 2. Ovlivnění propustnosti gelové vrstvy

Jak je uvedeno výše, ke zlepšení technologických i liberačních charakteristik léků s řízeným uvolňováním mohou přispívat přidané farmaceutické pomocné látky, např. plniva<sup>16</sup>. Přidání těchto aditiv patří vedle typu a koncentrace nosného polymeru do skupiny formulačních proměnných<sup>6</sup>. Přidání plniva do polymerní matrice vede zpravidla k rychlejšímu uvolňování léčivých látek, v případě rozpustných plniv (např. laktosa, sacharosa) bývá účinek výraznější než u plniv nerozpustných (např. fosforečnan vápenatý)<sup>17</sup>, protože je podpořen jejich osmotickou aktivitou<sup>18</sup>. Snížením vzájemného poměru polymer/plnivo se zvyšuje propustnost gelové vrstvy řídicí uvolňování léčiva v důsledku poklesu její viskozity. Obecně platí, že vliv plniv je výraznější u málo rozpustných léčiv v porovnání s léčivy dobře rozpustnými, u kterých je zpomalení liberace vždy obtížnější.

Lze to doložit konkrétními příklady hypromelosových matric s modelovými léčivy snadno rozpustnými (promethazin) až prakticky nerozpustnými (alprazolam). U matric se snadno rozpustným antihistaminikem promethazinem vedl pokles vzájemného poměru HPMC K15M: plnivo k rychlejšímu uvolňování léčivé látky v destilované vodě. Vliv rozpustnosti použitého plniva (laktosa, fosforečnan vápenatý) se výrazně neprojevil pravděpodobně díky dobré rozpustnosti promethazinu<sup>19</sup>. Podobné výsledky byly zveřejněny také u hypromelosových matric s obsahem mírně rozpustného  $\beta$ -blokátoru atenololu po přidání stejných plniv. Také v tomto případě se léčivo uvolňovalo rychleji s klesajícím poměrem HMPC/plnivo v disolučním prostředí pufrů s proměnlivou hodnotou pH (1,2 a 6,8) a rozpustnost plniva výrazně disoluční profil neovlivnila<sup>20</sup>. Vliv dvou rozpustných plniv, tj. makrogolu 6000 a laktosu, na disoluční profil mírně rozpustného léčiva paracetamolu u hypromelosových (HPMC K15M) matric se hodnotil v prostředí fosforečnanového pufru o pH 6,8. Vliv přidaných plniv na disoluci léčiva se výrazně neprojevil ve srovnání s matricemi obsahujícími pouze HPMC. Přidání velmi snadno rozpustného makrogolu 6000 (1 g v 1 ml) neurychlilo disoluci léčiva pravděpodobně díky tomu, že tato pomocná látka vytváří velmi viskózní roztoky a spolu s HPMC brzdí uvolňování léčiva. Velmi malý vliv laktosu na disoluční profil mírně rozpustného léčiva je ve shodě s předešlými studiemi. Při hodnocení matricových tablet stejného složení *in vivo* se však vliv plniv na rychlost absorpce léčiva i jeho dosaženou plasmatickou koncentraci prokázal. Nejrychleji se léčivá látka absorbovala z matric obsahujících makrogol 6000, pomaleji z matric obsahujících laktosu a nejpomaleji z tablet bez hydrofilních plniv. Příčinu odlišného výsledku v podmínkách *in vitro* a *in vivo* autor vysvětluje rozdílnou mechanickou zátěží na lékovou formu při disoluční zkoušce (nižší zátěž) a v gastrointestinálním traktu zvířat (psů)<sup>21</sup>. Vliv škrobu, laktosu a jejich kombinace na uvolňování diklofenaku sodné soli z HPMC (K15M) matric byl sledován v prostředí fosforeč-

nanového tlumivého roztoku o pH 6,8, ve kterém je diklofenak sodná sůl těžce rozpustný. Použití škrobu výrazně urychlilo uvolnění léčiva ve srovnání se vzorky stejného složení obsahujícími laktosu. Účinek se vysvětluje desintegračním působením škrobu, který způsobil okamžité vniknutí disolučního média do matrice. Desintegrace tablety byla zastavena následným rychlým bobtnáním HPMC (cit.<sup>22</sup>).

Pomocí plniv lze úspěšně modifikovat disoluční profil prakticky nerozpustného lipofilního léčiva alprazolamu z HPMC (K4M) matric. Při zkoušce disoluce v prostředí 0,1 M HCl se léčivo uvolňovalo rychleji při použití rozpustných plniv (rychlost klesala v pořadí: dextrosa, laktosa, sacharosa), pomaleji při použití plniv nerozpustných (rychlost klesala v pořadí: bezvodý fosforečnan vápenatý, síran vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý dihydrát)<sup>13</sup>. U dextrosy hrála pozitivní roli její vysoká osmotická aktivita<sup>7</sup>, nejpomalejší uvolňování při použití fosforečnanu vápenatého dihydrátu bylo pravděpodobně způsobeno větší velikostí částic, díky níž se v hydratované matici tvořil menší počet pórů.

Hydrofobní pomocné látky, jako např. stearan hořečnatý, kyselina stearová, vosky a další, omezují smáčení povrchu matrice, snižují rychlost hydratace a zpomalují uvolňování léčiv<sup>16,23,24</sup>. Tyto látky plní v maticích funkci antiadheziv, kluzných látek a tavitelných pojiv u termoplastické granulace.

### 3. Zvýšení rozpustnosti léčivé látky

Prostup léčivé látky gelovou vrstvou určuje do značné míry její rozpustnost. Ke zvýšení rozpustnosti léčiv lze využít snadno rozpustné pomocné látky, např. cyklodextriny (CD). Jsou to cyklické oligosacharidy, které vznikají enzymatickým odbouráním škrobu. Molekula CD má schopnost uzavírat jiné molekuly (tedy i molekuly léčivých látek) uvnitř svých chirálních kavit. Pomocí nekovalentních vazeb vznikají inkluzní komplexy<sup>25</sup>.

Tyto komplexy se využily u hypromelosových matric s theofylinem. Porovnávaly se maticové tablety s HPMC K15M s léčivem bez obsahu cyklodextrinů a s  $\beta$ -cyklodextrinem. Matrice s CD uvolňovaly léčivo rychleji: 100 % obsaženého léčiva se uvolnilo za 6 h, vzorek stejného složení bez CD uvolnil za stejný časový interval pouze 60 % modelového léčiva<sup>25</sup>. Jiným příkladem je těžce rozpustné antiepileptikum karbamazepin, které se z komplexu s  $\beta$ -CD uvolňovalo významně rychleji z 30% hypromelosové matrice, než z matrice obsahující pouze fyzikální směs<sup>14</sup>. V jiné studii nebyl vliv cyklodextrinu na uvolňování antiflogistika ketoprofenu (prakticky nerozpustného ve vodě)<sup>8</sup> z hypromelosových matric (HPMC K4M, K100M) ve srovnání s identickými vzorky obsahujícími laktosu výrazný. Důvodem mohl být vysoký, téměř 60% obsah léčiva a pouze 20% obsah  $\beta$ -CD.

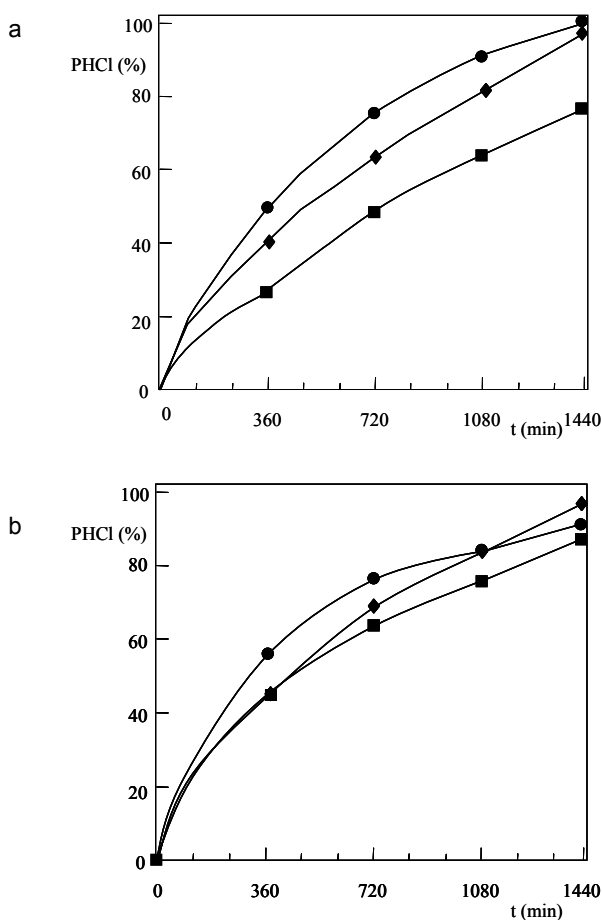
### 4. Interakce složek matrice

Další možností ovlivnění disolučního profilu léčiva z hypromelosových matric je jeho interakce s jinou složkou tablety. Interagovat mohou i polymerní nosiče mezi sebou. Těchto procesů se využívá u léčivých látek iontové povahy. Interaktivní produkty vznikají např. reakcí léčiv s iontovými polymery, iontoměníči nebo povrchově aktivními látkami<sup>26</sup>. Změna disolučního profilu je dána zejména změnou rozpustnosti produktu a nárůstem jeho molekulové hmotnosti. Interaktivní produkt lze připravit před vlastním formováním maticových tablet nebo vzniká při technologické přípravě (vlhká granulace), případně ke vzniku dochází až při styku s hydrofilním prostředím po aplikaci lékové formy do organismu.

Většina léčivých látek má charakter slabých kyselin, slabých bází nebo jejich solí. Jejich uvolňování z perorální lékové formy v prostředí gastrointestinálního traktu s proměnlivou hodnotou pH je často nerovnoměrné. Jako příklad lze uvést propranolol-hydrochlorid, který je solí silné kyseliny a slabé báze s rozpustností výrazně závislou na pH. To vede k tomu, že se v prostředí o různém pH uvolňuje z HPMC (K100M) matric různou rychlostí (obr. 3a). Uvedený nedostatek je možné odstranit přidáním aniontového polymeru (např. kopolymeru kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1, tj. Eudragitu L<sup>®</sup>, 1:2, tj. Eudragitu S<sup>®</sup>, sodné soli karmelosy – NaCMC) do hypromelosové matrice. Po vzájemné interakci iontového léčiva a iontového polymeru se mění disoluční profil léčivé látky. Při poměru HPMC a Eudragitu L<sup>®</sup> 1:1 není již disoluční profil propranolol-hydrochloridu závislý na pH (obr. 3b)<sup>27</sup>. U vzorků s obsahem HPMC, NaCMC a propranolol-hydrochloridu se uplatňuje pravděpodobně také vzájemná interakce mezi polymery. Kombinací neiontového polymeru (HPMC) a iontového polymeru (NaCMC) lze při optimálním poměru dosáhnout žádaného uvolňování léčivé látky kinetikou nultého řádu<sup>27–29</sup>. Zpomalení disoluce léčiva se vysvětluje vznikem vodíkových vazeb mezi karboxylovými skupinami NaCMC a hydroxylovými skupinami HPMC<sup>30,31</sup>, které zvyšují viskozitu gelové vrstvy tvořící se v hydrofilním prostředí na povrchu matrice.

Podobné výsledky jako u propranolol-hydrochloridu byly získány také u některých dalších hydrochloridů slabých bází, např. alprenolol-hydrochloridu<sup>32</sup>, oxprenolol-hydrochloridu<sup>33</sup> nebo diltiazem-hydrochloridu<sup>28</sup>. U posledně jmenovaného velmi snadno rozpustného léčiva se uvolňování z matrice z kombinovaných polymerů HPMC (K15M) a NaCMC výrazně zpomalilo a probíhalo kinetikou nultého řádu (obr. 4).

Další možností je kombinace HPMC a aniontového karbomeru. Karbomery jsou aniontové polymery kyseliny akrylové zesíťované s polyalkenylethery cukrů nebo polyalkoholů<sup>34</sup>, známé pod obchodním názvem Carbopol<sup>®</sup>. Karbomer a HPMC tvoří vodíkové vazby, podobně jako HPMC a NaCMC s následným zvýšením viskozity gelové vrstvy a zpomalením uvolňování léčiva. Zveřejněna



Obr. 3. Množství propranolol-hydrochloridu uvolněného z matricových tablet v disolučních prostředích o různém pH (■ pH 6,8; ◆ pH 1,2; ● voda): A – HPMC (25 %), B – HPMC (25 %) + Eudragit L<sup>®</sup> (35 %) (cit.<sup>27</sup>)

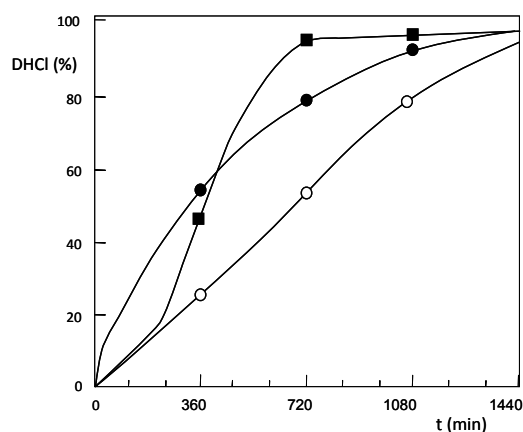
byla studie kombinace Carbopolu 940 a HPMC v matrici pro diklofenak sodnou sůl. Kombinací polymerů se dosáhlo pomalejšího uvolňování léčiva než v případě matric tvořených pouze jedním z nich<sup>35</sup>.

Studiem vlivu iontoměníčů na uvolňování iontových léčiv (kationtový propranolol-hydrochlorid, aniontový diklofenak sodná sůl, neiontový guaifenesin pro porovnání výsledků) z hypromelosových matric (HPMC K15M) se zabýval Sriwongjanya a spol.<sup>36</sup> Jako iontoměníče byly použity silný katex Amberlite<sup>®</sup> IRP 69 (kopolymer sulfonovaného styrenu v Na cyklu a divinylbenzenu), slabý katex Amberlite<sup>®</sup> IRP 88 (kopolymer kyseliny methakrylové v K cyklu a divinylbenzenu) a silný anex Duolite<sup>®</sup> ATP 143 (cholestyramin). Výsledky potvrdily, že katex zpomaluje uvolňování pouze kationtového propranolol-hydrochloridu, anex pouze aniontového diklofenaku sodné soli a uvolňování neiontového guaifenesinu neovlivňoval žádný z nich. Zpomalená disoluce se týkala jak předem připravených komplexů léčivo-iontoměníč, tak i jejich

fyzikálních směsí. Je tedy zřejmé, že v případě fyzikální směsi se komplexy tvořily *in situ*. Výsledky byly prokazatelné ve fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 7,4; v destilované vodě se léčiva z matric neuvolnila pro absenci protiiontu, který by mohl nahradit kationt či aniont léčivé látky ve struktuře iontoměníče. Významným faktorem ovlivňujícím uvolňování iontových léčivých látek z komplexu s iontoměníčem je tedy iontová síla disolučního prostředí<sup>37</sup>.

Vliv komplexu léčivo-tenzid na uvolňování léčivé látky z HPMC (K100M) matric potvrdil Feely a spol., který ve své práci sledoval jako modelová léčiva kationtový chlorfenamin-maleinát a aniontový salicylan sodný v hypromelosových matricích s následujícími tenzidy: natrium-*n*-oktyl-sulfátu, natrium-*n*-decyl-sulfátu, natrium-*n*-dodecyl-sulfátu, natrium-*n*-tetradecyl-sulfátu, natrium-*n*-hexadecyl-sulfátu, sodnými mýdly odvozenými od kyseliny laurové, palmitové, stearové a kaprylové a cetylpyridinium-chloridem. Z dosažených výsledků je zřejmé, že rychlost uvolňování chlorfenamin-maleinátu z matric klesala s rostoucím množstvím tenzidu v tabletě. Ionizace molekul léčiva i tenzidu se ukázala být významným faktorem. Přítomnost *n*-dodecyl-sulfátu v matrici neměla vliv na rychlost uvolňování salicylanu sodného jako představitele aniontového léčiva, zatímco cetylpyridinium-chlorid ji výrazně ovlivnil. To potvrzuje fakt, že vzájemně spolu mohou interagovat pouze opačně nabitě látky. Velká molekulová hmotnost komplexu a jeho nižší rozpustnost omezují možnost difuze gelovou vrstvou. Současně zvyšují podíl erozního procesu při uvolňování účinných látek z matricových tablet<sup>38</sup>.

Záporně nabitě funkční skupiny tenzidu mohou, podobně jako je tomu u NaCMC či karbomeru, interagovat s hydroxylovými skupinami HPMC a významně zvýšit viskozitu gelové vrstvy formující se na povrchu matrice a řídicí rychlost uvolňování léčiva. Interakce byla potvrze-



Obr. 4. Množství diltiazem-hydrochloridu uvolněného z matricové tablety obsahující 36,6 % léčiva; ● HPMC, ○ HPMC:NaCMC – 1:1, ■ NaCMC v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8 (cit.<sup>28</sup>)

na např. v práci Dalyho a spol., který prokázal zpomalené uvolňování jak kationového léčiva chlorfenaminmaleinátu, tak aniontového léčiva z matric tvořených Synchronem (nízkomolekulární modifikovaná HPMC) a natrium-dodecyl-sulfátem<sup>39</sup>. Ionizace molekuly tenzidu a léčiva je i v tomto případě velmi významným faktorem.

## 5. Změna pH v mikroprostředí matrice

Většina léčivých látek, jak již bylo uvedeno, vykazuje rozpustnost výrazně závislou na pH. K zajištění vhodné rozpustnosti a konstantního uvolňování léčiv v jednotlivých částech GIT se mohou použít pufrovací pomocné látky – modifikátory pH. Včleněním takových látek se vytvářejí v matricové tabletě mikrooblasti s pH zajišťujícím rovnoměrnou rozpustnost léčivé látky bez ohledu na pH okolního prostředí. Optimalizují se tak podmínky pro uvolnění léčiva, jeho absorpci i biologickou dostupnost<sup>18</sup>.

Působení modifikátorů pH závisí na jejich vlastnostech, jako jsou rozpustnost, disoluce, ionizační konstanta, schopnost difuze gelovou vrstvou apod.<sup>40</sup> Efektivita modifikátoru se zvyšuje s jeho rostoucí silou, která je dána jeho disociační konstantou, a klesá s jeho rostoucí rozpustností v disolučním prostředí. Dobře rozpustné modifikátory účinkují spíše jako pomocné látky tvořící póry<sup>41</sup>. Najít pufrovací látku, která zajišťuje pro danou léčivou látku optimální pH po celou dobu setrvání matricové tablety v biosystému, je velmi obtížné. Pro modifikaci disolučního profilu léčiv se nízkomolekulární modifikátory mohou kombinovat s polymerními látkami s rozpustností závislou na pH. Řada modifikátorů patří mezi osmoticky aktivní látky. Při sledování vlivu rozdílné koncentrace takového modifikátoru na disoluční profil je optimální udržovat ve sledovaných vzorcích tablet konstantní iontovou sílu, např. přidávkem chloridu sodného<sup>42</sup>. Pouze při stejné iontové síle vzorků lze přesně sledovat vliv změny pH v matrici na uvolňování léčiva.

Slabé kyseliny a soli slabých kyselin a silných zásad jsou lépe rozpustné v alkalickém prostředí. Zásadité modifikátory pH se využívají pro dosažení jejich lepší rozpustnosti v kyselém pH, např. v oblasti žaludku (pH 1,0–3,5). Jako zásadité modifikátory se použily hydrogenfosforečnan sodný<sup>42</sup>, dihydrogenfosforečnan sodný<sup>42</sup>, uhličitan sodný<sup>41,43</sup>, uhličitan vápenatý<sup>44</sup>, citran sodný<sup>43,44</sup>, hydrogenuhličitan sodný<sup>41</sup>, oxid hořečnatý<sup>43</sup> nebo hydroxid hořečnatý<sup>43</sup>.

Kombinace dihydrogen- a hydrogenfosforečnanu sodného s aniontovým kopolymerem kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (Eudragit L<sup>®</sup>) s rozpustností při pH nad 6,0 se použila k dosažení na pH nezávislého disolučního profilu antiflogistika diklofenaku sodné soli z hypromelosových matricových tablet (HPMC K100M). Léčivo i Eudragit L<sup>®</sup> jsou při kyselém pH nerozpustné, zatímco v neutrálním až slabě zásaditém prostředí se rozpouštějí. Přidávkem fosforečnanů se urychlilo uvolňování v kyselém prostředí žaludku, zatímco Eudragit L<sup>®</sup> urychlil

jeho rozpouštění při pH 6–7. Získaly se tak disoluční profily léčiva s kinetikou blízkou kinetice nultého řádu<sup>42</sup>.

Uhličitan sodný, vápenatý a citran sodný se použily při modifikaci uvolňování těžce rozpustného nesteroidního antiflogistika naproxenu. Nízká rozpustnost je příčinou jeho špatné biologické dostupnosti. Bez modifikátoru se uvolnilo z hypromelosové matrice (HPMC K100M) pouze 40 % léčiva za 6 hodin disoluční zkoušky v prostředí fosforečnanového pufru o pH 7,4. Po přidání uhličitanu sodného se množství uvolněného léčiva při stejných experimentálních podmínkách zvýšilo na 90 % (cit.<sup>44</sup>). Uhličitan sodný byl ze zkoušených látek nejvhodnější, protože zvyšoval pH mikroprostředí, měl vysokou osmotickou aktivitu a vhodnou rychlost rozpouštění.

K zajištění disolučního profilu nezávislého na pH z HPMC (K4M) matric u antiepileptika natrium-valproátu se použil kationový kopolymer na bázi dimethylaminoethylmethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové – Eudragit E<sup>®</sup>. Natrium-valproát je těžce rozpustný v kyselém prostředí. Použitím Eudragitu E<sup>®</sup> se uvolnilo v obou disolučních prostředích (pH 1,2 a 6,8) téměř stejné množství léčiva. Mechanismus působení Eudragitu E<sup>®</sup> je dán rozpustností závislou na pH (rozpustný v kyselém prostředí a nerozpustný při neutrálním a alkalickém pH) a úpravou pH mikroprostředí matrice do neutrální oblasti (pK<sub>a</sub> dimethylaminoethylové funkční skupiny Eudragitu E<sup>®</sup> je 8–9)<sup>40</sup>.

Slabé zásady a soli slabých zásad a silných kyselin jsou lépe rozpustné v kyselém prostředí. Pro zvýšení jejich rozpustnosti v oblasti tenkého střeva (pH 6,8–7,4) se jako pomocné látky používají kyselé modifikátory pH, jejichž úkolem je zajistit stálé kyselé prostředí uvnitř matrice<sup>45</sup>. Do této skupiny patří např. kyselina fumarová<sup>23,45,46</sup>, citronová<sup>17,41,47,48</sup>, jantarová<sup>23,45</sup>, askorbová<sup>49</sup>, adipová<sup>23,45</sup>, glutarová<sup>50</sup>, sorbová<sup>49</sup>. Hodnotu pH mikroprostředí v matrici lze monitorovat několika způsoby, např. přidáním barevného indikátoru do matricové tablety (methylečerveně)<sup>45</sup> nebo do disolučního média (thymolová modř, methylčerveně)<sup>46</sup>, popř. elektronovou paramagnetickou rezonancí<sup>23</sup>.

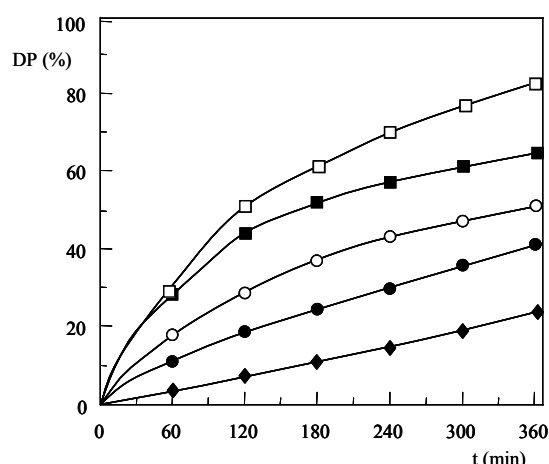
Disolučního profilu nezávislého na pH okolního prostředí se podařilo dosáhnout inkorporací kyseliny fumaro-

### Tabulka I

Fyzikálně-chemické vlastnosti některých kyselin používaných k úpravě pH mikroprostředí matricových tablet<sup>49</sup>

Kyselina	pK <sub>a1</sub>	Rozpustnost <sup>a</sup> (pH 6,8) [mg ml <sup>-1</sup> ]	Rozpustnost (0,1 M HCl) [mg ml <sup>-1</sup> ]
Fumarová	3,0	10,0	4,5
Citronová	3,1	651,9	608,8
Jantarová	4,2	72,5	66,6
Askorbová	4,2	301,5	296,1

<sup>a</sup> ve fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 6,8



**Obr. 5.** Vliv kyselin - modifikátorů pH inkorporovaných do matricových tablet (20 %) na uvolňování DP v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku (pH 6,8)<sup>49</sup>; kyseliny ■ citronová, □ fumarová, ● askorbová, ○ jantarová, ◆ bez modifikátoru

vé do hypromelosové matrice (HPMC K15M) při uvolňování blokátoru kalciových kanálů verapamilhydrochloridu. Přidáním kyseliny fumarové do matricové tablety se uvolňování léčiva v prostředí o pH 6,8 zvýšilo o 35 %. Modifikátor působil po celou dobu disoluční zkoušky, jak potvrdilo konstantní červené zbarvení methylčerveně v jádře matrice. Tento výsledek koreluje s nízkou rozpustností kyseliny fumarové<sup>45</sup> (tab. I). Podobných výsledků se dosáhlo také u matricových tablet se spasmolytikem oxybutinin-hydrochloridem<sup>46</sup>.

Vliv kyseliny fumarové, citronové, jantarové a askorbové na disoluční profil slabě bazické léčivé látky dipyridamolu se sledoval v disolučním prostředí o pH 6,8 (cit.<sup>49</sup>). Rozpustnost tohoto léčiva je výrazně závislá na pH, mírně rozpustné je v kyselém prostředí, zatímco při neutrálním a zásaditém pH je prakticky nerozpustné. Vliv jednotlivých modifikátorů na disoluční profil ukazuje obr. 5. Nejúčinnější látkou byla kyselina fumarová, nejméně účinná kyselina askorbová. Výrazný vliv kyseliny fumarové na disoluční profil dipyridamolu lze přisoudit její síle a mírně až těžké rozpustnosti (tab. I), díky níž se udržuje konstantní pH po požadovaný časový interval. Důvodem menší účinnosti kyseliny citronové je její vyšší rozpustnost, která vede k rychlé difuzi léčiva i kyseliny z matrice. Podobné výsledky popsal Espinoza a spol. u antihypertenziva pelanserinu<sup>17</sup>. Kyselina jantarová a kyselina askorbová jsou nejslabšími kyselinami, rozpustnost léčiva zvyšují proto nejméně. Z těchto dvou kyselin je méně účinná kyselina askorbová pro svou větší rozpustnost a rychlejší eliminaci z tablety<sup>49</sup>.

## 6. Závěr

Přestože jsou perorální hypromelosové gelové matrice v praxi nejvíce využívané formy s řízeným uvolňováním

léčivé látky, jejich výzkum neustává. Vědci se zabývají jak využitím nových farmaceutických pomocných látek a formulačních postupů, tak i možnostmi ovlivnění disolučních profilů léčiv z matric připravených z běžně používaných polymerů. Další přidané pomocné látky ovlivňují vlastnosti gelové vrstvy polymeru svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a mění disoluční profil léčiva v souladu s farmakoterapeutickými požadavky.

## Seznam zkratk

CD	cyklodextriny
DHCl	diltiazem-hydrochlorid
DP	dipyridamol
GIT	gastrointestinální trakt
HPMC	hypromelosa
NaCMC	karmelosa sodná sůl
PHCl	propranolol-hydrochlorid

## LITERATURA

- Chopra S., Patil G. V., Motwani S. K.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66, 73 (2007).
- Rabišková M.: *Remedia* 2, 188 (2007).
- Huang Y.-B., Tsai Y.-H., Lee S.-H., Chang J.-S., Wu P.-Ch.: *Int. J. Pharm.* 289, 87 (2005).
- Vostalová L., Rabišková M., Medvecká G.: *Čes. Slov. Farm.* 6, 295 (2003).
- Costa P., Lobo J. M. S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 123 (2001).
- Nellore R. V., Rekhi G. S., Hussain A. S., Tillman L. G., Augsburg L. L.: *J. Control. Release* 50, 247 (1998).
- Levina M., Gothoskar A., Rajabi-Siahboomi A. R.: *Pharm. Tech. Eur.* 2006, 20.
- Bajerová M., Gajdziok J., Dvořáčková K., Masteiková R., Kollár P.: *Čes. Slov. Farm.* 2, 63 (2008).
- Wade A., Wuller P. J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. The Pharmaceutical Press, London 2003.
- Vueba M. L., Batista de Carvalho L. A. E., Veiga F., Sousa J. J., Pina M. E.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 51 (2004).
- Krejčová K., Rabišková M., Vetchý D., Polášek E., Tomášek V., Prokopová A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32, 585 (2006).
- Häring A., Vetchý D., Janovská L., Krejčová K., Rabišková M.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34, 289 (2008).
- Williams R. O., Reynolds T. D., Cabelka T. D., Sykora M.-A., Mahaguna V.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7, 181 (2002).
- Koester L. S., Ortega G. G., Mayorga P., Bassani V. L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 177 (2004).
- Savickas A., Bernatoniene J.: *Medicina (Kaunas)* 41, 226 (2005).
- Rabišková M., Vostalová L., Medvecká G., Horáčková D.: *Čes. Slov. Farm.* 5, 211 (2003).
- Espinoza R., Hong E., Villafuerte L.: *Int. J. Pharm.*

- 201, 165 (2000).
18. Guthmann C., Lipp R., Wagner T., Kranz H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 667 (2008).
  19. Ford J. L., Rubinstein M. H., McCaul F., Hogan J. E., Edgar P. J.: *Int. J. Pharm.* 40, 223 (1987).
  20. Lotfipour F., Nokhodchi A., Saeedi M., Norouzi-Sani S., Sharbafi J., Siahi-Shadbad M. R.: *Farmaco* 59, 819 (2004).
  21. Sako K., Sawada T., Nakashima H., Yokohama S., Sonobe T.: *J. Control. Release* 81, 165 (2002).
  22. Bravo S. A., Lamas M. C., Salomón C. J.: *J. Pharm. Sci.* 5, 213 (2002).
  23. Siepe S., Herrmann W., Borchert H.-H., Lueckel B., Kramer A., Ries A., Gurny R.: *J. Control. Release* 112, 72 (2006).
  24. Lee B.-J., Ryu S.-G., Cui J.-H.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 493 (1999).
  25. Pina M. E., Veiga F.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 1125 (2000).
  26. Bhise K. S., Dhupal R. S., Chauhan B., Paradkar A., Kadam S. S.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 8 (2007), <http://www.aapspharmstech.org>, staženo 15. 5. 2008.
  27. Takka S., Rajbhanrari S., Sakr A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 75 (2001).
  28. Conti S., Maggi L., Segale L., Machiste E. O., Conte U., Grenier P., Vergnault G.: *Int. J. Pharm.* 333, 136 (2007).
  29. Conti S., Maggi L., Segale L., Machiste E. O., Conte U., Grenier P., Vergnault G.: *Int. J. Pharm.* 333, 143 (2007).
  30. Vitková M., Selčanová J., Lehotský M., Vladovičová B.: *Farm. Obzor* 8, 213 (2007) abstrakt.
  31. Rabišková M., Häring A., Minczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: *Chem. Listy* 101, 70 (2007).
  32. Baveja S. K., Ranga Rao K. V., Padmalatha Devi K.: *Int. J. Pharm.* 39, 39 (1987).
  33. Devi K. P., Ranga Rao K. V., Baveja S., Fathi M., Roth M.: *Pharm. Res.* 6, 313 (1989).
  34. Rabišková M., Sedláková M., Vitková M., Kuna M.: *Čes. Slov. Farm.* 53, 300 (2004).
  35. Samani S. M., Montaseri H., Kazemi A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55, 351 (2003).
  36. Sriwongjanya M., Bodmeier R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46, 321 (1998).
  37. Feely L. C., Davis S. S.: *Int. J. Pharm.* 44, 131 (1988).
  38. Feely L. C., Davis S. S.: *Int. J. Pharm.* 41, 83 (1988).
  39. Daly P. B., Davis S. S., Kennerley J. W.: *Int. J. Pharm.* 18, 201 (1984).
  40. Rao V. M., Engh K., Qui Y.: *Int. J. Pharm.* 252, 81 (2003).
  41. Solinís M. A., de la Cruz Y, Hernández R. M., Gascón A. R., Calvo B., Pedraz J. L.: *Int. J. Pharm.* 239, 61 (2002).
  42. Al-Taani B. M., Tashtoush B. M.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4, 1 (2003), <http://www.aapspharmstech.org>, staženo 8. 5. 2008.
  43. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65, 78 (2007).
  44. Amaral M. H., Lobo J. M. S., Ferreira D. C.: *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2 (2001), <http://www.aapspharmstech.org>, staženo 10. 5. 2008.
  45. Streubel A., Siepmann J., Dashevsky R., Bodmeier R.: *J. Control. Release* 67, 101 (2000).
  46. Varma M. V. S., Kaushal A. M., Garg S.: *J. Control. Release* 103, 499 (2005).
  47. Kohri N., Yatabe H., Iseki K., Miyazaki K.: *Int. J. Pharm.* 68, 255 (1991).
  48. Nie S., Pan W., Li X., Wu X.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 627 (2004).
  49. Siepe S., Lueckel B., Kramer A., Ries A., Gurny R.: *Int. J. Pharm.* 316, 14 (2006).
  50. Kranz H., Wagner T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 62, 70 (2005).

**K. Dvořáčková** (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **Drug Release from Oral Matrix Tablets Containing Hypromellose**

Swellable-matrix tablets based on hydrophilic polymers are simple dosage forms with controlled release, which are currently used in pharmacotherapy of many diseases. The most commonly used polymer is (hydroxypropyl)methylcellulose (hypromellose). The drug release from these systems through a gel layer can be modified using additives changing the drug dissolution profile. These excipients can be divided into several groups such as indifferent fillers (soluble or insoluble), substances increasing drug solubility ( $\beta$ -cyclodextrins), excipients forming interactive products (polymers, ion-exchange resins, surfactants) and substances influencing pH in matrix microenvironment (acid and basic modifiers).