

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

Polyvinylalkohol ve farmacii

Kateřina Horeřovská

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

Bakalářská práce

2017

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF PHYSICAL CHEMISTRY

Polyvinyl alcohol in pharmacy

Kateřina Horeřovská

Supervisor: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

Bachelor Thesis

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kateřina Horešovská**
Osobní číslo: **C13121**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Polyvinylalkohol ve farmacii**
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 :

Zpracujte literární rešerši na téma "Polyvinylalkohol ve farmacii" a zaměřte se především na následující body:

1. Struktura a fyzikálně-chemické vlastnosti polyvinylalkoholu, jeho stabilita, bezpečnost a toxicita.
2. Možnosti použití polyvinylalkoholu ve farmaceutické technologii, zejména pro přípravu pevných lékových forem.
3. Polyvinylalkohol v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiva.
4. Uvolňování léčiva z matricových tablet s polyvinylalkohlem jako retardující komponentou.
5. 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:

28. února 2017

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2017



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

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 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 29. 6. 2017

Kateřina Horešovská

Poděkování:

Zde bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Aleně Komersové, Ph.D., za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnovala. Dále bych ráda poděkovala mé rodině a mému příteli za velkou podporu při studiu.

Anotace

Tato bakalářská práce tvoří ucelenou literární rešerši na téma Polyvinylalkohol ve farmacii, s bližším zaměřením na použití v matricových tabletách. V úvodní části je pojednáno o fyzikálně-chemických vlastnostech, toxicitě a biodegradaci polyvinylalkoholu. Další část je věnována biomedicínskému a farmaceutickému využití, včetně zaměření na implantáty, transdermální léčiva a využití v očním lékařství. Hlavní část práce je věnována matricovým tabletám, kde je pojednáno o základních typech tablet s řízeným uvolňováním, a využití polyvinylalkoholu v těchto tabletách jako retardujícího excipientu.

Klíčová slova

polyvinylalkohol, matricové tablety, řízené uvolňování, excipient

Anotace:

This bachelor thesis is a comprehensive literary review on the topic Polyvinyl alcohol in pharmacy with a focus on uses in the matrix tablets. The introductory part discusses the physico-chemical properties, toxicity and biodegradation of polyvinyl alcohol. Another part is devoted to biomedical and pharmaceutical use, including the focus on implants, transdermal drugs and ophthalmic use. The main part of the thesis is dedicated to matrix tablets, which discussed the basic types of controlled release tablets. The second part of main part is dedicated to use of polyvinyl alcohol in these tablets as a retarding excipient.

Keywords: polyvinyl alcohol, matrix tablets, controlled release, excipient

Obsah

	Úvod.....	12
1	Polyvinylalkohol.....	13
1.1	Charakteristika a struktura	13
1.2	Fyzikálně- chemické vlastnosti	14
1.3	Stabilita	15
1.4	Bezpečnost a toxicita.....	16
1.5	Biodegradace.....	16
2	Biomedicínské použití PVA	17
3	Farmaceutické použití PVA.....	21
3.1	Transdermální léčiva.....	21
4	Polyvinylalkohol v tabletách s řízeným uvolňováním	23
4.1	Matricové tablety s řízeným uvolňováním.....	23
4.2	Funkce polyvinylalkoholu.....	25
4.3	Matrice s PVA.....	25
4.4	Farmakokinetické vlastnosti PVA v tabletě.....	26
4.4.1	In vitro testování	26
4.4.2	In vivo testování.....	26
4.5	Proces bobtnání PVA	28
4.5.1	Vliv stupně hydrolýzy na proces bobtnání	28
4.5.2	Účinek pH na proces bobtnání.....	28
4.6	Excipient Parreck [®] SRP 80	29
5	Závěr.....	30
6	Literatura	31

Seznam ilustrací, tabulek a grafů:

Obrázek 1 Částečně hydrolyzovaná molekula.....	13
Obrázek 2 Zcela hydrolyzovaná molekula	13
Obrázek 3 Rovnice přípravy polyvinylacetátu	13
Obrázek 4 Vliv hydrolyzy a molekulové hmotnosti na konečný charakter PVA.....	14
Obrázek 5 Výsledek mechanických testů, opotřebení chrupavek po 1 milionu cyklů	18
Obrázek 6 Mikrofotografie fibroblastů v PVA hydrogelu po 2 týdnech.....	19
Obrázek 7 Retisert v balení připraven k použití	20
Obrázek 8 Porovnání velikosti očních implantátů <i>Vitrasert</i> [®] , <i>Retisert</i> [®] a <i>Medidur</i> [®]	20
Obrázek 9 Uskupení matricového systému a rezervoáru.....	21
Obrázek 10 Schéma produktu <i>Ionsys</i> [®]	22
Obrázek 11 Ukázka bobtnání a eroze	24
Tabulka 1 Porovnání farmakokinetických parametrů komerčně dostupné kapsle a PVA matrice	27
Graf 1 Použití polyvinylalkoholu ve farmacii a biomedicině.....	21
Graf 2 Typické způsoby uvolňování dosažené pomocí systémů řízeného uvolňování PVA ..	25
Graf 3 Závislost plazmatické koncentrace léčivé složky na čase	27
Graf 4 Nárůst bobtnající vrstvy v závislosti na hydrolyze.....	28

Seznam použitých zkratk:

PVA - polyvinylalkohol

T_G – teplota skelného přechodu

T_M – teplota tání

LD_{50} - letální dávka (smrtelná pro 50% testovaných organismů)

GIT - gastrointestinální trakt

NOAEL - “no observed adverse effect level“-dávka, při které ještě nebyl zpozorován nežádoucí účinek

CGMP - osvědčené výrobní procesy

UV – ultrafialové záření

RGD - Kyselina arginylglycylasparagová

SCRS – “swelling controlled release system“ – systém řízeného uvolňování fungující na principu nárůstu bobtnající vrstvy

AUC – plocha pod křivkou, farmakokinetický parametr

Úvod

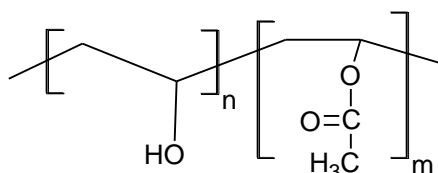
Začátkem devadesátých let dvacátého století se mnoho farmaceutických společností začalo zabývat vývojem uvolňování a absorbování léčiv^[1]. K tomu se vázal i vývoj perorálních tablet s řízeným uvolňováním. Systémy řízeného uvolňování jsou navrženy pro udržování terapeutické hladiny léčiva v krevní plazmě po určitý časový interval, tedy po dobu delší než by byla koncentrace léčivé látky v krvi po jednotlivé aplikaci. Řízené uvolňování má význam u pacientů, kteří užívají léčiva v pravidelných intervalech^[2]. Delšího působení lékové formy v biofázi je dosaženo pomocí specifických pomocných látek (retardujících excipientů), speciálními technologickými postupy nebo jejich kombinací. Excipient je látka, která různými vlastnostmi zlepšuje fungování tablety jako celku (lepší rozpouštění, větší odolnost, větší soudržnost atd.).

Polyvinylalkohol, kterému je věnována tato práce, je lineární polymer, který je netoxický, lehce odbouratelný a stabilní. Pro farmaceutické/biomedicínské využití jsou důležitými vlastnostmi krystalizace a hydrofilní charakter. V matricových tabletách ho nalezneme jako retardující složku, která funguje na principu růstu bobtnající vrstvy a difúze. Díky tomuto principu je docíleno zpožděného uvolňování léčivé látky. Na trhu najdeme komerčně dostupný excipient Parreck[®] SRP 80, o kterém je dále pojednáváno.

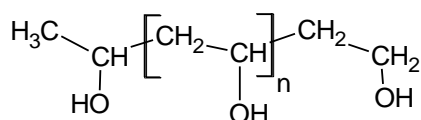
1 Polyvinylalkohol

1.1 Charakteristika a struktura

Polyvinylalkohol (PVA), je bílá práškovitá látka krystalického charakteru^[3]. Tato látka je komerčně dostupná ve formě prášku o různé molekulové hmotnosti a stupni krystalinité^{[4][5]}.



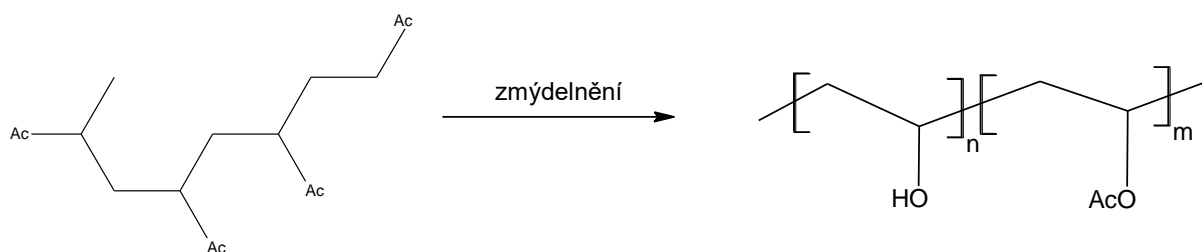
Obrázek 1 Částečně hydrolyzovaná molekula



Obrázek 2 Zcela hydrolyzovaná molekula

Struktura PVA je tvořena hlavním uhlíkovým řetězcem s bočními hydroxylovými skupinami, které spolu tvoří 1,3-glykolovou strukturu (vzniká jako důsledek polymerace monomeru ve sledu hlava-pata). Ve struktuře se také objevují acetálové zbytky tvořící 1,2-glykolovou strukturu (vzniká jako důsledek polymerace monomeru ve sledu hlava-hlava)^[6].

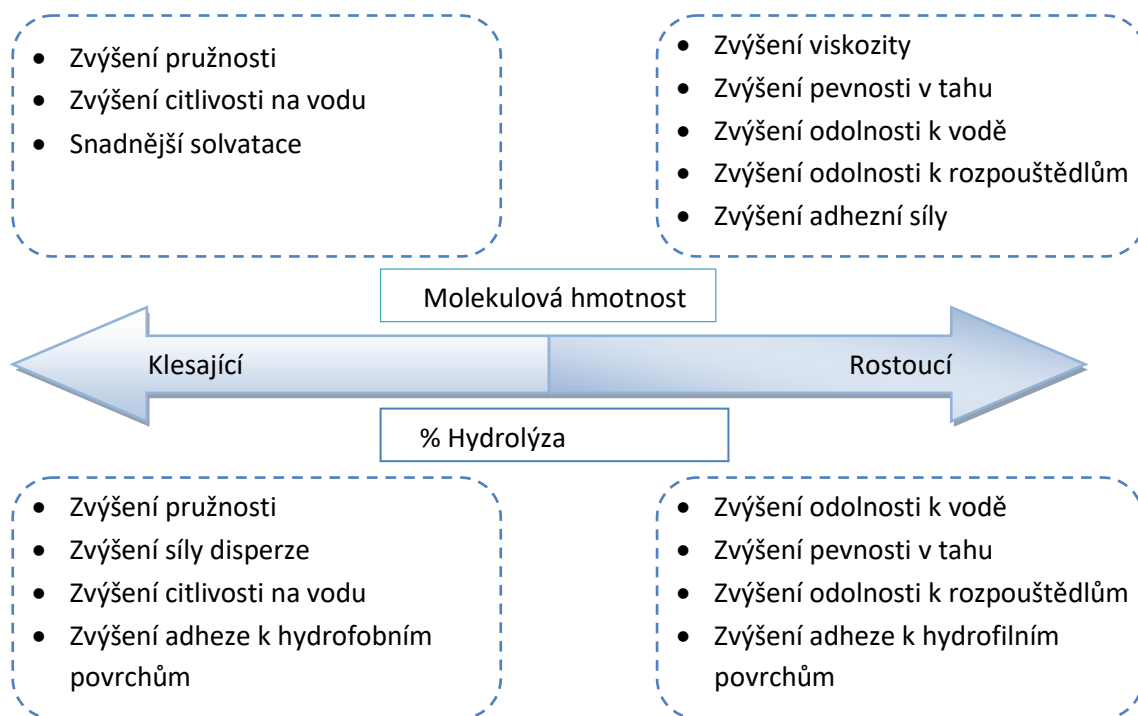
Ve většině případů se polymerní látky připravují reakcí monomerů, ale vinylalkohol je velice nestabilní a v krátkém čase tautomerizuje na stabilnější formu acetanilidu, z toho důvodu je pro výrobu PVA vhodnější polyvinylacetát (obrázek 3)^[7]. Výborná chemická rezistence a dobře využitelné fyzikální vlastnosti zapříčinily, že se PVA využívá v různých průmyslových odvětvích.



Obrázek 3 Rovnice přípravy polyvinylacetátu

1.2 Fyzikálně- chemické vlastnosti

Veškeré fyzikální, chemické a mechanické vlastnosti závisí na procentuálním zastoupení hydroxylových a esterových skupin^[6]. Výsledné vlastnosti PVA závisí také na polymerizačních podmínkách, čistotě výchozího polyvinylacetátu, procesu hydrolýze, sušení či mletí^[8].



Obrázek 4 Vliv hydrolýzy a molekulové hmotnosti na konečný charakter PVA

Odolnost polyvinylalkoholu vůči rozpouštědlům závisí na obsahu nehydrolyzovaného polyvinylacetátu, na střední molekulové hmotnosti PVA a na teplotě^[9]. V olejích není tento polymer rozpustný ani při vyšších teplotách. V alkoholech bobtná. Odolává organickým i anorganickým kyselinám, při působení solí a vyšší teplotě (nad 160°C) přechází na viskózní až nerozpustnou formu^[10]. Při dostatečném zmýdelnění (75-80%) je naprosto nerozpustný ve vodě, při 50% zmýdelnění se stává ve vodě rozpustným^[11]. Polymer s více než 5% vinylacetátových jednotek se ve vodě rozpouští už při teplotě 65°C^[9].

Viskozita roztoků PVA závisí především na molekulové hmotnosti a koncentraci roztoku. Zvyšuje se s rostoucím stupněm hydrolyzy a s rostoucí teplotou se snižuje. Vysoký stupeň hydrolyzy zvyšuje stálost viskozity a materiál může až gelovatět. Viskozita může být do jisté míry stabilizována přidáním malých množství alifatických alkoholů o nižší molekulové hmotnosti, močoviny nebo solí^[8].

Hustota látky, závisící na molární hmotnosti a relativní vlhkosti, se udává v rozmezí 1,19-1,31 g/cm³. Teplota skelného přechodu (T_g) byla stanovena na 85°C. Teplota tání (T_M) pro zcela hydratovaný PVA je 220°C^[12].

Jedna z nejdůležitějších vlastností PVA je schopnost krystalizace. Stupeň krystalinity ovlivňuje rozpustnost látky ve vodě, citlivost na vodu, pevnost v tahu a klesá s rostoucím počtem acetalových skupin^[8].

PVA disponuje také vynikající odolností vůči kyslíku a dalším látkám^[13]. Odolnost se zhoršuje při vlhkosti nad 60%, i tato schopnost je ovlivněna stupněm hydrolyzy^[8].

Pevnost v tahu je podobná jako u jiných obalových elastomerů, na požadované hodnoty se v průmyslu používají úpravy pomocí změkčovadel a absorpcí vzdušné vlhkosti^[14].

1.3 Stabilita

Tepelná degradace PVA v pevném stavu spočívá především v eliminaci vody, v případě taveniny jde o eliminaci vody a štěpení hlavního řetězce^[15]. Zatímco tepelná stabilita roztoku závisí na hodnotě celkového pH roztoku, ve kterém je polyvinylalkohol připraven^[16].

Na denním světle nedochází ke znehodnocení PVA, vazba kyslík-uhlík je dostatečně silná, k přerušení by bylo potřeba více energie než je sluneční záření schopno poskytnout. Polyvinylalkohol je schopen absorbovat UV záření. Tato konverze vede ke vzniku polyenových struktur (změna barvy, štěpení řetězce, nebo zesíťování)^[17]. Pod γ -zářením dochází k radiolytické degradaci v závislosti na počáteční koncentraci roztoku PVA^[18]. Na dezintegraci negativně působí kyselé přísady přidávané k roztoku PVA, alkalické nemají žádný měřitelný vliv^[19].

1.4 Bezpečnost a toxicita

Vzhledem ke stabilitě a inertnosti je PVA obecně považován za bezpečný a biokompatibilní polymer.

Při perorálním podání je relativně neškodný. Akutní orální toxicita je velmi nízká, při testování na krysách byla zjištěna hodnota LD₍₅₀₎ v rozmezí 15-20 g/kg tělesné hmotnosti. PVOH se velmi špatně absorbuje z GIT, ale bývá dobře vylučován ve stolici, což má za důsledek nehromadění se v těle^[20].

Inhalační podávání krysám vyvolalo po 15-ti dnech změny ve složení krve, především došlo k úbytku červených krvinek. U subkutánního podávání u krys došlo po 49-ti dnech (při podávání 1ml/den) k hypertrofii srdce, rozsáhlé ledvinové patologii a rozšíření vaskulárních lézí^[21].

Při Amesově testu nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita^[22]. Taktéž klastogenita nebyla potvrzena^[20]. Dávka NOAEL byla testy stanovena na 5000mg/kg/den^[22].

Aby se PVA mohl využívat v potravinářském a farmaceutickém průmyslu, musí vyhovovat farmaceutické jakosti a musí se vyrábět podle platných standardů CGMP^[20].

1.5 Biodegradace

Polyvinylalkohol je pravděpodobně jediný syntetický polymer, který má vytvořen hlavní řetězec z vazeb uhlík-uhlík a je biologicky odbouratelný, přičemž produkty degradace jsou H₂O a CO₂^{[8][23]}. Pevný stav je plísním a bakteriím odolný, ale u vodných roztoků je odolnost snížena^[24]. Bylo prokázáno nejméně 55 druhů mikroorganismů, které degradují nebo mají aktivní roli v degradaci PVA^[8].

Hlavní mechanismus biodegradace je reprezentován náhodným vnitřním štěpením polymerních řetězců. Prvním krokem je specifická oxidace 1,3-hydroxylových skupin za pomoci enzymu na bázi oxidázy, čímž se získá 3-hydroxyketon a 1,3-diketon. Tyto sloučeniny jsou náchylné k dalšímu štěpení vazby uhlík-uhlík, což vede ke vzniku karboxylových a methylenových koncových skupin^[25].

První mikroorganismy, které byly označeny za schopné asimilovat PVOH jako jejich jediný zdroj uhlíku, byly kolonie *Pseudomonas*. Další studie později prokázaly tuto schopnost i u dalších druhů bakterií a plísní např. *Aspergillus*, *Bacillus*, *Sacharomyces*, *Flavobacterium* nebo *Escherichia Coli*^[26].

Han a kolektiv^[27] použili ve své studii PVA se stupněm hydrolyzy 99-99,8% a připravili z něj tenký film. Tento film nakrájeli na čtvereček (3x3 cm), zvážili ho, a umístili do zemědělské půdy ve větší nádobě. Nádoba měla simulovat přirozené podmínky po dobu 50-ti dnů. Po 50-ti denní expozici se změnila struktura vzorku, z tenkého filmu se staly velmi křehké, lámavé kousky. Po převážení bylo zjištěno, že konečná hmotnostní ztráta byla víc jak 50%^[27].

Z tohoto faktu lze usoudit, že konečný proces biodegradace PVA je do značné míry ovlivněn druhem půdy/prostředí a výskytu lokálních mikroorganismů^[25].

Vzhledem ke své jednoduché struktuře a unikátním vlastnostem, jako je přilnavost, pevnost v tahu, biokompatibilita, bobtnání, nekarcinogenita a celková bezpečnost, se materiály z PVA uplatnily v mnoha průmyslových odvětvích. Mezi nejdůležitější odvětví patří farmaceutický a biomedicínský průmysl^[28].

2 Biomedicínské použití PVA

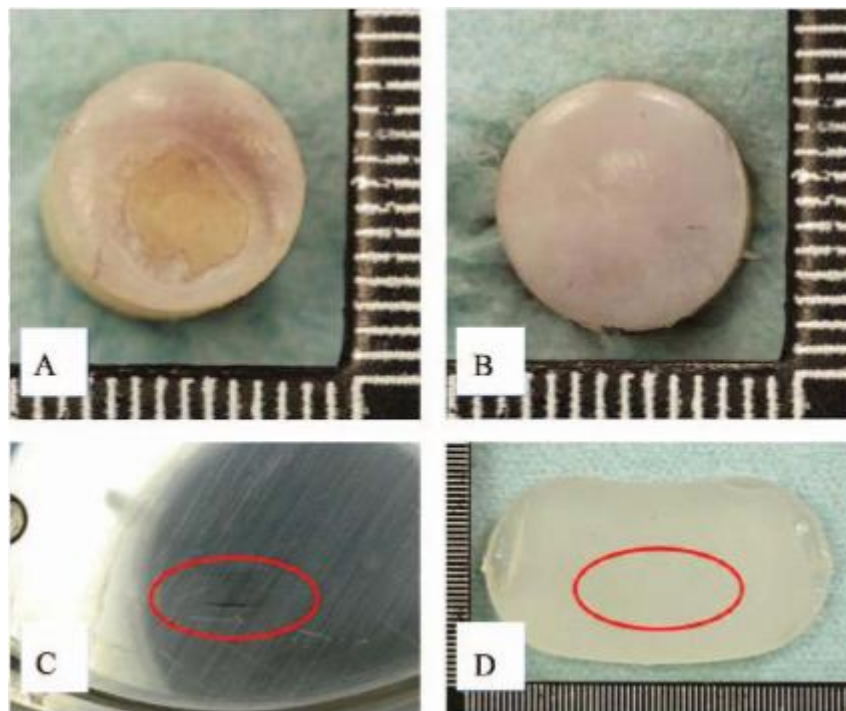
PVOH se běžně vyskytuje v lékařské praxi kvůli nízkým absorpčním vlastnostem vůči proteinům, biokompatibilitě a odolnosti v organických rozpouštědlech^[29].

Hydrogely, které byly připraveny při nízké teplotě krystalizace, jsou především studovány jako kontaktní materiál. Tento materiál s vysokou propustností pro kyslík, nízkou absorpcí pro proteiny, a s lepšími optickými vlastnostmi je používán při výrobě kontaktních čoček. Roztok polyvinylalkoholu spolu s polyethylenglykolem a hydroxypropyl-methylcelulózou se využívá v očním lékařství jako umělé slzy při léčbě suchých očí^{[28][30]}.

Hydrogely PVA a jejich upravené verze se používají také jako katétry, membrány slinivky břišní, hydrofilní povlaky pro zlepšení regenerace^[30].

Hydrogely, připravené stejným postupem jako pro kontaktní materiál, ale s následným žiháním, jsou použitelné pro různé druhy implantátů do lidského organismu. Největší použitelnosti se tento materiál zatím dočkal jako implantát menisku v kolenním kloubu a chrupavky^{[28][30]}.

Baker a kol. ^[30] se zabývali možností využití PVA jako náhradního materiálu pro přípravu umělé chrupavky v kolenním kloubu. Hydrogely PVA mají výborné vlastnosti na použití v kolenním kloubu. Podobný obsah vody (60-80%) jako zdravá chrupavka, má elastické, pružné vlastnosti a pevnost v tahu dosahuje až 17 MPa. Dnes se běžně využívají materiály z polyethylenu nebo kovu (chrom, titan, ocel). Tyto materiály jsou ale tužší, nemají mazací, tlumící a deformační vlastnosti přirozené chrupavky. Baker a kol. ^[30] připravili chrupavku z PVA a provedli srovnávací testy. Běžně používaný implantát chrupavky byl vyroben z leštěné nerezové oceli. Na obrázku č. 5 je vidět výsledek po 1 milionu cyklů na každé chrupavce. V **části A** je chrupavka z leštěné nerezové oceli a její viditelné opotřebení. V **části B** je chrupavka z PVOH hydrogelové matrice. V **části C a D** jsou vyznačeny kloubové (ohybové) zóny ^[30].

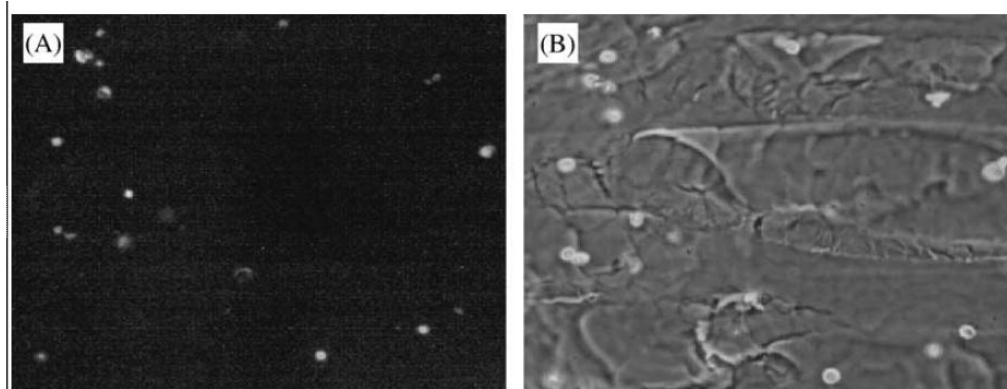


Obrázek 5 Výsledek mechanických testů, opotřebení chrupavek po 1 milionu cyklů ^[30]

Hydrogely PVA se dále studují jako materiál vhodný na náhradu za srdeční chlopeň, membrány do ledvin nebo kardiochirurgii ^[28].

I použití fotopolymerizovaného PVA má své využití a to především v tkáňovém inženýrství. Rachael a kol.^[31] se zabývali hodnocením fotopolymerizovaného PVA pro aplikaci v tkáňovém inženýrství. Modifikovali 30% vodný roztok PVA reakcí s dimethylacetalem k derivatizaci a zesítnění. Jako fotoiniciátor použili Irkacure (0.1% obj.). Kapalný roztok polymeru v tomto složení byl vystaven působení UV s dlouhou vlnovou délkou (365 nm) po dobu 8 minut, aby došlo ke vzniku požadovaného zesítněného hydrogelu. Do takto připravené matrice homogenně vmísili fibroblasty, které byly schopny proliferace a produkce extracelulárních tekutin. Navíc do matrice začlenili peptid RGD - pro zvýšení adheze a zprostředkování připojení biospecifických buněk.

Tento proces rychlé fotopolymerace umožňuje homogenní rozptýlení buněk s minimální expozicí UV za biokompatibilních podmínek. Vzhledem k rychlé přípravě z vodných roztoků, mohou být vytvořeny in situ po injekci nebo podobnému minimálně invazivnímu podání. Navíc pomocí změny koncentrace nebo délky expozice UV mohou ovlivňovat proces gelovatění. Četné hydroxylové skupiny navíc poskytují místo pro připojení molekul jako jsou peptidy^[31].



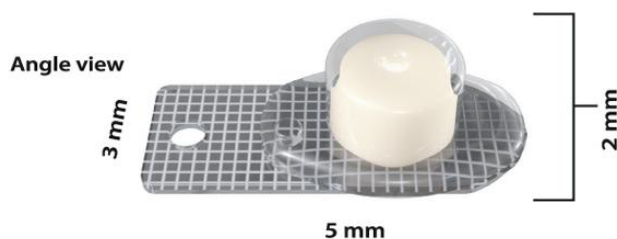
Obrázek 6 Mikrofotografie fibroblastů v PVA hydrogelu po 2 týdnech^[31].

V části A je fluorescenční snímek a v části B je fázově kontrastní snímek.

Po dobu 2 týdnů byly buňky fibroblastů kultivovány v PVA hydrogelu. Obsah DNA a hydroxyprolinu byly vyhodnoceny jako indikátory množství buněk a syntézy kolagenu. Obsah hydroxyprolinu indikuje množství extracelulární matrice, kterou fibroblasty produkují. Za dva týdny fibroblasty vyrobily $0,353 \pm 0,137$ μg hydroxyprolinu/ μg DNA, což naznačuje aktivní syntézu extracelulárních proteinů^[31]. Do budoucna se tento materiál může stát náhražkou nefungující části slinivky břišní^[32].

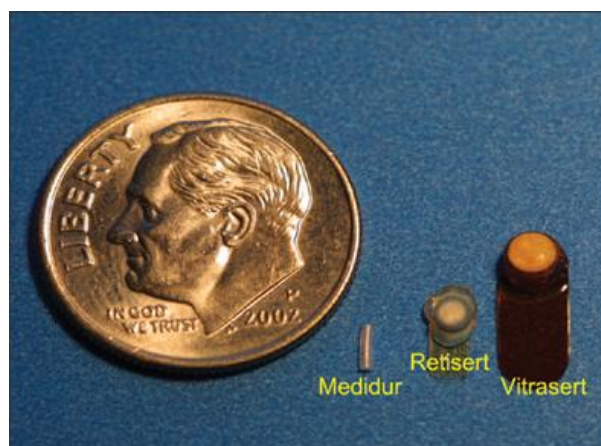
Mezi implantáty používající se v lékařské praxi patří *Vitrasert*[®], který byl prvním schváleným produktem (I. generace) pro řízené uvolňování léčivé látky do oka. Tento implantát byl vyvinut v devadesátých letech 20. stol., dnes je prodáván pod firmou Baush&Lomb. Vitrasert obsahuje antivirovou látku gancyklovir pro léčbu cytomegalovirové retinitidy u lidí s AIDS^[33].

Pro zlepšení funkce byl vyvinut nástupce *Retisert*[®], což je intravitreální implantát obsahující léčivou látku fluocinolonacetonid (II. generace). Implantát je sterilní a váží okolo 0,59 mg, především je určen k řízenému uvolňování lokálně do zadního prostoru oka. Počáteční rychlost je 0,6 µg/den, po čtyřech týdnech se tato dávka ustálí na 0,3-0,4 µg/den. Retisert vydrží takto fungovat po dobu 30 měsíců^[34].



Obrázek 7 Retisert v balení připraven k použití^{převzato z[34]}

Později byl vyvinut Medidur[®] jako léčivo III. generace na bázi Retisertu[®]. Intravitreální vložka s prodlouženým uvolňováním fluocinolonacetonidu, která také obsahuje PVA. V současné době ještě není komerčně dostupný, ale do budoucna by se měl používat především k léčbě neinfekční uveitidy^[35].

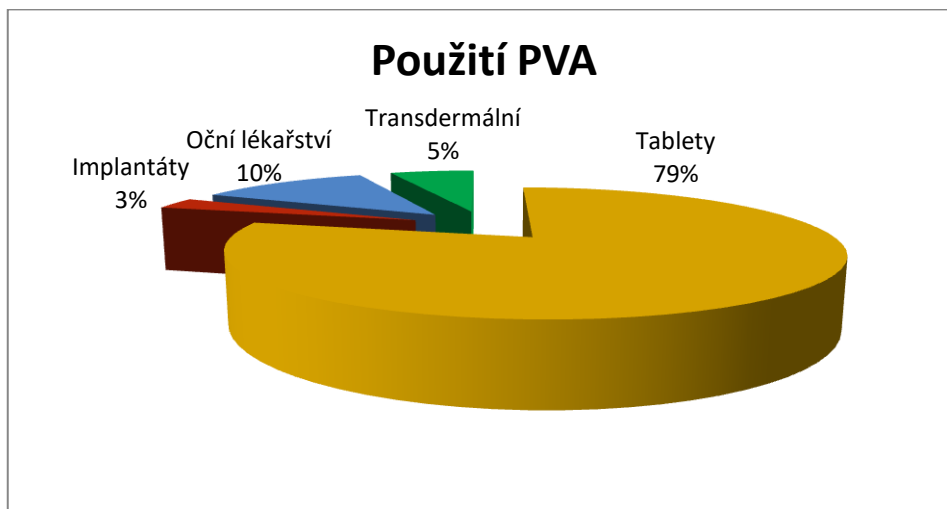


Obrázek 8 Porovnání velikosti očních implantátů *Vitrasert*[®], *Retisert*[®] a *Medidur*[®] převzato z [36]

3 Farmaceutické použití PVA

Ideálními vlastnostmi pro farmaceutické použití PVA je jeho biokompatibilita, rozpustnost ve vodě, filmotvorné vlastnosti a schopnost bobtnání^[28].

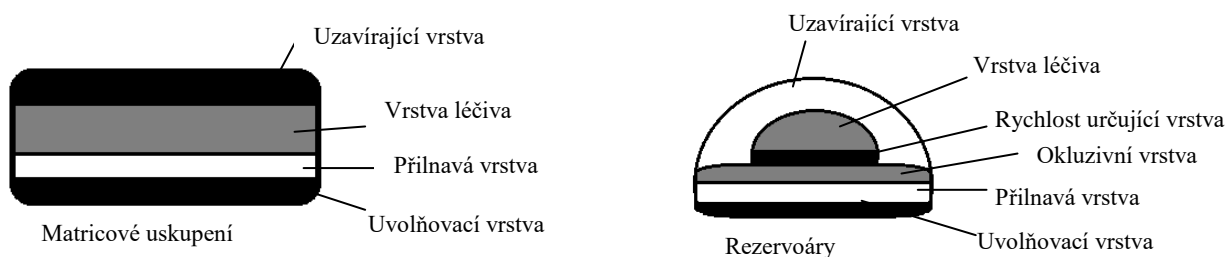
Z grafu 1 je patrné biomedicínské a farmaceutické využití PVA.



Graf 1 Použití polyvinylalkoholu ve farmacii a biomedicině^[30]

3.1 Transdermální léčiva

Transdermální podání je transport léku přes neporušenou kůži do systémové cirkulace k léčbě různých poruch. Transdermální podání má určité výhody oproti perorálnímu způsobu: nedochází ke ztrátě léku first-pass metabolizací a k poškození léčiva v gastrointestinálním prostředí, léčivo nezpůsobuje žádné podráždění žaludku, není potřeba maskovat nesnesitelnou chuť léčiva a nenastávají potíže při podávání. Navíc není nutný krok dezintegrace a rozpouštění^[37]. Polymery polyvinylalkoholu jsou základem pro TDDS (Transdermal Drug Delivery Systems). Systémy pro transdermální podávání jsou vyráběny jako vícevrstvé polymerní lamináty, ve kterých je mezi dvěma vrstvami vložen rezervoár aktivní látky nebo jako léková polymerní matrice. Vnější vrstva je nepropustná a zabraňuje ztrátě léčiva skrz podkladovou plochu, zatímco vnitřní polymerní vrstva funguje jako adhezivní a rychlost kontrolující membrána^[38].



Obrázek 9 Uskupení matricového systému a rezervoáru

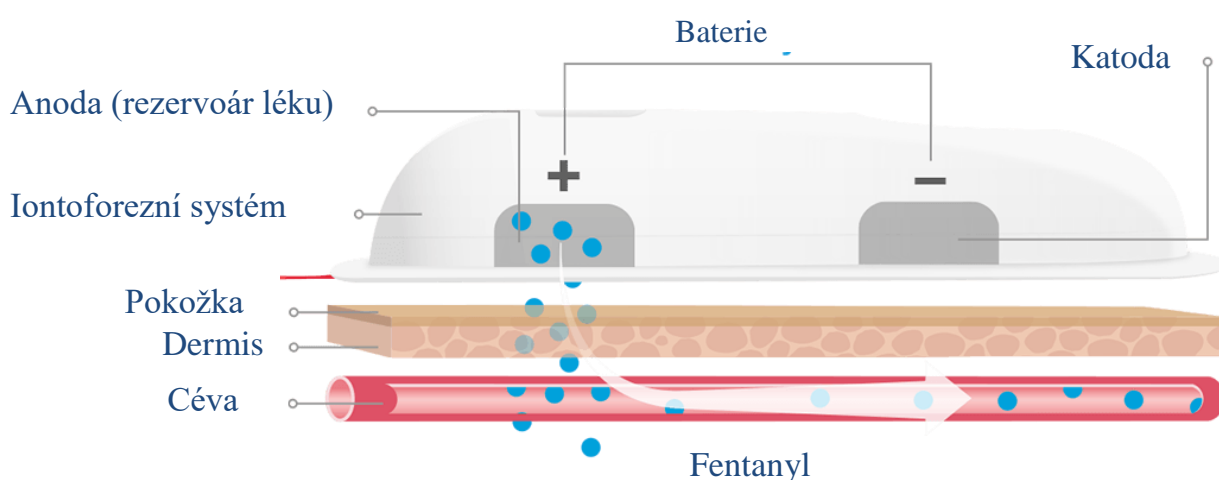
Systémy pro transdermální dodání léčiva založené na PVA byly vyvinuty pro léky s hlavní složkou testosteronem, progesteronem (Progestasert®), indomethacinem. Bylo zjištěno, že rozklad PVA v transdermálních léčivech probíhá podle *Korsmeyer-Peppas modelu*^[39]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

~ kde a je konstanta zahrnující strukturální a geometrické charakteristiky lékové dávkové formy, n je exponent indikující mechanismus uvolňování léčiva, t je čas a M_t / M_∞ vyjadřuje podíl léčiva uvolněného z lékové formy v čase t ^[40]

Stabilita PVA v tomto typu léčiva je do 40°C a do relativní vlhkosti 75%. Při takových podmínkách vydrží po dobu 6 týdnů^[39].

Jeden z nejzajímavějších transdermálních produktů, kde se využívá PVA je bezpochyby *Ionsys*[®]. Tento iontoforezní transdermální systém obsahuje fentanyl jako opioidního agonistu. Elektrický proud s nízkou intenzitou přenáší 40 mg fentanylu přes kůži do systémové cirkulace v průběhu 10 minut. Je používán pro krátkodobé zvládnutí akutních pooperačních bolestí natolik závažných, že vyžadují opioidní léky. *Ionsys*[®] je určen pouze pro pacienty v nemocnici, aby se zabránilo domácímu zneužívání^[41].



Obrázek 10 Schéma produktu *Ionsys*[®] převzato z [41]

Další podobný přípravek je *Synera*[®], je to náplast obsahující dvě anestetické léčiva- lidokain a tetrakain, které jsou umístěny na neporušené a zdravé pokožce. *Synera*[®] dodává dvě topické anestetika, které pomáhají zabránit bolestem. Mírně zvyšuje teplotu pokožky, zvyšuje průtok krve do oblasti a urychluje dýchání. Poté se uvolňují anestetika, která umrtvují pokožku pod náplastí. Náplast je odstraněna za 20-30 minut. Plocha pod náplastí je očištěna, aby se připravila na jehlu. Může být použita u dospělých a dětí již od tří let. Používá se v mnoha různých terapeutických oblastech, které vyžadují jehly - včetně rakoviny, u autoimunitních onemocnění, cukrovky i při řešení neplodnosti^[42].

Mezi další transdermální přípravky s polyvinylalkoholem patří *Pliaglis*[®], ve kterém je léčivou aktivní složkou také lidokain a tetrakain nebo *Lidoderm*[®], kde najdeme pouze 5% lidokainu.

4 Polyvinylalkohol v tabletách s řízeným uvolňováním

4.1 Matricové tablety s řízeným uvolňováním

Matricové tablety jsou orální pevné lékové formy obsahující látku, která je homogenně rozptýlená v hydrofilní nebo hydrofobní matrici. Tento typ léčiv zajišťuje větší pohodlí pro pacienta, důvodem je menší frekvence dávkování léčiva, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva a menší výskyt nežádoucích účinků^{[43][44]}.

Matrice řídí rychlost uvolňování na základě použitého polymeru. Řízeným uvolňováním je myšleno udržování terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po určitý časový interval, tedy po dobu delší než by byla koncentrace léčivé látky v krvi po jednotlivé aplikaci. Řízené uvolňování závisí především na fyzikálně-chemických dějích, jako je rozpouštění a difúze^{[45][46]}.

Matricové tablety se připravují přímým lisováním účinné látky a excipientů (zpomalujících a přídatných složek). Tímto procesem vzniká tableta s homogenně rozptýlenou léčivou látkou^[45].

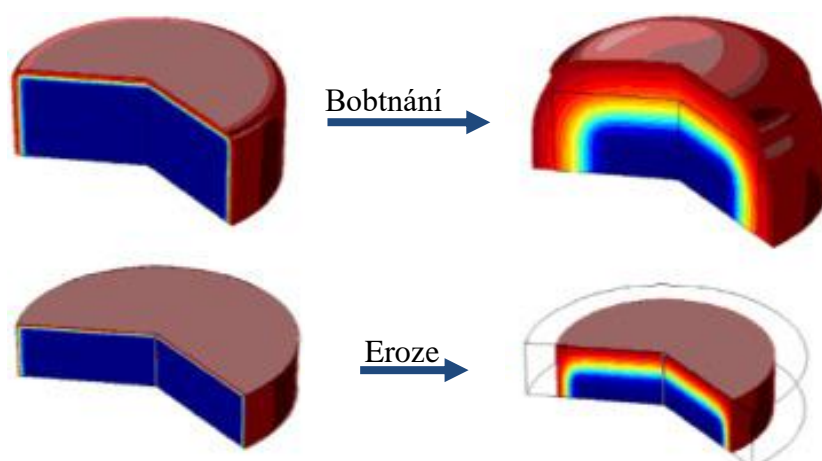
Vzhledem k vlastnostem nosiče můžeme matrice rozdělit do skupin:

- Polymerní nerozpustné matricové tablety:

Základem jsou nerozpustné polymery, kterým se říká nosné např. polyakryláty, ethylcelulosa, polyvinylchlorid, polyethylen, polystyren. Vyrábí se přímým lisováním. Po slisování dává vznik pevné pórovité struktury. Tento skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované léčivé látky v GIT a tím její prodlouženou absorpci i účinek. Roztok léčivé látky uniká z matrice skrze kanálky. Polymerní nerozpustné matrice jsou nejstaršími perorálními matricovými medikamenty uplatňující se v medicínské praxi ^{[44][46]}.

- Lipofilní matricové tablety

Tento typ je založen na tucích a voscích, nejčastěji se používají mastné alkoholy nebo montanglykol. Uvolňování léčiva se děje na základě eroze, to znamená postupné zmenšování tablety v důsledku hydrolýzy, rozpouštění tuku a vosků vlivem enzymů a změny pH ^{[43][45][46]}.



Obrázek 11 Ukázka bobtnání a eroze ^{převzato z [47]}

- Hydrofilní-gelové matricové tablety

Nosnými a pomocnými látkami jsou bobtnající a hydrofilní polymery typu celulosových derivátů, škrobů nebo přírodních látek. Tyto polymery při styku s vodným prostředím vytváří gelovou vrstvu na povrchu. V GIT se nehydrofilní ochranný obal zvlhčuje a uvolňuje počáteční dávku rozpuštěného léčiva ze svého povrchu. Tímto se navodí terapeutická koncentrace v plazmě. Tvorba gelové vrstvy na povrchu výlisku je prvním a základním krokem pro řízené uvolňování obsažené léčivé látky ^[46].

Vlastnosti gelové vrstvy u tohoto typu tablet ovlivňuje celá řada faktorů, jejichž i minimální změnou lze ovlivňovat uvolňování léčiva z matricových tablet ^{[43][44]}.

- Směsné matricové tablety

Také se jim říká hydrofilně-lipofilní matrice. Obsahují různé typy nosných pomocných látek (např. hydrofilní polymer a lipofilní vosk)^[44].

4.2 Funkce polyvinylalkoholu

PVA se v tabletách používá jako excipient. Excipienty jsou pomocné látky, které jsou do tablet zahrnuty pro lepší schopnosti matrice (lepší rozpouštění, větší odolnost, větší soudržnost). PVA se využívá především jako pojivo, jako retardující složka^[48] a některé studie udávají i možné použití jako dezintegrant^[49].

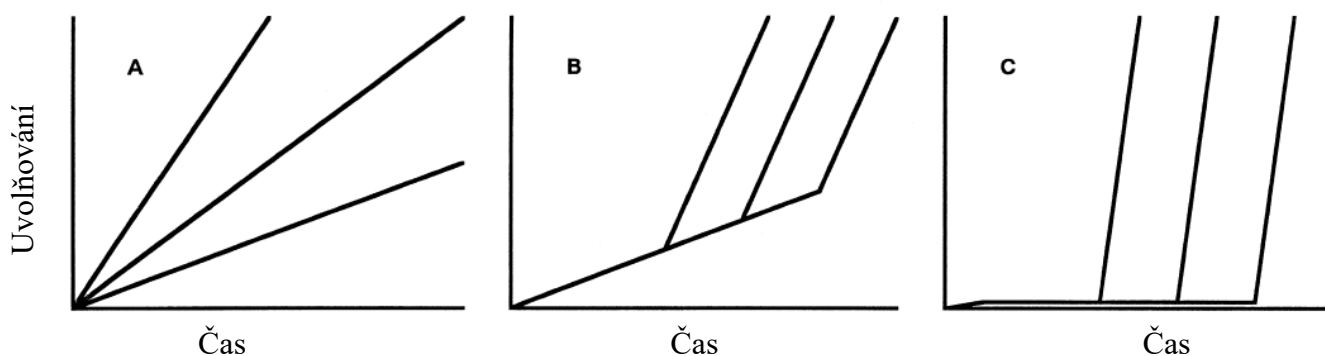
Polyvinylalkohol patří mezi hydrofilní gelové matrice, které fungují na principu difúze a procesu bobtnání.^[50]

4.3 Matrice s PVA

Konstrukce tablety je vcelku jednoduchá. V jádru matrice je léčivá látka spolu s PVA a soli regulujícími nárůst bobtnající vrstvy (např. dihydrát citronanu trisodného). Celé toto jádro je obaleno membránou, která je složena z polymeru rozpustného ve vodě.

Existují tři způsoby uvolňování z PVA matrice^[51]:

- uvolňování na základě kinetiky nultého řádu – graf 2A
- dvoufázový systém s uvolňováním na základě kinetiky nultého řádu – graf 2B
- uvolňování se zpožděním a následně rychlým uvolněním – graf 2C



Graf 2 Typické způsoby uvolňování dosažené pomocí systémů řízeného uvolňování PVA převzato z [53]

Všech těchto typů uvolňování se dosahuje úpravami obsahu jednotlivých složek. Větší obsah činidel regulujících bobtnající vrstvu snižuje rychlost uvolňování. Čím více regulujícího činidla je použito v tabletě, tím delší je doba vzniku bobtnající vrstvy. I množství PVA ovlivňuje rychlost uvolňování léčivé složky. Při 50% obsahu PVA v tabletě je doba prodlevy mezi uvolňováním léčiva 9 hodin, zatímco při 60% obsahu se doba snižuje na 5 hodin^[51].

4.4 Farmakokinetické vlastnosti PVA v tabletě

4.4.1 In vitro testování

Při testování *in vitro*, které provedli Morita a kol.^[54], byla tableta s PVA podrobena disolučnímu testu při pH 1,2 a teplotě 37°C. Tyhle podmínky měli simulovat prostředí GIT při kontaktu tablety s žaludečními šťávami. Systémy SCRS (Swelling Controlled Release System) s ochrannou membránou obvykle vykazují disoluční profil odpovídající kinetickému modelu I. řádu, protože rychlost uvolňování léčiva závisí na koncentraci léčiva v jádře.

V tomto systému se rychlost uvolňování téměř nesnižuje až do okamžiku prasknutí ochranné membrány, kdy dojde k nárazovému uvolnění velké dávky léčiva. Před prasknutím membrány je její propustnost pro vodu větší se vzrůstající dobou expozice ve vodném prostředí. Bez membrány uvolňování léčiva řídí matrice z PVA a disoluční profil odpovídá kinetice nultého řádu^[52].

4.4.2 In vivo testování

Testování Morita a kol.^[52] bylo provedeno na mužích s průměrným věkem 35 let a průměrnou váhou 68 kg. Dávka léčivé látky v matrici PVA byla aplikována perorálně a to po výživově hodnotné snídani. Následně byly odebrány vzorky krve v rozmezí několika hodin, pro správné vyhodnocení farmakokinetických parametrů.

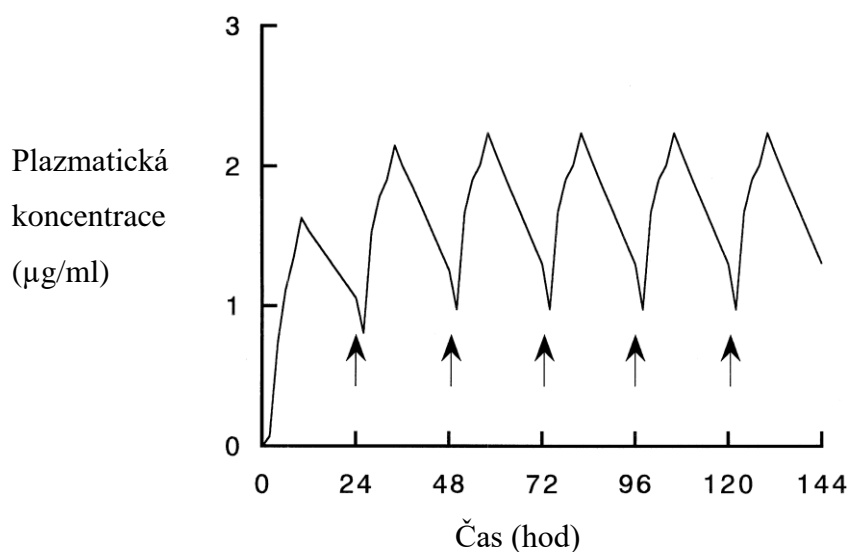
Profily plazmatické koncentrace léčivé látky na čase po jednorázové perorální dávce byly srovnávány s kapslí PVA s řízeným uvolňováním, která se užívá dvakrát denně a je v současné době dostupná na trhu (dále jako referenční kapsle). Rychlost absorpce léčiva do systémového oběhu závisí na rychlosti uvolňování léčiva z lékové formy. SCRS formy vykazují konstantní hladiny léčiva v plazmě po dlouhou dobu bez prudkého zvýšení a snížení koncentrace léčiva v plazmě^[52].

Maximální koncentrace (C_{max}) SCRS byla blízká hodnotě referenční kapsle. Maximální doba SCRS byla více než čtyřnásobek hodnoty pro referenční kapsli. Hodnota AUC SCRS byla přibližně dvojnásobná než u kapsle^[52]. Srovnání farmakokinetických parametrů je uvedeno v Tab. 1.

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hod.)	AUC ($\mu\text{g.h/ml}$)
Referenční kapsle	1.46 ± 0.11	3.3 ± 0.4	16.3 ± 0.6
PVA matrice	1.72 ± 0.24	13.5 ± 2.6	43.7 ± 5.9

Tabulka 1 Porovnání farmakokinetických parametrů referenční kapsle a PVA matrice^[52]

Při *in vivo* testech Morita a kol^[52] sestavili křivku závislosti plazmatické koncentrace léčivé látky na čase. Z grafu 3 lze vyčíst dobu, po kterou probíhal proces bobtnání PVA matrice a čas kdy došlo k uvolnění léčivé složky.



Graf 3 Závislost plazmatické koncentrace léčivé složky na čase ^{převzato z [52]}

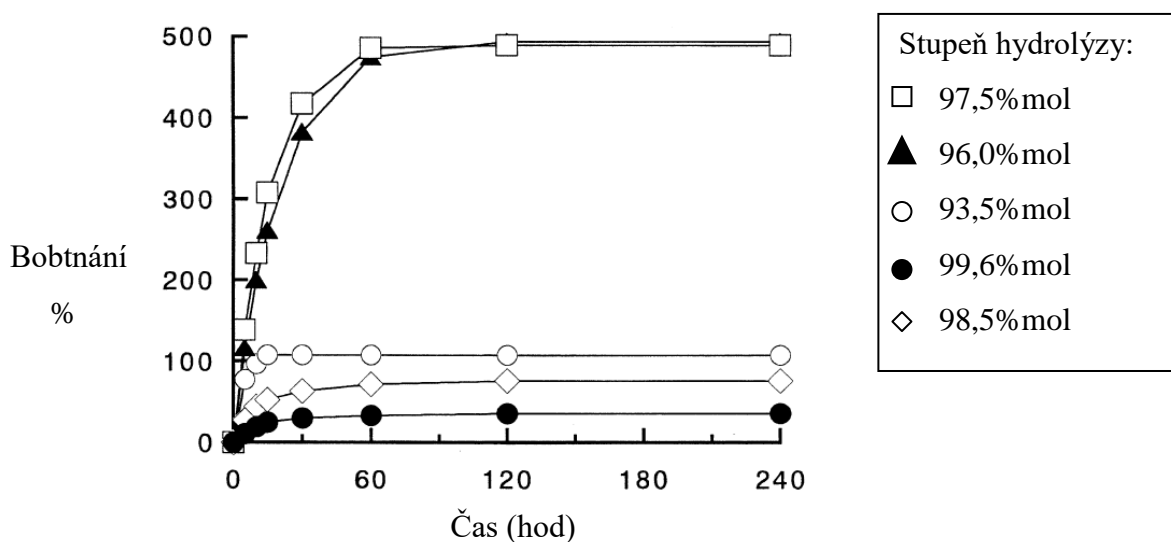
Při bližších testech Morita a kol.^[53] bylo zjištěno, že *in vivo* absorpční profily léčiva po jednorázové perorální dávce v matrici PVA byly významně zpožděny ve srovnání s *in vitro*.

Vzhledem k tomu, že 50% objemu tablety s průměrem 5mm potřebovalo pro vstup do tlustého střeva přibližně 5 hodin, je tento systém vhodný pro uvolňování látky v dolní části tenkého střeva a tlustého střeva^[53].

4.5 Proces bobtnání PVA

4.5.1 Vliv stupně hydrolyzy na proces bobtnání

Polyvinylalkohol s různými stupni hydrolyzy byl podroben testům pro zjištění nárůstu bobtnající vrstvy^[51]. Jeden gram PVA (částice o velikosti 500-700 μ m) byl vložen do 10 ml odměrného válce s vodou a celá aparatura byla vložena do vzduchového tunelu s teplotou 37°C. Maximální hodnota nárůstu vrstvy byla 500%. Takovéto hodnoty se dosáhlo použitím PVA se stupněm hydrolyzy 96,0 a 97,5 mol%. U více hydrolyzovaných materiálů byla vrstva nabobtnalého gelu menší. Plně hydrolyzovaný PVA netvořil bobtnající vrstvu téměř vůbec a v krátkém čase se ve vodě rozpouštěl^[51]. Graf 4 vyjadřuje závislost hydrolyzy a času na nárůst bobtnající vrstvy.



Graf 4 Nárůst bobtnající vrstvy v závislosti na hydrolyze převzato z [51]

4.5.2 Účinek pH na proces bobtnání

PVA matrice se stupněm hydrolyzy 96,0 a 97,5 mol%, s největším nárůstem gelové vrstvy, byly dále podrobeny *in vivo* testům se změnou pH disolučního média^[51]. Bylo zjištěno, že vlivem pH se mění tloušťka gelové vrstvy. Při bobtnání ve vodě, v roztoku o pH 4 a v roztoku o pH 6,8 byl pozorován nárůst gelovité vrstvy okolo 450-500% (jak již bylo zmíněno výše). Při zásaditém pH byl nárůst vrstvy minimální a v prostředí silně kyselém (pH 1,2) klesl nárůst vrstvy na 300%^[51].

4.6 Excipient Pardeck[®] SRP 80

V roce 2015 společnost EMD Merck Millipore představila nový excipient Pardeck[®] SRP 80 na bázi PVA, specificky určený pro perorální formy. Tento excipient sloužící jako retardující složka pro léčiva s řízeným uvolňováním, poskytuje spolehlivé a dlouhodobé uvolňování léčiva. Jeho matricová difúzní technologie napomáhá zvyšovat účinnost, biologickou dostupnost a snižuje nežádoucí účinky.

Klíčovou výhodou produktu podle společnosti je spolehlivost. Navíc je Pardeck[®] SRP 80 odolný vůči dose dumping efektu vyvolaným pH nebo alkoholy^{[54][55][56]}.

5 Závěr

Bakalářská práce je věnována polyvinylalkoholu, jeho vlastnostem a využití ve farmacii a medicíně. Polyvinylalkohol je netoxický a inertní polymer, jehož fyzikálně-chemické vlastnostmi jej předurčují k použití ve zdravotnické praxi.

PVA můžeme najít v několika různých odvětvích medicíny. Největší využití má zatím na poli očních implantátů (*Vitrasert*[®], *Medidur*[®]), které jsou komerčně dostupné a běžně využívané. Průlom v klinické praxi nastane, až budeme moct využít implantáty chrupavek právě z materiálu PVA.

Farmaceutické využití je v kožních/topických léčivech, kde PVA tvoří základ pro TDDS (Transdermal Drug Delivery Systems). Nejvýznamnější využití PVA ve farmaceutické technologii je na poli tablet s řízeným uvolňováním. Tablety s řízeným uvolňováním byly zavedeny do praxe kvůli udržování terapeutické hladiny léčiva v krvi po určitý časový interval, což vede k většímu pohodlí pro pacienta a minimalizaci nežádoucích účinků. PVA v tabletách s řízeným uvolňováním se využívá jako pojivo, retardující látka nebo jako dezintegrant. PVA tvoří hydrofilní gelové matrice, které fungují na principu nárůstu bobtnající vrstvy a difúze, a tím je zajištěno prodloužené uvolňování léčiva. Při *in vitro* testování matric na bázi polyvinylalkoholu bylo zjištěno, že účinná látka se z těchto matricových tablet uvolňuje na základě kinetiky nultého řádu. Při klinických zkouškách byly rovněž stanoveny farmakokinetické parametry (AUC , T_{max}) nutné pro korelaci *in vitro/in vivo*. Matrice založená na polymeru PVA, by podle zjištěných parametrů byla vhodná pro léčiva, které jsou určena k absorpci v GIT, ale je nutno, aby léčivá látka neměla okamžitý nástup. Příkladem by mohlo být využití pro pacienty s Parkinsonovou chorobou, neboť tito pacienti mají zdravotní potíže v ranních hodinách. Eliminaci těchto potíží je možné zajistit pozitivním lékem před spaním.

Závěrem lze s jistotou říct, že polyvinylalkohol je ve farmacii a medicíně perspektivní materiál s širokou škálou působnosti.

6 Literatura

- [1] SUGANO, Kiyohiko, Arimichi OKAZAKI, Shohei SUGIMOTO, Sumitra TAVORNVIPAS, Atsushi OMURA a Takashi MANO. Solubility and Dissolution Profile Assessment in Drug Discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2007, **22**(4), 225-254 [cit. 2017-06-17]. DOI: 10.2133/dmpk.22.225. ISSN 13474367
- [2] NOKHODCHIL, A.; RAJAL, S.; Patel1 P.; ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2012, **2**(4), 175-187. [cit. 24. 6. 2017]. DOI: 10.5681/bi.2012.027 ISSN: 2228-5660
- [3] *Food Chemicals Codex*, 10th ed. (S.l.: The United States Pharmacopeial Convention, 2016), str 1037, ISBN: 978-1-936424-51-1, dostupné z: http://app.knovel.com/web/toc.v/cid:kpfcce0031/viewertype:toc/root_slug:food-chemicals-codex.
- [4] *Handbook of Plastics and Rubber Additives Volumes 1-2*. 2nd ed., Synapse Information Resources Inc., 2013, str. 1531 ISBN: 978-1-934764-50-3. Dostupné z: <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kphprave01/handbook-of-plastics>.
- [5] Dostupné z: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Poly%28vinyl+alcohol%29&interface=Product%20Name&N=0+&mode=mode%20matchpartialmax&lang=en®ion=CZ&focus=productN=0%20220003048%20219853286%20219853100>
- [6] HORÁK , RnDr. Zdeněk; SVOBODOVÁ, Ing. Olga. Polymerní směsi[online]., 2011 [cit. 2017- 06-02]. Dostupné z: <http://www.techportal.cz/1/1/polymerni-smesicid33948/>
- [7] S J. Eichhorn, ed., *Woodhead Publishing in Textiles*, vol. 88, *Handbook of Textile Fibre Structure* (Cambridge: Woodhead Pub., 2009), 312-15, ISBN: 9781845693800., Dostupné z: http://app.knovel.com/web/toc.v/cid:kphtfsvfmq/viewertype:toc/root_slug:handbook-textile-fibre.
- [8] *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, ©2007. ISBN 0-470-04610-4.
- [9] Ducháček, Vratislav. *Polymery: Výroba, Vlastnosti, Zpracování, Použití*. vyd. 2., přeprac. ed. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006., str. 77-78. ISBN 80-7080-617-6.

- [10] ROUETTE, Hans-Karl, A. LINDNER a Beate. SCHWAGER. *Encyclopedia of textile finishing*. New York: Springer, 2001. Str.157-160. ISBN 978-3-540-65031-7.
- [11] ENDRES, Hans-Josef. a Andrea. SIEBERT-RATHS. *Engineering biopolymers: markets, manufacturing, properties, and applications*. Cincinnati: Hanser Publishers, 2011. str.152-155. ISBN 978-1-56990-461-9.
- [12] MASSEY, Liesl K. *Permeability properties of plastics and elastomers: a guide to packaging and barrier materials*. Polyvinyl alkohol. 2nd ed. Norwich, NY, USA: Plastics Design Library/William Andrew Pub., 2003. Str. 279-280. ISBN 978-1-884207-976.
- [13] SELKE, Susan E. M. a John D. CULTER. *Plastics packaging: properties, processing, applications, and regulations*. Polyvinyl alkohol. 3rd edition. Str.125-135. ISBN 978-1-56990-443-5.
- [14] MASSEY, Liesl K. *Film properties of plastics and elastomers: a guide to non-wovens in packaging applications*. Polyvinyl alkohol. 2nd ed. Norwich, NY: Plastics Design Library, 2004.str. 124-130. ISBN 978-1-884207-94-5.
- [15] HOLLAND, B.J. a J.N. HAY. The thermal degradation of poly(vinyl alcohol). *Polymer* [online]. 2001, **42**(16), 6775-6783 [cit. 2017-03-05]. DOI: 10.1016/S0032-3861(01)00166-5. ISSN 00323861
- [16] ALEXY, P., D. KÁCHOVÁ, M. KRŠIAK a D. BAROŠ. Poly(vinyl alcohol) stabilisation in thermoplastic processing. *Polymer degradation and stability*. 2002, **78**(3), 413-421. DOI: 10.1016/S0141-3910(02)001775.
- [17] WYPYCH, George. *Handbook of material weathering*. 4th ed. Toronto: ChemTec Pub., 2008. str. 456-459. ISBN 978-1-895198-38-6.
- [18] ZHANG, Shu-Juan a Han-Qing YU. Radiation-induced degradation of polyvinyl alcohol in aqueous solutions. *Water Research* [online]. 2004, **38**(2), 309-316 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.watres.2003.09.020. ISSN 00431354.
- [19] KOO, Otilia M. Y., John D. FISKE, Haitao YANG, Faranak NIKFAR, Ajit THAKUR, Barry SCHEER a Monica L. ADAMS. Investigation into Stability of Poly(Vinyl Alcohol)-Based Opadry® II Films. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2011, **12**(2), 746-754 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1208/s12249-011-9630-1. ISSN 1530-9932

- [20] DEMERLIS, C.C a D.R SCHONEKER. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2003, 41(3), 319-326 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00258-2. ISSN 02786915.
- [21] Polyvinyl alkohol 18/11, EDITOR a S. GANGOLLI. *The Dictionary of substances and their effects*. 3rd electronic ed. Angletterre: Royal Society of Chemistry, 2005. ISBN 9781591246671.
- [22] KELLY, C.M, C.C DEMERLIS, D.R SCHONEKER a J.F BORZELLECA. Subchronic toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl alcohol. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2003, 41(5), 719-727 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1016/S0278-6915(03)00003-6. ISSN 02786915
- [23] *Handbook of biodegradable polymers*. 2ND ED. London: Smithers Rapra, 2012. str.177. ISBN 9781847355263.
- [24] Kovačič L., Bína J., *Plasty, Alfa-Bratislava*,1974. str.30-32
- [25] EBNESAJJAD, Sina. *Handbook of biopolymers and biodegradable plastics: properties, processing and applications*. Waltham, MA: Elsevier/William Andrew, 2013. PDL handbook series. str.248-250. ISBN 978-1-4557-2834-3.
- [26] *Handbook of biodegradation, biodeterioration and biostabilization (2nd edice)*, 2015. Str.341-342. ISBN: 978-1-895198-87-4
- [27] HAN, Xiaozhao, CHEN, Sensen, HU, Xianguo. Controlled-release fertilizer encapsulated by starch/polyvinyl alcohol coating. *Desalination* [online]. 2009, 240(1-3), 21-26 [cit. 2017-04-20]. DOI: 10.1016/j.desal.2008.01.047. ISSN 00119164
- [28] MUPPALANENI, srinath. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *Journal of Developing Drugs* [online]. 2013, 02(03), - [cit. 2017-04-20]. DOI: 10.4172/2329-6631.1000112. ISSN 23296631
- [29] PERALE, G.; HILBORN, J. *Bioresorbable Polymers for biomedical applications*. Polyvinyl alkohol. Elsevier, 2017, str.22-25. ISBN: 978-008-100262-9.

- [30] BAKER, Maribel I., Steven P. WALSH, Zvi SCHWARTZ a Barbara D. BOYAN. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* [online]. 2012, **100B**(5), 1451-1457 [cit. 2017-04-28]. DOI: 10.1002/jbm.b.32694. ISSN 15524973
- [31] SCHMEDLEN, Rachael H., Kristyn S. MASTERS a Jennifer L. WEST. Photocrosslinkable polyvinyl alcohol hydrogels that can be modified with cell adhesion peptides for use in tissue engineering. *Biomaterials* [online]. 2002, **23**(22), 4325-4332 [cit. 2017-05-05]. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00177-1. ISSN 01429612.
- [32] Lee KY, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering. *Chem Rev.* 2001;101(7):1869-79. DOI: 10.1021/cr000108x
- [33] VITTHAL S. KULKARNI. *Handbook of non-invasive drug delivery systems science and technology*. Norwich, N.Y: William Andrew, 2009. str.180-182. ISBN 9780815520269.
- [34] Dostupné z: <http://www.bausch.com/ecp/our-products/rx-pharmaceuticals/rx-pharmaceuticals/retisert-fluocinolone-acetonide-intravitreal-implant-059-mg>
- [35] Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology.* 2006;113:1020-1027.
- [36] Dostupné z: <http://www.retinalphysician.com/issues/2008/july-aug/new-and-in-development-treatments-for-diabetic-mac>
- [37] Nanocolloids - A Meeting Point for Scientists and Technologists, strana 382-383, ISBN: 978-0-12-801758-6
- [38] MISRA, Ambikanandan a Aliasgar SHAHIWALA, ed. *Applications of polymers in drug delivery*. Shawbury: Smithers Rapra, 2014.str.26-30 ISBN 978-1-84735-851-6.
- [39] KUMAR, T. M. Pramod, H. M. UMESH, H. G. SHIVAKUMAR, Valluru RAVI a SIDDARAMAIAH. Feasibility of Polyvinyl Alcohol as a Transdermal Drug Delivery System for Terbutaline Sulphate. *Journal of Macromolecular Science, Part A* [online]. 2007, **44**(6), 583-589 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1080/10601320701283610. ISSN 1060-1325
- [40] COSTA, Paulo a José Manuel SOUSA LOBO. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2001, **13**(2), 123-133 [cit. 2017-06-20]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 09280987.

- [41] Dostupné z: <http://www.ionsys.com/about.html#overview>
- [42] Dostupné: <http://www.synera.com/>
- [43] Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. Miloslava Rabišková a Vítězlava Fričová, *Praktické lékárenství* 2008;4(4), str.-186-190
- [44] Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, časák *Remedia*, 2007, Rabišková Miloslava, 187-191 strana
- [45] BRUSCHI, Marcos Luciano. *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*. str.77-85. ISBN 978-0-08-100092-2.
- [46] Applications of polymers in drug delivery, strana 4-20. ISBN: 978-1-68015-505-1
- [47] LAMOUDI, Lynda, Jean Claude CHAUMEIL a Kamel DAOUD. Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium Diclofenac from heterogeneous matrix tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2016, **31**, 93-100 [cit. 2017-06-10]. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.12.005. ISSN 17732247
- [48] BLAJOVAN, Roxana, Ionuț LEDEȚI, Gabriela VLASE, Adriana LEDEȚI a Titus VLASE. Study of thermal induced excipient–excipient interactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* [online]. 2016, **126**(1), 171-179 [cit. 2017-06-14]. DOI: 10.1007/s10973-016-5348-3. ISSN 1388-6150.
- [49] ASHOK R.; PATEL, Pradeep R. Vavia. Evaluation of synthesized cross linked polyvinyl alcohol as potencial disintegrant., *J Pharm Pharmaceut Sci.* 13(2), 2010. Str.114-127. ISSN: 14821826
- [50] JENSEN, Bettina E. B., Izaskun DÁVILA a Alexander N. ZELIKIN. Poly(vinyl alcohol) Physical Hydrogels: Matrix-Mediated Drug Delivery Using Spontaneously Eroding Substrate. *The Journal of Physical Chemistry B* [online]. 2016, **120**(26), 5916-5926 [cit. 2017-06-17]. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b01381. ISSN 1520-6106.
- [51] MORITA, R. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. *Journal of Controlled Release* [online]. **63**(3), 297-304 [cit. 2017-06-14]. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00203-5. ISSN 01683659.

[52] MORITA, Ryoichi, Ritsuko HONDA a Yoshiteru TAKAHASHI. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). II. In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release* [online]. 2000, **68**(1), 115-120 [cit. 2017-06-14]. DOI: 10.1016/S0168-3659(00)00244-3. ISSN 01683659.

[53] MORITA, Ryoichi, Ritsuko HONDA a Yoshiteru TAKAHASHI. Development of a new dissolution test method for an oral controlled release preparation, the PVA swelling controlled release system (SCRS). *Journal of Controlled Release* [online]. 2003, **90**(1), 109-117 [cit. 2017-06-20]. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00161-5. ISSN 01683659.

[54] Dostupné z: <http://www.merckmillipore.com/CZ/cs/products/smallmolecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/partecksrp-80/5Sab.qB.ZecAAAFQp6V2h03D.nav>

[55] Dostupné z: <http://www.epmmagazine.com/news/merck-millipore-introduces-excipient-for-oral-formulations/>

[56] Dostupné z: <https://www.linkedin.com/pulse/excipients-market-growing-novel-technologies-needed-nigel-walker>