Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 129
proLékaře.cz | 1.5.2025

Termoplastická granulace jako alternativa přípravy hydrofilně–lipofilních perorálních matricových tablet

DVOŘÁČKOVÁ K., RABIŠKOVÁ M., MASTEIKOVÁ R., VOCILKOVÁ L.
Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo: 22. března 2007 / Přijato: 12. dubna 2007

SOUHRN

Termoplastická granulace jako alternativa přípravy hydrofilně-lipofilních perorálních matricových tablet
Práce je zaměřena na výrobu hypromelosových gelových matric lisováním granulátu předem připraveného termoplastickou granulací. Modelovým léčivem byl theofylin monohydrát. Jako tající pojivo se použil montanglykolový vosk v koncentraci 10 a 20 %. Z dosažených výsledků vyplývá, že proces termoplastické granulace zajišťuje vznik granulátu s vhodnou pórovitostí, tokovými vlastnosti a velikostí částic. V obou disolučních médiích (fosforečnanovém pufru pH 6,8 a umělé žaludeční šťávě pH 1,2) závisí uvolňování modelového léčiva na použitém viskozitním stupni hypromelosy (HPMC). Uvolňování theofylinu lze řídit také změnou vzájemného poměru HPMC K a montanglykolového vosku. Pokles vzájemného poměru se projeví zvýšením rychlosti liberace léčiva. Vzhledem k rozdílné rozpustnosti léčiva ve zvolených disolučních médiích se theofylin významně rychleji uvolňuje ve fosforečnanovém pufru pH 6,8 než v umělé žaludeční šťávě pH 1,2. Matrice stejného složení se připravily také přímým lisováním. Ze vzájemného srovnání disolučních profilů vzorků připravených různými výrobními postupy plyne, že použitá metoda přípravy nemá vliv na uvolňování léčiva z matrice.
Klíčová slova: matricové tablety – termoplastická granulace – hypromelosa – montanglykolový vosk – řízené uvolňování

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 129–134

SUMMARY

Thermoplastic granulation as an alternative method for the preparation of hydrophilic-lipophilic oral matrix tablets
The paper focuses on the formulation of HPMC K-matrix tablets by compression of granulates previously prepared by melt granulation. The model drug was theophylline monohydrate. Montanglycol wax was used as the solid lipid binder in a concentration of 10-20 %. With respect to the obtained results, thermoplastic granulation was found to ensure suitable porosity, flow, and particle size of the granulates. In both dissolution media (phosphate buffer pH 6.8 and artificial gastric juice pH 1.2), the release of the model drug is dependent on the HPMC viscosity grade used. The release rate can be modified by a change in the HPMC-to-montanglycol wax ratio. A decrease in this ratio increases the liberation of theophylline monohydrate. Due to different drug solubilities in the selected dissolution media, theophylline is released significantly faster in phosphate buffer pH 6.8 then in artificial gastric juice pH 1.2. The matrices of the same composition were prepared by direct compression; the comparison of dissolution profiles shows that the release of the active substance is not influenced by the employed method of manufacture.
Key words: matrix tablets – melt granulation – HPMC – wax – controlled release

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 129–134 *Má*

Adresa pro korespondenci:
PharmDr. Kateřina Dvořáčková
Ústav technologie léků FaF a VFU
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: dvorackovak@vfu.cz

Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 130
proLékaře.cz | 1.5.2025

Úvod

Matricové tablety představují nejjednodušší formu perorálního přípravku s řízeným uvolňováním léčiva. Spolu s obalovanými přípravky a peletovou lékovou formou se řadí k nejčastěji používaným moderním lékovým formám [1]. Jejich obliba vychází z četných technologických (jednoduchý design, nenáročnost technologického postupu, finanční dostupnost pomocných látek) a farmakoterapeutických výhod (udržení terapeutické koncentrace léčiva v krevní plazmě delší časový interval, zjednodušení dávkovacího režimu – zvýšení compliance pacienta, snížení vedlejších a nežádoucích účinků, snížení rizika jednorázového uvolnění léčiva z lékové formy) [2].

Přestože je použití matricových tablet ve farmakoterapii poměrně časté, výzkum této lékové formy neustává. Důraz se klade zejména na uplatnění nových pomocných látek, technologických postupů a zajištění stability nových léčivých přípravků [3, 4].

Základem gelových matricových tablet je hydrofilní polymer bobtnající ve vodném prostředí. Při styku s vodou nebo hydrofilními kapalinami polymer vytváří gelovou vrstvu, která řídí uvolňování léčiva z matrice [5, 6]. Vlastnosti gelové vrstvy ovlivňuje celá řada faktorů. Jejich cílenou změnou lze liberaci léčiva měnit.

Přímé lisování tabletoviny a lisování granulátu jsou základní postupy při výrobě gelových matric. Granulační postupy jsou výhodné pro zlepšení tokových vlastností tabletovin s vysokým obsahem polymeru (např. nosné pomocné látky – celulosové deriváty s vláknitou strukturou) a snížení rizika rozvrstvování tabletoviny v průběhu lisování. Na druhé straně je granulace proces časově, technologicky a finančně náročnější. Vedle vlhké granulace se při formulaci hydrofilních gelových matric uplatňuje granulace termoplastická (granulace tavením). Představuje alternativu pro léčiva citlivá na vlhkost, hygroskopická léčiva a některé hydrofilní pomocné látky (např. hypromelosa – HPMC) [7]. Ve srovnání s vlhkou granulací je tato metoda časově i finančně méně náročná; u termoplastické granulace odpadá fáze sušení granulátu.

Principem termoplastické granulace je použití pevného pojiva. Jedná se o látku, která je při pokojové teplotě v tuhém stavu, s poměrně nízkou teplotou tání, obvykle mezi 50–80 °C. Pojivo se buď přidává do směsi prášků již roztavené, nebo se zahřívá a granuluje celá směs léčiva a pomocných látek [8]. Jako výrobní zařízení se používají skříňové sušárny, rotující bubny, nízko- a vysokootáčkové (high shear) mixery nebo fluidní granulátory.

Optimální koncentrace tajícího pojiva je 10–20 % [9]. V nižších koncentracích nedojde k vytvoření kvalitního granulátu, koncentrace nad 20 % vedou často k tvorbě granulí nevhodné velikosti pro další zpracování. Pojiva užívaná k termoplastické granulaci mohou mít lipofilní nebo hydrofilní povahu. Mezi lipofilní tuhá pojiva patří kyselina stearová (t_t = 55–60 °C) [8, 10], cetylalkohol, stearylalkohol, mikrokrystalické vosky [10, 11] – *Paracera® M* (t_t = 68–72 °C), *Paracera® P* (t_t = 58–62 °C), glycerol monostearát (t_t = 55–60 °C) [9], glycerol behenát – *Compritol®* (t_t = 69–74 °C) [7, 12], glycerol palmito-stearát – *Precirol®* (t_t = 53–57 °C) [7]. Mezi hydrofilní tuhá pojiva se řadí makrogol 6000 (t_t = 55–63 °C) [8–10], Poloxamer® 188 [13], kombinace glyceridů a makrogolů: *Gellucire* 50/13®(t_t = 46–50 °C, HLR=13) [9], *Gellucire* 44/14® (t_t = 44 °C, HLR=14).

Montaglykolový vosk je možným tajícím pojivem pro přípravu matricových tablet termoplastickou granulací. Vyrábí se z montanového vosku oxidací, čištěním a esterifikací ethylenglykolem. Montanový vosk je polosyntetický, tuhý vosk, základní surovina pro jeho výrobu zkamenělý rostlinný vosk se získává extrakcí z hnědého uhlí [14]. Je prakticky nerozpustný ve vodě, lihu a olejích, po zahřátí se lehce rozpouští v chloroformu a olejích [15].

Experimentální část práce je zaměřena na přípravu hypromelosových matric s obsahem modelového léčiva theofylinu termoplastickou granulací. Jako tající pojivo se použil montanglykolový vosk. Pro srovnání technologií se vyrobily matrice identického složení také přímým lisováním. Sledoval se vliv metody přípravy, použitého viskozitního stupně HPMC K, vzájemného poměru HPMC K a montanglykolového vosku a vliv použitého disolučního prostředí s rozdílnou hodnotou pH na liberaci léčiva z matrice.

POKUSNÁ ČÁST

Použité suroviny

Jako modelové léčivo se při formulaci matricových tablet použil theofylin monohydrát (Lehmann a Voss, D). Nosným polymerem byla HPMC K CR ve dvou viskozitních stupních – K4M a K100M (Colorcon Limited, GB). Deklarovaná hodnota viskozity 2% vodného roztoku je pro HPMC K4M 4000 mPa.s a pro HPMC K100M je 100 000 mPa.s. Experimentálně stanovená hodnota viskozity pro HPMC K4M byla 5 312 mPa.s a pro HPMC K100M 88 500 mPa.s. Stanovené hodnoty vyhovovaly povoleným odchylkám [16].

Lipofilní složkou byl montanglykolový vosk s t_t = 76–79 °C, (Zentiva , CZ). Stearan hořečnatý (Peter Greven, SRN) a koloidní oxid křemičitý – Aerosil 200, dále Aerosil, (Degussa, I) se použily jako kluzné a antiadhezivní pomocné látky. Všechny použité substance vyhovovaly lékopisným požadavkům.

U všech surovin (theofylin monohydrát, HPMC K4M, K100M, montanglykolový vosk) se stanovila velikost částic (měřeno minimálně 600 částic) pomocí optického mikroskopu (DN 45, Lambda, Praha, CZ) spojeného s CCD kamerou (Alphaphot, Nikon, JAP) s použitím softwaru Ia32. Teplota tání montanglykolového vosku se stanovila metodou otevřené kapiláry dle ČL 2005.

Výroba granulátů

Vzorky (200 g) připravené smísením jednotlivých substancí (theofylin, HPMC K, montanglykolový vosk) se homogenizovaly v zařízení Turbula mixer (T2C, CH) po dobu 10 minut. Složení vzorků je shodné se složením matricových tablet uvedené v tabulce 1, vyjádřeno v gramech, bez Aerosilu a stearanu hořečnatého. Prášková směs vzorků 1T, 2T, 3T, 4T se tavila ve skříňové sušárně Horo (typ 048B, D) při teplotě 85 °C po dobu 20 minut. Vzniklý granulát se přesál přes síto o velikosti ok 1,25 mm.

Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 131
proLékaře.cz | 1.5.2025

Tab. 1. Složení matricových tablet

Vzorek	theofylin (mg)	HPMC K4M CR (mg)	HPMC K100M CR (mg)	montanglykolový vosk (mg)	koloidní oxid křemičitý (mg)	stearan hořečnatý (mg)
1	100	80	–	20	1,03	5,15
1T	100	80	–	20	1,03	5,15
2	100	60	–	40	1,03	5,15
2T	100	60	–	40	1,03	5,15
3	100	–	80	20	1,03	5,15
3T	100	–	80	20	1,03	5,15
4	100	–	60	40	1,03	5,15
4T	100	–	60	40	1,03	5,15

Hodnocení směsí pro přímé lisování a připravených granulátů

U směsí k přímému lisování (1, 2, 3, 4) a granulátů (1T, 2T, 3T, 4T) se stanovily sítová analýza (Retsch GmbH & Co. KG, typ AS 200 basic, D), tokové vlastnosti (Medipo, CZ, dle Ph.Eur.) a pórovitost (SVM 102, Erweka, D). Tokové vlastnosti a pórovitost se určily také po přidání Aerosilu a stearanu hořečnatého u výsledných tabletovin.

Výroba matricových tablet

Složení matricových tablet uvádí tabulka 1. Ploché tablety o průměru 10 mm se vyrobily na výstředníkovém tabletovacím lisu (Korsch, EK 0, D) přímým lisováním tabletoviny (1, 2, 3, 4) a lisováním granulátů připravených termoplastickou granulací (1T, 2T, 3T, 4T). Matricové tablety se lisovaly při stejném lisovacím tlaku.

Hodnocení matricových tablet

U jednotlivých vzorků tablet se provedly lékopisné zkoušky (ČL 2005), tj. hmotnostní stejnoměrnost (analytické váhy Kern 870-13, D), obsahová stejnoměrnost theofylinu (UV spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA) při vlnové délce 273 nm, pevnost (C50 Tablet Hardness & Compression tester, GB), oděr tablet (friabilátor Erweka, typ TAR 10, D) a zkouška disoluce.

Stanovení disolučního profilu modelového léčiva

Disoluční profil theofylinu se stanovil s použitím automatické disoluční aparatury Sotax AT 7 Smart (DonauLab, CH) míchadlovou metodou (ČL 2005). Disolučními médii byly umělá žaludeční šťáva bez přídavku pepsinu o pH 1,2 a fosforečnanový tlumivý roztok o pH 6,8 (ČL 2005). Objem disoluční tekutiny byl 1000 ml, teplota 37±0,5 °C a rychlost otáčení míchadel 100 ot./min. V daných časových intervalech se z disolučních nádob automaticky odebíraly vzorky, které se analyzovaly spektrofotometricky při vlnové délce 273 nm v průtočných kyvetách, a stanovilo se uvolněné množství léčiva v daném čase.

Stanovení rozpustnosti theofylinu

Stanovila se rozpustnost theofylinu v umělé žaludeční šťávě bez přídavku pepsinu a fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 6,8 (ČL 2005). Do disolučních lázní s příslušným disolučním prostředím vytemperovaných na teplotu 37 °C se vložilo léčivo tak, aby bylo trvale v nadbytku po dobu 48 hodin. Dostatečné množství léčiva se zvolilo na základě dostupné informace (ČL 2005), že theofylin je těžce rozpustný ve vodě. Rychlost otáček míchadla byla 100 ot./min. Po uplynutí 48 hodin se odebral vzorek z jednotlivých disolučních nádob, který se ihned filtroval přes membránový filtr o velikosti pórů 0,22 μm. Koncentrace nasyceného roztoku se stanovila spektrofotometricky proti příslušnému disolučnímu médiu metodou kalibrační křivky.

VÝSLEDKY A DISKUZE

Provedená sítová analýza všech prášků resp. granulátů nepotvrdila základní předpoklad, že proces termoplastické granulace vede jednoznačně ke zvýšení velikosti částic vzorků (tab. 2). Ke zvýšení velikosti částic vlivem ter-

Tab. 2. Distribuce částic prášků a granulátů

Velikostní třída (mm)	sítová analýza – podíl velikostní frakce (%)						
	>1,25	1,25–1,00	1,00–0,8	0,8–0,5	0,5–0,25	0,25–0,125	0,125–0,080
1	0,01	0,04	0,07	0,51	1,13	58,20	40,00
1T	0,00	0,30	1,33	2,76	4,5	64,90	26,11
2	0,00	0,02	0,20	0,41	2,68	54,3	42,30
2T	0,04	3,73	4,54	7,67	22,11	58,96	2,93
3	0,00	0,05	0,20	18,21	64,70	14,61	2,16
3T	0,00	0,72	1,44	2,88	14,50	69,53	10,82
4	0,01	0,05	0,13	2,47	52,28	37,90	4,08
4T	0,10	3,16	4,48	6,73	11,10	63,0	11,32

Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 132
proLékaře.cz | 1.5.2025

Tab. 3. Distribuce částic intragranulárních látek

Theofylin	*střed velikostní třídy (d)*	*19,5*	*40*	*70*	*145*	*258,5*
	četnost výskytu (%)	6,56	13,91	42,81	34,38	2,34
HPMC K4M	*střed velikostní třídy (d)*	*6*	*17,5*	*47,5*	*85*	*141,5*
	četnost výskytu (%)	15,34	26,2	45,69	9,11	3,67
HPMC K100M	*střed velikostní třídy (d)*	*6*	*17*	*30*	*42,5*	*70*
	četnost výskytu (%)	18,57	42,54	15,87	12,86	10,16
montanglykolový vosk	*střed velikostní třídy (d)*	*7*	*15*	*27,5*	*42,5*	*77,5*
	četnost výskytu (%)	12,81	40,0	36,09	7,66	3,44

Tab. 4. Sypnost prášků, granulátů a tabletovin

Vzorek	sypnost práškových směsí a granulátů (s)	sypnost tabletovin (s)	pórovitost práškových směsí a granulátů (%)	pórovitost tabletovin (%)
1	∞	4,43±0,50	34,79	25,87
1T	5,27±0,80	3,59±0,60	26,01	16,90
2	∞	∞	30,16	22,80
2T	3,30±0,11	2,16±0,07	22,86	19,40
3	∞	∞	31,82	29,33
3T	∞	4,05±0,29	26,97	26,57
4	∞	∞	25,85	23,73
4T	4,04±0,02	3,04±0,12	24,66	22,54

Tab. 5. Jakostní parametry matricových tablet

Vzorek	teoretická hmotnost (mg)	průměrná hmotnost (mg)	průměrný obsah (mg)	průměrná pevnost (N)	průměrný oděr (%)
1	206,18	212,0±5,01	95,83±0,52	68,3±3,8	0,34
1T	206,18	209,7±1,75	97,80±0,22	46,7±2,0	0,28
2	206,18	200,1±2,01	91,01±0,22	63,3±5,4	0,29
2T	206,18	213,7±1,57	99,56±0,04	62,4±1,3	0,23
3	206,18	212,1±2,60	99,30±0,15	64,1±2,5	0,25
3T	206,18	217,9±1,80	101,69±0,40	49,3±1,3	0,22
4	206,18	212,4±5,10	100,44±0,10	68,1±2,5	0,26
4T	206,18	203,1±4,97	95,73±0,37	57,0±2,3	0,22

moplastické granulace dochází u vzorku 1 (1T) a 2 (2T) s obsahem HPMC K4M. Největší skupina částic granulátů leží v intervalu 0,25–0,125 mm. Paradoxně u vzorků 3 (3T) a 4 (4T) s obsahem HPMC K100M se velikost částic granulátu snížila. Tabletovina 3 a 4 má největší skupinu částic v intervalu 0,5–0,25 mm. U připraveného granulátu 3T a 4T se velikost částic snížila s vrcholem v intervalu 0,25–0,125 mm.

Aby bylo možné výsledky vysvětlit, stanovila se velikost částic jednotlivých složek tabletoviny (tab. 3).

Vzhledem k distribuci velikosti částic theofylinu, montanglykolového vosku a HPMC K100M lze vyvodit, že u vzorků 3 a 4 s obsahem HPMC K100M vznikají sekundární aglomeráty primárních částic pravděpodobně vlivem elektrostatických interakcí. Tento závěr potvrzuje i fakt, že tokové vlastnosti vzorků 3 a 4 jsou překvapivě horší při větší velikosti částic než tokové vlastnosti vzorků 1 a 2.

Vzhledem k dosaženým výsledkům lze říci, že proces termoplastické granulace vede ke sjednocení velikosti částic granulátů.

Hodnocením sypnosti se zjistilo, že proces termoplastické granulace zlepšuje tokové vlastnosti směsí 1, 2 a 4 (tab. 4). Pouze u vzorku 3 se tokové vlastnosti nezlepšily. Je to způsobeno pravděpodobně nedostatečným množstvím tajícího pojiva (10 %) pro vytvoření kvalitního granulátu s obsahem HPMC K100M, který má ve srovnání s HPMC K4M jemnější částice a s tím související větší povrch (tab. 3). U tabletovin po přidání Aerosilu a stearanu hořečnatého se sypnost dále snižovala u všech vzorků (1T, 2T, 3T, 4T). Vzájemným porovnáním dosažených výsledků se zjistilo, že vzorky připravené termoplastickou granulací s vyšším obsahem tajícího pojiva (20 %) mají lepší tokové vlastnosti než vzorky s nižším obsahem (10 %).

Dle očekávání mají granuláty nižší pórovitost než příslušné směsi pro přímé lisování. Termoplastická granulace snižuje pórovitost více u vzorků 1 (o 8,78 %) a 2 (o 7,30 %) s obsahem HPMC K4M než u vzorků 3 (o 4,85 %) a 4 (o 1,19 %) s obsahem HPMC K100M. U výsledných tabletovin po přidání Aerosilu a stearanu

Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 133
proLékaře.cz | 1.5.2025

Tab. 6. Disoluční profily theofylinu z matricových tablet

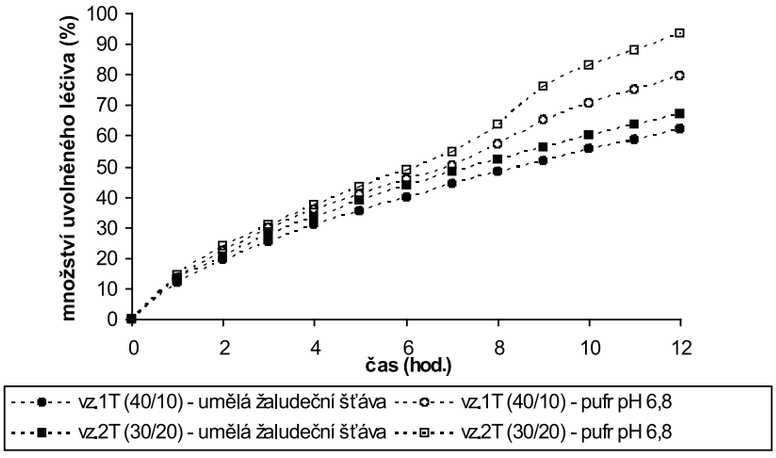
Vzorek	množství uvolněného theofylinu (%) z matricových tablet v disolučních prostředích o různém pH v závislosti na čase čas (min) ± směrodatná odchylka													
čas	60		120		240		360		480		600		720	
pH	1,2	6,8	1,2	6,8	1,2	6,8	1,2	6,8	1,2	6,8	1,2	6,8	1,2	6,8
1	9,64	13,68	16,08	22,16	26,77	34,37	36,26	44,43	44,99	58,87	53,04	71,35	60,48	79,83
	± 0,49	± 0,29	± 0,59	± 0,77	± 0,82	± 1,86	± 1,08	± 2,17	± 1,12	± 2,24	± 1,23	± 2,92	± 1,41	± 2,79
1T	11,79	13,40	19,20	22,44	30,73	35,78	39,94	45,59	48,12	57,10	55,50	70,46	62,30	79,73
	± 0,22	± 0,28	± 0,26	± 0,91	± 0,39	± 0,67	± 0,50	± 0,76	± 0,63	± 1,39	± 0,75	± 1,15	± 0,86	±1,77
2	12,82	18,87	19,73	27,27	31,33	39,07	41,77	50,83	51,20	68,17	59,53	82,48	67,02	94,76
	± 0,46	± 1,06	± 0,36	± 1,09	± 0,55	± 1,21	± 1,03	± 1,52	± 1,50	± 2,29	± 1,70	± 2,37	± 2,19	± 3,69
2T	11,20	14,58	20,63	23,81	33,48	37,29	43,58	48,78	52,42	63,46	60,29	82,88	67,32	93,65
	± 1,75	± 1,25	± 2,05	± 1,08	± 2,28	± 0,74	± 2,39	± 0,87	± 2,46	± 2,28	± 2,37	± 0,73	± 2,56	± 1,07
3	9,64	20,80	16,16	28,58	25,69	39,26	33,42	46,96	40,26	53,21	46,63	59,27	52,59	64,72
	± 0,46	± 1,88	± 0,56	± 2,28	± 0,67	± 2,65	± 0,78	± 3,43	± 0,87	± 4,33	± 0,94	± 7,50	± 1,05	± 8,06
3T	9,58	19,62	15,69	27,50	24,99	38,08	32,36	45,77	38,73	52,61	44,46	59,86	49,81	66,85
	± 0,76	± 0,91	± 0,71	± 1,03	± 0,63	± 1,09	± 0,62	± 1,34	± 0,61	± 2,20	± 0,59	± 3,75	± 0,55	± 4,47
4	12,64	27,39	24,86	36,75	29,66	48,74	37,86	56,72	45,12	62,79	51,88	67,84	58,25	72,15
	± 0,25	± 2,50	± 0,41	± 3,33	± 0,61	± 4,17	± 0,75	± 4,61	± 0,90	± 4,88	± 1,03	± 5,06	± 1,22	±4 ,89
4T	11,16	24,30	17,66	33,48	27,43	45,26	35,15	53,37	41,82	59,74	47,81	65,69	53,30	71,75
	± 0,27	± 2,07	± 0,36	± 2,37	± 0,50	± 2,70	± 0,56	± 2,90	± 0,66	± 3,04	± 0,75	± 3,18	± 0,85	± 3,31

hořečnatého se pórovitost dále snižuje u všech hodnocených vzorků, více u vzorků s obsahem HPMC K4M 1 (o 8,97 %) a 2 (o 3,40 %) s obsahem HPMC K4M než u vzorků 3 (o 2,76 %) a 4 (o 1,19 %) s obsahem HPMC K100M. Proces termoplastické granulace a následné přidání Aerosilu a stearanu hořečnatého vykazují aditivní působení na snížení pórovitosti vzorků. Oba procesy snižují celkově pórovitost vzorku 1 o 17,89 % (tab. 4).

Vyrobené matricové tablety vyhovovaly lékopisným zkouškám na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost, zkoušce na oděr a pevnost (tab. 5). Termoplastická granulace vedla u jednotlivých vzorků ke snížení oděru.

Výsledky zkoušky disoluce vzorků připravených přímým lisováním (1, 2, 3, 4) a lisováním granulátu připraveného termoplastickou granulací (1T, 2T, 3T, 4T) v umělé žaludeční šťávě o pH 1,2 a fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 6,8 jsou uvedeny v tabulce 6. Ze vzájemného srovnání disolučních profilů vzorků připravených přímým lisováním (1, 2, 3, 4) a vzorků připravených lisováním granulátu připraveného termoplasticky (1T, 2T, 3T, 4T) vyplývá, že použitá metoda výroby nemá vliv na rychlost uvolňování léčiva z matricových tablet. Z tohoto důvodu se dále hodnotí pouze disoluční profily u vzorků připravených termoplasticky. Sledoval se vliv použitého viskozitního stupně HPMC K, vzájemného poměru HPMC K a montanglykolového vosku a vliv pH disolučního prostředí.

Při použití nižšího viskozitního stupně HPMC K4M se léčivo uvolňuje v obou disolučních prostředích rychleji než při použití vyššího viskozitního stupně K100M. Při použití HPMC K100M vzniká pevnější gelová vrstva, která zpomaluje rychlost uvolňování theofylinu více než při použití HPMC K4M. Použití rozdílného viskozitního



Obr. 1. Vliv poměru HPMC K4M a montanglykolového vosku na množství uvolněného léčiva

Farmacie 3-07 23.7.2007 8:16 Str. 134
proLékaře.cz | 1.5.2025

stupně se nejvíce projevilo ve fosforečnanovém pufru pH 6,8 u vzorků 2T a 4T. Rozdíl v množství uvolněného léčiva činil 21,9 % (tab. 6)

Vliv vzájemného poměru HPMC K a montanglykolového vosku se zjistil porovnáním disolučních profilů vzorků 1T (40/10) a 2T (30/20) s obsahem HPMC K4M a vzorků 3T (40/10) a 4T (30/20) s obsahem HPMC K100M. Cílenou změnou tohoto parametru lze ovlivňovat uvolňování theofylinu z hydrofilní matrice. Z výsledků plyne, že s rostoucím poměrem daného poměru rychlost uvolňování modelového léčiva klesá (obr. 1, 2). Při použití HPMC K4M se uvolnilo ve fosforečnanovém pufru pH 6,8 ze vzorku 1T (40/10) o 13,92 % méně léčiva než vzorku 2T (30/20).

Výsledky prokázaly u všech hodnocených vzorků, že uvolňování léčiva je závislé na pH disolučního prostředí. To lze vysvětlit rozdílnou rozpustností theofylinu v použitých disolučních médiích: Rozpustnost theofylinu byla při teplotě 37 °C ve fosforečnanovém tlumivém roztoku pH 6,8 (ČL 2005) 14,2 mg/ml a v umělé žaludeční šťávě 12,6 mg/ml. Nejvýrazněji se vliv disolučního prostředí projevil u vzorku 2T v prostředí fosforečnanového pufru pH 6,8. V umělé žaludeční šťávě se uvolnilo o 26,33 % méně léčiva než ze stejného vzorku ve fosforečnanovém pufru pH 6,8 (obr. 1).

ZÁVĚR

Podařilo se připravit funkční matricový systém na bázi hypromelosy termoplastickou granulací s montanglykolovým voskem jako tajícím pojivem. Modelovým léčivem byl theofylin – bronchodilatans, léčivo neiotového charakteru. Cílenou změnou sledovaných parametrů lze dosáhnout liberace modelového léčiva v intervalu 12 hodin a více. Uvolňování léčiva je výrazně závislé na pH disolučního prostředí. Množství uvolněného léčiva nezávisí na použité metodě výroby, vzhledem k dosaženým výsledkům je příprava matric z granulátů technologicky výhodnější.

LITERATURA

1. **Janovská, L.:** Čes. slov. Farm., 2007; 56, 48.
2. **Huang, Y.–B. et al.:** Int. J. Pharm., 2005; 289, 87-95.
3. **Vetchý, D.:** Prakt. lékáren., 2006; 6, 276-277.
4. **Savickas, A., Bernatoniene, B.:** Medicina, 2002; 41, 226-231.
5. **Rabišková, M. et al.:** Čes. slov. Farm., 2003; 52, 211-217.
6. **Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A.:** Pharm. Res., 2002; 19, 306-314.
7. **Hamdani, J. et al.:** Int. J. Pharm., 2003; 260, 47-57.
8. **Ochoa, L. et al.:** J. Pharm. Sci., 2005; 8, 132-140.
9. **Walker, G. M. et al.:** Chem. Eng. Sci., 2005; 60, 3867-3877.
10. **Crowley, K. J.:** Int. J. Pharm., 2000; 211, 9-17.
11. **de Brabander, C. et al.:** Int. J. Pharm. 2000; 199, 195-203.
12. **Zhang, Y.–E., Scgwartz, J. B.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2003; 29, 131-138.
13. **Perissitti, B. et al.:** Int. J. Pharm., 2003; 256, 56-63.
14. **Matthie, L.:** Eur. J. Lipid Sci. Technol., 2001; 103, 239-248.
15. http:/www.lambentcorp.com | 2005-09-19.
16. **Vostalová, L. et al.:** Čes. slov.Farm., 2003; 52, 295-298.

EXCERPTA

● Možnosti využívání erytropoetinu k léčbě anémii

Při prevenci a v terapii chronických onemocnění ledvin se dnes stále častěji využívá biotechnicky vyrobeného léčiva – erytropoetinu, aniž by bylo nutné provádět periodické dialýzy. Toto poškození může být vyvoláno cukrovkou, vysokým krevním tlakem, příp. dlouhodobým užíváním některých druhů analgetik k potlačení bolesti. Pří hormonální kontrole v 1906 byl při erytropoese objeven erytropoetin a později (1950–1960), že jeho hlavním zdrojem u dospělých jedinců jsou ledviny. První klonování provedla firma 1985 Amgen v USA u lidského genu erytropoetinu. Již v letech 1981–1991 povolila FDA první přípravky k léčbě anémie s obsahem alfa erytropoetinu označené jako Eprex, Epogen, Procrit, (Neo) recormon a o deset let později byl zaveden přípravek Darbepoetin.

Selhání činnosti ledvin způsobuje nejen anémii, ale i další onemocnění kostí s poruchami v hospodaření vápníku, fosforu a také D vitaminu, dochází při tom k poklesu obsahu D vitaminu, vzestupu obsahu fosforu a zvýšení hladiny parahormonu. První úspěšná transplantace ledviny se uskutečnila v roce 1954 v Bostonu a později se při těchto operacích uplatnilo zavedení cyklosporinu. Potvrdily se vzájemné spojitosti mezi onemocněním ledvin a kardiovaskulárními chorobami. Dříve nezbytné dialýzy se dnes dají nahrazovat aplikacemi přípravků s erytcopoetinem. Patenty na jeho výrobu skončily v Evropě již v roce 2004 a v USA to bude ještě později, dosud ovšem nejsou známé vhodné bionáhrady.

Sh: Krankenhauspharmazie, 2007; 28 107-108.

J. Malý