

Mukoadhezivní tablety pro orální aplikaci ciklopiroxolaminu

KUNA M., RABIŠKOVÁ M.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo: 13. června 2007 / Přijato: 29. června 2007

SOUHRN

Mukoadhezivní tablety pro orální aplikaci ciklopiroxolaminu

Orální mukoadhezivní tablety jsou moderní lékové formy, které se aplikují na bukalní sliznici a umožňují řízené uvolňování obsaženého léčiva. Používají se lokálně k léčbě onemocnění ústní dutiny nebo k systémovému podávání léčiv, která podléhají rychlé metabolizaci v játrech, nebo se rozkládají v zažívacím traktu. Naše práce se zaměřila na vývoj orálních mukoadhezivních tablet s obsahem antimykotika ciklopiroxolaminu. Mukoadhezivní vlastnosti vzorků tablet bez léčiva s různým zastoupením karbomeru a hypromelosy se hodnotily u zdravých dobrovolníků *in vivo*. Nejdelší devítihodinové adheze se dosáhlo u matric s 60 % karbomeru. Z optimální kombinace mukoadhezivních polymerů se připravily výlisky s léčivem a pro usnadnění aplikace se na jedné straně potáhly vhodnou pomocnou látkou. U tablet se stanovily běžné jakostní parametry a disoluce léčiva se provedla v prostředích s různou hodnotou pH. Ciklopiroxolamin se z lékové formy uvolňoval pomaleji, než byla doba rozvolnění tablet *in vivo*. Přesto vybrané tablety s obsahem 25 mg ciklopiroxolaminu uvolňují léčivo v množství, které převyšuje jeho MIC u relevantních patogenů na ústní sliznici.

Klíčová slova: mukoadheze – tableta – karbomer – řízené uvolňování – ciklopiroxolamin

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 243–248

SUMMARY

Mucoadhesive tablets for oral administration of ciclopiroxolamine

Oral mucoadhesive tablets belong to modern dosage forms, which allow controlled drug release after buccal application. They are used for the treatment of oral cavity disorders or for systemic administration of drugs with high first-pass effect or drugs instable in gastrointestinal tract. This study reports the development of oral mucoadhesive tablets containing antimycotic drug ciclopiroxolamine. Mucoadhesive properties of placebo tablets containing different ratios of carbomer and hydroxypropylmethylcellulose were evaluated *in vivo* in healthy human volunteers. The longest mucoadhesion for 9 hours was achieved in matrices containing 60 % (w/w) of carbomer. When optimum combination of the two mucoadhesive polymers was selected, tablets containing ciclopiroxolamine were prepared and one tablet side was film-coated to make the application procedure easier. Tablet quality parameters were determined and drug dissolution profile was evaluated under different pH conditions. In vitro release of ciclopiroxolamine was slower than the desintegration of prepared mucoadhesive tablets *in vivo*. Nevertheless, tablets containing 25 mg of ciclopiroxolamine performed prolonged drug release with oral mucosa concentrations higher than its MIC of relevant pathogens.

Key words: mucoadhesion – tablet – carbomer – controlled release – ciclopiroxolamine

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 243–248

Má

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Milan Kuna
Ústav technologie léků FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: m.kuna@centrum.cz

Úvod

Během posledních let roste zájem o rozvoj lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Přednosti těchto lékových forem ve srovnání s tradičními formami spočívají v lepším profilu plazmatických hladin, snížení dávky a nežádoucích účinků léčiva, v možnosti cílení jeho účinku, efektivnějším využití účinné látky a odrážejí se ve zvýšené complianci pacientů. Zdokonalování technologií těchto lékových forem trvá již několik desetiletí a jejím výsledkem jsou matricové a rezervoárové systémy, přípravky založené na řízené osmóze, implantáty, mikro- a nanočásticové systémy a v neposlední řadě i bioadhezivní, resp. mukoadhezivní přípravky ¹⁾.

Mukoadheze je jev, kdy dochází k přilnutí dvou povrchů, z nichž jedním je slizniční tkáň. Zvlhčené povrchy sliznic lemují stěny různých tělních dutin včetně ústní dutiny. Skládají se z vrstvy pojivové tkáně (lamina propria), na kterou nasedají jedno- nebo vícevrstevné epitelie, které jsou potaženy vrstvou viskózního slizu (mukus) produkovaného pohárkovými buňkami a slinnými žlázami. Sliz se skládá z glykoproteinů, lipidů, anorganických solí a více než 95 % vody. Tloušťka slizové vrstvy v ústní dutině je přibližně 1 µm a její hlavní funkcí je ochrana a zvlhčení slizničních povrchů. V posledních přibližně dvaceti letech se jev mukoadheze zkoumá pro možné podávání léčivých látek, optimální lokalizaci a setrvání lékové formy v místě účinku nebo v místě optimální absorpce léčiva ²⁾. Mukoadheze probíhá ve třech stádiích. Při těsném kontaktu mezi mukoadhezivem a glykoproteinovou sítí slizu polymer vlhne a bobtná. Původní povrchy zanikají a vytváří se nové rozhraní. Následuje interpenetrace řetězců mukoadhezivních polymerů a slizu a stabilizace adhezivní vazby působením slabých chemických vazeb ³⁾.

Většina lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva je založena na použití polymerních pomocných látek, např. derivátů celulosy, polymerů kyseliny akrylové, chitosanu, polyvinylalkoholu, polyethylenoxidu, povidonu a dalších ¹⁾. Karbomery jsou karboxyvinylové polymery s molekulovou hmotností $7 \cdot 10^5$ až $4 \cdot 10^9$. Jsou fyziologicky inertní a neabsorbují se z gastrointestinálního traktu. Mají dobré mukoadhezivní vlastnosti a lokalizaci na místě absorpce mohou cíleně zvýšit koncentraci léčivé látky a tím její biologickou dostupnost. Karbomery umožňují prodloužené uvolňování léčiva kinetikou blízkou 0. řádu. Výlisky z karbomerů mají výborné mechanické vlastnosti nezávislé na použitím lisovacím tlaku. Mukoadhezivní vlastnosti jsou dány velkým množstvím vazebných míst hydroxylových a karboxylových skupin, mají dostatečnou flexibilitu řetězců a povrchovou energii usnadňující rozptřeni polymeru na povrchu sliznice. Léčivo uzavřené v matici karbomeru je při hydrataci jejího povrchu součástí gelové vrstvy složené z mnoha samostatných mikrogelových částic. Když je gel plně hydratovaný, proniká rozpuštěné léčivo osmotickým tlakem gelovou strukturou a difuzí se uvolňuje z matrice. Faktory, které ovlivňují rychlost uvolnění léčiva, jsou dány kromě jeho rozpustnosti zejména strukturou polymeru, rychlostí jeho hydratace a bobtnání, které závisí na pH disolučního média. Karbomery se často používají v kom-

binaci s jinými polymery, zejména deriváty celulosy. Vzhledem ke své polyaniontové struktuře mohou vytvářet komplexy s kationtovými nebo neiontovými pomocnými látkami s cílem modifikovat profil uvolňování léčiva nebo bioadhezivní vlastnosti ^{1, 4, 5)}.

V posledních deseti letech také dochází ke změnám v epidemiologii mykotických infekcí. Orální infekce způsobené *Candida sp.* jsou stále častější, zejména u pacientů s imunodeficity, po transplantacích, ve vyšším věku, s protinádorovou terapií a na jednotkách intenzivní péče. *Candida albicans* je nejrozšířenější zástupce tohoto rodu, avšak již nedominuje tak jako dříve, stále častěji se objevuje *Candida glabrata*, mnohdy rezistentní vůči flukonazolu. Mezi plísněmi stále dominuje *Aspergillus sp.*, narůstá však výskyt *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium sp.* a zygomycet *Rhizopus* a *Mucor* ⁶⁾.

Mezi účinná širokospektrá antimykotika patří ciklopiroxolamin (CPO), který se řadí do skupiny pyridonů. Jedná se o ethanolinovou sůl ciklopiroxu a chemicky se jedná o (6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon o $M_r = 268,35$ ^{7, 8)}. Je dostupný ve formě bílého nebo světle žlutého prášku, který je těžce rozpustný ve vodě a velmi snadno rozpustný v 96% ethanolu ⁹⁾. Mechanismus účinku spočívá v tlumení celulárního příjmu látek nezbytných pro metabolismus a růst houbové buňky. Kumuluje se uvnitř buněk a ireverzibilně se váže na buněčné struktury. Fungicidní koncentrace je při jednodenním podávání 20 až 30násobkem minimální inhibiční koncentrace (MIC), při jednotýdenním podávání jen v 1–4násobné koncentraci ¹⁰⁾. CPO se považuje za blokátor G1/S fáze ^{7, 8)}. Působí fungicidně na dermatofyty, kvasinky, kvasinkové mikromycety a potenciálně patogenní plísně. Kromě toho účinkuje antimikrobiálně na četné, klinicky relevantní grampozitivní a gramnegativní bakterie, na mykoplazmata a trichomonády ¹¹⁾. Většina citlivých kmenů má MIC v rozmezí 0,98 až 3,9 µg/ml. Vyznačuje se abruptním nástupem účinku. U difuzních agarových testů CPO vykazuje ostře ohraničené inhibiční zóny, které jsou bez částečně inhibovaných zárodků, na rozdíl od imidazolových antimykotik. Inhibiční účinek CPO při hodnocení *in vitro* není významně ovlivněn přítomností bílkovin v testovaném prostředí. Inhibiční růstové koncentrace imidazolových antimykotik jsou v bílkovinném prostředí podstatně vyšší ¹⁰⁾.

Cílem této práce je zhodnotit připravené mukoadhezivní matricové tablety na bázi karbomeru – Carbopolu 974P (CP) a hypromelosy – Methocelu K4M (MC) bez léčivé látky resp. s obsahem ciklopiroxolaminu pomocí *in vivo* resp. *in vitro* metod.

POKUSNÁ ČÁST

Materiál

Nosnými pomocnými látkami v orálních mukoadhezivních tabletách byly Carbopol® 974P (Noveon, Inc., USA) a Methocel® K4M (Colorcon, GB), kluzné látky zastupovaly stearan

hořečnatý (Interfarmag, CH) a talek (Zentiva, Praha, ČR). Síran vápenatý dihydrát (Penta, Praha, ČR) simuloval těžce rozpustnou léčivou látku, skutečným léčivem byl ciklopiroxolamin (Hoechst–Biotika, Martin, SR). K filmovému potahu tablet se použily ethylcelulosa (Sigma–Aldrich, USA), Kollidon K30 (Sigma–Aldrich, USA) nebo Eudragit E100 (Degussa, D), jako barvivo methylovaný sodná sůl (Lachema, Brno, ČR) a rozpouštědly byly 96% ethanol, aceton a/nebo isopropylalkohol (Kulich, Hradec Králové, ČR) a čištěná voda (ČL 2005). Všechny použité suroviny odpovídaly požadavkům platného lékopisu.

Metodika

Pro přípravu tablet se vybral hlavní mukoadhezivní polymer Carbopol 974P, doplnil se plnivem s aditivními mukoadhezivními vlastnostmi Methocel K4M a stearanem hořečnatým. Směs se homogenizovala 10 minut v mixéru (Tefal Kaleo, F). Tablety se lisovaly na výstředníkovém tabletovacím lisu EK 0 (Korsch Pressen, D) přímým lisováním tabletoviny (fáze I) nebo po její předchozí granulaci (fáze II a III). Granulát se připravil zvlhčením směsi prášků směsí 96% ethanolu a isopropylalkoholu v poměru 1:5 v mixéru a vystíráním granuloviny přes síto o velikosti oka 1 mm. Průměr tablet byl 10 mm a hmotnost 150 mg. Příprava tablet se rozdělila do tří fází (I, II, III). U připravených výlisků se provedly lékopisné zkoušky na hmotnostní stejnoměrnost, pevnost (C 50 tester, Engineering Systems, GB), oděr (friabilátor typ TAR 10, Erweka, D) a disoluci (disoluční linka Sotax AT 7, Donaulab, CH) se spektrofotometrickou detekcí (spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA). V každé fázi experimentu se připravily čtyři různé vzorky tablet a hodnocení se provedla u jedné šarže pro každý vzorek tablet.

I. fáze

První vzorky tablet se připravily za účelem výběru optimálního zastoupení mukoadhezivního polymeru CP v mukoadhe-

zivní matici. Složení tabletoviny pro přímé lisování uvádí tabulka 1. Po lékopisném hodnocení jakosti se tablety testovaly *in vivo* na bukalní sliznici deseti zdravých dobrovolníků. Všichni dobrovolníci zkoušeli jednu tabletu z každého vzorku tablet stejné šarže. Sledovanými parametry byla doba adheze a míra komfortu po aplikaci tablety (pocit tlaku tablety, překážení tablety na sliznici, pocit bobtnání a pocit kyselosti). Testované tablety se při aplikaci přitlačily co nejsilněji na bukalní sliznici po dobu půl minuty a po aplikaci se nesmělo půl hodiny jíst a pít. Výsledky zaznamenávali dobrovolníci do připravených tabulek. Hodnocení komfortu aplikace tablety se relativně vyjádřila k vzorku CP1.

II. fáze

Pro další experimenty se vybralo složení tablet s nejdelší dobou adheze. Provedlo se stanovení rozpustnosti CPO: rozpouštěním nadbytečného množství léčiva ve vodě a v pufru pH 7,0 za konstantní teploty 20 resp. 37 °C po dobu 24 hodin se připravily nasycené roztoky; připravené roztoky se zředily 1:500 (na měřitelnou koncentraci), změřila se jejich absorbance a vypočítaly se rozpustnosti CPO v uvedených rozpouštědlech při definovaných teplotách. Stanovení rozpustnosti CPO se provedlo třikrát. Část plniva MC se nahradila dihydrátem síranu vápenatého. Prášková směs se zgranulovala směsí ethanolu a isopropylalkoholu a po usušení a přidání talku slisovala do tablet. Každá tableta obsahovala 25 mg $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, těžce rozpustného plniva, které mělo nahradit též těžce rozpustné léčivo. Tablety se potáhly na jedné straně ethylcelulosou (EC), povidonem (K30) nebo polyakrylátem (E100). Roztoky s obsahem 5 % filmotvorné látky se nanasly na jednu plochu tablet sprejováním a následným sušením při teplotě 40 °C tak, aby se hmotnost tablet s potahem zvýšila o 1 %. Roztoky potahových látek se připravily rozpouštěním 5 g polymeru a 0,003 g methylovaného v 95 g 96% ethanolu pro EC a K30, resp. 95 g směsi acetonu a isopropylalkoholu v poměru 1:1 pro E100. Složení tablet je uvedeno v tabulce 2. Jakostní parametry tablet se hodnotily podle platného lékopisu a *in vivo* se sledovala doba adheze jako v I. fázi experimentu. Hodnocení komfortu aplikace tablety se relativně vyjádřilo k vzorku CP3.

III. fáze

V poslední fázi se připravily tablety s léčivem CPO v dávce 25 mg lisováním z granulátu. Výsledné tablety se dále potáhly třemi různými polymery, stejně jako ve II. fázi a po standardních lékopisných zkouškách se sledovalo uvolňování léčiva z tablet uzavřených do pružiny disoluční míchadlovou metodou v zařízení s UV/VIS spektrofotometrickou detekcí při $\lambda = 310 \text{ nm}$. Jako disoluční média se zvolily lékopisné fosforečnanové pufrы o pH 5,5; 7,0; 8,0 a čištěná voda. Množství disolučního média bylo 1000 ml a rychlost otáčení míchadel

Tab. 1. Složení tabletoviny pro přípravu tablet I. fáze

Použité látky (g)	označení tabletoviny			
	CP1	CP2	CP3	CP4
Carbopol® 974P	30,0	60,0	90,0	120,0
Methocel® K4M	120,0	90,0	60,0	30,0
stearan hořečnatý	3,0	3,0	3,0	3,0
celkem	153,0	153,0	153,0	153,0

Tab. 2. Složení vzorků tablet pro II. a III. fázi

Složení tablety (g)	označení vzorků tablet				CPO	CPO EC	CPO K30	CPO E100
	CaS	CaS EC	CaS K30	CaS E100				
Carbopol® 974P	0,0900	0,0900	0,0900	0,0900	0,0900	0,0900	0,0900	0,0900
Methocel® K4M	0,0290	0,0290	0,0290	0,0290	0,0290	0,0290	0,0290	0,0290
síran vápenatý dihydrát	0,0250	0,0250	0,0250	0,0250	–	–	–	–
ciklopiroxolamin	–	–	–	–	0,0250	0,0250	0,0250	0,0250
talek	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060
celkem bez potahu	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500
ethylcelulosa	–	0,0015	–	–	–	0,0015	–	–
Povidon K30	–	–	0,0015	–	–	–	0,0015	–
Eudragit E100	–	–	–	0,0015	–	–	–	0,0015
celkem s potahem	0,1500	0,1515	0,1515	0,1515	0,1500	0,1515	0,1515	0,1515

50 ot. min⁻¹ resp. 100 ot. min⁻¹. Zkoušky disoluce se provedly u tří tablet každého hodnoceného vzorku. Z disolučního profilu se vyjádřila rychlost uvolňování léčiva, která je u kinetiky 0. řádu nezávislá na koncentraci léčiva a může se vyjádřit jednoduchým vztahem:

$$v = k,$$

kde v je rychlost uvolňování léčiva a k je rychlostní konstanta, která je dána množstvím uvolněného léčiva za jednotku času.

VÝSLEDKY A DISKUZE

Pro přípravu orálních mukoadhezivních tablet se vybral jako nosný polymer karbomer Carbopol® 974P (CP), který se vyznačuje silnými mukoadhezivními vlastnostmi^{1, 5, 12}. Hypromelosa Methocel K 4M (MC) se použila jako pomocný mukoadhezivní polymer, protože samotná vykazuje pouze slabou adhezi¹².

Cílem I. fáze experimentu bylo zjistit optimální zastoupení polymerů v matrici. Tablety se připravily přímým lisováním směsí pomocných látek s vzájemným poměrem karbomer:hypromelosa 1 : 4; 2 : 3; 3 : 2 a 4 : 1 (tab. 1). I přes 2% přídavek steáranu hořečnatého měla tabletovina špatné tokové vlastnosti a tablety bylo možné vylišovat pouze při nuceném plnění matric. Přesto se získaly tablety požadovaných lékopisných vlastností (tab. 3).

Průměrná doba mukoadheze na sliznici zdravých dobrovolníků se prodlužovala s rostoucí koncentrací CP v tabletě až k poměru 3:2, u nejvyšší koncentrace CP4 klesla téměř na hodnotu vzorku CP1 (tab. 4). Pokles doby mukoadheze je možné vysvětlit nadměrnou hydratací – převlhlením polymeru³. Nejdelší dobu adheze měl vzorek CP3 s 60 % CP v matrici. Hodnocení komfortu aplikovaných tablet bylo vztaženo k vzorku CP1 (hodnota 1,00) a zaznamenalo pouze mírné projevy sledovaných parametrů pohybující se okolo hodnoty 1 (tlacení tablet: 0,98–1,13; překážení tablet: 0,82–1,00; bobtnání tablet: 0,97–1,01; pocit kyselosti: 1,00–1,72). Pocit kyselosti měl stoupající tendenci, která je logicky vysvětlitelná vzrůstající koncentrací CP s povahou slabé kyseliny (polymer akrylové kyseliny). Tablety po aplikaci na sliznici a úvodní fázi bobtnání pevně přilnuly a k ukončení mukoadheze došlo nejčastěji rozvolněním

Tab. 3. Některé jakostní parametry připravených tablet

Vzorek tablet	pevnost tablet (N) (n=10)	oděr (%) (n=20)	hmotnostní stejnoměrnost (n=20)
CP1	230,7±20,9	0,07±0,002	0,1492 (-5,4%/+5,6%)
CP2	271,8±12,6	0,06±0,001	0,1489 (-6,3%/+4,8%)
CP3	251,9±18,7	0,07±0,001	0,1511 (-5,3%/+5,7%)
CP4	274,0±21,5	0,08±0,003	0,1497 (-6,2%/+6,4%)
CaS	158,0±7,2	0,26±0,006	0,1502 (-4,4%/+5,7%)
CaS EC	171,8±12,5	0,19±0,004	0,1517 (-2,6%/+2,9%)
CaS K30	151,9±23,2	0,11±0,002	0,1516 (-1,8%/+2,2%)
CaS E100	164,0±9,0	0,18±0,004	0,1517 (-3,1%/+2,7%)
CPO	164,0±14,3	0,34±0,03	0,1495 (-4,9%/+6,2%)
CPO EC	174,4±12,4	0,27±0,004	0,1511 (-1,9%/+2,4%)
CPO K30	167,2±5,8	0,19±0,006	0,1509 (-2,7%/+2,1%)
CPO E100	172,5±7,8	0,24±0,005	0,1512 (-3,5%/+2,9%)

tablet nebo jejím uvolněním při jídle (odkousnutím tablet od sliznice) nebo pití horkého nápoje (odlepení tablet). Během hodnocení mukoadheze nebyli dobrovolníci omezeni ani příjmem jídla nebo pití, jak požadují mnozí autoři, protože mukoadhezivní systémy nemají ovlivňovat fyziologické procesy organismu^{2, 3, 12-14}.

Pro simulaci *in vivo* hodnocení tablet s léčivem (fáze II) bylo nutno nahradit část MC neadhezivním plnivem v dávce 25 mg v 1 tabletě. Po stanovení rozpustnosti ciklopiroxolaminu (tab. 5) se vybral dihydrát síranu vápenatého (CaS), který měl z dostupných plniv rozpustnost nejvíce podobnou CPO (1 g v 375 g vody při 20 °C)^{9, 15}.

Vzhledem ke špatné sypnosti tabletoviny u předchozích vzorků jsme se rozhodli pro granulaci směsi pomocných látek s výjimkou extragranulárně přidané kluzné látky (tab. 2, CaS). Pro velkou afinitu obou polymerů k vodě za vzniku těžce zpracovatelných aglomerátů jsme použili vlhčiva bez podílu vody, tj. směs ethanolu a isopropylalkoholu. Tabletovina z granulátu měla dobrou sypnost a usnadnila přípravu výlisků. Vlivem granulace se zhoršily mechanické vlastnosti tablet při stejných lisovacích tlacích (tab. 3), přesto však měly tablety požadovanou lékopisnou jakost. Vzhledem k tomu, že největší problémy s aplikací představovalo přilepení tablet k aplikujícímu prstu, potáhla se plocha tablet odvrácená od sliznice třemi různými polymery, jejichž roztoky se obarvily methylovaním pro snadnou identifikaci potažené strany tablet. Navržené množství potahu

Tab. 4. Hodnocení připravených tablet *in vivo*

	Průměrná doba adheze (hod.)	tlacení tablet	překážení tablet	bobtnání tablet	kyselost tablet
CP1	6,1±2,5	1,00	1,00	1,00	1,00
CP2	7,0±2,3	1,13	0,91	0,97	1,22
CP3	8,9±2,5	1,04	0,83	0,97	1,41
CP4	6,2±2,3	0,98	0,82	1,01	1,72
CaS	8,5±2,2	0,89	0,87	1,11	1,02
CaS EC	9,1±2,1	0,97	2,54	0,77	0,96
CaS K30	8,8±2,7	0,92	0,92	0,94	1,07
CaS E100	8,4±2,3	0,95	1,89	1,08	1,46

Tab. 5. Rozpustnost CPO

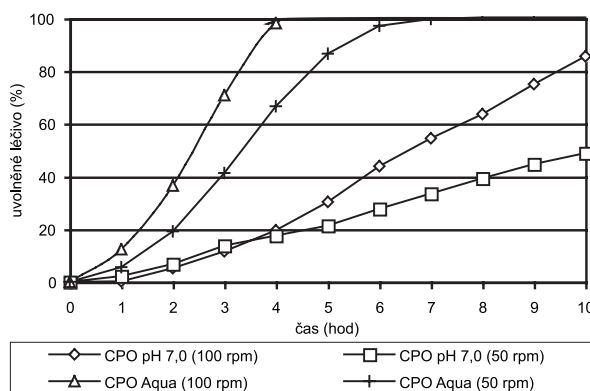
Prostředí	teplota (°C)	množství rozpuštědla (g) na 1g CPO	třída rozpustnosti
H ₂ O	20,0	147±21	těžce rozpustný
H ₂ O	37,0	84±14	mírně rozpustný
pufr pH 7,0	37,0	98±9	mírně až těžce rozpustný

odpovídá běžným technologickým zvyklostem: 1,5 mg suchého potahu vytváří na ploše tablety velké 78,5 mm² film o tloušťce 30 µm¹⁵⁾. Potah nemá vliv na dobu adheze, ale ovlivňuje vlastnosti tablety. Použily se tři polymery s rozdílnou rozpustností ve vodě: ethylcelulosa (EC) ve vodě nerozpustná, polyakrylát Eudragit E nerozpustný ve vodném prostředí nad pH 5 a povidon Kollidon 30 rozpustný ve vodě (tab. 2). EC vytváří na povrchu tablety nerozpustný film, jehož okraj se při bobtnání tablety zvedá, je nepříjemně vnímán a mechanicky dráždí sliznici jazyka při pohybu úst. Potah tvořený Eudragitem E100 (E100) se při bobtnání tablety uvolňuje a vyvolává pocit hořké chuti. Povidonový potah, který je snadno rozpustný ve vodě, nevedl k žádným nepříjemným projevům¹⁵⁾. Jakostní parametry potažených vzorků tablet použitých ve fázi II udává tabulka 3; hodnocení vzorků *in vivo* tabulka 4. Standardem pro hodnocení vzorků ve fázi II byl vzorek tablet CP3 s hodnotou 1,00. Doba mukoadheze zůstala zachována: 8,4–9,1 hod., pocit tlacení tablet: 0,80–0,97 měl nižší hodnotu než CP3; také vzorky CaS a CaSK30 překážely v ústech méně než standard. I ostatní sledované pocity se pohybovaly okolo hodnoty 1,00.

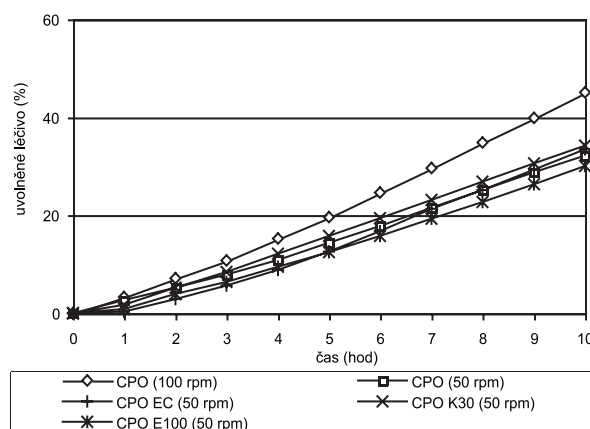
Ve fázi III se nahradilo těžce rozpustné plnivo léčivem: CPO, CPO EC, CPO K30 a CPO E100. Jejich lékopisnou kvalitu uvádí tabulka 3. Vzhledem k tomu, že předpokládaná doba adheze nepřesahuje 9 hodin, hodnotilo se uvolňování CPO z matricových tablet disolučním testem v intervalu 10 hod. Rozpustnost CPO a také vlastnosti karbomerového gelu jsou závislé na pH a složení disolučního média. Proto také uvolňování CPO z mukoadhezivní matricové tablety bude záviset na uvedených podmínkách. Z uvedeného důvodu se sledovala disoluce CPO ve vodě a v pufrch o různé hodnotě pH: 5,5; 7,0; 8,0. Použily se dvě rychlosti míchadla 50 a 100 ot.min⁻¹. Zatímco při hodnocení ve vodě se léčivo uvolňuje rychleji, než dochází *in vivo* k rozvolnění tablety (obr. 1), v prostředí pufrů se jeho uvolňování výrazně zpomaluje. Disoluce CPO z matricových tablet závisí také na rychlosti otáček míchadla: se zvyšující se rychlostí otáček míchadla se uvolňování léčiva z tablet zrychluje (obr. 1 až 3).

Uvolňování léčiva se zpomaluje se snižující se hodnotou pH disolučního prostředí (obr. 1 až 3). Rozdíl je zvláště významný v pufru s pH hodnotou 5,5, kde se po 10 hodinách uvolnilo pouze 25–45 % léčivé látky. Karbomery mají pK_a 6,0±0,5; v alkalickém prostředí jejich karboxylové skupiny ionizují, což vede ke zvýšení elektrostatického odporu mezi nimi, k bobtnání polymeru a ke vzniku gelu. Gely si zachovávají stálou viskozitu při

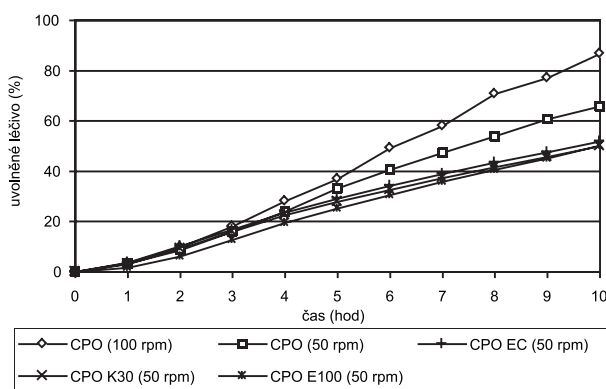
pH 6–10⁵⁾. Při pH hodnotách nižších než 6 je bobtnání karbomeru potlačeno a následkem je pomalejší uvolňování těžce rozpustného CPO. Při vyšším pH (7,0; 8,0)



Obr. 1. Disoluce léčiva v prostředí vody a pufru pH 7,0



Obr. 2. Disoluce léčiva v prostředí pufru pH 5,5



Obr. 3. Disoluce léčiva v prostředí pufru pH 8,0

karbomerové gely vykazují stálou viskozitu a rozdíly v uvolňování léčiva nejsou významné: 50–85 % CPO; 70–90 % CPO u nepotažených tablet. Při potažení plochy tablety polymerem se uvolňování CPO z tablet zpomaluje (obr. 2 a 3); zmenšuje se na určitou dobu povrch

tablety vystavený bobtnání a uvolňování léčiva difuzí a erozí^{1,5)}. pH použitých pufrů představuje limitní hodnoty pH v ústní dutině¹⁶⁾. Lze tedy předpokládat, že uvolnění léčiva *in vivo* bude ovlivněno aktuálním složením slin a slizové vrstvy na povrchu sliznice. Disoluční profily léčivé látky *in vitro* mají lineární charakter a odpovídají kinetice 0. řádu^{1,5)}. Rychlost uvolňování léčiva je závislá na pH prostředí a potahu tablety v rozmezí 0,75–1,64 mg.hod.⁻¹ (tab. 6).

Tab. 6. Rychlost uvolňování CPO *in vitro*

Vzorek tablet	rychlost uvolnění léčiva (mg.hod. ⁻¹)		
	pH 5,5	pH 7,0	pH 8,0
CPO	0,804±0,062	1,224±0,068	1,643±0,078
CPO EC	0,836±0,068	–	1,294±0,096
CPO K30	0,856±0,073	–	1,250±0,080
CPO E100	0,752±0,096	–	1,254±0,127

Vzhledem k maximální produkci slin 120 ml.hod.⁻¹¹⁶⁾ by měla být udržována minimální koncentrace CPO na sliznici 6,25 µg.ml⁻¹, což převyšuje MIC většiny citlivých patogenů¹⁰⁾. Připravené tablety se tak mohou stát účinnou alternativou léčby orálních mykotických infekcí.

LITERATURA

1. Singla, A. K., Chawla M., Singh, A.: Drug Dev. Ind. Pharm., 2000; 26, 913-924.
2. Smart, J. D.: Adv. Drug Del. Rev., 2005; 57, 1556-1568.
3. Salamat-Miller, N., Chittchang, M., Johnston, T. P.: Adv. Drug Deliv. Rev., 2005; 57, 1666-1691.
4. Dostálová, M., Rabišková, M.: Čes. a Slov. Farm., 2000; 2, 55-61.
5. Rabišková, M., Sedláková, M., Vítková M., Kuna, M.: Čes. a Slov. Farm., 2004; 6, 300-303.
6. Kauffman, C. A.: Proc. Am. Thorac. Soc., 2006; 3, 35-40.
7. Carillo-Muñoz, A. J., Brió, S., Alonso, R. et al.: Int. J. Antimicrob. Agents, 2002; 20, 375-379.
8. Tarawneh, R. T., Hamdan, I. I., Bani-Jaber, A., Darwish, R. M.: Int. J. Pharm., 2005; 289, 179-187.
9. Český lékopis. Praha, Grada publishing, 2005, 7348 s.
10. Batrafen, firemní prezentace. Frankfurt am Main, Hoechst Aktiengesellschaft Verkauf Pharma Ausland, 1982, 31s.
11. Švihovec, J. et al.: Pharmindex kompendium. Praha, MediMedia Information, 2001, s. 293-294, 488-489.
12. Grabovac, V., Guggi, D., Bernkop-Schnürch, A.: Adv. Drug Deliv. Rev., 2005; 57, 1713-1723.
13. Nafee, N. A., Ismail, F. A., Boraie N. A., Mortada, L. M.: Drug Dev. Ind. Pharm., 2004; 30, 985-1004.
14. Jadhav, B. K., Khandelwal, K. R., Ketkar, A. R., Pisal, S. S.: Drug Dev. Ind. Pharm., 2004; 30, 195-203.
15. Rowe, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4. vyd. London, Pharmaceutical Press, s. 83-84.
16. Shojaei, A. H.: J. Pharm. Pharm. Sci., 1998; 1, 15-30.
17. Sudhakar, Y., Kuotsu, K., Bandyopadhyay, A. K.: J. Control. Release, 2006; 114, 15-40.

EXCERPTA

● Hydratační krytí ran s využitím Ringerova roztoku jako zvlhčovačla při léčbě chronických vředů

Zatím co u mladších osob se všechny vředy hojí v krátkém čase, je to naprosto jiné u nemocných ze starší populace, kde hojení probíhá mnohem pomaleji. Zde dochází ke vzniku různých druhů vředů, jejichž zhojení je dlouhodobou záležitostí a bývá provázáno bolestmi, rány při převazování nekrotizují a běžně se infikují. U těchto nemocných se vyskytuje řada poruch během hojení, které jsou způsobeny infekcemi, špatnou výživou

(chybí v ní řada důležitých součástí jako iontů, vitaminů aj.), dalšími nemocemi, systematickým podáváním léků nebo i nevhodných lokálních léčiv. Úpravy fyziologického prostředí v ráně se dosáhne při tzv. permanentní vlhké terapii, kterou v roce 1971 doporučil G. D. Winter. Pro dosažení vhodné vlhkosti v ráně se ze čtyř roztoků nejlépe osvědčil roztok dle Ringera. Jako nosiče lze použít pro vlhké krytí rány buď TenderWet 24, což jsou polštářky o průměru od 4 do 10 cm, které tvoří superabsorpční polyakrylát nebo Sorbalgon, což jsou výlisky z vápenaté soli kyseliny alginové nebo Hydrosorb Gel v aplikační injekční stříkačce obsahující gel na základě karboxymethylcelulosity, Ringerova roztoku a glycerolu (tyto přípravky vyrábí fa Hartmann).

Seiler, W. O.: Hartmann WundForum, 2007 (2), 15-31.

(jm)