

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

2014

Gabriela Siváková

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

**Pevné lékové formy s řízeným uvolňováním a jejich  
disoluční kinetika**

Bakalářská práce

2014

**Autor: Gabriela Siváková**

**Vedoucí práce: Ing. Alena Komersová, Ph.D.**

UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF PHYSICAL CHEMISTRY

**Solid pharmaceutical dosage forms with controlled  
release and their dissolution kinetics**

Bachelor thesis

2014

**Author: Gabriela Siváková**

**Supervisor: Ing. Alena Komersová, Ph.D.**

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Gabriela Siváková**  
Osobní číslo: **C09259**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Disoluční kinetika léčiv s řízeným uvolňováním**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vypracujte literární rešerši na téma **Pevné lékové formy s řízeným uvolňováním a jejich disoluční kinetika**.

Zaměřte se především na následující body:

1. Řízené uvolňování léčiva.
2. Principy uvolňování léčiva z matricových a obalovaných tablet.
3. Disoluční testy (princip, experimentální postupy a přístroje).
4. Nejpoužívanější kinetické modely pro matematický popis disolučního profilu.
5. Vliv podmínek gastrointestinálního traktu na disoluční profil léčiva.
6. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Alena Komersová, Ph.D.**

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce:

**25. února 2014**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**18. července 2014**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 25. února 2014

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 21. 6. 2014

Gabriela Siváková

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce Ing. Aleně Komersové, Ph.D, za přidělené téma, odborné vedení, trpělivost a laskavou pomoc při realizaci práce. Dále bych velice ráda poděkovala svým rodičům za jejich plnou podporu a umožnění studia na této škole. V neposlední řadě děkuji všem svým blízkým, kteří mě vždy při studiu plně podporovali.

Předložená práce vznikla v rámci projektu - **Inovace a modernizace fyzikální chemie ve studijních programech Univerzity Pardubice**, registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/28.0269 za finanční podpory Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost. Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ



## **SOUHRN**

Tato rešeršní práce je věnována řízenému uvolňování léčiva z pevných lékových forem se zaměřením na matricové a obalované tablety. Podrobně jsou zde popsány principy uvolňování léčivé látky z různých druhů matricových a obalovaných tablet, disoluční testy, jejich princip a provedení jednotlivých disolučních zkoušek, jako jsou např. pádelková a košíčková metoda, nebo metoda s průtokovou celou. V práci je diskutován také vliv měnící se hodnoty pH při průchodu léčiva GIT na celkový disoluční profil. Závěr rešerše je věnován popisu kinetiky disolučního procesu a nejpoužívanějším matematickým a kinetickým modelům (model nultého a prvního řádu, modely Weibull, Higuchi a Korsmeyer-Peppas) a jejich srovnání.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Řízené uvolňování, matricové tablety, obalované přípravky, disoluční testy, disoluční profil, matematické kinetické modely.

## **SUMMARY**

This paper provides a description of each type of controlled drug release, focusing on the principles of the release of various matrix and coated dosage forms. Dissolution studies, the principles and practices of the various dissolution methods such as paddle and basket method, or a method using a flow cell are described in detail. The paper also deals with the effect of changing pH values GIT on the dissolution profile of drugs. The conclusion of the thesis is devoted to the explanation of kinetics of drug release, the most commonly used mathematical models (especially models of zero order and first order, Weibull model, Higuchi model and Korsmeyer-Peppas model) and the comparison of these models.

## **KEY WORDS**

Controlled drug release, matrix dosage forms, coated dosage forms, dissolution testing, dissolution profiles, mathematical kinetics modeling

# OBSAH

ÚVOD.....	10
1. ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ LÉČIVA .....	11
1.1. PRODLOUŽENÉ UVOLŇOVÁNÍ.....	11
1.2. ZPOŽDĚNÉ UVOLŇOVÁNÍ.....	13
1.3. PULZNÍ UVOLŇOVÁNÍ.....	14
2. MATRICOVÉ LÉKOVÉ FORMY .....	15
2.1. POLYMERNÍ NEROZPUSTNÉ MATRICE .....	15
2.2. LIPOFILNÍ MATRICOVÉ TABLETY.....	16
2.3. HYDROFILNÍ GELOVÉ MATRICE .....	16
3. OBALENÉ MATRICOVÉ TABLETY .....	18
3.1. OBALENÉ PŘÍPRAVKY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA.....	18
3.2. OBALENÉ PŘÍPRAVKY SE ZPOŽDĚNÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA.....	19
4. DISOLUČNÍ STUDIE .....	20
4.1. METODY PROVEDENÍ DISOLUČNÍ ZKOUŠKY .....	21
4.1.1. PÁDELKOVÁ METODA.....	21
4.1.2. KOŠÍČKOVÁ METODA.....	22
4.1.3. METODA S PRŮTOKOVOU CELOU .....	23
4.2. DISOLUČNÍ MÉDIUM.....	24
4.2.1. VOLBA DISOLUČNÍHO MÉDIA S OHLEDEM NA pH DLE VLIVU GIT NA DISOLUČNÍ PROFIL LÉČIVA.....	24
5. KINETICKÉ MODELY PRO MATEMATICKÝ POPIS DISOLUČNÍCH PROFILŮ..	27
5.1. MODEL NULTÉHO ŘÁDU .....	28
5.2. MODEL PRVNÍHO ŘÁDU .....	29
5.3. MODEL WEIBULL.....	30
5.4. MODEL HIGUCHI.....	30
5.5. KORSMEYER-PEPPAS MODEL .....	31

5.6. SROVNÁNÍ MATEMATICKÝCH KINETICKÝCH MODELŮ A JEJICH PŘEHLED.....	32
6. ZÁVĚR.....	34
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	35

## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek č. 1: Prodloužené uvolňování a prodloužený účinek.....	12
Obrázek č. 2: Zpožděné uvolňování a zpožděný účinek .....	13
Obrázek č. 3: Pulzní uvolňování a pulzní účinek .....	14
Obrázek č. 4: Sotax OP-DISS – pádelková metoda.....	21
Obrázek č. 5: Sotax AT 7smart – košíčková metoda.....	23

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka č. 1: Nejčastěji používaná disoluční média s ohledem na pH.....	25
Tabulka č. 2: Proměnlivost pH v trávicím traktu, doba průchodu a návrh hodnot pH pro disoluční zkoušky .....	26
Tabulka č. 3: Interpretace mechanismů difúzního uvolňování z polymerních vrstev .....	32
Tabulka č. 4: Přehled matematických modelů používaných k popisu křivek disoluce léčiv ...	33

## **POUŽITÉ ZKRATKY**

ČSL 4      Československý lékopis, vydání 4.

GIT        gastrointestinální trakt

## ÚVOD

Na přelomu středověku a novověku dochází k rychlému vývoji nových věd – biochemie, farmakologie, toxikologie apod. Začíná tak podrobný výzkum fyziologických účinků léčiv v organismu. Dochází k prvnímu zkoumání chemického složení léčiv, úpravě či zvyšování léčivého účinku a snižování účinků nežádoucích. Na počátku 20. století se rozvíjí průmyslová výroba perorálních léčivých přípravků. Rozvíjí se analytická chemie a díky modernizaci citlivých analytických metod se vyvíjí i nový obor farmakokinetika, která je vědní disciplínou farmakologie. Farmakokinetika se zabývá osudem léčiva v organismu v souladu s časovým průběhem. Studuje procesy absorpce léčiva v těle, distribuci do tkání, metabolické přeměny a biotransformaci a nakonec vylučování (exkreci) léčiva z organismu. Některé léky se vylučují z těla po několika hodinách od podání, jiné setrvávají v organismu jako aktivní nebo neaktivní formy po dobu týdnů. Z důvodu možného vzájemného ovlivnění různých léků a následné odpovědi organismu hraje farmakokinetika významnou roli při výběru léčiva ošetřujícím lékařem.

Nejčastější formou podání lékového přípravku je perorální aplikace, proto právě na perorální přípravky byla aplikována formulace prodlouženého a později také řízeného uvolňování léčivé látky. [1-3]

# 1. ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ LÉČIVA

Počátek vývoje lékových forem se datuje hluboko do historie. Již v dobách před počátkem našeho letopočtu si lidé všimli, že je třeba léčivou látku upravit do „lékové formy“ tak, aby ji organismus člověka nebo zvířete dokázal přijmout a využít. Různé jednoduché úpravy léčivých látek popsal již ve 2. století řecký lékař Claudius Galénos (130-201).

Nejstarší a nejjednodušší aplikační cestou je podání perorální. Zprávy o pilulkách, které se připravovaly řezáním, tvarováním a sušením tvárné hmoty „pilulkoviny“, pocházejí z 2. stol. př. Kr. a jsou jednou z nejstarších aplikačních forem. S postupným vývojem nejrůznějších vědních disciplín nabývaly lékové formy na významu a složitosti. V poslední době je stále častěji užíván pojem lékový systém, který je charakterizován svou dávkou a především i rychlostí, kterou se léčivo uvolňuje. Transportní lékový systém je také zodpovědný za doručení léčivé látky k požadovanému místu působení v organismu. [1]

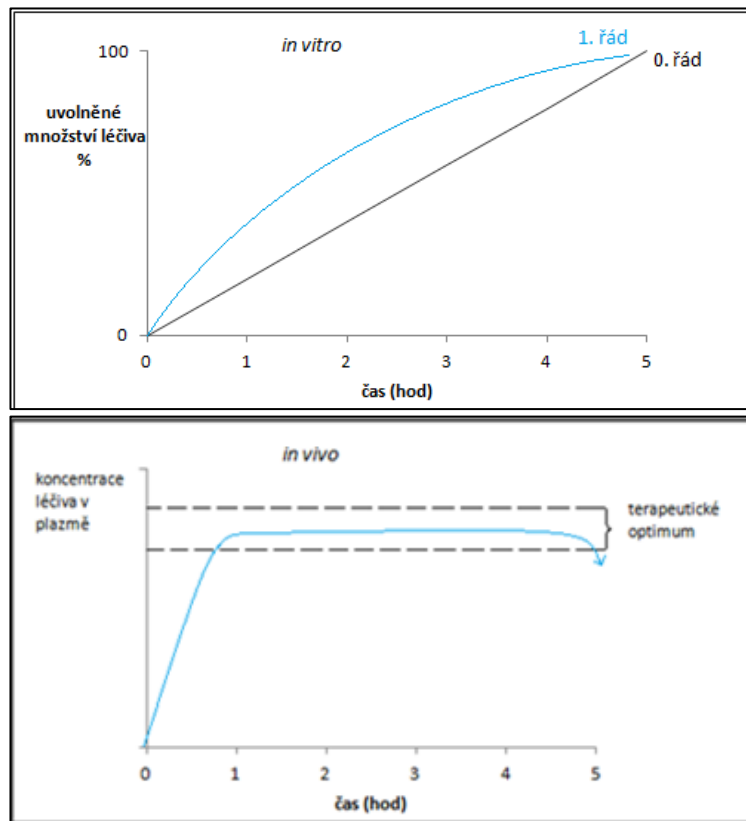
Po aplikaci standardních perorálních léků vícekrát za den se často mohou vyskytnout problémy, například s kolísající hladinou léčivé látky v krvi, která pak neodpovídá jejímu terapeutickému optimu. Tyto výkyvy mohou vést k vystupňování nežádoucích účinků léčiva, nebo dokonce k neléčení pacienta. Z těchto důvodů je vývoj lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva středem zájmu již desítky let. Předchůdci prvotních léčiv byly lékové formy s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva, které byly trendem ve vývoji již od roku 1950. [4]

Pojem „řízené uvolňování léčiva“ nebo také modifikované, pomalé (slow), postupné (sustained) uvolňování, které je dle lékopisu vydaném v roce 2002 [5] rozlišeno na prodloužené, zpožděné a pulzní uvolňování, převzala i česká odborná literatura včetně lékopisu. V ČSL 4 [6] můžeme nalézt výraz retardety podle častého označení těchto přípravků Retard (z angl. retard – zpomalený).

## 1.1. PRODLOUŽENÉ UVOLŇOVÁNÍ

Pojem prodloužené uvolňování nebo také prodloužený účinek léčiva (*Obr. 1*) vystihuje zabezpečení terapeutické (léčebné) hladiny léčiva v krevní plazmě po požadovaný časový interval. Přesněji se tedy jedná o interval delší než po aplikaci jednotlivé dávky léčiva. Doba působení léčiva je dána jednak jeho charakteristickými fyzikálně chemickými vlastnostmi a dále vlastnostmi farmakokinetickými, jako jsou např. vazba na bílkoviny, metabolismus

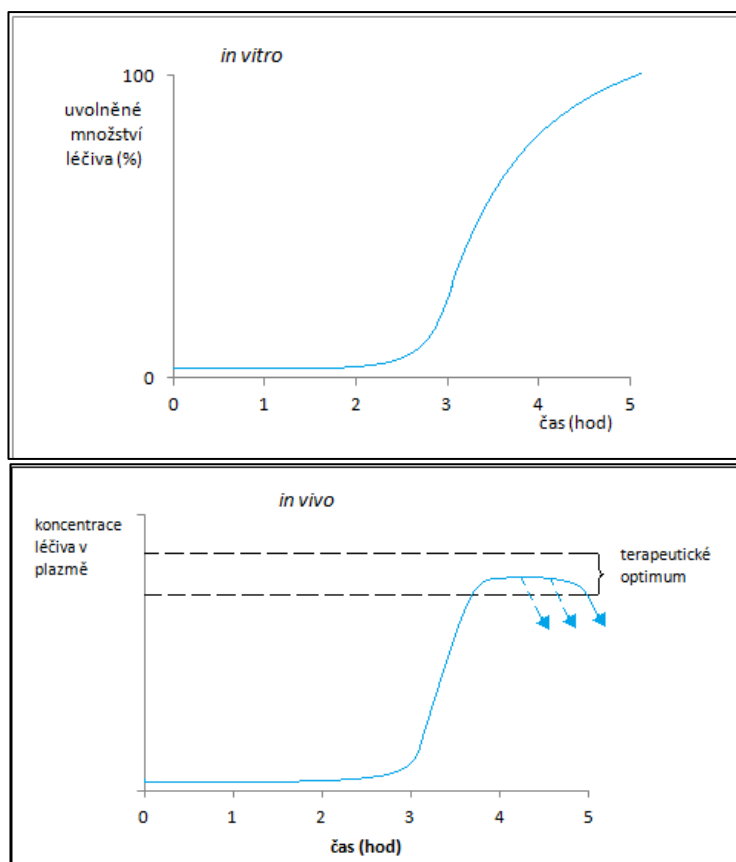
organismu, mechanismus eliminace léčiva apod. [2] Časového posunu uvolnění léčivé látky v jinou dobu než je okamžik podání léku, je využíváno hlavně pro zvýšení compliance pacienta. Díky zajištění prodlouženého uvolnění léčivé látky do organismu může být dokonce upuštěno od podávání léku v nočních hodinách. Tímto způsobem se dá také ovlivnit začátek působení léčivé látky v dané části trávicího traktu. [7]



**Obrázek č. 1:** Prodloužené uvolňování a prodloužený účinek (převzato a opraveno z [2])

## 1.2. ZPOŽDĚNÉ UVOLŇOVÁNÍ

Zpožděným uvolňováním a opožděným účinkem léčiva (*Obr. 2*) se rozumí taková schopnost lékové formy, která zajišťuje, aby absorpce léčivé látky proběhla až ve střevním traktu nebo v jeho určitém místě. Tato forma uvolňování je také výhodná, pokud je zapotřebí oddálit působení léčiva, což je výhodné u některých onemocnění doprovázených nočními záchvaty (např. astma) a problémy jako je nespavost s předčasným probouzením anebo ranními potížemi (artritida, Parkinsonova choroba aj.) [7]

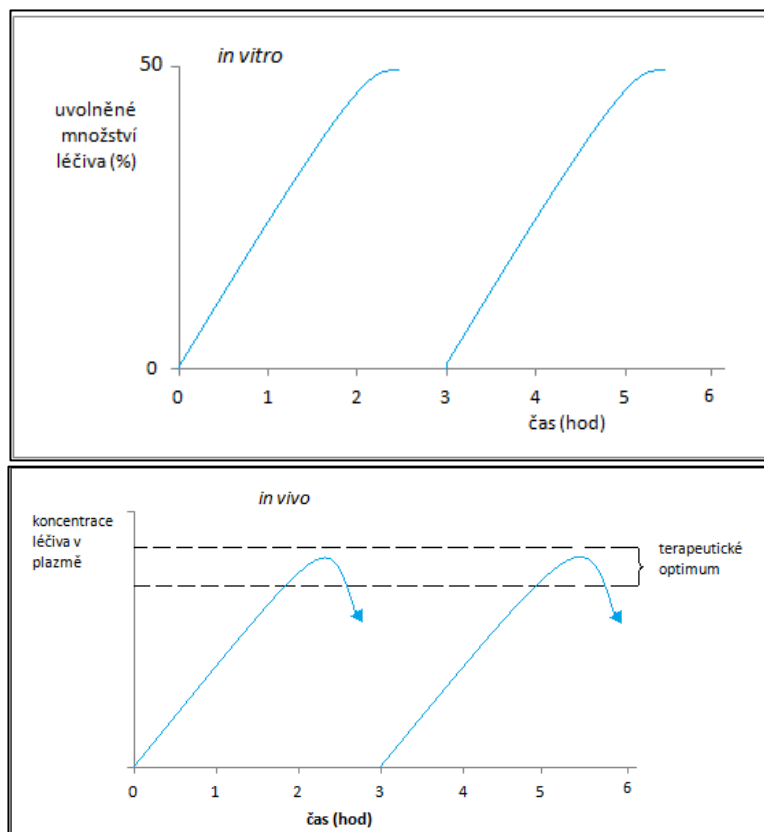


**Obrázek č. 2:** Zpožděné uvolňování a zpožděný účinek (převzato a opraveno z [2])



### 1.3. PULZNÍ UVOLŇOVÁNÍ

Pokud je zapotřebí, aby docházelo k opakované denní aplikaci léčiva (inzulin) z jednoho léčivého přípravku, lze využít pulzního uvolňování (*Obr. 3*) následovaného přerušovaným účinkem léčiva. Tohoto lze také využít při vývoji tolerance na podanou léčivou látku (nitráty). [8]



**Obrázek č. 3:** Pulzní uvolňování a pulzní účinek (převzato a opraveno z [2])

## 2. MATRICOVÉ TABLETY

Matricové tablety jsou jedním typem perorálních tablet představujících nejjednodušší design lékové formy s řízeným uvolňováním. Jsou to tzv. jednotkové lékové formy. Tableta tedy funguje jako jeden celek a její nosná pomocná látka (nosič popř. vehikula) spolu s vlastnostmi léčivé látky udává celkový charakter tablety. Ten může být do jisté míry upraven dalšími vhodnými aditivami tak, aby léčivý přípravek splňoval požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu. [9] Podle typu nosiče rozlišujeme polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, příp. směsné matricové tablety.

### 2.1. POLYMERNÍ NEROZPUSTNÉ MATRICE

Polymerní nerozpustné matrice se uplatňují v klinické praxi již přes 50 let. Tvoří je nosný nerozpustný polymer, jako je např. polyakrylát, ethylcelulosa, polyvinylchlorid, polyethylen, polystyren nebo některý kopolymer a v něm dispergovaná léčivá látka. Tyto nerozpustné polymerní matrice se vyrábějí jednoduchými technologiemi přímého lisování prášků nebo lisování zrněných prášků (granulátů). Často také mohou obsahovat i jiné pomocné látky. Nosný polymer je tvořen pevnou pórovitou strukturou – skeletem; z toho důvodu je tento typ matrice často označován jako skeletová tableta. Během průchodu tablety gastrointestinálním traktem (GIT) zůstává její tvar stejný. Léčivá látka je pomalu rozpouštěna a uvolňována ve formě roztoku do okolního prostředí, kde se absorbuje do krevního oběhu. Účinná látka se tedy uvolňuje rychle přímo z povrchu tablety, tím je umožněno dosažení terapeutické koncentrace léčiva v plazmě. Poté se v závislosti na dráze, kterou musí roztok léčiva urazit z vnitřní části skeletu, uvolňování zpomaluje tak, aby se vyrovnal koncentrační deficit vzniklý rozkladem a eliminací léčiva.

Rychlost uvolňování rozpustné léčivé látky z kanálků pórovité nerozpustné matrice záleží především na četnosti pórů v matrici. Rychlost uvolňování léčiva zvyšuje také rostoucí rozpustnost léčiva ve vodě, jeho vyšší koncentrace nebo přidání dalších hydrofilních excipientů. Přidáním hydrofobních látek, které snižují smáčivost matrice a které vyplňují její póry společně s vodou, celkově zpomalují uvolňování léčiva. [7, 9, 10] Jednotlivé lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva mohou příznivě ovlivňovat nepříjemné vedlejší účinky a také mohou podporovat lepší snášenlivost léčivého přípravku, jako je např. zmírnění hořké chuti tablety apod. [2]

## 2.2. LIPOFILNÍ MATRICOVÉ TABLETY

Podobně jako u tablet s polymerními nerozpustnými matricemi je léčivá látka dispergována v nosiči a tableta také často obsahuje i další pomocnou látku, zvláště pak pojiva nebo plniva, která mohou ovlivnit rychlost uvolňování léčiva. Matrice jsou však tvořeny z lipofilních matric z vosků a tuků. Nejčastěji se jako nosné látky používají mastné alkoholy, např. cetylalkohol, estery, např. glyceroldibehenát, gliceroltribehenát nebo montanglykolový vosk. Léčivá látka je do nich vpravována technologií sprejového chlazení, termoplastickou granulací nebo přímým lisováním práškové směsi nosiče a léčiva. Léčivá látka se pak z těchto nosičů (matric) uvolňuje erozí – postupným zmenšováním tablety na základě hydrolyzy a rozpouštění tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v GIT. Tato povrchová eroze lipofilních matric, a v důsledku i rychlost uvolňování léčiva je závislá na vlastnostech a koncentraci pomocné látky v nosiči a dalších přidaných excipientech, které mohou být jak hydrofilní, tak lipofilní a celkově tak doladují disoluční profil léčivé látky na požadované optimum. V současné době se nejčastěji používají směsné matricové tablety. [7, 11]

## 2.3. HYDROFILNÍ GELOVÉ MATRICE

Nosnými pomocnými látkami u hydrofilních gelových matric jsou bobtnající hydrofilní polymery typu celulosových derivátů (hydroxypropylmethylcelulos, sodná sůl karboxymethylcelulosy, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa), karbomerů, povidonu a dalších nosných pomocných látek (kyselina alginová, želatina, přírodní guma). [12, 13] Odlišnost uvolňování léčiva oproti předchozím typům matric spočívá v hydrataci polymeru a vytváření gelové vrstvy na povrchu výlisku. Hydrofilní matrice jsou systémy velice dynamické. Při jejich styku s vodným prostředím (a tedy i v GIT) probíhají procesy zvlhčení, hydratace a rozpouštění polymeru. Pokud je polymer dostatečně zvlhčen, uvolní se počáteční dávka rozpuštěného léčiva ze svého povrchu a následně se navodí jeho terapeutická koncentrace v krevní plazmě. Zároveň začne polymer na povrchu tablety hydratovat, rozpouštědlo zvýší pohyblivost polymerových řetězců a jejich rozvolnění vede ke vzniku nabobtnalého gelu na povrchu výlisku. Tato gelová bariéra tvořená na základě hydratačních pochodů je prvním základním krokem k dosažení řízeného uvolňování léčivé látky. Voda může pomalu, zvolna a bez toho, aby se tableta rozpadla, kontinuálně pronikat přes ochrannou vrstvu gelu do tablety a nabobtnávání gelu se tak zvyšuje. Proces probíhá tak dlouho, dokud se původní gelová vrstva postupně nerozpustí a dokud není následně nahrazena vrstvou novou, která musí být dostatečně pevná na to, aby zpomalovala difuzi a dále tak

prodlužovala uvolňování léčiva. Povrchový gel může mít různou konzistenci. Podmiňuje ji především viskozita, koncentrace polymeru a jeho chemická struktura. Rychlost uvolnění léčivé látky z těchto systému je také různá. Ve vodě dobře rozpustná léčiva se uvolňují difuzí, erozí se pak uvolňují léčiva špatně rozpustná. Častá je také kombinace obou dějů dle rozpustnosti léčiva a relaxace polymerových řetězců. [14]

Díky všem těmto dějům je také samozřejmé, že velikost výlisku není zcela konstantní po celou dobu jeho přítomnosti v GIT. Průměr tablety se zpočátku zvětšuje v závislosti na bobtnání polymeru, jakmile nastupuje hydratace a vznik gelu, jež se posouvají směrem do suchého jádra matrice, velikost tablety se naopak postupně zmenšuje, až výlisek zanikne. Rychlost uvolňování léčiva lze ovlivnit také mnoha formulačními a procesními faktory, z nichž nejdůležitější jsou rychlost hydratace polymeru, jeho viskozita a koncentrace, rozpustnost léčivé látky a vlastnosti dalších přidaných pomocných látek. [15, 16] Hydrofilní gelové matrice jsou velice oblíbené a získaly široké uplatnění mezi matricovými systémy zejména díky jednoduchosti jejich výroby, malé finanční náročnosti technologie a také přiměřené ceně pomocných látek. Další významnou výhodou je možnost jejich použití pro špatně rozpustná léčiva. [14]

Postupné snižování rychlosti uvolňování léčiva v závislosti na zmenšujícím se povrchu tablety u hydrofilních, resp. lipofilních matric a prodlužující se vzdáleností difuze roztoku léčiva u polymerních nerozpustných matric, je značnou obecnou nevýhodou matricových tablet. Některé zveřejněné vědecké práce se zabývaly uvedeným nedostatkem úpravou geometrie tablet nebo použitím speciálních nosičů málo rozpustných v kyselém prostředí (jako je tomu v žaludku) a rozpustnějších v neutrálním a zásaditém prostředí (ve střevním traktu). [10]

### **3. OBALENÉ MATRICOVÉ TABLETY**

Jednoduché matricové tablety se často opatřují chránicím obalem. Ten může vylepšovat profil léčiva z mnoha hledisek. Především upravuje vlastnosti tablety, jako je např. chuť, barva a vzhled, anebo může napomáhat požadovanému profilu uvolňování léčiva případně jej zásadním způsobem i měnit. [14]

#### **3.1. OBALENÉ PŘÍPRAVKY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA**

Úpravy povrchů lékových forem se provádějí za účelem prodloužení a zpomalení uvolňování léčiva z léčivého přípravku a jsou tvořeny nerozpustnými polymery propustnými nebo nepropustnými pro roztok léčiva. Nepropustné polymery se stávají propustnými v případě, když se k nim přidají rozpustné pomocné látky a léčivá látka pak ve formě roztoku difunduje obalem póry. Tyto póry vznikají ve zvlhčeném obalu hned po rozpuštění hydrofilních přísad. Propustnost nepropustných polymerů lze řídit rozpustností a koncentrací hydrofilní přísady. Jádro, kterým může být jak tableta, tak peleta, uvolňuje léčivou látku řízeným rozpouštěním a řízenou difuzí. Příkladem nerozpustných polymeru pro tyto obaly jsou ethylcelulosa a některé polyakryláty. [2]

Pelety jsou malé sférické částice o průměru 0,5-2,0 mm. Představují poloprodukt, který je následně transformován na formu finálního léku plněním do tvrdých želatinových tobolek nebo formováním do výlisků. Jedná se o tzv. násobné (z částic složené) lékové formy, které se stále častěji užívají ve výrobě léků a to zejména pro své četné technologické i farmakoterapeutické výhody. Mezi farmakoterapeutické zvýhodnění lze zařadit např. menší dráždění sliznice GIT, udržení optimální terapeutické koncentrace léčiva po požadovaný časový interval, transport nezávislý na vyprazdňování žaludku, zjednodušený dávkovací režim apod. Pelety lze různě upravovat a dosáhnout tak okamžitého rozpouštění ihned po aplikaci případně jejich rozpadu. Mohou mít také matricovou povahu a řídit uvolňování obsažené léčivé látky. Obalením pelety lze také dosáhnout požadovaného prodlouženého účinku. [2]

Semipermeabilní obaly jsou schopny propouštět trávicí tekutiny do jádra matrice, ale znemožňují úniku roztoku léčivé látky ven. Roztok uvnitř léčiva se stává nasyceným a v přípravku tak vzniká vysoký osmotický tlak. V případě, že je obal opatřen otvorem vytvořeným např. laserovým paprskem, může roztok léčiva unikat do prostředí s nižším

osmotickým tlakem a tedy i do GIT. Některé léčivé přípravky pak mohou fungovat na principu řízené osmózy. Obal tablety může být enterosolventní (ve střevě rozpustný). Vnitřní jádro se skládá ze dvou částí – z části s léčivem a z osmoticky aktivní částí. Osmoticky aktivní část bobtná a umožňuje úplné uvolnění léčiva z přípravku. [17] Takto řízená osmóza se nazývá OROS<sup>®</sup> a její technologií se zabývá, a patentovala ji, farmaceutická společnost ALZA (dnes součást koncernu Johnson & Johnson). [2]

### **3.2. OBALENÉ PŘÍPRAVKY SE ZPOŽDĚNÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA**

Obaly, jejichž rozpustnost závisí na hodnotě pH, zabezpečují zpožděné uvolňování léčivé látky a její opožděný účinek. Hodnota pH je v gastrointestinálním traktu velice proměnlivá, lze tedy volbou acidorezistentního (odolávajícího žaludeční šťávě) nebo enterosolventního obalu řídit uvolnění léčivé látky z přípravku. Tyto dva druhy obalů tvoří kopolymery metakrylové kyseliny a některé celulosové deriváty, např. celacefat s rozpustností přibližně při pH 6. [17]

## 4. DISOLUČNÍ STUDIE

Disoluce (rozpuštění) léčivé látky je jednou z charakteristických vlastností lékových forem. Zejména pro léky s řízeným uvolňováním jsou disoluční studie významnými kontrolními metodami a výsledky disolučních testů jsou často nezbytnou součástí registrační dokumentace léků. [18] Disolučními testy se stanovuje uvolňování léčivé látky z lékové formy v dané kapalině, tzv. disolučním médiu nebo disolučním roztoku, a v daném čase. Velký význam má zkouška disoluce při vývoji nových léčivých přípravků. Používá se například k tomu, abychom byli schopni odhadnout či předpovědět chování lékové formy v organismu. Na základě výsledků disolučních testů je možno také odhadnout, jaká je biologická dostupnost léčivé látky *in vivo* (procento podané dávky, jež je organismem využito) a bioekvivalence generických léků (shodu originálního léku a generického ekvivalentu). [19] Odhadnout terapeutickou účinnost léčivého přípravku na základě srovnání výsledků *in vivo* a *in vitro* je velmi obtížné, protože absorpce a distribuce léčiva k místu jeho působení v organismu jsou složité procesy. Přesto však korelace *in vitro* a *in vivo* může poskytnout důležitou informaci o biologické dostupnosti léčivé látky. Disoluční test zjišťující medicínsky významný rozdíl v biologické dostupnosti léčiv z různých přípravků je považován za efektivní metodu analýzy léčivého přípravku. [19]

Je-li předepsaná analytická metoda popisující disoluční zkoušku pro daný léčivý přípravek, musí se tato zkouška řídit následujícími stanovenými podmínkami k jejímu provedení: [20]

- specifikace přístroje, který byl použit (pokud je použit přístroj s průtokovou celou, je třeba uvést i typ použité cely)
- složení, objem a teplota disolučního roztoku
- počet otáček nebo průtoková rychlost disolučního roztoku
- čas, způsob a množství odebíraného vzorku, popřípadě podmínky pro automatické vyhodnocování
- metodu stanovení obsahu účinné látky
- způsob vyhodnocení výsledků

Vzorky rozpuštěného léčivého přípravku se odebírají v určeném časovém intervalu a nahrazují se stejným množstvím nového disolučního roztoku, který má teplotu 37°C. Pokud dojde k jeho úbytku, je třeba tuto změnu započítat do výsledků. Je-li použito automatického zařízení pro odběr vzorků on-line, vrací se disoluční roztok zpět do nádoby a není nutné jej doplňovat. [19]

## 4.1. METODY PROVEDENÍ DISOLUČNÍ ZKOUŠKY

Volba disoluční metody závisí na vlastnostech daného léčiva a disoluční zkoušku lze provést více způsoby. Český lékopis vydaný v roce 2009 popisuje tři metody disoluce perorálních léků (popřípadě metody z nich vycházející a lépe eliminující lidský faktor): [21]

- pádelková (míchadlová) metoda
- metoda s košíčkem
- metoda s průtokovou celou.

### 4.1.1. PÁDELKOVÁ METODA

Zařízení s pádelky (míchadly) je tvořeno nádobou vyrobenou z borosilikátového skla nebo jiného průhledného inertního materiálu. V ní jsou válcovité nádoby (6 + 1 ks. Šest nádobek slouží pro vzorky s léčivem a jedna pro slepý roztok, tzv. blank, bez léčivého přípravku) o objemu jeden litr s kulatým dnem a víkem zamezujícím odpařování. Ve víku jsou celkem tři otvory. Středový otvor je pro hnací hřídel, druhý otvor slouží pro teploměr a třetí pro odběr a přidávání disolučního roztoku.



*Obrázek č. 4: Sotax OP-DISS – pádelková metoda [22]*

Míchadlo se skládá z hnací hřídele a dvou lopatek na jejím spodním konci. Hnací hřídel musí být dokonale vystředěná a její maximální povolená výchylka nesmí překračovat lékopisem stanovenou vzdálenost 2,0 mm od středové osy nádoby. Spodní konec hřídele s lopatkami musí být umístěn tak, aby její vzdálenost od dna nádoby po celou dobu zkoušky byla konstantní. Další důležitou součástí přístroje je motorová jednotka připojená na horní konec hřídele. Díky motoru lze regulovat počet otáček a rychlost míchání, které musí být plynulé



a bez znatelného chvění, jež by mohlo ovlivnit nejen průběh měření, ale i celkové výsledky. Díky vodní lázni v zařízení je zaručena předepsaná teplota disoluční kapaliny  $37 \pm 0,5$  °C. [20] Lopátkové míchadlo, jehož hlavní funkcí je regulace rychlosti otáček, je vyrobené z vhodného inertního neohebného materiálu a je buďto pevně připojeno na hřídel, nebo je na ni jednoduše našroubováno. Informace o otáčkách a teplotě, které mají být během zkoušky nastavené, jsou přesně uvedené u každé analytické metody zkoušeného léčivého přípravku. [21]

#### 4.1.2. KOŠÍČKOVÁ METODA

Zařízení s košíčky (*viz obrázek č.:5*) je téměř identické jako zařízení s pádelky a pracuje také na podobném principu. Lopatky na hřídeli jsou však nahrazeny košíčky. Přístroj je tvořen několika válcovitými nádobami o objemu 1000 ml, ve kterých jsou hřídele z inertního materiálu, na jejímž spodním konci je místo pádelka našroubován, nebo pevně připevněn košíček. Ten je tvořen horní přírubou, která je opatřena otvorem o průměru 2,0 mm, jímž se pomocí tří pružných per upevňuje tubus košíčku k přírubě. Do tohoto tubusu se umísťuje přípravek, který chceme podrobit disoluční zkoušce. Podobně jako u metody s míchadly musí být veškeré části hřídele a košíčku řádně připevněny, aby během rotace nedocházelo k vychýlení košíčku od středové osy nádoby nebo k jeho spadnutí na dno nádoby.

Tubus košíčku se skládá ze dvou úzkých prstenců, mezi kterými je vsazen sítkou tvořený váleček. Hřídel a košíček jsou vyrobeny z inertního materiálu, např. z nerez oceli. Pokud není předepsáno jinak dle dané analytické zkoušky, je síťka tvořena drátem z inertního materiálu o průměru 0,254 mm a čtverhrannými otvory o rozměru 0,381 mm. Pokud probíhá zkouška v prostředí zředěných kyselin, může být použito košíčků se 2,5  $\mu$ m silnou pozlacenou vrstvou. Metoda provedení disoluční zkoušky košíčkovou metodou je založena na velmi podobném principu jako metoda pádelková. Je třeba nastavit jednotlivé parametry na lékopisem stanovené hodnoty – složení, teplota, otáčky, čas, metoda analýzy a další. Následně jsou do košíčku vloženy tablety se vzorkem a díky pružným per je košíček připevněn. Jak probíhá analýza, tak se tableta rozpouští v disolučním roztoku. Po ukončení analýzy jsou vzorky pomocí kanyl odebrány do stříkaček a konečně dle dané metody jsou vyhodnoceny výsledky. [20, 21]

Disoluční zkouška košíčkovou metodou je vhodná zejména pro lékové formy želatinového nebo gelového typu. V případě volby disoluční zkoušky např. želatinové tobolky pádelkovou metodou by mohlo docházet k vyplavení léčiva na hladinu média a míchání roztoku by tak

neprobíhalo po celém jeho objemu stejně. Proto je volba košíčku, v němž se viskóznější forma léčivého přípravku udrží v určitém prostoru pro disoluční test vhodnější.



*Obrázek č. 5: Sotax AT 7smart – košíčková metoda*

#### **4.1.3. METODA S PRŮTOKOVOU CELOU**

Zařízení s průtokovou celou tvoří zásobní nádoba na disoluční tekutinu, samotná průtoková cela a pumpa, která přes ni vytlačuje disoluční tekutinu nahoru. Průtoková cela je vyrobena z průhledného inertního materiálu a její součástí je vertikálně umístěné filtrační zařízení, které brání průtoku nerozpuštěných částic. Celu tvoří tři vzájemně propojené průhledné části. [20]

Spodní část obsahuje dvě sousedící komůrky, které jsou napojené přímo k průtokovému zařízení. Dnem první komůrky obsahující jednotku zkoušeného přípravku proudí předehřátá disoluční kapalina a jejím vrchem přetéká do komůrky druhé. (Před začátkem zkoušky je třeba nejprve odstranit přebytečné bublinky vzduchu). Disoluční kapalina následně stéká z druhé komůrky do otvoru s omezenou světelností a pak proudí zpět vzhůru k filtru. Střední část průtokové cely tvoří dutina, která slouží k shromažďování lipofilních pomocných látek, které plavou na hladině vlastní disoluční kapaliny. Přípravek se rozpadá v disolučním roztoku podle svých fyzikálně-chemických vlastností. Jako hrubý filtr slouží kovová mřížka. V horní části cely je filtrační jednotka pro papírové filtry, filtry ze skleněných vláken nebo filtry

tvořené celulosou. Konstantní teplota disolučního roztoku  $37 \pm 0,5$  °C je během průběhu celé zkoušky udržována pomocí vodní lázně. [20]

Tato metoda využívající systému s průtokovou celou je vhodná především pro lipofilní lékové formy, jako jsou například želatinové tobolky nebo čípky. [20]

Postup disoluční zkoušky u této metody začíná umístěním jedné skleněné kuličky o lékopisem stanovených rozměrech do kuželovitého dna průtokové cely. Na dno cely se dále rozprostře vrstva dalších zhruba 5x menších kuliček, které společně brání prostupu disoluční kapaliny do průtokové cely. Do cely případně do vrstvy kuliček se umístí jednotka zkoušeného vzorku a zatíží se držákem. Víko uzavírající celou je součástí filtračního zařízení. Disoluční kapalina o správné teplotě rovnoměrně proudí přes dno průtokové cely předepsanou rychlostí, kterou kontroluje vhodné čerpadlo. [20]

## 4.2. DISOLUČNÍ MÉDIUM

Volba disolučního média a co možná nejlepší napodobení prostředí gastrointestinálního traktu člověka je pro hodnotné výsledky disoluční studie velmi důležitá. Prochází-li totiž perorálně podané léčivo GIT, podstupuje vlivům prostředí s proměnlivou hodnotou pH. Podstatou volby disolučního média je zohlednit proměnlivost pH v GIT a disoluční zkoušku perorálního léku *in vitro* přizpůsobit trávicím procesům probíhajících *in vivo*.

### 4.2.1. VOLBA DISOLUČNÍHO MÉDIA S OHLEDEM NA pH GIT

Disoluční zkoušky, jejichž průběh je lékopisem předepsaný, jsou prováděny v daných prostředích o rozdílné hodnotě pH nebo v prostředích, které obsahují enzymy či povrchově aktivní látky. (*viz tabulka 1*)

Tyto způsoby však nemusí přesně odpovídat skutečnému osudu perorální lékové formy v GIT. Proto se výhodněji využívá disoluční metody s měnícími se hodnotami pH. Tato upravená metoda také bere ohled na dobu, po kterou se léková forma vyskytuje v jednotlivých částech trávicího traktu, a tím lépe vystihuje skutečné prostředí *in vivo*. (*viz tabulka 2*) [23-25] Nejvhodnější disoluční roztok by měl být takový, aby ideálně napodoboval pH trávicích šťáv. Přestože bylo zjištěno, že se hodnota pH v žaludku u většiny zdravé populace vyskytuje v rozmezí 1-3 a dle různorodosti potravy lze tuto hodnotu zvýšit až na 3-5, používá se k napodobení pH žaludku například 0,1 N HCl. [26, 27] Při disoluční zkoušce také často dochází k výběru některých disolučních médií s neutrální hodnotou pH, přestože je všeobecně známo, že léčivý přípravek po perorálním podání bude setrvávat také v oblasti s nižším pH. [19] V disolučních médiích tvořených tlumivými roztoky je třeba také věnovat

velkou pozornost vlivům iontů na rozpad lékových forem a na uvolňování léčivých látek. [28, 29]

**Tabulka 1: Nejčastěji používaná disoluční média s ohledem na pH [21]**

pH	Disoluční médium
1	HCl
1,2	NaCl, HCl
1,5	NaCl, HCl
4,5	Fosforečnanový popř. acetátový pufr
5,5 - 5,8	Fosforečnanový popř. acetátový pufr
6,8	Fosforečnanový pufr
7,2 - 7,5	Fosforečnanový pufr

Špatná volba pH disolučního média může být kritická a může vést ke zcela nesprávným závěrům analýzy. Abychom získali hodnotné výsledky disoluční zkoušky, musíme pečlivě volit pH disoluční kapaliny tak, aby roztok co nejvíce odpovídal prostředí *in vivo*. [19]

K dosažení podobnosti podmínek *in vivo* je obecně doporučováno smíchat disoluční médium s různými látkami reprezentující určité složky potravy, případně do média přidat přirozeně dostupné tenzidy. Například k léčivům, jejichž rozpustnost je relativně malá, se mohou přidávat povrchově aktivní látky, aby bylo docíleno obdoby účinku žlučových solí. [30] Samozřejmostí je volba přidané látky takovým způsobem, aby bylo předejito její případné interakci s rozpouštějícím se léčivem. [31]

I přes rychlý vývoj techniky a všechna zdokonalení disolučních metod, stále není dokonale zohledněna doba, po kterou léčivá forma setrvává v jednotlivých částech GIT (*viz tabulka 2*). U zdravého jedince dochází k okyselení prostředí v kolonu díky produktům bakteriální fermentace (kvašení). Hodnota pH je tudíž v této oblasti GIT oproti tenkému střevu snižena. Na tuto skutečnost je třeba brát ohled především při podání léčivého přípravku s velmi pomalým uvolňováním léčivé látky, nebo při transportu léčiva do distální části tlustého střeva – již zmiňovaného kolonu. [32]

**Tabulka 2: Proměnlivost pH v trávicím traktu, doba průchodu (upraveno podle [28-30])  
a návrh hodnot pH pro disoluční zkoušky [19]**

Část GIT	pH *	Doba průchodu	Návrh hodnoty pH pro disoluční zkoušku
žaludek	1,2 - 5	1-5 h	1,2 nebo 3,0
Duodenum	4,5 - 6,5	6-60 min	5,5
Proximální tenké střevo	6 - 7		6,8
Distální tenké střevo	6,5 - 7,5	3-5 h	6,8 a 7,5
Kolon	5,5 - 8	15-72 h	6,8
* pH prostředí s potravou u zdravého dobrovolníka			

Zcela jiná situace nastává u jedinců trpících idiopatickým střevním zánětlivým onemocněním (intestinal bowel disease IBD, tzv. ulcerózní kolitida a Cronova choroba). U těchto pacientů je vlivem nedokonalé funkce střevní stěny snižená hodnota pH prostředí mnohem více, tj. přibližně na hodnotu 4-6. [33, 34] Z tohoto důvodu nelze předpokládat uvolnění léčivé látky z přípravku, ke kterému je potřeba vyšší hodnota pH (7,0-7,8). Volba této farmakoterapie při podobných onemocněních nemusí být účinná. Někteří autoři popisují možnost použití některých polysacharidů (pektiny, chitosany, dextransy, amylosy, chondroitiny sulfátu) jako součást obalů, díky kterým lze zajistit transport léčivé látky až do místa jejího působení – kolonu. Výše vyjmenované polysacharidy jsou v kolonu podrobeny pomalé hydrolýze jejich glykosidových vazeb vlivem přítomné bakteriální mikroflóry. [35] Aby byl zajištěn vhodný mikrobiální rozklad obalu lékové formy, je nutno zajistit také nezbytnou přítomnost vhodných enzymů ( $\beta$ -glukosidasa) v disolučním roztoku. [36]

## 5. KINETICKÉ MODELY PRO MATEMATICKÝ POPIS DISOLUČNÍCH PROFILŮ

Uvolňování léčiva z pevných lékových forem je předmětem intenzivního vědeckého vývoje. Jednou z metod používaných při studiu vlastností léčiv s řízeným uvolňováním *in vitro* je disoluční zkouška, která se používá rovněž k porovnání kinetických vlastností různých lékových formulací se stejnou účinnou látkou. Pokud je znám mechanismus uvolňování účinné látky z dané matrice, lze kvantitativní analýzu disolučních profilů provést s použitím kinetického modelu vyjadřujícího závislost uvolněného množství účinné látky na vlastnostech lékové formy. Ve většině případů však neexistuje vhodný kinetický model odvozený z teoretického (fyzikálně chemického) popisu disolučního procesu, disoluční profil je však možné popsat s dostatečnou přesností určitým empirickým vztahem.

Cílem matematického popisu disolučního profilu je nalezení takové rovnice, kde uvolněné množství léčivé látky z pevné lékové formy ( $Q$ ) je funkcí času  $t$ ,  $Q = f(t)$ .

V současnosti nejčastěji používané modely - model nultého a prvního řádu a modely Hixson-Crowell, Weibull, Higuchi, Baker-Lonsdale, Korsmeyer-Peppas a Hopfenberg - jsou založeny na zákonech chemické kinetiky a teorii difúze [37].

Základní princip hodnocení disoluční kinetiky navrhli Noyes a Whitney [38] v roce 1897. Rychlost uvolňování účinné látky z pevné lékové formy popsali diferenciální rovnicí

$$\frac{dQ}{dt} = KS(C_s - C_t) \quad (1)$$

kde  $Q$  udává množství látky uvolněné disolucí z pevných částic o povrchu  $S$  v čase  $t$ . Hnací silou procesu je koncentrační spád ( $C_s - C_t$ ),  $C_t$  je koncentrace látky v čase  $t$  a  $C_s$  je rovnovážná koncentrace daná rozpustností látky při teplotě  $t$ . Podíl diferenciálů  $dQ/dt$  tedy udává rychlost uvolňování účinné látky z pevné lékové formy, která je přímo úměrná konstantě  $K$ , povrchu částic  $S$  a koncentračnímu spádu ( $C_s - C_t$ ). Obvykle se udává s rozměrem  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ .

Jestliže je  $C_t$  menší než 15% rovnovážné koncentrace  $C_s$  (dané rozpustností při teplotě  $t$ ), lze koncentraci  $C_t$  vůči  $C_s$  zanedbat a rychlost uvolňování účinné látky  $dQ/dt$  je přímo úměrná rovnovážné koncentraci  $C_s$ . Rovnice (1) pak odpovídá kinetice I. řádu [39].

Nernst a Brunner pomocí difúzní teorie vysvětlili vztah mezi konstantou  $K$  a difúzním koeficientem

$$K = DS/h\gamma \quad (2)$$

kde  $D$  je difúzní koeficient,  $S$  je plocha,  $\gamma$  je objem roztoku a  $h$  je tloušťka difúzní vrstvy. Nernst a Brunner předpokládali, že reakce na povrchu probíhá rychleji než samotný transport látky, koncentrační gradient je proto lineární. Tato teorie opět koresponduje s kinetikou prvního řádu. [39]

Metody popisující kinetiku uvolňování léčiva z formulace s řízeným uvolňováním lze rozdělit do tří kategorií:

- Statistické metody – průzkumné metody analýzy dat, metody založené na opakovaném měření a vícerozměrný přístup MANOVA (vícerozměrná analýza rozptylu) [40, 41]
- Modelově závislé metody – nultý řád, první řád, Higuchi, Korsmeyer-Peppas model, Hixson Crowell model, Baker-Lonsdale model, Weibull model, atd. [37, 42]
- Modelově nezávislé metody využívající faktor rozdílnosti ( $f_1$ ) a podobnosti ( $f_2$ ) [43-45]

K popisu disoluční kinetiky matricových tablet (kterým je tato práce věnována) se používají převážně modelově závislé metody, proto i následující kapitoly jsou zaměřeny na vybrané modely ze skupiny modelově závislých metod.

## 5.1. MODEL NULTÉHO ŘÁDU

Rychlost disoluce léčivé látky z lékové formy je konstantní a je dána podílem diferenciálů uvolněného množství (koncentrace) léčiva  $Q_t$  a času

$$dQ_t/dt = k_0 \quad (3)$$

Integrací předchozího vztahu (3) získáme závislost koncentrace uvolněného léčiva na čase, kterou vyjadřuje následující rovnice:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (4)$$

kde  $Q_t$  je koncentrace léčiva uvolněného v čase  $t$ ,  $Q_0$  je počáteční koncentrace léčiva v disolučním médiu (většinou platí, že  $Q_0 = 0$ ) a  $K_0$  je rychlostní konstanta nultého řádu vyjádřená v jednotkách koncentrace/čas. [37]

Tyto vztahy mohou být použity k popisu disoluce několika typů lékových forem, jako jsou např. transdermální přípravky, různé typy matricových léčiv se zpožděným uvolňováním, obalených přípravků, osmotických systémů apod.

Kinetika nultého řádu odráží hlavní myšlenku formulace nových lékových forem, jejímž cílem je navrhnout lékovou formu uvolňující aktivní látku přesně definovaným způsobem a nezávisle na čase. [46-48]

## 5.2. MODEL PRVNÍHO ŘÁDU

Teorie modelu prvního řádu byla poprvé nastolena dvojicí Gibaldi a Feldman roku 1967 a později také Wagnerem roku 1969. [49, 50] Model kinetiky prvního řádu je používán nejen pro popis disolučního profilu léčiv s řízeným uvolňováním, ale často také slouží k popisu absorpce a/nebo eliminace léčiva v těle, ačkoli pojetí takového mechanismu na teoretické bázi je velice obtížné. [51]

Na bázi kinetického modelu prvního řádu můžeme uvolňování léčivé látky z lékové formy kvantitativně popsat následující diferenciální rovnicí:

$$dQ_{t(l)}/dt = k_1 Q_{t(s)} \quad (5)$$

kde  $Q_{t(s)}$  je koncentrace (množství) léčivé látky v pevné lékové formě v čase  $t$ ,  $Q_{t(l)}$  je koncentrace (množství) léčivé látky v disolučním médiu v čase  $t$  (uvolněné množství léčiva) a  $k_1$  představuje rychlostní konstantu prvního řádu, která je vyjádřena v jednotkách  $\text{čas}^{-1}$ .

Úpravou a integrací rov. (5) získáme závislost koncentrace (množství) uvolněné látky na čase ve tvaru:

$$Q_{t(l)} = Q_0(1 - e^{-k_1 t}) \quad (6)$$

kde  $Q_{t(l)}$  je koncentrace (množství) léčivé látky v disolučním médiu v čase  $t$ ,  $Q_0$  je počáteční koncentrace (množství) léčivé látky v pevné lékové formě (maximální uvolnitelné množství léčiva) a  $k_1$  představuje rychlostní konstantu prvního řádu.

Pakliže odpovídá disoluční profil daného léčiva kinetickému modelu prvního řádu, výsledek získáváme z nelineární regrese. Hodnota  $Q_0$  získaná z rovnice (6) obvykle slouží k ověření počáteční koncentrace léčivé látky v daném přípravku podrobeném disoluční zkoušce při sledování kinetiky *in vitro*.

Výše zmíněné rovnice (5) a (6) kvantitativně popisují disoluci různých lékových forem, jako jsou například jednoduché perorální tablety, násobné lékové formy i lékové formy s řízeným uvolňováním. Model prvního řádu lze ale také využít ke stanovení důležitých farmakokinetických parametrů při hodnocení kinetiky *in vivo*, jako jsou rychlostní konstanty absorpce  $k_a$  a eliminace  $k_e$ . [52]



### 5.3. MODEL WEIBULL

Obecný základní vztah popsany Weibullem roku 1951 byl přizpůsoben disolučním popř. uvolňovacím procesům. [53]

Weibull model kvantitativně znázorňuje disoluční profil léčiva, kde  $Q_t$  představuje množství uvolněné léčivé látky v čase  $t$ , pomocí vztahu:

$$Q_t = Q_0 \left[ 1 - \exp \frac{-(t-T)^b}{a} \right] \quad (7)$$

V tomto vztahu značí  $Q_0$  počáteční množství účinné látky, které může být uvolněno z dané lékové formy. Parametr  $a$  (scale parameter) definuje časovou závislost.  $T$  reprezentuje časový interval před nástupem disoluce nebo rozpouštěcích procesů a ve většině případů je nulový. Parametr určující tvar (shape parameter)  $b$  charakterizuje křivku, která je buď exponenciální ( $b=1$ ), sigmoidní s esovitým průběhem ( $b<1$ ), nebo má větší strmost počátečního úseku, než by odpovídala exponenciále ( $b>1$ ). [54, 55]

Protože výše popsany vztah je základním modelem nezahrnujícím kinetické základy a obsahuje určité deficity, byl často středem několika kritik, jako jsou: [56, 57]

- Ve vztahu není žádný kinetický základ a může tak pouze popisovat, nikoli adekvátně charakterizovat kinetické vlastnosti léčiva.
- Vztah neobsahuje žádné jednotlivé parametry příbuzné se skutečnou disoluční rychlostí léčiva.
- Existuje pouze limitní použití k důkazu korelace *in vivo/in vitro*.

Přesto našel Weibull model využití ve srovnávání disolučních modelů různých matricových tablet s řízeným uvolňováním. [58]

### 5.4. MODEL HIGUCHI

Prof. Dr. Toshiro Higuchi navrhl několik teoretických modelů sloužících ke studiu uvolňování ve vodě rozpustných a málo rozpustných léčivých látek začleněných v polotuhých a/nebo pevných matricích. [59, 60]

První fyzikálně chemický model zaměřený na kvantitativní uvolňování účinné látky z matricových systému byl původně navržen pro rovinný systém, ale později byl upraven a rozšířen pro lékové formy o různé pórovitosti matrice a s různou geometrií. [61] Tento Higuchiho model je možné vyjádřit následujícím vztahem:

$$Q_t = S\sqrt{K_D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad (8)$$

kde  $Q_t$  představuje množství léčivé látky uvolněné disolucí z povrchu o ploše  $S$  v čase  $t$ ,  $c_0$  je počáteční koncentrace léčiva v disolučním roztoku,  $c_s$  je rovnovážná koncentrace účinné látky, která je dána rozpustností v disolučním roztoku za dané teploty. Difúzní koeficient nebo-li difusivita léčivé látky v matrici je značena  $K_d$ . Uvedený model byl odvozen na základě šesti předpokladů, které určují koncentraci a rozpustnost léčiva, geometrii částic a jejich difúzní deficienci v matrici. [62]

Obecným způsobem lze Higuchi model shrnout do následujícího vyjádření: [39, 62]

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (9)$$

kde  $K_H$  je Higuchiho disoluční konstanta, která je v různých teoriích popisovaná různými způsoby [39] a je charakteristická vždy pro danou účinnou látku a matrici. [63]

Higuchi popisuje uvolňování léčiva jako difúzní proces založený na závislosti množství uvolněného léčiva  $Q_t$  na odmocnině času. Ze získané lineární závislosti je určována Higuchiho konstanta  $K_H$ . Zmíněné vztahy (8) a (9) nacházejí využití při kvantitativním popisu disoluce léčiv s řízeným uvolňováním, např. u transdermálních systémů a matricových tablet s účinnou látkou rozpustnou ve vodě. [61-63]

## 5.5. KORSMEYER-PEPPAS MODEL

Roku 1983 Korsmeyer a skupina autorů vyvinuli jednoduchý model, kterým se exponenciálně vztahuje uvolňování účinné látky na uplynulý čas  $t$ : [64]

$$f_t = at^n \quad (10)$$

kde  $a$  je konstanta zahrnující strukturní a geometrické charakteristiky lékové formy a  $n$  je exponent uvolňování informující o mechanismu uvolnění léčivé látky. Funkce času  $t$  je dána podílem  $Q_t/Q_\infty$ .

Při některých experimentech není mechanismus uvolnění v souladu s popisem Fickova vztahu. Toto neobvyklé chování vystihuje následující více obecný vztah: [37]

$$Q_t/Q_\infty = at^n \quad (11)$$

V tomto modelu určuje hodnota  $n$  mechanismy uvolňování léčiva (*viz tabulka 3*). V případě tablet válcovitého tvaru odpovídá hodnota  $n \geq 0,45$  mechanismu Fickovy difúze. Pokud je  $0,45 < n < 0,89$ , je mechanismus transportu označován jako neobvyklý (ne-Fickův transport). Hodnota  $n = 0,89$  označuje Case II transport (relaxační) a  $n > 0,89$  značí Super case II transport. [65, 66]

Ke zjištění hodnoty exponentu  $n$ , kde  $Q_t/Q_\infty < 0,6$ , by měla být použita pouze část křivky charakterizující uvolňování. Ke studiu kinetiky disoluce získáváme data z *in vitro* studií, která jsou vynášena do grafu jako závislost logaritmu množství uvolněného léčiva v procentech na logaritmu času. [39]

**Tabulka 3: Interpretace mechanismů difúzního uvolňování z polymerních vrstev: [37]**

Exponent uvolňování $n$	Mechanismus transportu léčiva	Rychlost jako funkce času
0,5	Fickova difúze	$t^{-0,5}$
$0,45 < n < 0,89$	Anomální transport	$t^{n-1}$
0,89	Case II transport	Kinetika nultého řádu
$>0,89$	Super case II transport	$t^{n-1}$

## 5.6. SROVNÁNÍ MATEMATICKÝCH MODELŮ A JEJICH PŘEHLED.

Jak již bylo v předchozím textu řečeno, kvantitativní interpretace hodnot získaných disolučními testy je jednodušší s použitím matematických vztahů, které popisují disoluční profily pomocí některých parametrů spjatých s lékovou formou přípravku. Některé z nejdůležitějších a nejběžněji používaných matematických modelů, které popisují disoluční křivku, uvádí *tabulka 4*. Transport léčiva v lékové formě a jeho uvolnění někdy zahrnuje více kroků, které jsou vyvolány různými fyzikálními nebo chemickými jevy. Takže je obtížné nebo dokonce nemožné získat matematický model dokonale popisující osud léčiva správným způsobem.

Pro popis procesu uvolňování aktivní látky z různých pevných lékových forem, lze použít také další zde nezmíněné modely, které ale zahrnují mnoho předpokladů a zákonitostí, díky kterým je vyhodnocení výsledků disolučních profilů velmi složité. Mezi metody nejlépe popisující disoluci léčiva, které mají hlavní využití v praxi, patří hlavně Higuchi model, model nultého řádu, Weibull model a Korsmeyer-Peppas model. Higuchi model a metoda nultého řádu představují dva případy v transportu a uvolňování léčiva. Korsmeyer-Peppas model je rozhodující metodou mezi těmito dvěma modely. Zatímco Higuchi model má značné využití v systémech polymerických matric, metoda nultého řádu je ideální k popisu obalených lékových forem nebo lékových forem s řízeným uvolňováním. [37]

**Tabulka 4: Přehled matematických modelů používaných k popisu křivek disoluce léčiv: [37]**

Nultý řád	$Q_1 = Q_0 + K_0 t$
První řád	$Q_{t(t)} = Q_0(1 - e^{-k_1 t})$
Hixson-Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$
Weibull	$Q_t = Q_0 \left[ 1 - \exp \frac{-(t - T)^b}{a} \right]$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Baker-Lonsdale	$(3/2) [1 - (-1(Q_t/Q_\infty))^{2/3}] - (Q_t/Q_\infty) = K t$
Korsmeyer-Peppas	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = a t^n$
Kvadratický	$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$
Logistický	$Q_t = A / [1 + e^{-K(t-y)}]$
Gompertz	$Q_t = A e^{-e^{-K(t-y)}}$
Hopfenberg	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - [1 - k_0 t / C_0 a_0]^n$

## 6. ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo vypracovat literární rešerši na téma „Disoluční kinetika léčiv s řízeným uvolňováním“. V práci jsou definovány pojmy řízené uvolňování, disoluce, disoluční profil léčiva a dále jsou detailně diskutovány principy uvolňování léčiva z matricových a obalovaných tablet. Pozornost je rovněž věnována disolučním testům, jejich provedení a vyhodnocení disolučních dat. Získaná *in vitro* disoluční data lze použít jednak k predikci biologického výkonu *in vivo*, ale lze je také považovat za účelný nástroj při vývoji formulací řízeného uvolňování. [67-69] K popisu disolučních profilů, díky kterým lze analyzovat vlastnosti léčiv s řízeným uvolňováním, slouží kinetické modely různých typů. Nalézt vhodný kinetický model pro kvantitativní popis výsledků disolučních testů je obtížné, většinou je však možné popsat disoluční profil léčiva s dostatečnou přesností s použitím určitých matematických vztahů, z nichž některé jsou diskutovány v této práci.

Vývoj nových lékových forem s řízeným uvolňováním a možnosti ovlivnění disolučního profilu léčiva v souladu s terapeutickými požadavky stojí dnes v popředí zájmu farmaceutických firem. Tento výzkum vyžaduje stále detailnější studium vlivu excipientů na disoluční profil léčiva a tudíž náročné zpracování disolučních dat získaných z disolučních testů *in vitro*. Díky tomu je matematické modelování a porovnání různých disolučních profilů důležitým oborem farmakologického výzkumu.

## 7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Rabišková M., *Od Galéna k lékovým systémům*, Remedia 4/2006; 427-231
2. Rabišková M., Fričová V., *Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv*, Praktické lékárenství 2008; 4 (4); str. 186-190
3. <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/farmakokinetika>, 17.3.2013
4. <http://www.olecich.cz/slovník/controlled-release>, 17. 3. 2013
5. Kolektiv autorů, *Český lékopis 2002*, 1. díl, Praha: Grada Publishing a. s., 2002, 1060-1133
6. Kolektiv autorů, *Československý lékopis*, 4. vydání, 3. díl, Praha: Avicenum, 1984, 330-331
7. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1990, Vol. 3, 238-241
8. Gurny R, Junginger H, Peppas NA. *Pulsatile Drug Delivery*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993, 186 s.
9. Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics*. New York and Basel, Marcel Dekker Inc. 2002, 504-515
10. Robinson JR, Lee VH. *Controlled Drug Delivery*. New York and Basel: Marcel Dekker Inc 1987: 388-396
11. Rabišková M., *Vliv perorálních lékových forem na uvolňování a účinek léčiva*, Scripta medica 1996; 67: 313-318
12. Sedláková M, Rabišková M, Spilková J., *Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet*, Čes Slov Farm 2006; 55: 4-11
13. Rabišková M, Vostálová L, Medvecká G, Horáčková D, *Hydrofilní gelové matricové tablety pro perorální aplikaci léčiv*, Čes Slov Farm 2003; 52: 211-217
14. Rabišková M., *Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva*, Remedia, 2007, 2: 188-192
15. Vostálová I, Rabišková M, Medvecká G, *Uvolňování diltiazemchloridu a ibuprofenu z hydrofilních matricových tablet*. Čes Slov Farm 2003; 52: 295-298
16. Sedláková M, Rabišková M, Švajdlenka E, *Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric*. Čes Slov Farm 2006; 55: 65-71
17. Komárek P, Rabišková M., *Technologie léků*, Praha: Galén 2006, 399 s.
18. Swarbrick J., Boylan J. C. (ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc., New York 1991

19. Dvořáčková K., Bautzová T., Rabišková M., *Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva*. Chem. listy 2011, str. 50-54
20. Kolektiv autorů, *Český lékopis 1997*. Grada Publishing, a. s., Praha 1997, kap. 2.9.3.
21. Kolektiv autorů, *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a. s., Praha 2009, kap. 2.9.3.1.
22. [http://www.labx.com/v2/adsearch/detail3.cfm?adnumb=429463#.U6MMCpR\\_uSq](http://www.labx.com/v2/adsearch/detail3.cfm?adnumb=429463#.U6MMCpR_uSq), 19.6.2014
23. Chuong M. C., Christensen J. M., Ayres J.W.: *Dissolution Technologies* 8, 7 (2008)
24. Press A.G., Hauptmann I. A., Hauptmann L., Fuchs B., Fuchs M., Ewe K., Ramadori G.: *Aliment. Pramaco. Ther.* 12, 673 (1998)
25. Nugent S. G., Kumar D., Rampton D. S., Yazaki E., Evans D. F.: *Gut* 48, 571 (2001)
26. Avdeef A.: *Curr. Topics Med. Chem.* 1, 277 (2001)
27. Ungell A. L., Abrahamsson B., v knize: *Pharmaceutical Formulation and Preformulation* (Gibson M., e.), kap. 4. Interpharm/CRC, Boca Raton 2004
28. Washington N., Washington C., Wilson C. G.: *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*. Taylor and Francis, New York 2001
29. Rajabi-Siahboomi A. R., Melia C. D.: *Proct. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater* 21, 25 (1994)
30. Ashby L. J., Beezer A. E., Buckton G.: *Int. J. Pharm.* 51, 245 (1989)
31. Aiache J. M., Pierre N., Beyssac E., Prasad V. K., Skelly J. P.: *J. Pharm. Sci.* 78, 261 (1989)
32. Gander B., Ventouras K., Gurny R., Doelker E.: *Int. J. Pharm.* 27, 117 (1985)
33. Evans D. F., Pye G., Bramley R., Clark A. G., Dyson T. J., Hardcastle J. D.: *Gut* 29, 1035 (1988)
34. Pye G., Evans D. F., Ledingham S., Hardcastle D. J.: *Gut* 31, 1355 (1990)
35. Shimono N., Takatori T., Ueda M., Mori M., Nakamara Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 51, 620 (2003)
36. Kaur K., Kim K.: *Int. J. Pharm.* 366, 140 (2009)
37. Costa P., Lobo J. M. S.: *Modeling and comparison of dissolution profiles*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 13 (2001), 123-133
38. Noyes A. A., Whittney W. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 19, 930 (1897)
39. Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury P.: *Kin. Model. of drug rel. from Control. drug deliv. syst.*, Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 67 No.3, 217-223 (2010)

40. Mauger J. W., Chilko D., Howard, S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 969 (1986)
41. Polli J. E., Rekhi G. S., Augsburger L. L., Shah V. P.: *J. Pharm. Sci.* 86, 690 (1997)
42. Shah V. P., Lesko L. J., Fan J., Fleischer N., Handerson J., et al.: *Dissolution Technol* 4, 15 (1997)
43. Costa P.: *Int. J. Pharm.*, 220, 77 (2001)
44. Moore J. W. Flanner H. H.: *Pharm. Technol.*, 20, 64 (1996)
45. Anonymus: *Guideline for Industry, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration* (1995)
46. , Hadjiioannou T. P., Christian G. D., Koupparis M. A. Eds., *Quantitative calculations in pharmaceutical practice and research: VCH Publishers Inc., New York; (1993)*
47. Libo Y., Reza F.: *J. Pharm. Sci.* (1996), 85, 170;
48. Freitas M. N., Marchetti J. M.: *Int. J. Pharm.* (2005), 295, 201
49. Gibaldi, M., Feldman, S.: *Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations – theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms.*, *J. Pharm. Sci.* 56, 1238-1242 (1967)
50. Wagner, J. G.: *Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules.*, *J. Pharm. Sci.* 58, 1253-1257 (1969)
51. Gibaldi, M., Perrier, D.: *2nd Edition. Pharmacokinetics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 15. Marcel Dekker, Inc, New York and Basel (1982)
52. Hedaya M. A.: *Basic Pharmacokinetics (2007)*, CRC Press, Taylor & Francis Group, ISBN 1-4200-4671-3
53. Langenbucher, F.: *Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution.* *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 979-981 (1972)
54. Thawatchai P., Tamotsu K., Garnpimol C. R.: *Int. J. Pharm.* (2000), 198, 97
55. Kachrimanis K., Malamataris S.: *Pharm. Sci.* (2000), 10, 387
56. Pedersen, P. V., Myrick, J. W.: *Versatile kinetic approach to analysis of dissolution data.* *J. Pharm. Sci.* 67, 1450-1455 (1978)
57. Christensen, F. N., Hansen, F. Y., Bechgaard, H.: *Physical interpretation of parameters in the Rosin-Rammler-Sperling-Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms.* *J. Pharm. Pharmacol.* 32, 580-582 (1980)
58. Maluf D. F., Farago P. V., Barreira S. M. W., Pontarolo R.: *Lat. Am. J. Pharm.* (2009), 28 (5), 723



59. Higuchi, T.: *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*. J. Pharm. Sci. 50, 874-875 (1961)
60. Higuchi, T.: *Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices*. J. Pharm. Sci. 52, 1145-1149 (1963)
61. Grassi M., Grassi G.: *Curr. Drug Deliv.* (2005), 2, 97
62. Higuchi T.: *J. Pharm. Sci.* (1963), 84, 1464
63. Shoaib H. M., Tazeen J., Merchant A.H., Yousuf I.R.: *Pak. J. Pharm. Sci.* (2006), 19, 119
64. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E. M., Buri, P., Peppas, N. A.: *Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers*. Int. J. Pharm. 15, 25-35 (1983)
65. Riger P. L., Peppas N. A.: *J. Control Rel.* 5, 37 (1987)
66. Siepmann J., Peppas N. A.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139 (2001)
67. Ozturk S. S., Palsson B. O, Donohoe B., Dressman J. B.: *Pharm. Res.* 5, 550 (1988)
68. Dressman J. B., Fleisher D.: *J. Pharm. Sci.* 75, 109 (1986)
69. Dressman J. B., Fleisher D., Amidon G. L.: *J. Pharm. Sci.* 73, 1274 (1984)