

VYUŽITÍ (METH)AKRYLÁTOVÝCH KOPOLYMERŮ V TECHNOLOGII MATRICOVÝCH TABLET S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA

ELIŠKA MAŠKOVÁ, KATEŘINA KUBOVÁ a DAVID VETCHÝ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
kubovak@vfu.cz

Došlo 14.8.14, přijato 16.9.14.

Klíčová slova: Eudragit[®], (meth)akrylátové kopolymery, matricové tablety, řízené uvolňování

Obsah

1. Úvod
2. Rozdělení Eudragitů[®]
 - 2.1. Polymery s rozpustností závislou na pH
 - 2.2. Nerozpustné polymery
3. Eudragity[®] jako součást matricových tablet
 - 3.1. Zapracování Eudragitů[®] do matricových tablet
 - 3.2. Matrice obsahující jeden Eudragitový[®] polymer
 - 3.3. Matrice založené na kombinaci více (meth)akrylátových kopolymerů
 - 3.4. Matrice založené na kombinaci (meth)akrylátových kopolymerů s deriváty celulosy
 - 3.5. Iontové Eudragity[®] tvořící interpolyelektrolytový komplex
 - 3.6. Mechanismus uvolňování léčiva z poly(meth)akrylátových matricových tablet
 - 3.7. Vliv teplotního ošetření
4. Závěr

1. Úvod

Matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva patří mezi moderní lékové formy druhé generace, které zajišťují řízené uvolňování inkorporovaného léčiva, připravené jeho homogenizací s nosnou pomocnou látkou, popř. dalšími pomocnými látkami. Mezi hlavní výhody v porovnání s klasickými lékovými formami patří zajištění optimální koncentrace léčivé látky v organismu v požadovaném časovém intervalu, tedy vyšší efektivita terapie, snížení rizika vedlejších a nežádoucích účinků, zjednodušení dávkovacího schématu pro pacienta a následně jeho vyšší pohodlí a ochota spolupracovat. Na výrobu perorálních matricových tablet s řízeným uvolňováním se využívají jako pomocné látky přírodní (algináty, arabská klovatina, pektiny), polosyntetické

(deriváty celulosy, chitosan) a syntetické polymery (karbomery, polyvinylalkohol, povidon a celá řada kopolymerů odvozených od derivátů kyseliny akrylové a methakrylové známých pod obchodním názvem Eudragit[®])^{1,2}.

Eudragity[®] se vyrábí kopolymerizací kyseliny akrylové, kyseliny methakrylové a jejich esterů, např. butylesteru nebo 2-(*N,N*-dimethylamino)ethylesteru. Patří mezi pomocné látky s vysokou stabilitou, dobrou skladovatelností a v neposlední řadě širokou nabídkou produktů s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi závislými na obsažených funkčních skupinách (tab. I)^{3–5}. V roce 1954 byl německou firmou Röhm GmbH & Co. KG. Darmstadt uveden na trh Eudragit[®] typu L a S, následoval Eudragit[®] E (1959) a v roce 1968 Eudragit[®] RL a RS. Eudragity[®] jsou dostupné ve formě prášků, granulátů, organických roztoků a vodných disperzí (označení D)^{2,4,6,7}. Řadí se mezi nebiodegradovatelné polymery, v organismu se neabsorbují a bez metabolizace se vylučují². Nemají vlastní farmakologický účinek a jsou kompatibilní s kůží i slizničními membránami³.

Eudragity[®] se běžně využívají především jako obalové materiály pro jednoduché (tablety, tobolky) i násobné (pelety, mikročástice) lékové formy. Dle typu a tloušťky použitého Eudragitu[®] zajišťují prodloužené či zpožděné uvolňování léčiva v gastrointestinálním traktu (GIT). Ve formě acidorezistentních (enterosolventních) obalů zajišťují ochranu žaludeční sliznice před agresivními látkami nebo naopak chrání senzitivní léčiva před působením žaludečních šťáv, zajišťují uvolňování léčiv v místě vhodném pro absorpci nebo v oblasti jejich lokálního působení při onemocnění určité části GIT. Lokálně nachází uplatnění zejména při léčbě idiopatických střevních zánětlivých onemocnění, tj. Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, či rakoviny tlustého střeva^{8,9}. Nelze opomenout využití poly(meth)akrylátových obalů k ochraně lékové formy před vnějšími vlivy (vzdušná vlhkost, světlo) či maskování nepříjemné chuti a zápachu^{4,10}.

Do popředí zájmu vystupují Eudragity[®] také jako nosné pomocné látky pro výrobu matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiv^{5,4,10,11}.

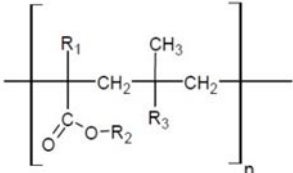
2. Rozdělení Eudragitů[®]

2.1. Polymery s rozpustností závislou na pH

Eudragity[®] s rozpustností závislou na pH (L, S, FS a E) jsou kopolymery s kyselými nebo zásaditými funkčními skupinami, které umožňují uvolňování léčivé látky v závislosti na pH prostředí. Zajišťují místně specifické uvolňování léčiva v GIT⁴.

Tabulka I

Rozdělení Eudragit[®], jejich chemická struktura, fyzikální forma a teploty sklovitého přechodu (hodnoty T_g – uváděné výrobcem Evonik)⁴

Eudragit [®]		Fyzikální forma	Rozpustnost/ permeabilita	T_g [°C]
$R_1 = -H, -CH_3,$ $R_2 = -CH_3, -C_2H_5$ $- C_4H_9$ (typ E)				
<i>polymery s rozpustností závislou na pH</i>				
Eudragit [®] L 100-55	$R_3 = -COOH$	prášek	pH > 5,5	96
Eudragit [®] L 30 D-55		vodná disperze 30%		96
Eudragit [®] L 100		prášek	pH > 6,0	130
Eudragit [®] L 12,5		roztok v org. rozp. 12,5%		130
Eudragit [®] S 100		prášek	pH > 7,0	130
Eudragit [®] S 12,5		roztok v org. rozp. 12,5%		130
Eudragit [®] FS 30 D		vodná disperze 30%		43
Eudragit [®] E PO	$R_3 =$	prášek	pH < 5,0	45
Eudragit [®] E 100	$-COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$	granulát		45
Eudragit [®] E 12,5		roztok v org. rozp. 12,5%		45
<i>nerozpustné polymery</i>				
Eudragit [®] RL PO	$R_3 =$	prášek	nerozpustný/ vysoce	63
Eudragit [®] RL 100	$-COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$	granulát	permeabilní	63
Eudragit [®] RL 12,5		roztok v org. rozp. 12,5%		63
Eudragit [®] RL 30 D		vodná disperze 30%		55
Eudragit [®] RS PO		prášek	nerozpustný/ málo	65
Eudragit [®] RS 100		granulát	permeabilní	65
Eudragit [®] RS 12,5		roztok v org. rozp. 12,5%		65
Eudragit [®] RS 30 D		vodná disperze 30%		55
Eudragit [®] NE 30 D	$R_3 =$	vodná disperze 30%		8
Eudragit [®] NE 40 D	$-COOCH_3$ nebo $COOC_4H_9$	vodná disperze 40%		8
Eudragit [®] NM 30 D		vodná disperze 30%		11

Eudragity[®] L, S a FS patří mezi aniontové kopolymery obsahující jako funkční skupiny volné karboxylové skupiny kyseliny methakrylové ovlivňující jejich rozpustnost¹². Eudragit[®] L a S jsou kopolymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové. Poměr volných karboxylových skupin k esterovým skupinám je u Eudragitu[®] L 100 1:1 (rozpustnost při pH 6), zatímco u Eudragitu[®] S 100 je tento poměr 1:2 s rozpustností polymeru nad pH 7. Oba jsou ve formě prášků, ze kterých se roztoky připravují v čase potřeby, a to v methanolu, ethanolu, isopropanolu a acetonu či jejich směsích. Jsou

dostupné také jako organické roztoky (Eudragit[®] L 12,5, S 12,5), které obsahují 12,5 % lakotvorné látky v isopropanolu. Mírně strukturně odlišné jsou Eudragit[®] L 30 D-55 a L 100-55. Jedná se o kopolymery na bázi kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1) s rozpustností nad pH 5,5 (cit.¹³). Jsou dostupné ve formě prášku (L 100-55) a 30% vodné disperze (L 30D-55). Eudragit[®] FS 30 D je vodná disperze kopolymeru methylakrylátu, methylmethakrylátu a kyseliny methakrylové (v poměru 7:3:1) s rozpustností při hodnotách pH > 7 (cit.^{4,11}, tab. I).

Mezi tzv. ochranné poly(meth)akryláty řadíme Eudragit® E. Jedná se o kopolymer kationtového charakteru na bázi dimethylaminoethylmethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové (butyl, methyl). Zabezpečuje ochranu lékové formy proti vlhkosti a světlu, maskuje nepříjemnou chuť či zápach. Vytváří hladké a lesklé povrchy tablet. Lze ho také využít pro obaly rychle rozpustné v žaludku (rozpustnost do pH 5), je gastrosolubilní. Je dostupný ve formě prášku (Eudragit® E PO), granulátu (Eudragit® E 100), jako 12,5% roztok ve směsi acetonu a isopropanolu (Eudragit® E 12,5) a jako vodná disperze obsahující 30 % filmotvorné látky (Eudragit® E 30 D)^{2,4,12,14,15}.

2.2. Nerozpustné polymery

Nerozpustné Eudragity® (RL, RS, NE, NM) obsahují zásadité a neutrální funkční skupiny, které zajišťují prodloužené uvolňování léčiva nezávisle na pH prostředí^{12,15}. Při kontaktu s gastrointestinálními tekutinami tyto kopolymery bobtnají a uvolňují léčivo převážně mechanismem kontrolované difuze¹³. Jako obalové materiály zajišťují prodloužené uvolňování léčiv z lékových forem^{5,10}.

Eudragity® RL a RS jsou kationtové kopolymery ethylakrylátu, methylmethakrylátu a 2-(trimethylammonio)ethylmethakrylátu chloridu. Disociací kvarterní amoniové skupiny¹² dochází k hydrataci a bobtnání polymerních filmů, které se tak stávají propustnými. Eudragit® RL s vyšším obsahem těchto zásaditých skupin (8,8–12 %) je více permeabilní než RS s nižším obsahem (4,5–6,8 %)^{13,16}. Tyto kopolymery jsou dostupné ve formě prášku (RL a RS PO), granulátu (RL a RS 100), jako 12,5% organický roztok (ve směsi acetonu a isopropanolu, Eudragit® RL a RS 12,5) a ve formě 30% vodné disperze (Eudragit® RL a RS 30 D)^{4,11}.

Eudragity® NE a NM jsou neutrální kopolymery ethylakrylátu a methylmethakrylátu. Jedná se o vysoce flexibilní kopolymery, které nevyžadují přidání plastifikátorů. Jsou dostupné ve formě vodné disperze obsahující 30 % (Eudragit® NE 30D, NM 30D) a 40 % filmotvorné látky (Eudragit® NE 40D)^{4,11}.

3. Eudragity® jako součást matricových tablet

Eudragity® se stále častěji využívají jako nosné pomocné látky pro výrobu matricových tablet s uvolňováním léčiva prodlouženým v čase⁴. Lze je využít pro dobře i špatně rozpustná léčiva s rozpustností nezávislou i závislou na pH okolního prostředí. Společnou charakteristikou běžných léčiv je zpravidla krátký biologický poločas a nutnost opakovaného podávání během dne^{17–19}. U matricových tablet je snahou dosažení disolučního profilu léčiva kinetikou nultého řádu, v případě léčiv s rozpustností

závislou na pH dosažení pH-nezávislého disolučního profilu^{20–23}. Eudragity® se v technologii matricových tablet používají samostatně nebo ve směsích, možná je také kombinace s polymery s odlišnou chemickou strukturou. Matrice zpravidla obsahuje také indiferentní plnivo s různou rozpustností^{24,25}.

3.1. Zapracování Eudragitů® do matricových tablet

Ve formě prášků a předem připravených granulátů se mohou jednotlivé typy Eudragitů® použít pro přímé lisování tablet. Jedná se o ekonomicky nenáročný proces, kdy se lisuje homogenizovaná směs účinných a pomocných látek bez předchozí granulace. Nejčastěji využívanými poly(meth)akryláty s pH-závislou rozpustností pro přímé lisování matricových tablet jsou Eudragit® L 100-55 (cit.^{5,20–22}), dále pak Eudragity® L 100 (cit.^{5,26}) či S 100 (cit.^{5,20,27}). Z nerozpustných kopolymerů se pro přímé lisování používají Eudragity® RL PO a RS PO^{5,28,29}, popř. RL 100 (cit.³⁰), RS 100 (cit.²⁷).

Práškové směsi obsahující některý z Eudragitů® lze granulovat přidáním polárních rozpouštědel, např. methanolu³⁰. Poly(meth)akryláty ve formě organických roztoků nebo vodných disperzí se využívají díky jejich kapalné formě přímo jako pojiva při procesu granulace ve fluidní vrstvě či vysokootáčkových granulátorech. Ovlivnění disolučního profilu léčiva je však zpravidla hlavním cílem jejich použití. Ve vědecké literatuře jsou dostupné informace o využití vodné disperze Eudragitů® RS (cit.³¹), NE (cit.³²), NM (cit.²⁴) a organického roztoku Eudragitu® L 12,5 (cit.³³) jako granuláčnicích tekutin. Příprava granulátu je technologicky, časově i finančně nákladnější, v některých případech však nezbytná.

3.2. Matrice obsahující jeden Eudragitový® polymer

Pro dosažení prodlouženého uvolňování léčiva se samostatně používá zpravidla některý typ nerozpustného Eudragitu®. Při inkorporaci léčiv s dobrou rozpustností zpravidla volíme přídavek nerozpustného plniva (nejčastěji mikrokrytalickou celulosu – MCC typ PH 101 (cit.²⁴), PH 112 (cit.³⁴)). Tato potřeba je ještě naléhavější při použití Eudragitu® ve formě vodné disperze. Směs léčiva a nerozpustného plniva je snadněji granulována bez nadměrného lepení. Pro směs snadno rozpustného léčiva diltiazem-hydrochloridu a MCC PH 101 se jako optimální ukázal poměr 1:1 (cit.²⁴). Disoluční profil ve fosforečnanovém tlumivém roztoku pH 6,8 vykazoval tzv. „burst efekt“, tedy rychlé uvolňování léčiva po styku s disolučním médiem. Jedná se často o nežádoucí jev charakterizovaný uvolněním značné dávky léčiva z matricových tablet v prvních hodinách přítomnosti v organismu. To může mít za následek významné klinické příznaky především díky možnému

překročení terapeutické dávky doprovázené řadou nežádoucích a vedlejších účinků. Bylo pozorováno, že s rostoucí koncentrací Eudragitu® v matrici klesal „burst efekt“ a léčivo se uvolňovalo pomaleji v čase. Výsledky jsou ve shodě se studií Arna a spol., v jejímž rámci byly připraveny matrice na bázi Eudragitu® NE obsahující současně snadno rozpustný metformin a těžce rozpustný gliklazid v poměru 6,25:1 pro léčbu diabetes mellitus II. typu. Dosažené disoluční profily korelovaly taktéž s kinetikou prvního řádu. Plnivem byl nerozpustný fosforečnan vápenatý²⁵.

V případě léčiv se špatnou či mírnou rozpustností je možné přidat rozpustná plniva (nejčastěji laktosu), které granulační proces nenaruší. Naopak nerozpustné plnivo by při nízké rozpustnosti léčiva mohlo způsobit jeho rychlé uvolnění až explozi systému²⁴.

3.3. Matrice založené na kombinaci více (meth)akrylátových kopolymerů

Pro dosažení požadovaného disolučního profilu léčiva z matric jsou často kombinovány různé typy Eudragitů®. Řízené uvolňování léčiv kinetikou blízkou kinetice nultého řádu lze docílit kombinací Eudragitů® s rozpustností závislou na pH a nerozpustných poly(methyl)akrylátů¹. Technologie zpracování zahrnuje jak přímé lisování, tak granulační techniky. Zpracovat lze léčiva dobře i špatně rozpustná. Ceballos a spol. se zabývali ve své studii kombinací Eudragitů® RL PO, RS PO a Eudragitů® L 100-55, L 100 a S 100. Jako modelové léčivo byl zvolen těžce rozpustný theofylin; poměr léčiva a polymerů v matrici byl 1:1. Při použití Eudragitů® L 100 a RL PO v poměru 0,7:0,3 (w/w) se theofylin uvolňoval po dobu 6 hodin kinetikou blízkou nultému řádu (disoluční zkouška 2 h v pH 1,2, následně 6,8)⁵. Özgüney a spol. připravili speciální typ matricových tablet s obsahem snadno rozpustného naproxenu sodné soli kombinací dvou typů granulátů. První typ obsahoval Eudragit® RL 100 společně s léčivem, druhý typ obsahoval léčivo a Eudragit® L 100. Kombinací obou typů granulátů ve vhodném poměru se podařilo získat disoluční profil blízký kinetice nultého řádu³⁰.

3.4. Matrice založené na kombinaci (meth)akrylátových kopolymerů s deriváty celulosy

Eudragity® se kombinují jak s rozpustnými bobtnajícími deriváty celulosy^{26,35}, tak nerozpustnou ethylcelulosou¹⁸.

Kombinace s rozpustnými celulosovými deriváty: Nejvýznamnější je kombinace s neiontovou hypromelosou (HPMC). Lze ji využít k minimalizaci často nežádoucího „burst efektu“. Zvládnout rychlé uvolnění léčiva na počátku disolučního testu je vždy náročnější pro dobře rozpustná léčiva ve srovnání s léčivy s omezenou rozpustností. Pro léčiva dobře rozpustná je vhodnější kombinace HPMC/nerozpustný Eudragit®, pro špatně roz-

pustná léčiva kombinace HPMC/aniontový Eudragit®. Minimalizace „burst efektu“ omezeně rozpustného glipezidu byla pozorována u matrice na bázi Eudragitu® L 100 a HPMC K 100 (cit.²⁶).

Jinou možností je využití kombinace HPMC/Eudragit® k zajištění rovnoměrného uvolňování a následně vstřebávání léčiv povahy slabých zásad, kyselin nebo jejich solí, jejichž rozpustnost je závislá na pH prostředí³⁶, což je vzhledem k proměnlivé hodnotě pH v jednotlivých částech GIT velmi obtížné.

Léčiva povahy slabých zásad či solí slabých zásad a silných kyselin jsou dobře rozpustná v prostředí žaludku. Jejich rozpustnost však s rostoucí hodnotou pH v oblasti tenkého střeva výrazně klesá³⁷ a léčivo se z lékové formy přestane uvolňovat. Jedná se o řadu dnes běžně dostupných léčiv, mezi které patří např. blokátory vápníkových kanálů (verapamil-hydrochlorid, nicardipin-hydrochlorid, cinarizin), antiagregans dipyridamol, azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol), antiarytmikum propafenon-hydrochlorid, tricyklická antidepresiva (amitriptylin-hydrochlorid, imipramin-hydrochlorid), morfin-hydrochlorid či morfin-sulfát a jeho deriváty³⁸. Pro dosažení pH-nezávislého disolučního profilu takových léčiv je výhodné přidání Eudragitů® L nebo S, které se rozpouští při pH střevní šťávy a podporují tak rovnoměrné uvolňování léčiva z matrice. Je-li léčivo ve formě kationtu, může dojít také k vytvoření komplexu s aniontovým kopolymerem, který má omezenou rozpustnost v oblasti žaludku. Pro vznik komplexu je důležitý poměr volných karboxylových skupin k esterovým, vazebná kapacita je tedy mnohonásobně vyšší u Eudragitu® L než S. Příkladem je dosažení pH nezávislého disolučního profilu snadno rozpustného propranol-hydrochloridu (pK_a 9,5) z matrice na bázi HPMC K100M a Eudragitů® L 100-55 (disoluční zkouška v prostředí pH 1,2 a 6,8)²⁰ nebo uvolňování těžce rozpustného ranolazin-dihydrochloridu (pK_a 7,2) kinetikou nultého řádu z matricových tablet obsahujících Eudragit® L 100-55 v kombinaci s HPMC E50/K15M (první 2 h v prostředí 1,2, pak 6,8)²².

Naproti tomu u léčiv povahy slabých kyselin či solí slabých kyselin se silnými bázemi (např. nesteroidní anti-flogistika jako ibuprofen, indometacin, diklofenak sodná sůl či antiepileptikum valproát sodný) se jejich rozpustnost s rostoucí hodnotou pH zvyšuje. Jsou tedy lépe rozpustné v prostředí tenkého střeva než v žaludku. Pro vytvoření disolučního profilu léčiva nezávislého na pH média je nezbytným předpokladem přítomnost bazických pH modifikátorů v matrici, které zajistí vhodné pH pro rozpustnost slabě kyselého léčiva. Příkladem jsou hydrogenuhličitan sodný³⁹, hydrogenfosforečnan²¹ a dihydrogenfosforečnan sodný²¹, citran sodný^{40,41}, uhličitan sodný³⁹ či vápenatý⁴¹ aj. Jako zásaditý pH modifikátor lze využít i kationtový poly(meth)akrylát Eudragit® E (pK_a 8–9), který i díky jeho rozpustnosti v kyselém prostředí zvyšuje množství uvolněného léčiva v žaludku. V neutrálním a zásaditém prostředí je nerozpustný, možná je i interakce kationtového polyme-

ru s aniontovým léčivem. Příkladem je rovnoměrné uvolňování snadno rozpustného antiepileptika valproátu sodného (pK_a 4,6), které bylo dosaženo kombinací HPMC K4M a Eudragitu[®] E (cit.²³).

Kombinace s nerozpustnými celulosovými deriváty: Kombinací nerozpustných Eudragitů[®] s hydrofobním polymerem ethylcelulosou (EC) lze dosáhnout výrazně pomalejšího uvolňování léčiv ve srovnání se samotnými Eudragity[®]. Ze studie autorů Kuksal a spol. vyplývá, že kombinací Eudragitů[®] RS PO a RL PO s ethylcelulosou se téměř dvojnásobně prodloužilo uvolňování mírně rozpustného antiretrovirotika zidovudinu¹⁸. Podobného výsledku dosáhli i Sánchez-Lafuente a spol. u jiného mírně rozpustného antiretrovirotika didanosinu (Eudragitu[®] RS PM/ethylcelulosa)¹⁹.

3.5. Iontové Eudragity[®] tvořící interpolyelektrolytový komplex

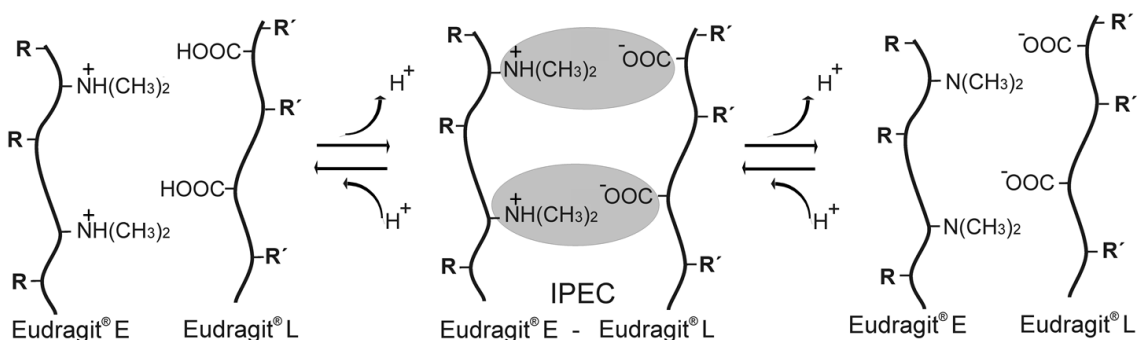
Interpolyelektrolytový komplex (IPEC) vzniká interakcí aniontového polymeru (Eudragit[®] L, S, alginát, karbomer) s kationtovým^{12,42–44} (Eudragit[®] E či chitosan). Komplex se vytváří precipitací ve vodném či tlumivém roztoku, následnou izolací a vysušením se získá směs určená k přímému lisování tablet. Vhodný poměr obou složek závisí na hodnotě pH zvoleného média, iontové síle a koncentraci jednotlivých polymerů, i na pořadí přidávání jednotlivých látek do roztoku. Výhodou takto získaného komplexu je zpomalené uvolňování řady léčiv díky iontovým a vodíkovým interakcím uvnitř systému. Bobtnání matricového IPEC systému je pak řízeno vzájemným poměrem a složením jednotlivých komponent určujícím množství hydrofilních a hydrofobních částí ve struktuře IPEC. Moustafine a spol. zvolili kombinaci Eudragitu[®] L 100 a E 100 (IPEC v poměru 1:1 připravený v tlumivém roztoku o pH 6,0)¹² i kombinaci Eudragit[®] L 100-55 – Eudragit[®] E PO (1:1, tlumivý roztok o pH 5,5)⁴² ke zpomalenému uvolňování modelového léčiva s krátkým biologickým poločasem ibuprofenu (obr. 1). Kombinací karbomeru (Carbopol[®] 934) – Eudragitu[®] E 100 bylo dosaženo pro-

dlouženého uvolňování snadno rozpustného léčiva diltiazem-hydrochloridu¹⁷. Další možné zkoumané alternativy představují Eudragit[®] L 100/L 100-55 – chitosan, Eudragit[®] S – chitosan, alginát sodný – Eudragit[®] E 100 (cit.⁴³) či sulfátový polysacharid (izolovaný z *Polysiphonia nigrens*) – Eudragit[®] E (cit.¹⁴).

3.6. Mechanismus uvolňování léčiva z poly(meth)akrylátových matricových tablet

Jak již bylo uvedeno dříve, matricový typ tablety je tvořen léčivou látkou rovnoměrně dispergovanou v nosné pomocné látce nebo jejich směsích, které zásadním způsobem ovlivňují uvolňování léčiva. To je dále ovlivněno přidáním dalších pomocných látek, tj. plniv či kluzných nebo antiadhezivních látek¹.

Nejčastějším mechanismem uvolňování léčiv z matric obsahujících (meth)akrylátový polymer je kombinovaný mechanismus zahrnující difuzi léčiva i erozi lékové formy. Tento tzv. anomální transport byl zaznamenán u matric obsahujících Eudragity[®] s rozpustností závislou na pH v kombinaci s bobtnající hypromelousou. Příkladem je uvolňování snadno rozpustného propranol-hydrochloridu, mírně rozpustného ranolazinu i velmi těžce rozpustného glipizidu z tablet obsahujících Eudragit[®] L v kombinaci s HPMC (cit.^{20,22,26}). Kombinovaným mechanismem se uvolňuje také léčivo z matric tvořených Eudragity[®] s rozpustností závislou na pH prostředí v kombinaci s nerozpustnými Eudragity[®]. Příkladem je uvolňování snadno rozpustného metoprolol-hydrochloridu z matricových tablet obsahujících Eudragity[®] L 100 a S 100 v kombinaci s Eudragity[®] RL PO a RS PO. Přes nerozpustný polymer se uvolňuje léčivo difuzí, zatímco poly(meth)akrylát s rozpustností závislou na pH se v oblasti střeva rozpouští, což přispívá k erozi matricového systému⁴⁵. Požadovaný disoluční profil snadno rozpustného difenhydraminatu byl dosažen inkorporací Eudragitu[®] L do matric s karnaubským voskem. Uvolňování léčiva z těchto matric bylo popsáno kombinací difuze i eroze⁴⁶.



Obr. 1. Interpolyelektrolytový komplex (IPEC) mezi Eudragitem[®] E a L; vznik komplexu je ovlivněn mírou ionizace karboxylových a aminových skupin obou Eudragitů[®] v závislosti na pH prostředí

Z matricových tablet tvořených pouze nerozpustnými Eudragity[®] se uvolňuje léčivá látka s ohledem na její rozpustnost a rozpustnost použitého plniva. V případě dobře rozpustných léčiv kombinovaných s nerozpustným plnivem se léčivo uvolňuje difuzí. V případě léčiv se špatnou rozpustností často v kombinaci s rozpustnou laktosou je výsledné uvolňování léčiva kombinovaným mechanismem. Jako příklad lze uvést uvolňování snadno rozpustného diltiazem-hydrochloridu difuzí z matricových tablet tvořených Eudragitem[®] NM a nerozpustnou MCC (cit.²⁴) nebo liberaci těžce rozpustného antiepileptika karbamazepinu z matricových tablet složených z Eudragitu[®] RS PO, RL PO a plniva založeného na bázi laktosy kombinací difuze i eroze²⁹.

3.7. Vliv teplotního ošetření

Důležitým faktorem pro popsání fyzikálních vlastností (meth)akrylátových kopolymerů je teplota sklovitého přechodu (glass transition temperature – T_g , tab. I), která má svůj význam při teplotním ošetření matricových tablet. Vystavením tablet teplotám odpovídajícím T_g poly(meth)akrylátu po určitý časový interval dochází k výraznému ovlivnění fyzikálně-chemických vlastností polymeru a tím i uvolňování léčiva ze systému. Důležitým faktorem je i doba expozice. Vlivem teploty se zvyšuje pohyblivost polymerních řetězců v matricových tabletách, dochází k jejich vzájemnému proplétání a vzniku husté sítě polymerních částí. Tablety jsou pak méně pórovité a léčivo pomaleji difunduje z matrice. Výsledkem je zpomalené uvolňování léčiva, v některých případech může dojít i k ovlivnění mechanických vlastností tablet (např. pevnosti)³⁸. Nelze opominout fakt, že kopolymer zapracovaný do komerčního produktu má jinou hodnotu tohoto parametru než např. směs s ostatními složkami matricových tablet. Proto má význam teplotně ošetřovat také matrice na bázi Eudragitu[®] NM a NE, které mají tyto hodnoty velmi nízké (11 a 8 °C). Bez experimentálního posouzení však lze vliv teplotního ošetření na vlastnosti matricových tablet jen těžko odhadnout. V literatuře jsou dostupné informace zejména o nerozpustných typech Eudragitů[®]. Jako příklad lze uvést vliv teplotního ošetření (60 °C) na vlastnosti tablet obsahujících Eudragit[®] NE, který se projevil pomalejším uvolňováním diklofenaku sodné soli a zvýšením pevnosti tablet. Po 96 hodinách došlo ke stabilizaci systému a nebyly dále pozorovány další změny⁴⁷. Teplotní ošetření matric na bázi Eudragitu[®] RS PO a laktosy vedlo ke zpomalení uvolňování protizánětlivého léčiva indometacinu při minimální teplotě ošetření 50 °C, s dalším nárůstem teploty se uvolňování mírně prodlužovalo, stejně tak s dobou expozice, ale pouze do 24 hodin. Odlišné chování vykazovaly jinak stejné matrice s obsahem Eudragitu[®] RL PO. Minimální doba expozice byla stanovena na 24 hodin, minimální teplota ošetření na 50 °C. S nárůstem teploty na 70 °C se uvolňování

indometacinu výrazně snižovalo. Při teplotním ošetření tablet do 40 °C se disoluční profily léčiva neměnily u obou typů matric. Pevnost tablet ovlivněna nebyla²⁸.

4. Závěr

Eudragity[®] patří mezi významné pomocné látky pro obalování lékových forem. Nověji se uplatňují také v technologii matricových tablet. Eudragity[®] lze použít samostatně nebo v kombinaci s dalšími poly(meth)akryláty či celulosovými deriváty. Matrice zpravidla obsahují rozpustná nebo nerozpustná plniva. Cílem použití Eudragitů[®] je dosažení požadovaného uvolňování léčiva z matrice v čase. Jsou vhodné pro prodloužené uvolňování léčiv jak kinetikou prvního řádu s výrazným „burst efektem“, tak nultého řádu charakterizovaným rovnoměrným uvolňováním léčiva, a to i u léčiv s rozpustností závislou na pH. Disoluční profil léčiva z matricových tablet lze ovlivňovat jejich teplotním ošetřením.

Seznam zkratk

GIT	gastrointestinální trakt
MCC	mikrokrytalická celuloza
HPMC	hypromelosa
EC	ethylceluloza
IPEC	interpolyelektrolytový komplex
T_g	teplota sklovitého přechodu

LITERATURA

1. Dvořáčková K.: Chem. listy 103, 66 (2009).
2. Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*. Galén, Praha 2006.
3. Wen H., Park K.: *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery*. Wiley, New Jersey 2010.
4. Eudragit[®]. <http://eudragit.evonik.com/>, staženo 3. ledna 2014.
5. Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P.: *Il Farmaco* 60, 913 (2005).
6. Wilson C. G., Crowley P. J. (ed.): *Controlled Release in Oral Drug Delivery*. Springer, New York 2011.
7. Nikam V. K., Kotade K. B., Gaware V. M.: *Pharmacologyonline* 1, 152 (2011).
8. Dvořáčková K., Bautzová T., Rabišková M.: Chem. Listy 105, 50 (2011).
9. Oosegi T., Onishi H., Machida Y.: *Int. J. Pharm.* 348, 80 (2008).
10. Glaessl B., Siepmann F., Tucker I., Rades T., Siepmann J.: *Int. J. Pharm.* 389, 139 (2010).
11. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, London 2006.
12. Moustafine R. I., Kabanova T. V., Kemenova V. A., Mooter G. V.: *J. Control. Release* 103, 191 (2005).

13. McGinity J. W., Felton L. A.: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. 3. vyd. Informa Healthcare USA, New York 109, 238, 258, 267 (2008).
14. Prado H., Matulewicz M., Bonelli P., Cukierman A.: *Int. J. Pharm.* 429, 12 (2012).
15. Thakral S., Thakral N. K., Majumdar D. K.: *Expert Opin. Drug Delivery* 10, 131 (2013).
16. Filippis P. D., Zingone G., Gibellini M., Rubessa F., Rupena P.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 3, 265 (1995).
17. Abd EL – Gawad H., Ramadan E. M., Soliman O. A., Rehab M., Yusif R. M.: *Br. J. Pharm. Res.* 2, 17 (2012).
18. Kuksal A., Tiwary A. K., Jain N. K.: Jain S.: *AAPS PharmSciTech* 7(1), (2006), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, staženo 15. 4. 2014.
19. Sánchez-Lafuente C., Faucci M. T., Fernández-Arévalo M., Álvarez-Fuentes J., Rabasco A. M., Mura P.: *Int. J. Pharm.* 234, 213 (2002).
20. Takka S., Rajbhanrari S., Sakr A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 75 (2001).
21. Al-Taani B. M., Tashtoush B. M.: *AAPS PharmSciTech* 4, 3 (2003).
22. Rahman M., Hasan S., Alam A., Roy S. et al: *Int. J. Pharm. Biomed. Res.* 2, 7 (2011).
23. Rao V. M., Engha K., Qiu Y.: *Int. J. Pharm.* 252, 81 (2003).
24. Dvořáčková K., Kalédaitė R., Gajdziok J., Rabišková M., Bajerová M., Muselík J., Lažauskas R., Pečiūra R., Bernatoniene J.: *Medicina (Kaunas)* 48(4), 192 (2012).
25. Appavoo Arno E. A., Anand P., Bhaskar K., Soma-sundara: *Chem. Pharm. Bull.* 50, 1495 (2002).
26. Radhika P. R., Pal K., Sivakumar T.: *J. Pharm. Research* 2, 94 (2009).
27. Tabandeh H., Mortazavi S. A., Guilani T. B.: *Iran. J. Pharm. Res.* 5, 205 (2003).
28. Azarmi S., Farid A., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S. M., Valizadeh H.: *Int. J. Pharm.* 246, 171 (2002).
29. Apu A. S., Pathan A. H., Shrestha D., Kibria G., Reza-ul Jalil: *Trop. J. Pharm. Res.* 8, 145 (2009).
30. Özgüney I., Ertan G., Güneri T.: *IL Farmaco* 59, 549 (2004).
31. Ojoe E., Miyauchi E. M., Viviani T. C., Consiglieri V. O.: *Braz. J. Pharm. Sci.* 41, 377 (2005).
32. Arno E. A., Anand P., Bhaskar K., Ramachandran S., Saravanan M., Vinod R.: *Chem. Pharm. Bull.* 50, 1495 (2002).
33. Fernández-Arévalo M., Villafuerte M. A. H., Dorado J. M. G., Alvarez A. M. R.: *Int. J. Pharm.* 95, 117 (1993).
34. Bölcskei E., Regdon G., Sovány T., Kleinebudde P., Pintye-Hódi K.: *Chem. Eng. Res. Des.* 90, 651 (2012).
35. Malolepsza-Jarmolowska K., Kubis A. A., Hirnle L.: *Pharmazie* 58, 260 (2003).
36. Hörter D., Dressman J. B.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 45, 75 (2001).
37. Siepe S., Lueckel B., Kramer A., Ries A., Gurny R.: *Int. J. Pharm.* 316, 14 (2006).
38. Dvořáčková K., Doležel P., Mašková E., Muselík J., Kejdušová M., Vetchý D.: *AAPS PharmSciTech* 14, 1341 (2013).
39. Solinis M. A., de la Cruz Y., Hernández R. M., Gascón A. R., Calvo B., Pedraz J. L.: *Int. J. Pharm.* 239, 61 (2002).
40. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65, 78 (2007).
41. Amaral M. H., Lobo J. M. S., Ferreira D. C.: *AAPS PharmSciTech* 2, 14 (2001).
42. Moustafine R. I., Zaharov I. M., Kemenova V. A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 63, 26 (2006).
43. Moustafine R. I., Kemenova V. A., Van den Mooter G.: *Int. J. Pharm.* 294, 113 (2005).
44. Moustafine R. I., Margulis E. B., Sibgatullina L. F.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70, 215 (2008).
45. Wadher K. J., Kakde R. B., Umeka M. J.: *Br. J. Pharm. Res.* 1, 29 (2011).
46. Huang H., Mehta S. C., Radebaugh G. W., Fawzi. M. B.: *J. Pharm. Sci.* 83, 795 (2006).
47. Billa N., Yuen K., Peh K.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24, 45 (1998).

E. Mašková, K. Kubová, and D. Vetchý
(Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno):
The Use of (Meth)acrylic Copolymers in the Production of Matrix Tablets with Controlled Drug Release

Eudragit® polymers are widely used acrylic pharmaceutical excipients. Over recent years, they have often been applied in matrix tablets with controlled drug release to improve the therapeutic activity and patient compliance. Eudragit® polymers can be used alone or combined with other poly(meth)acrylates or cellulose derivatives (hypromellose, ethylcellulose). Generally, Eudragit® matrices contain a soluble (lactose) or an indifferent filler (microcrystalline cellulose). Eudragit/s® is incorporated into matrix tablets to achieve a drug dissolution profile close to zero-order kinetics or the pH-independent release of a drug with pH-dependent solubility. Properties and dissolution behavior of Eudragit® matrices can be influenced by their thermal treatment.