

PORÉZNÍ NOSIČE VE FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGII

**KLÁRA KOSTELANSKÁ, JAN GAJZIOK
a DAVID VETČÝ**

*Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno
kostelanskak@vfu.cz, gajdziokj@vfu.cz, vetchy@email.cz*

Došlo 6.3.18, přijato 20.6.18.

Klíčová slova: porézní nosiče, mikrokrytalická celuloza, farmaceutická technologie, adsorpce

Obsah

1. Úvod
2. Porézní nosiče
 - 2.1. Mikrokrytalická celuloza, další celulosové deriváty a jednoduché sacharidy
 - 2.2. Hlinitokřemičitaný hořečnatý
 - 2.3. Hydrogenfosforečnan vápenatý
 - 2.4. Koloidní oxid křemičitý
 - 2.5. Křemičitan vápenatý
 - 2.6. Oxid křemičitý (silika) aerogel
 - 2.7. Mezoporézní křemičitaný
 - 2.8. Amorfni silikagel
 - 2.9. Jíly
3. Závěr

1. Úvod

Výzkum ve farmaceutické technologii se v posledních letech soustředil na vývoj a využití porézních nosičů jako matric pro formulaci léku, a to především z důvodu jejich vlastností: stabilní a homogenní struktura, velký měrný povrch (SSA, specific surface area), vhodná velikost pórů a dobře definované povrchové i technologické vlastnosti (tokové, lisovací, apod.)¹.

Porézní struktura těchto materiálů umožňuje adsorpci léčiva i jeho následné uvolnění předvídatelným způsobem. Díky schopnosti adsorbovat léčivo našly tyto látky uplatnění např. při přípravě liquisolid systémů (LSS), tedy systémů kapalina v pevné fázi či při přípravě pevných samoemulgujících systémů¹.

Tyto materiály jsou často používány jako nosiče pro kapalně systémy obsahující účinnou látku. Po inkorporaci kapalně složky do porézní struktury nosiče, dochází ke vzniku pevné soustavy s vlastnostmi vhodnými pro další

technologické zpracování do finální lékové formy¹. Penetrace kapaliny a její následný průnik porézním materiálem závisí jak na objemových a molekulárních vlastnostech kapaliny, tak i na geometrických a povrchových vlastnostech nosiče. Při kontaktu lékové formy s obsahem porézních materiálů s rozpouštědlem dochází před uvolněním léčiva k vymytí nebo rozpuštění účinné látky v pórech nebo na povrchu. Následně musí léčivo difundovat póry vyplněnými disolučním médiem¹.

2. Porézní nosiče

V průběhu poslední doby byla ve farmaceutickém výzkumu testována v roli nosičů řada perspektivních materiálů, z nichž však většina byla vyřazena především pro svou nebiokompatibilitu nebo omezenou konečnou zpracovatelnost. Mezi dnes zkoumané porézní látky, využívané jako nosiče pro přípravu lékových forem, patří především mikrokrytalická celuloza, hlinitokřemičitaný, jíly, koloidní oxid křemičitý, a některé další (tab. I)².

2.1. Mikrokrytalická celuloza, další celulosové deriváty a jednoduché sacharidy

Mikrokrytalická celuloza (MCC) patří mezi nejčastěji používané nosiče ve farmaceutické technologii z důvodu vysoké stability, ověřené použitelnosti a dobré dostupnosti. Výhoda MCC spočívá v jejím relativně vysokém měrném povrchu, schopnosti zhutňování, tokových vlastnostech, apod.². Na trhu je dnes komerčně dostupná řada různých typů MCC, jako např. Avicel[®], Ceolus[®] (FMC Bio-Polymer, Irsko), Vivapur[®] a Emcocel[®] (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Německo). MCC je dostupná v několika formách lišících se především velikostí částic a obsahem vlhkosti a tím i potenciálním použitím^{3–6}.

MCC byla jako nosič využita v několika studiích. Ve studii Chella a spol. bylo cílem dosáhnout zlepšení disolučního profilu valsartanu (antihypertenzivum) za použití liquisolid formulace (LSS). Avicel[®] PH 102 (velikost částic 100 μm, obsah vlhkosti < 5 %) sloužil jako nosič, propylenglykol jako rozpouštědlo a Aerosil[®] 200 jako obalovací materiál. *In vitro* disoluční studie byly provedeny za tří podmínek pH simulujících průchod lékové formy trávicím traktem (1,2; 4,5 a 7,4). V průběhu disoluce se po 30 minutách uvolnilo z LSS 2× více léčiva, než z konvenčních tablet, díky rozpuštěné formě valsartanu v propylenglykolu navázané na MCC nosič s velkým povrchem⁷.

Komaly a spol. svou studii zaměřili na výzkumu formulace LSS s raloxifenem – RXH (selektivní modulátor estrogenních receptorů) pro zlepšení jeho rozpustnosti

Tabulka I

Přehled farmaceuticky využívaných porézních nosičů s uvedením jejich specifického měrného povrchu²

Chemická struktura	Nosič	SSA [m ² /g] ^b
Celulosa a její deriváty	mikrokrystalická celulosa	~1,18
	hypromelosa ^a	–
Jednoduché sacharidy	laktosa	~0,35
	sorbitol	~0,37
Silikáty	hlinitokřemičitan hořečnatý	110–300
	koloidní oxid křemičitý	750
	amorfní silikagel	–
	hydrogenfosforečnan vápenatý	30
Jiné	polymethakryláty ^a	–
	škroby	~0,60
	uhlíčitan hořečnatý	~10
	jílové materiály	5–350

^a Nosiče pro liquisolid systémy s řízeným s prodlouženým uvolňováním, ^b nebyl stanoven

a permeace v GIT. Vzhledem k vyšší rozpustnosti léčiva byly jako vhodné netěkavé vehikula vybrány Cremophor[®] EL (Merck, Indie), Capmul PG-8 (Abitec corporations, USA) a Transcutol P (Gattefosse, Francie). LSS byly získány tak, že se roztoky s různými koncentracemi RXH (20 a 30 % w/w) sorbovaly na nosič – Avicel[®] PH 102 a jako obalovací materiál se zvolil Aerosil[®] 200. *Ex vivo* testy na střevních tkáních potkanů prokázaly zlepšení permeace léčiva díky schopnosti netěkavých rozpouštědel zvyšovat střevní propustnost a inkorporovat do pevné lékové formy RXH s omezenou rozpustností⁸.

Cílem práce Sanky a spol. bylo zvýšit rozpustnost klonazepamu (antiepileptikum). V této studii byl ve vodě špatně rozpustný klonazepam formulován do LSS za využití propylenglykolu jako rozpouštědla, Avicelu[®] PH 102 jako nosiče a obalovacího materiálu Aerosilu[®] 200. Byly provedeny *ex vivo* studie, kdy se vyhodnotila permeace klonazepamu pomocí izolovaného krysího střeva. Tato studie prokázala snížení krystalinity klonazepamu v LSS, což se projevilo zlepšením jeho rozpustnosti⁹.

V roli porézních nosičů byly zkoumány i další celulosové deriváty, jako např. hypromelosa (HPMC) a methylcelulosa (MC)¹⁰.

HPMC je významným hydrofilním nosičovým materiálem, používaným pro přípravu lékových forem. V roli porézního nosiče byla HPMC použita ve studii Yi a spol. pro úpravu rychlosti uvolňování nimodipinu (selektivní blokátor kalciových kanálů) u samoemulgujících systémů. Nimodipin byl dispergován ve směsi oleje (ethyloleát) a povrchově aktivních látek (glycerolhydroxystearát – Cremophor RH 40). Matricový systém z HPMC s vyšší viskozitou vykazoval pomalejší uvolnění léčiva, než při použití HPMC nižší viskozitní třídy^{11,12}.

Methylcelulosa je nejčastěji využívaná gelotvorná látka. V roli nosiče se používá ve své hydrogelové podobě např. pro systémový přívod léčiv pomocí sonoforézy. Nosič z MC byl aplikován pro transport insulinu (léčivo k terapii diabetu) a vasopresinu (antidiuretický hormon) v podmínkách *in vitro*. Metoda přispěla ke zvýšenému prostupu těchto látek přes kůži¹⁰.

2.2. Hlinitokřemičitanu hořečnaté

Jedná se o látky, které jsou obecně dostupné v alkalické a neutrální formě a několika rozdílných typech (práškové nebo aglomerované), díky čemuž nacházejí využití jako pomocné látky pro širokou škálu aplikací (zlepšení kvality tablet, prášků, nosiče pro oleje, vitaminy, extrakty, atd.). Z komerčně dostupných látek patří do skupiny hlinitokřemičitanů hořečnatých Pharmsorb[®], Vee-gum[®] (Vanderbilt Minerals, LLC, USA) a především Neusilin[®] (Fuji Chemical Co., Ltd., Japonsko), který má díky svému velkému specifickému měrnému povrchu (110–300 m² g⁻¹) značnou adsorpční kapacitu pro kapaliny (1,0–3,1 ml g⁻¹)^{2,13,14}.

Neusilin[®] byl vyvinut v roce 1954 jako antacidně působící látka¹⁵. Přestože je chemické složení Neusilinu[®] totožné s dalšími hlinitokřemičitanu hořečnatými, vykazuje značné rozdíly jak ve struktuře, tak i ve své funkci. Neusilin[®] je amorfní, síťovaný a vysoce porézní nosič schopný sorpce kapalin v množství až 330 % své hmotnosti při zachování vzhledu suchého prášku. Je to multifunkční látka, kterou lze využít jak pro přímé lisování, tak i vlhkou granulaci¹³.

Oproti tomu přírodní hlinitokřemičitanu hořečnaté (MAS) mají vrstevnatou krystalickou strukturu, jež při

Tabulka II
Přehled typů Neusilinu[®] dostupných na trhu a jejich vlastností¹⁷

Typ Neusilinu [®]	Forma	Adsorpční kapacita ^a [ml g ⁻¹]	SSA [m ² g ⁻¹]
UFL2	prášek	2,4–3,1	300
US2	granule	2,4–3,1	300
S1	granule	1,0	110
S2	granule	1,2	110

^a Pro vodné roztoky

kontaktu s vodou bobtná^{16,17}.

Na trhu jsou dostupné 4 druhy Neusilinu[®] (3 granulované, 1 práškový) (tab. II)^{18,19}.

Neusilin[®] je svou strukturou a chováním inertní amorfní materiál, který je u aglomerovaných typů připravený sprejovým sušením. Díky své vysoce porézní povaze je využíván jako nosič²⁰. V článku Chuanga a spol. jsou diskutovány proton-donorové a akceptorové vlastnosti silanolových (jednoduché silanolové, silandiolové, siloxanové) funkčních skupin, které jsou rovněž na povrchu tohoto materiálu²¹. Na základě těchto informací může být předpokládána vyšší stabilita některých léčiv, které tvoří lékovou formu s Neusilinem[®]. Ke stabilizaci dochází jednak na základě vzniku vodíkové vazby mezi těmito skupinami a léčivem, a rovněž díky interakci mezi léčivem a kovovými ionty nacházejícími se na povrchu Neusilinu[®] (cit.²²).

Jako pomocná látka je Neusilin[®] důležitou součástí různých technologických procesů týkajících se výroby léků. Může zlepšovat tokové vlastnosti prášků, fungovat jako pojivo, zlepšovat pevnost tablet či působit jako adsorbent v pevných disperzích, nosič v samoemulgujících systémech a LSS. Rovněž se podílí na ochraně léčiva před vlhkostí, zabraňuje spékání a může stabilizovat léčivo po přechodu z krystalické formy do amorfní¹⁸.

Aglomerované typy Neusilinu[®] (US2, S1, S2) se kvůli svému SSA často používají jako nosiče pro zpracování léčiv hydrofilního i hydrofobního charakteru v kapalných formách, do pevné lékové formy. Práškový typ (UFL2) z důvodu svých špatných zhušňovacích vlastností je možné použít jako pomocnou látku pro zlepšení tokových vlastností²¹. Především Neusilin[®] US2, ale i UFL2, jsou tedy díky své schopnosti adsorpce velkého množství kapalin slibnými pomocnými látkami při tvorbě pevných lékových forem s inkorporovaným léčivem v kapalném stavu.

Na základě jejich velkého měrného specifického povrchu a pórovitosti je rozmezí jejich adsorpční kapacity 2,7–3,4 ml g⁻¹ nosiče pro olejovité kapaliny a 2,4–3,1 ml g⁻¹ pro vodné roztoky²³.

Cílem práce Hentzschela a spol. bylo otestovat a pokusit se nahradit běžně používaný nosič Avicel[®] excipienty s vysokým SSA a dobrými tokovými vlastnostmi. V této souvislosti byly testovány nosiče Avicel[®] PH 200, Fujica-

lin[®] (hydrogenfosforečnan vápenatý) a Neusilin[®] US2, a jako obalovací materiál Aerosil[®] 200. Jako modelové léčivo pro formulaci tablet byl použit tokoferol acetát (TA – vitamin, vitagen), jenž byl v acetonovém roztoku přidáván k nosiči. Ve studii se prokázalo, že nosiče mají výrazně odlišnou adsorpční kapacitu. Vyšší adsorpční kapacita vede ke zlepšení technologie přípravy LSS – použití vysoce sorpčního excipientu umožní přípravu LSS s obsahem vyšších dávek špatně rozpustných léčiv, kde jsou potřeba velké množství kapalného vehikula. Jestliže se Neusilin[®] US2 používá jako nosič, zvýší se obsah TA v tabletách o 47 %, oproti běžné formulaci (Avicel v kombinaci s Aerosilem)²⁴.

Neusilin[®] se rovněž používá jako nosič pro přípravu pevných disperzí, což je spojeno se zvýšením biologické dostupnosti léčiv omezeně rozpustných ve vodě. Pevné disperze vznikly na začátku 60. let 20. století a přesto se na trhu vyskytuje jen několik léčiv v přípravcích vyrobených touto metodou (takrolimus – imunosupresivum; salmetrol – terapie astmatu a CHOPN)²⁵. Pro zlepšení biologické dostupnosti léčiva pomocí formulace pevných disperzí je důležitý výběr jak správného nerozpustného nosiče, tak i solubilizátoru. V publikovaných studiích se jako vhodný jeví Neusilin[®] US2, jenž splňuje veškeré požadavky pro funkci nosiče v pevných disperzích, mezi které patří vysoká adsorpční kapacita, vhodné tokové vlastnosti, dobrá lisovatelnost, velký specifický povrch a schopnost chránit léčivo před vlhkostí^{26,27}. Léčivo je v těchto formulacích adsorbováno na povrch Neusilinu[®], což vede ke zvětšení plochy dostupné pro rozpouštění. Neusilin[®] navíc zabraňuje zpětné krystalizaci amorfního léčiva. Díky Neusilinu[®] mají pevné disperze lepší tokové vlastnosti, což umožňuje jejich lisování do tablet^{20,27,28}.

Příprava pevných disperzí s Neusilinem[®] US2 granulací tavením byla popsána Guptou a spol., kteří zvolili tuto technologii pro formulaci léčiva s označením BAY 12-9566. Toto léčivo bylo přidáno do roztaveného vehikula Gelucire 50/13 (Gattefosse, USA). Nosič Neusilin[®] US2 byl zahříván v granulátoru za kontinuálního přidávání roztavené směsi, dokud nedošlo ke vzniku tříšložkové disperzní soustavy granulí, skládajících se z léčiva, Gelucire 50/13 a Neusilinu[®] US2. Výsledné tablety byly lisovány z granulátu a procento z nich uvolněného léčiva v průběhu

2 hodin disoluční zkoušky vzrostlo z 60 na 90 % (cit.²⁰).

Podobným způsobem připravili Gupta a spol. pevné disperze s léčivými, které obsahují karboxylovou kyselinu (naproxen, ketoprofen, indometacin – nesteroidní protizánětlivá léčiva), hydroxylovou skupinu (testosteron – androgen), amidovou skupinu (fenacetin – antipyretikum, antineuralgikum). Tříložková soustava byla připravována přidávkem léčiva do roztaveného vehikula Gelucire 50/13 (u některých léčiv PEG 8000). Neusilin[®] US2 jako nosič byl zahříván na teplotu 80 °C v granulátoru při 300 otáčkách za minutu. Za stálého míchání byla roztavená směs po kapkách přidávána k nosiči. Granulace proběhla za zvyšující se rychlosti mísení až 600 otáček za minutu, po dobu minimálně 1 min k získání granulí tvořících tříložkovou soustavu, kde byly jednotlivé složky zastoupeny v poměru 1:1:1. Bylo prokázáno, že došlo ke zvýšení rychlosti disoluce u formulací s Neusilinem[®] US2 oproti samotnému léčivu²⁶.

Kamel a spol. připravili ve své studii samoemulgující systémy (SEDDS) s rutinem (flavonoidní glykosid) za použití emulgátoru, ko-emulgátoru a oleje, a vzniklý emulzní systém nasorbovali na nosiče Neusilin[®] US2, Fujicalin[®] a F-melt[®] (materiál pro přípravu orodispergovatelných tablet, patentovaného složení, skládající se z několika složek – sacharidů, rozvolňovadel, anorganických látek) (vše Fuji Chemical Industry Co, Ltd.), jež zde byly zastoupeny v několika různých poměrech vůči kapalné složce. Nejlepší tokové vlastnosti vykazovaly směsi s Neusilinem[®] v poměru 2:1 – nosič:kapalná fáze. V průběhu disoluce se uvolnilo během prvních 15 min 90 % léčiva²⁹.

2.3. Hydrogenfosforečnan vápenatý

Fujicalin[®] (Fuji Chemical Industry Co, Ltd., Japonsko) je speciálně upravený nehydratovaný hydrogenfosforečnan vápenatý, který je určen k použití jako pomocná látka pro lisování tablet. Má výjimečné charakteristiky toku a komprese, přičemž si zachovává schopnost rychlého rozpadu. Klíčovým je patentovaný výrobní proces, který poskytuje porézní sférické částice s vysokým SSA (cit.³⁰).

Ve srovnání s běžným přímo lisovatelným hydrogenfosforečnanem vápenatým má Fujicalin[®] výrazně vyšší schopnost adsorbování kapaliny, a to zejména díky svému až stonásobně vyššímu SSA (30 m² g⁻¹), díky němuž může sloužit jako nosič LSS (cit.²).

Ve studii Hentzschela a spol. byl použit Fujicalin[®] pro přípravu LSS s obsahem tokoferol acetátu jako modelového léčiva. Zde se však Fujicalin[®] jevil jako nevýhodný nosič z důvodu získání tablet pouze s 8% obsahem TA (cit.²⁴).

Další příklad využití Fujicalinu[®] jako nosiče je uveden ve studii Diase a spol., kteří testovali nevhodnější nosič a obalovací materiál pro přípravu LSS s léčivem karbamazepinem (antiepileptikum). Jako nosič byly použity Avicel[®] 102, Neusilin[®] US2 či Fujicalin[®]. Z hlediska adsorpce při zachování vhodných vlastností výsledné smě-

si, tzv. retenčního potenciálu, se jako výhodnější jevíly Neusilin[®] a Fujicalin[®], než Avicel[®]. V případě těchto dvou nosičů bylo také prokázáno zachování dobrých tokových vlastností a snížení celkové hmotnosti tablety³¹.

Fujicalin[®] byl využit jako nosič také v práci Krupy a spol. z důvodu snahy o zlepšení rozpustnosti furosemidu (diuretikum) ve vodě formulací LSS. Výsledky prokázaly pozitivní vliv nosiče na rozpouštění léčiva. Díky formulaci LSS s nosičem Fujicalin[®] bylo u přípravků obsahujících 10% roztok furosemidu zjištěno 2× vyšší množství uvolněného léčiva, než u komerčních tablet³².

2.4. Koloidní oxid křemičitý

Komerčně vyráběný koloidní oxid křemičitý je dostupný ve dvou formách – hydrofilní a hydrofobní. Tento typ křemičitanů je v malém množství (0,5–2,0 w/w) schopen zlepšovat tokové vlastnosti práškových směsí. Nejčastěji používaným koloidním oxidem křemičitým je Aerosil[®] 200 (Evonik Industries AG, Německo), který přispívá ke zlepšení tokových vlastností, působí proti spékání či slouží k zahušťování směsí. Rovněž je na trhu dostupná speciálně připravená forma, která nese název Sipernat[®] (Evonik Industries AG, Německo). Sipernat[®] se používá především u prášků s velkými částicemi, kdežto Aerosil[®] u prášků s částicemi drobnými³³.

Ve studii Bhagwata a spol. se Aerosil[®] 200 v roli nosiče podílel na tvorbě S-SMEDDS (pevné samomikroemulgující systémy) s léčivem telmisartanem špatně rozpustným ve vodě (antagonista angiotenzinu II). Bylo prokázáno, že došlo ke zlepšení tokových vlastností směsí a zároveň, že S-SMEDDS mohou sloužit jako formulace se zvýšenou rychlostí rozpouštění a souběžně s vyšší biologickou dostupností léčiva³⁴.

Gumaste a spol. se pokoušeli najít ve vzorku šesti silikátů Aerosil[®] 200, Neusilin[®] UFL2, Neusilin[®] US2, Sipernat[®], Sylisia[®] (Fuji Silysia Chemical, Ltd., Japonsko), Zeopharm[®] (J. M. Huber corp., USA) vhodné nosiče pro adsorpci SEDDS. Při formulaci došlo k sorpci na nosič jednoho ze dvou lipidů se středně dlouhým řetězcem – Campul[®] MCM EP (glycerol monokaprylokaprát) a Captex[®] 355 EP/NP (triglyceridy kaprylové/kaprinové; oba Abitec Corporation, USA) či povrchově aktivní látky Cremophor[®] EL (PEG-35 ricinový olej). Po adsorpci lipidové složky či povrchově aktivní látky byly testovány tokové vlastnosti směsí a jejich lisovatelnost. Pomocí snímků ze skenovacího elektronového mikroskopu byla zkoumána struktura povrchu a relativní velikosti částic silikátů, povaha jejich pórů a schopnost sorbovat kapalinu a distribuovat ji na povrchu či v pórech. Výsledky po adsorpci lipidové složky (v poměru 1:1 w/w) byly uspokojivé pouze v případě Neusilinu[®] US2, který si zachoval přijatelnou lisovatelnost³⁵.

2.5. Křemičitan vápenatý

Křemičitan vápenatý je dostupný pod názvem Florite[®] (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd., Japonsko)²⁵. Používá se

jako nosič k adsorpci olejů, kapalných samoemulgujících systémů a kapalných léčiv a také jako antiadhezivní látka^{36,37}.

Jako porézní nosič byl Florite® RE (FLR) využit ve studii Sharmy a spol., kde byl součástí formulace tablet se zrychleným uvolňováním léčiva meloxicamu (nesteroidní protizánětlivé léčivo). Výsledky prokázaly, že se FLR vyznačuje velkou plochou povrchu (SSA ~ 130 m² g⁻¹) dostupnou pro adsorpci léčiva a po inkorporaci léčiva dochází ke snížení krystalizace meloxicamu. Tyto skutečnosti vedou ke zvýšení rozpustnosti léčiva³⁷.

Florite® byl také úspěšně použit jako obalovací materiál u liquisolid systémů obsahujících antidiabetikum repaglinid³⁸.

2.6. Oxid křemičitý (silika) aerogel

Silika aerogel je specifický typ oxidu křemičitého s obrovským specifickým povrchem. Vyrábí se superkritickou extrakcí z oxidu křemičitého^{36,39}. Díky svému velkému měrnému povrchu (SSA ~ 750 m² g⁻¹) a pórovité struktuře (pórovitost ≥ 85 %) je možné použít aerogel siliky také jako nosič pro kapaliny nebo obalovací materiál při přípravě LSS. Na trhu je dostupný pod názvem Classic Silica™ Tile (Aerogel Technologies, LLC, USA)³⁶.

Silika aerogel byl využit jako nosič špatně rozpustných léčiv ketoprofenu (nesteroidní protizánětlivé léčivo) a griseofulvinu (antimykotikum). Léčiva byla nejprve rozpuštěna v superkritickém oxidu uhličitým. Následně byla jednotlivě nasorbována na nosič a porovnáována z hlediska rozpustnosti s čistým krystalickým léčivem. V případě ketoprofenu se díky silika aerogelu výrazně zvýšila jeho biologická dostupnost. Také uvolňování griseofulvinu nasorbovaného na nosiči je v porovnání s krystalickou formou výhodnější⁴⁰.

2.7. Mezoporézní křemičitany

Jsou to látky, jež nacházejí zajímavé uplatnění díky vlastnostem, mezi které patří výborná odolnost, tepelná stabilita, velký měrný povrch (SSA až 1500 m² g⁻¹), značná porozita (objem pórů ~ 0,5–1,5 cm³ g⁻¹), zdravotní nezávadnost a snadná modifikovatelnost. Jejich hydrofobní nebo hydrofilní charakter je dán koncentrací silanových skupin. Ve farmaceutické technologii našly své uplatnění při výrobě lékových forem s prodlouženým uvolňováním. Jejich schopnost zvyšovat biologickou dostupnost špatně rozpustných léčiv byla však objevena až o několik let později. Na trhu jsou dostupné např. pod názvy MCM-41 či SBA 15 (Glantreo Limited, Irsko)⁴¹.

Ve studii Javadzadeha a spol. byly mezoporézní křemičitany úspěšně použity jako sorbenty přebytku kapalné fáze po jejím navázání na nosič z mikrokrystalické celulósy při formulaci LSS s obsahem antiepileptika karbamazepinu. U výsledných tablet došlo k výraznému zlepšení rozpustnosti a urychlení uvolňování léčiva⁴².

V jiné studii pak byly použity duté mezoporézní křemičitany (hollow mesoporous silicas – HMS) jako nosiče

pro roztok karbamazepinu v PEG 400. Díky vyššímu množství adsorbovaného léčiva v kapalné fázi a zrychlenému disolučnímu profilu bylo prokázáno, že HMS jsou vhodnými nosiči pro roztoky léčiv^{43,44}.

2.8. Amorfni silikagel

Amorfni silikagel je prášek bez chuti a zápachu, volně tekoucí a vykazující výbornou kompatibilitu s účinnými látkami. Jeho vysoká adsorpční schopnost (1,6 ml g⁻¹) usnadňuje jeho využití jako nosiče těkavých a kapalných účinných látek. Na trhu je komerčně dostupný pod názvem Syloid® (Grace Materials Technologies, USA)⁴⁵.

Ve své studii Sneth a Jarowski zjistili, že Syloid® může být použit jako nosič i jako obalovací materiál pro přípravu LSS. Při přípravě práškových roztoků obsahujících diuretikum polythiazid byl takto, jako nosič i obalovací materiál, velmi úspěšně využit Syloid® 244 F. Bylo prokázáno, že rychlost rozpouštění málo rozpustného, hydrofobního léčiva může být výrazně zvýšena začleněním práškových roztoků do tablet⁴⁶.

2.9. Jíly

Uplatnění jílových materiálů (tab. III)⁴⁵ v praxi závisí na jejich fyzikálních (velikost a tvar částic, povrch, textura, barva, atd.) a chemických (reaktivita, náboj) vlastnostech. Celkově jsou jíly hodnoceny jako bezpečné látky s dobrou biokompatibilitou⁴⁷.

Ve farmaceutické technologii se jíly (přírodní přečištěné či modifikované) využívají jako pomocné látky v perorálních a topických lékových formách. Některé typy laminárních a vláknitých jílů se dají využít jako stabilizátory díky svému pozitivnímu tixotropnímu efektu. Dále se jíly ve farmacii využívají v systémech s řízeným uvolňováním léčiv jako porézní nosiče schopné do své struktury inkorporovat léčivo⁴⁸.

Existuje několik způsobů formulace systémů s řízeným uvolňováním léčiva. V posledních letech je však výzkum zaměřen na tzv. iontoměničový princip. Na tomto způsobu výroby se podílí pevné složky (iontoměniče), které se smíchají s iontovými léčivy v roztoku. V tělních tekutinách mohou protiionty vytlačovat léčivo z pevné složky, čímž dojde k jeho uvolnění do organismu⁴⁸.

Léčiva mohou být inkorporována do struktury nosiče díky dutým oblastem uvnitř jílových materiálů. Léčivo může být navázáno několika způsoby. Prvním je kovalentní vazba na stěnu povrchu tubulu či prostřednictvím spojovací molekuly, tzv. „spaceru“. Dalším typem může být fyzikální adsorpce, iontová výměna, interkalace, jenž je nejčastějším způsobem navazování léčiva na jílový nosič, či enkapsulace (mechanické uzavření) pomocí tzv. vakuové metody⁴⁷.

Ve studii Goharyho a spol. bylo hlavním předmětem zkoumání vlivu kaolinitu na biologickou dostupnost léčiva. V této studii se zkoumala *in vitro* míra adsorpce spasmolytika mebeverin hydrochloridu ve formě čistého prášku na kaolin a jeho následující farmakologický efekt

Tabulka III
Přehled jílových materiálů používaných jako porézní nosiče⁴⁵

Mineralogický název	Chemický vzorec	SSA [m ² g ⁻¹] ^a
Kaolinit	Al ₂ Si ₂ O ₅ (OH) ₄	150–160
Mastek	Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂	5
Bentonit	Al ₂ O ₃ · 4(SiO ₂) · H ₂ O	–
Montmorillonit	(Na, Ca) _{0,33} (Al, Mg) ₂ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂ · nH ₂ O	61
Imogolit	Al ₂ SiO ₃ (OH) ₄	–
Halloysit	Al ₂ Si ₂ O ₅ (OH) ₄ · 2H ₂ O	60–70
Sepiolit	Mg ₄ Si ₆ O ₁₅ (OH) ₂ · 6H ₂ O	80–350
Zeolity	(Ca, Na ₂ , K ₂ , Ba, Sr, Mg, Cs ₂ , Li ₂) _H [Al _n Si _m O _{2n}] · xH ₂ O	–

^a Nebyl stanoven

in vivo. Dle výsledků mají na adsorpci mebeverinu vliv dva mechanismy, a to iontová výměna a fyzikální adsorpce. *In vivo* studie, které se prováděly na morčatech, však prokázaly, že při současném podání směsi kaolinu a mebeverinu nedochází k jakémukoliv vlivu kaolinu na spasmolytický účinek mebeverinu⁴⁹.

Příkladem interkalace léčiva do montmorillonitu může být ibuprofen (nesteroidní protizánětlivé léčivo). Disoluční testy následně ukázaly, že montmorillonit může být použit jako nosič pro prodloužené uvolňování ibuprofenu po perorálním podání⁵⁰.

Kevadiya a spol. ve své studii prostřednictvím interkalace inkorporoval lokální anestetikum lidokain do struktury montmorillonitu. Po přidavku alginátu došlo k vytvoření hydrogelového komplexu. Kombinace těchto látek byla impulsem pro řízené uvolňování lidokainu, které je závislé na pH (cit.⁵¹).

Wang a spol., kteří se ve své studii soustředili na vliv alkalické aktivity halloysitu na jeho fyzikálně-chemické vlastnosti, pro svou práci využili jako modelové léčivo chemoterapeutikum ofloxacin. Bylo zjištěno, že alkalická aktivace je schopna zlepšit adsorpční kapacitu halloysitu pro ofloxacin a prodloužit tak jeho uvolňování. Z publikovaných poznatků je patrné, že koncentrace NaOH (alkalizační činidlo) má podstatný vliv na výslednou velikost povrchu a objem pórů halloysitu. Z práce tedy plyne, že adsorpční kapacita halloysitu vzrůstá s rostoucí koncentrací NaOH (cit.⁵²).

Kaolin a vláknité jílové materiály byly úspěšně použity k prodloužení rychlosti rozpouštění amylobarbitonu (barbiturát) a timolu (antiglaukomatikum). Levis a Deasy zkoumali uvolňování léčiv z halloysitu s obsahem dvou antihypertenziv lišících se rozpustností ve vodě (dilthiazem a propanolol). Propanolol (méně rozpustný) vykazoval účinek s prodlouženým uvolňováním. Dilthiazem byl umístěn v tubulech halloysitu, které byly potaženy chitosanem z důvodu snížení rychlosti rozpouštění⁴⁰.

Do skupiny jíílů, přesněji aniontových jíílů se řadí i minerál hydrotalcit (Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃ · 4 H₂O), který se díky svým vlastnostem používá ve farmacii jako antaci-

dum a stabilizátor při formulaci pevných, polotuhých i kapalných lékových forem. Rovněž je studováno jeho využití na poli farmaceutické technologie jako nosiče léčiv. Pomocí interkalace léčiva (např. ze skupiny nesteroidních antiflogistik, antihypertenziv, antiparkinsonik, antibiotik nebo cytostatik) do mezivrstvy tohoto materiálu dochází ke stabilizaci a postupnému uvolňování účinné látky do organismu, zlepšené rozpustnosti léčiva i možnému mírnění nežádoucích účinků⁵³.

3. Závěr

Tato práce je zaměřena na popis charakteristik a použití porézních nosičů ve farmaceutické technologii. Některé z nich, např. Neusilin[®] či Avicel[®] jsou dlouhodobě využívány, jiné jsou méně známé a další jsou předmětem zkoumání a hledání jejich vhodného využití. Největší potenciál v roli porézního nosiče ukazuje právě hlinitokřemičitan Neusilin[®], a to především díky svým multifunkčním vlastnostem. Jeho výborné tokové vlastnosti ho předurčují k použití při přípravě pevných lékových forem.

Práce vznikla za podpory z projektu IGA VFU Brno č. 301/2018/FaF.

Seznam zkratk

D CPA	bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý
D CPD	dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
FLR	Florite [®]
GIT	gastrointestinální trakt
HMS	duté mezoporézní křemičityny
LSS	liquisolid systémy, systém kapalina v pevné fázi
MC	methylocelulosa
MCC	mikrokrytalická celulosa
PEG	polyethylenglykol
RXH	raloxifen hydrochlorid
SED DS	samoemulgující systémy

SSA specifická plocha povrchu, měrný povrch
 S-SMEDDS pevné samomikroemulgující systémy
 TA tokoferol acetát

LITERATURA

- Ahuja G., Pathak K.: *Indian J. Pharm. Sci.* 71, 599 (2009).
- Vraníková B., Gajdziok J., Vetchý D., Kratochvíl B., Seilerová L.: *Chem. Listy* 107, 681 (2013).
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Weller P. J. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharm. Press, London 2006.
- Rabišková M., Häring A., Miniczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: *Chem. Listy* 101, 70 (2007).
- Mužíková J., Šinágllová P.: *Acta Pol. Pharm.* 70, 129 (2013).
- Mužíková J., Vyhliďalová B., Pekárek T.: *Acta Pol. Pharm.* 70, 1087 (2013).
- Chella N., Shastri N., Tadikonda R. R.: *Acta Pharm. Sin. B* 2, 502 (2012).
- Komala D. R., Janga K. Y., Jukanti R., Bandari S., Vijayagopal M.: *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 30, 232 (2015).
- Sanka K., Poienti S., Mohd A. B., Diwan P. V.: *Powder Technol.* 256, 336 (2014).
- Bajerová M., Gajdziok J., Dvořáčková K., Masteiková R., Kollár P.: *Čes. Slov. Farm.* 57, 69 (2008).
- Siepmann J., Peppas N. A.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 163 (2012).
- Yi T., Wan J., Xu H., Yang X.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 34, 274 (2008).
- <http://www.neusilin.com/product/index.php>, staženo 6. 8. 2017.
- Hentzschel CH. M., Alnaief M., Smirnova I., Sakmann A., Leopold C. S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 130 (2012).
- <http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/index.html>, staženo 14. 6. 2017.
- Kolektiv autorů: *Český lékopis*, Grada Publishing a.s., Praha 2009.
- Suliman A. S., Anderson R. J., Elkordy A. A.: *Powder Technol.* 257, 156 (2014).
- http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf, staženo 12. 12. 2017.
- http://www.neusilin.com/product/general_properties.php, staženo 2. 1. 2018.
- Gupta M. K., Goldman D., Bogner R. H.: *Pharm. Dev. Technol.* 6, 563 (2001).
- Chuang I., Maciel G. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 118, 401 (1996).
- Gupta M. K., Vanwert A., Bogner R. H.: *J. Pharm. Sci.* 92, 536 (2003).
- http://www.neusilin.com/multicms/neusilin/pdf/articles/15/fuji_email%20blast_neusilin_jan21.pdf, staženo 5. 12. 2017.
- Hentzschel CH. M., Sakmann A., Leopold C. S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37, 1200 (2011).
- http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0710.html, staženo 4. 12. 2017.
- Gupta M. K., Tseng Y., Goldman D., Bogner R. H.: *Pharm. Res.* 19, 1663 (2002).
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.: *Chem. Listy* 105, 34 (2011).
- Alam M. A., Al-Jenoobi F. I., Al-Mohizea A. M.: *Drug Discovery Today* 18, 936 (2013).
- Kamel R., Basha M.: *Bull. Fac. Pharm. (Cairo Univ.)* 51, 261 (2013).
- <http://www.fujicalin.com/product/>, staženo 8. 12. 2017.
- Dias R. J., Mali K. K., Ghorpade V. S., Daulatrao V., Havaladar V. R. M.: *Indian J. Pharm. Educ. Res.* 51, 69 (2017).
- <http://www.science24.com/paper/28128>, staženo 13. 12. 2017.
- <http://www.sipernat.com/product/sipernat/en/Pages/default.aspx>, staženo 13. 12. 2017.
- Bhagwat D. A., D'Souza J. I.: *Int. Curr. Pharm. J.* 1, 414 (2012).
- Gumaste S. S., Pawlak S. A., Dalrymple D. M., Nider Ch. J., Trombetta L. D., Serajuddin A. T. M.: *Pharm. Res.* 30, 3170 (2013).
- Hentzschel Ch. M., Alnaief M., Smirnova I.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38, 462 (2012).
- Sharma S., Sher P., Badve S., Pawar A. P.: *AAPS Pharm. Sci. Technol.* 6, E618 (2005).
- El-Housseieny B. M., Wahman L. F., Arafa N. M.: *Biosci. Trends* 4, 17 (2010).
- Fricke J., Tillotson T.: *Thin Solid Films* 297, 212 (1997).
- Smirnova I., Suttiruengwong S., Arlt W.: *J. Non-Cryst. Solids* 350, 54 (2004).
- Vraníková B., Gajdziok J.: *Acta Pharm.* 63, 447 (2013).
- Javadzadeh Y., Jafari-Navimipour B., Nokhodchi A.: *Int. J. Pharm.* 341, 26 (2007).
- Chen B., Wang Z., Quan G., Peng X., Pan X., Wang R., Xu Y., Li G., Wu C.: *Int. J. Nanomedicine* 7, 199 (2012).
- Chen B., Qan G., Wang Z., Chen J., Wu L., Xu Y., Li G., Wu Ch.: *Powder Technol.* 240, 48 (2013).
- http://www.discoverysciences.com/uploadedFiles/Preparative_and_Process/M317_Syloid244FP.pdf, staženo 13. 12. 2017.
- Sheth A., Jarowski Ch. I.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16, 769 (1990).
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M., Rabišková M.: *Chem. Listy* 107, 862 (2013).
- Aguzzi C., Cerezo P., Viseras C., Caramella A.: *Appl. Clay Sci.* 36, 22 (2007).
- al Gohary O. M. N.: *Pharm. Acta Helv.* 72, 11 (1997).
- Zheng J. P., Luan L., Wang H. Y., Xi L. F., Yao K. D.: *Appl. Clay Sci.* 36, 297 (2007).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Mody H. M., Bajaj H. C.: *Appl. Clay Sci.* 52, 364 (2011).

52. Wang Q., Zhang J., Wang A.: *App. Surf. Sci.* 287, 54 (2013).
53. Jakubíková B., Kovanda F.: *Chem. Listy* 104, 906 (2010).

K. Kostelanská, J. Gajdziok, and D. Vetchý
(*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno*): **Porous Carriers Used in Pharmaceutical Technology**

Recently, porous carriers are used in the pharmaceutical technology due to their promising properties – large specific surface area, porous structure, suitable technological properties, etc. They participate in the preparation of liquid systems, self-emulsifying drug delivery systems, etc., which are capable to deliver and release the drug in

the required manner to the biological system. One of the most widely used porous carrier is microcrystalline cellulose. Other perspective carriers are magnesium aluminometasilicates, which show several advantageous properties. Also calcium hydrogen phosphate represents a commonly used carrier with easy compressibility, rapid disintegration or improved flow properties. Due to their large specific surface area, mesoporous silicates and silica aerogels are also often used. The clay materials in the form of natural or modified materials with a structure of hollow nanotubes provide a suitable carrier of the drug. This article summarizes basic information about available porous carriers and their characterizations, as well as available application studies on the given topic.

Keywords: porous carriers, microcrystalline cellulose, pharmaceutical technology, adsorption