

VLIV DISOLUČNÍHO MÉDIA NA UVOLŇOVÁNÍ DILTIAZEM-HYDROCHLORIDU Z KARBOMEROVÝCH MATRIC

SEDLÁKOVÁ M., RABIŠKOVÁ M., ŠVAJDLENKA E.¹

Farmaceutická fakulta VFU, Ústav technologie léků, Brno

¹Farmaceutická fakulta VFU, Ústav přírodních léčiv, Brno

SOUHRN

Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric

Práce je zaměřena na studium vlivu pH disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric. Bobtnání karbomerů – vysokomolekulárních příčně zesíťovaných aniontových polymerů, je závislé na hodnotě pH, která rozhoduje o tom, zda se tyto polymery nacházejí v ionizované nebo neionizované formě. V alkalickém prostředí karboxylové skupiny karbomerů ionizují a výrazně hydratují. Tím je současně usnadněna jejich interakce s kationtovými léčivy, v tomto případě s diltiazem-hydrochloridem. Vznik málo rozpustného komplexu léčivo – polymer, jehož přítomnost byla prokázána pomocí Fourierovy IČ spektrofotometrie, je jedním z faktorů, který zpřičiňuje pomalejší uvolňování léčiva i snížené bobtnání matric v tomto disolučním prostředí. V obou zvolených disolučních médiích se pak potvrdil předpoklad, že se vzrůstající koncentrací polymeru v systému dochází k uvolnění menšího podílu léčiva. Vliv na uvolňování léčiv z matricových tablet má také rychlost rozpouštění léčiva v závislosti na pH prostředí. Jako sůl slabé báze a silné kyseliny je diltiazem-hydrochlorid v alkalickém prostředí pomaleji rozpustný než v prostředí s pH 1,2. I tento faktor přispívá k jeho pomalejšímu uvolňování v prostředí fosforečnanového pufru s pH 7,4.

K l í č o v á s l o v a: Carbopol 974P – řízené uvolňování – interakce léčivo-polymer – vliv pH – diltiazem-hydrochlorid

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 65–71

SUMMARY

Effect of Dissolution Medium on the Release of Diltiazem Hydrochloride from Carbomeric Matrices

The paper focuses on the study of the effect of pH of dissolution medium on the release of diltiazem hydrochloride from carbomeric matrices. Swelling of carbomers, high-molecular cross-linked anionic polymers, is dependent on the value of pH, which decides whether these polymers exist in an ionized or a non-ionized form. In alkaline medium, carboxylic groups of carbomers ionize and hydrate markedly, which also facilitates their interaction with cationic drugs, in this case with diltiazem hydrochloride. The development of a sparingly soluble complex drug-polymer, the presence of which was demonstrated with the use of Fourier IR spectrophotometry, is one of the factors which causes decelerated release of the drug as well as decreased swelling of matrices in this dissolution medium. In both selected dissolution media, an assumption has been confirmed that with an increasing concentration of the polymer in the system a smaller share of the drug is released. Drug release from matrix tablets is also influenced by the rate of dissolution of the drug in dependence on the pH of the medium. Being a salt of a feeble base and a strong acid, diltiazem hydrochloride is more slowly soluble in an alkaline medium than in the medium with pH 1.2. This factor also contributes to its slower release in the medium of phosphate buffer of pH 7.4.

K e y w o r d s: Carbopol 974P – controlled release – drug-polymer interaction – effect of pH – diltiazem hydrochloride

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 65–71

Má

Úvod

Mezi základní postupy farmaceutické technologie, kterými lze řídit účinek perorálně podaného léčiva, patří vytvoření polymerních obalů (stěn, membrán) anebo vmí-

sení léčiva do vhodných pomocných látek. Rozeznávají se tak dva typy retardet – zásobníkový a matricový^{1,2)}.

Zásobníkový (rezervoárový) typ retardet se skládá z jádra a obalu. Jádro obsahuje léčivo v tuhém nebo kapalném skupenství a je obklopeno polymerní membrá-

nou, jejíž charakter a složení určuje rychlost uvolňování léčiva do biofáze³⁾. V retardetách matricového typu je léčivo rozpuštěno nebo dispergováno v určitém objemu polymeru, popř. voskového nebo tukového nosiče⁴⁾. Široké uplatnění získaly zejména hydrofilní matricové systémy⁵⁾. Uvolňování léčiv z nich řídí gelová vrstva hydratovaného polymeru na povrchu matrice. U rozpustných léčiv převažuje liberace difúzí vytvořenou gelovou vrstvou, léčiva s omezenou rozpustností se uvolňují až erozí této vrstvy⁶⁾.

Od roku 1960 se jako pomocné látky pro výrobu hydrofilních matric využívají karbomery (Carbopol®). Přínosem těchto polymerů je, že:

1) jsou schopné řídit uvolňování léčiv způsobem, který se výrazně přibližuje kinetice uvolňování nultého řádu;

2) k řízenému uvolňování léčiv postačí již jejich nízká koncentrace, z čeho vyplývají finanční úspory, možnost obměn ve složení tablet a možnost výroby tablet menší velikosti;

3) vykazují vysokou stabilitu;

4) jsou kompatibilní s mnoha léčivými a pomocnými látkami;

5) jsou dobře lisovatelné i při nízkých lisovacích tlacích;

6) jejich monografie jsou zastoupeny v mnoha světových lékopisech⁷⁻⁹⁾;

7) díky svým mukoadhezivním vlastnostem zvyšují biologickou dostupnost léčiv^{7, 8)}. Ovšem při užívání perorálních přípravků s nedostatečným množstvím tekutiny může docházet v důsledku mukoadheze k jejich nežádoucímu přilnutí na ezofageální sliznici. V důsledku toho se může projevit u některých léčiv jejich lokální toxicita¹⁰⁾.

Při výrobě perorálních hydrofilních matricových tablet se uplatňují pouze typy karbomerů označené symbolem „P“: Carbopol® 971P, Carbopol® 974P a Carbopol® 934P. Carbopol® 934P je derivát kyseliny polyakrylové zesíťované alylsacharosou. Je polymerizovaný v benzenu a vzhledem ke zbytkovému obsahu tohoto rozpouštědla nebyl uvedený polymer zařazen do Evropského lékopisu 2. vyd. ¹¹⁾. V současné době se proto z toxikologického hlediska preferují ostatní dva polymery. Opět se jedná o deriváty kyseliny polyakrylové, která je zesíťovaná alyletherem pentaerytritolu. K polymerizaci dochází v prostředí ethylacetátu. Carbopol® 971P se od Carbopolu® 974P odlišuje menším stupněm zesíťování a nižším obsahem zbytkových rozpouštědel. Carbopol® 71G je pak granulovanou formou Carbopolu® 971P. Je určený k přímému lisování tablet⁷⁾.

Mezi faktory, které zásadním způsobem ovlivňují

uvolňování léčiv z karbomerových matric, patří hodnota pH prostředí. Hodnota pH však může ovlivňovat nejen bobtnání karbomerů, a tím i tvorbu a viskozitu gelových vrstev vznikajících na povrchu matric a řídicích uvolňování léčiv, ale i rozpustnost samotných léčiv v matricových tabletech obsažených¹²⁾.

POKUSNÁ ČÁST

Použitý materiál

Jako modelové léčivo se pro výrobu matricových tablet zvolil diltiazem-hydrochlorid (Farmak a. s., ČR), jako nosný polymer Carbopol® 974P (Noveon, Inc., USA). Stearan hořečnatý (Interfarmag, CH) a koloidní oxid křemičitý – Aerosil® 200 (Degussa Rheinfelden, D) se použily jako kluzné látky. Plnivem byl bezvodý hydrogennofosforečnan vápenatý – Emcompress® (JRS Pharma LP, USA). Všechny použité látky měly lékopisnou kvalitu.

Výroba matricových tablet

Složení matricových tablet s obsahem diltiazem-hydrochloridu uvádí tabulka 1. Navážené tabletoviny se po dobu 15 minut homogenizovaly v zařízení Turbula mixer (AG Maschinenfabrik, CH). Přímým lisováním na výstředníkovém tabletovacím lisu Korsch (EK 0, D) se vyrobily vzorky matricových tablet o průměru 10 mm a hmotnosti 0,300 g. U vyrobených tablet se provedly lékopisné zkoušky (ČL 2002) na průměrnou hmotnost a hmotnostní stejnoměrnost, pevnost (přístroj na měření pevnosti tablet, typ C 50 TESTER, Engineering systems, GB) a oděr (friabilátor Roche, typ Tar 10, Erweka, D).

Stanovení disolučního profilu diltiazem-hydrochloridu

Disoluční profil diltiazem-hydrochloridu se stanovil s použitím disoluční aparatury Sotax AT 7 Smart (DonauLab, CH) míchadlovou metodou (ČL 2002). Jako disoluční médium se zvolil buď fosforečnanový pufr pH 7,4, nebo 0,1 M HCl pH 1,2, vždy o objemu 1000 ml. Po vytemperování média na 37±0,5 °C se upravila rychlost míchadel na 100 ot/min a vložily se zkoušené tablety příslušného vzorku. V naprogramovaných časových intervalech se z disolučních nádob odebíraly vzorky a při vlnové délce 237 nm se spektrofotometricky (spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA) v 10 mm průtočných kyvetách proti disolučnímu médiu stanovilo množství uvolněného léčiva.

Stanovení průměru a hmotnosti matricových tablet v průběhu disoluce

Při hodnocení se použila výše popsaná disoluční metoda. Jednotlivé matricové tablety se v hodinových intervalech vyjímaly, vážily na analytických vahách a posuvným měřidlem se stanovil jejich průměr. Při tomto stanovení se rovněž pořizovaly snímky tablet.

Stanovení rychlosti rozpouštění diltiazem-hydrochloridu

Fosforečnanový pufr pH 7,4 a 0,1 M HCl pH 1,2 o objemu 300,0 ml se vytemperovaly na vodní lázni (disoluční jednotka Sotax AT 7 Smart) na 37±0,5 °C. Tato teplota se udržovala po celou dobu trvání experimentu. V čase t=0 se do obou těchto kapalin vpravilo 170 g diltiazem-hydrochloridu. Množství diltiazem-hydrochloridu se záměrně zvolilo

Tab. 1. Složení matricových tablet

Vzorek	diltiazem-hydrochlorid (g)	Carbopol® 974P (g)	Carbopol® 974P (%)	stearan hořečnatý (g)	koloidní oxid křemičitý (g)	bezvodý CaHPO ₄ (g)
1	0,120	0,015	5	0,003	0,003	0,159
2	0,120	0,030	10	0,003	0,003	0,144
3	0,120	0,060	20	0,003	0,003	0,114

Tab. 2. Hodnocené parametry matricových tablet

Vzorek	teoretická hmotnost tbl. (g)	průměrná hmotnost tbl.(g)	průměrná pevnost tbl. (N)	oděr (%)
1	0,300	0,299±0,003	103±5,129	0,16±0,004
2	0,300	0,301±0,004	103±4,976	0,16±0,005
3	0,300	0,301±0,005	100±4,855	0,17±0,005

tak, aby byl po celou dobu trvání experimentu neustále k dispozici pevný podíl léčiva a rozpouštění v uzavřeném systému probíhalo podle kinetiky prvního řádu. Při odhadu potřebného množství diltiazem-hydrochloridu se vycházelo z údajů ČL 2002, který uvádí, že diltiazem-hydrochlorid je léčivo snadno rozpustné ve vodě¹³⁾. Dalším z údajů bylo empirické stanovení, že k rozpouštění 1 g diltiazem-hydrochloridu ve vodě při 25 °C je třeba použít cca 2,0 g vody, přičemž se vzalo do úvahy, že rozpustnost léčiva se zvyšující se teplotou poroste. Počáteční koncentrace léčiva v systému vypočtená podle vztahu

$$C_M = 10^3 \cdot mi/Mi \cdot Vi,$$

tedy činila 1,2565 mol/l (log = 0,0991). V uvedeném vztahu značí C_M látkovou koncentraci, mi hmotnost léčiva v roztoku, Mi relativní molekulovou hmotnost léčiva a Vi objem připraveného roztoku¹⁴⁾. Rychlost míchadla se nastavila na 50 ot/min. V časových intervalech 60, 180, 300 a 600 sekund se z obou médií odebíraly vzorky o objemu 5 ml, které se bezprostředně po odběru zfiltraly přes membránový filtr o velikosti pórů 0,23 µm. Množství rozpuštěného léčiva ve vzorcích se po jejich vhodném naředění stanovilo spektrofotometricky (spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA). Z naměřených hodnot se metodou lineární regrese stanovila směrnice přímkky, ze které se vypočetla rychlostní konstanta, a tím i rychlost rozpouštění diltiazem-hydrochloridu v uvedených médiích.

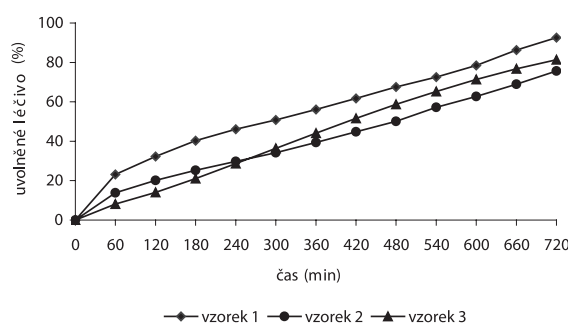
Důkaz přítomnosti interaktivního produktu mezi diltiazem-hydrochloridem a Carbopolem 974P pomocí Fourierovy IČ spektrofotometrie

Diltiazem-hydrochlorid po zvlhčení fosforečnanovým pufrem pH 7,4 a následné lyofilizaci (lyofilizační zařízení Alpha 1-2 LD, Martin Christ, D), Carbopol® 974P v nativním stavu a lyofilizát po sublimaci fosforečnanového pufru pH 7,4 z léčiva a polymeru v poměru 4:1 (v tomto poměru jsou uvedené složky zastoupeny ve vzorku matricových tablet č. 2), se smísily s nosičem – bromidem draselným. Při tlaku 120 kN se vyrobily tablety, které se podrobily spektrofotometrické analýze (Impact 410 FTIR spektrofotometr, Nicolet, USA) při vlnové délce 4000–250 cm^{-1} a při teplotě 25 °C.

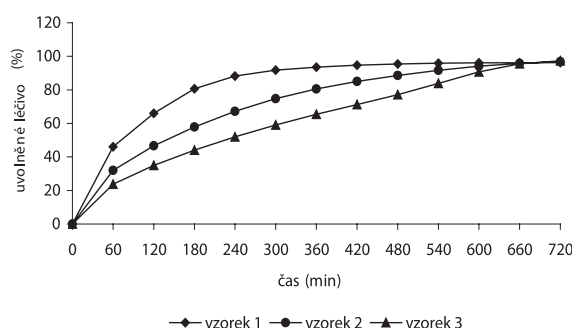
VÝSLEDKY A DISKUZE

Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric se sledoval u tří vzorků tablet, jejichž složení udává tabulka 1. Matrice obsahují 120 mg diltiazem-hydrochloridu a Carbopol® 974P ve stoupající koncentraci 5, 10 a 20 %. Svoji průměrnou hmotností, pevností a oděrem odpovídají všechny vzorky tablet lékopisným parametrům (tab. 2). Jednotlivé vzorky se v těchto parametrech od sebe téměř neliší.

Při porovnání disolučních profilů karbomerových matric s obsahem diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru (obr. 1) a ve zředěné kyselině chlorovodíkové (obr. 2) je patrné, že uvolňování léčiva je značně závislé na použitém disolučním médiu. Ve fosforečnanovém pufru pH 7,4 se významně – o 30 až 40 % snižuje množství uvolněného diltiazem-hydrochloridu oproti



Obr. 1. Disoluční profil diltiazem-hydrochloridu z matricových tablet ve fosforečnanovém pufru pH 7,4



Obr. 2. Disoluční profil diltiazem-hydrochloridu z matricových tablet ve zředěné kyselině chlorovodíkové pH 1,2

prostředí 0,1 M HCl (pH 1,2). K tomuto jevu přispívá několik faktorů, které jsou postupně diskutovány.

Uvolňování léčiv z matricových tablet je ovlivněno jejich rozpustností v použitém disolučním médiu v závislosti na pH, případně iontové síle prostředí. Vliv pH na rozpustnost se charakteristicky projevuje zejména u slabých kyselin, slabých zásad a jejich solí, k nimž náleží řada organických léčiv. Mezi soli slabé báze patří rovněž zvolené modelové léčivo – diltiazem-hydrochlorid.

Pokud se molekula slabé báze (báze diltiazemu) označí symbolem B, hydrochlorid této zásady pak bude BHCl. Uvedená sůl ve vodném roztoku převážně disociuje na chloridový aniont Cl^- a kationt léčiva BH^+ . Protože kationt BH^+ je konjugovanou kyselinou zásady B, bude mít vodný roztok diltiazem-hydrochloridu kyselý charakter. Tento teoretický předpoklad se potvrdil při stanovení pH 56% vodného roztoku. Zjištěná hodnota pH tohoto roztoku je 3,35. V zásaditém prostředí ovšem převládají molekuly neionizované zásady B, která představuje pomaleji

Tab. 3. Stanovené koncentrace diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru pH 7,4 a ve zředěné kyselině chlorovodíkové pH 1,2

Čas (min.)	C _x (mol/l)	C _A (mol/l)	log C _A	C _A reg.(mol/l)	log C _A reg.
fosforečnanový pufr pH 7,4 (R = 0,9791)					
1	0,3326 ± 0,0053	0,9239	-0,0344	1,0604	-0,0255
3	0,4435 ± 0,0225	0,813	-0,0899	0,7825	-0,1065
5	0,5543 ± 0,0162	0,7022	-0,1535	0,5774	-0,2385
10	0,9978 ± 0,0303	0,2587	-0,5872	0,2701	-0,5685
zředěná kyselina chlorovodíková pH 1,2 (R = 0,9970)					
1	0,3991 ± 0,0031	0,8574	-0,0668	0,9431	-0,0254
3	0,6283 ± 0,0052	0,6282	-0,2018	0,6231	-0,2054
5	0,8500 ± 0,0133	0,4065	-0,3909	0,4117	-0,3854
10	1,1087 ± 0,0126	0,1478	-0,8302	0,146	-0,8354

C_x – úbytek výchozí koncentrace léčiva, C_A – koncentrace nerozpuštěného léčiva, reg. – hodnoty koncentrace vypočtené metodou nejmenších čtverců, R – koeficient spolehlivosti (regresní koeficient)

a méně rozpustnou formu léčiva. V kyselém roztoku při nízkém pH převládnu kationty BH⁺ představující rychleji a lépe rozpustnou formu léčiva.

Tuto teorii dokládá experimentální stanovení rychlostních konstant rozpouštění diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru a ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Stanovené hodnoty úbytku výchozí koncentrace diltiazem-hydrochloridu (C_x), hodnoty koncentrace nerozpuštěného podílu tohoto léčiva (C_A), hodnoty koncentrace C_A vypočtené metodou nejmenších čtverců a koeficienty spolehlivosti uvádí tabulka 3. Poněvadž hodnoty koeficientů spolehlivosti jsou poměrně vysoké, experimentálně stanovené hodnoty koncentrace C_A a hodnoty této koncentrace vypočtené metodou nejmenších čtverců se příliš neodlišují. Ke zjištění hodnot rychlostních konstant rozpouštění diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru a v 0,1 M HCl se použila grafická metoda. Mezi vynesené hodnoty koncentrace nerozpuštěného podílu léčiva (C_A) vyjádřené v logaritmickeém měřítku proti času se vložila spojnice trendu (přímka) vypočtená metodou lineární regrese. Lineární závislost stanovených hodnot log C_A na čase potvrdila, že kinetiku rozpouštění diltiazem-hydrochloridu v obou médiích je možné popsat rovnicemi prvního řádu. Pokud se symbolem C_M označí výchozí koncentrace léčiva v čase t=0, C_A vyjadřuje koncentraci nerozpuštěného podílu léčiva a k je rychlostní konstanta reakce, je možné použít následující rovnici uvedenou v integrované podobě:

$$\log C_A = - \frac{k t}{2,303} + \log C_M$$

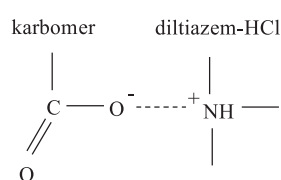
Rychlostní konstantu k pak lze vypočítat ze směrnice přímky ω, neboť pro kinetiku prvního řádu platí, že $k = -2,303 \cdot \omega$.

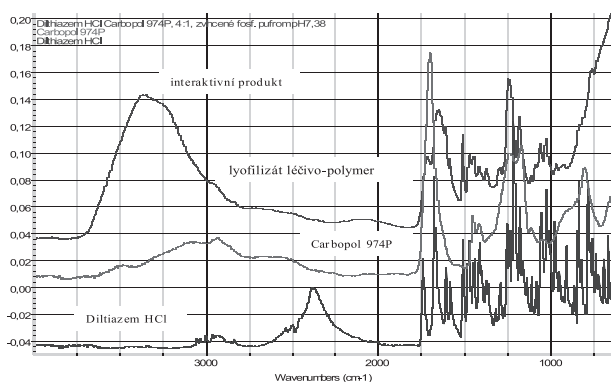
Zjištěná hodnota rychlostní konstanty rozpouštění diltiazem-hydrochloridu ve fosforečnanovém pufru činila 2,53·10⁻³ sekund, hodnota rychlostní konstanty v prostředí zředěné HCl pak 3,45·10⁻³ sekund. Z výsledku vyplývá, že rychlostní konstanta, a tudíž i rychlost rozpouštění diltiazem-hydrochloridu je ve fosforečnanovém pufru nižší než v prostředí 0,1 M HCl.

Karbomery patří mezi vysokomolekulární příčně zesíťované aniontové polymery – deriváty kyseliny polyakrylové, které obsahují přibližně ve dvou třetinách svých monomerů karboxylové skupiny. Protože pKa karbomeru je 6±0,5¹⁵⁾, dochází v alkalickém prostředí (v našem případě ve fosforečnanovém pufru) k ionizaci jejich karboxylových skupin, což vede ke zvýšení elektrostatického odporu mezi nimi. Elektrostatický odpor mezi negativně nabitými karboxylovými skupinami je příčinou odvíjení a rozpínání makromolekul vedoucí k bobtnání karbomerů a k tvorbě viskózních gelových vrstev řídicích uvolňování léčiva. Rozdílné bobtnání karbomerů v použitých disolučních médiích s různou hodnotou pH přispívá také k odlišné rychlosti uvolňování diltiazem-hydrochloridu z matricových tablet.

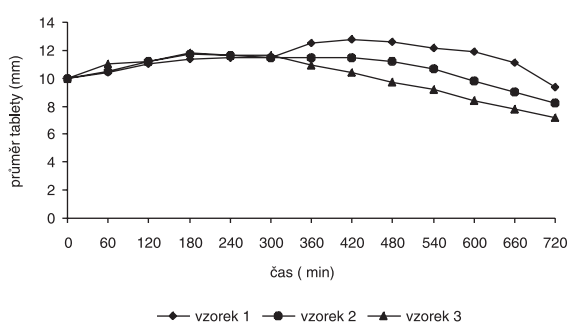
V obou použitých disolučních médiích se ovšem potvrdil teoretický předpoklad, že se vzrůstající koncentrací polymeru v matricovém systému dochází k uvolnění menšího podílu léčiva v definovaných časových intervalech. Zvyšující se koncentrace karbomeru vede ke vzniku viskóznějších gelových vrstev na povrchu matric. Výsledkem je zpomalená difuze diltiazem-hydrochloridu těmito vrstvami a jeho pomalejší uvolňování.

Uvolňování léčiva může být dále ovlivněno možnou interakcí polymeru a léčiva, pokud nesou opačný náboj. K interakci může dojít například při vlhké granulaci či jiném technologickém postupu, kdy se léčivo a pomocná látka částečně rozpouštějí, nebo *in situ* při disoluční zkoušce. V našem případě je možné předpokládat vznik interaktivního produktu mezi kationtovým léčivem diltiazem-hydrochloridem a aniontovým polymerem – Carbopolem 974P® *in situ* při disoluci. Mezi terciární aminoskupinou v molekule diltiazem-hydrochloridu a karboxylovou skupinou polymeru může vzniknout vazba podle následujícího schématu:





Obr. 3. IČ spektrum diltiazem-hydrochloridu, Carbopol 974P a jejich lyofilizátu z fosforečnanového pufru pH 7,4



Obr. 4. Průměr matricových tablet ve fosforečnanovém pufru pH 7,4

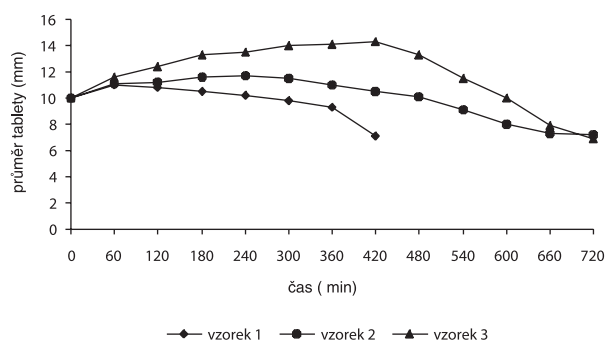
Tab. 4. Hmotnost matricových tablet v průběhu disoluce v prostředí fosforečnanového pufru pH 7,4 a ve zředěné HCl pH 1,2

Čas (min)	disoluční médium					
	fosforečnanový pufr pH 7,4			zředěná HCl pH 1,2		
	vzorek tablet			vzorek tablet		
	1	2	3	1	2	3
0	0,299	0,301	0,299	0,299	0,3	0,3
60	0,377	0,433	0,427	0,335	0,341	0,433
120	0,4	0,445	0,439	0,252	0,344	0,497
180	0,408	0,447	0,443	0,177	0,366	0,561
240	0,415	0,436	0,414	0,17	0,389	0,6
300	0,424	0,435	0,365	0,114	0,362	0,622
360	0,452	0,438	0,333	0,099	0,285	0,625
420	0,516	0,402	0,307	0,036	0,234	0,661
480	0,486	0,4	0,254	-	0,194	0,55
540	0,485	0,379	0,205	-	0,133	0,354
600	0,48	0,347	0,171	-	0,117	0,232
660	0,391	0,277	0,139	-	0,098	0,105
720	0,258	0,222	0,101	-	0,093	0,096

Hodnoty hmotností matric jsou uvedeny v gramech.

- Došlo k desintegraci matric na několik fragmentů, jejichž hmotnost se nestanovila.

Vznik vazby se charakteristicky projevuje jako pík v oblasti vlnové délky 3250 cm^{-1} na spektru směsi diltiazem-hydrochloridu a Carbopolu 974P[®] v poměru 4:1 po sublimaci fosforečnanového pufru (horní spektrum) (obr. 3). Samotný diltiazem-hydrochlorid se před spektrofotometrickou analýzou zvlhčil na dvě hodiny fosforečnanovým pufrům. Přibližně po tuto dobu je léčivo v gelových vrstvách vytvářených na povrchu matricových tablet



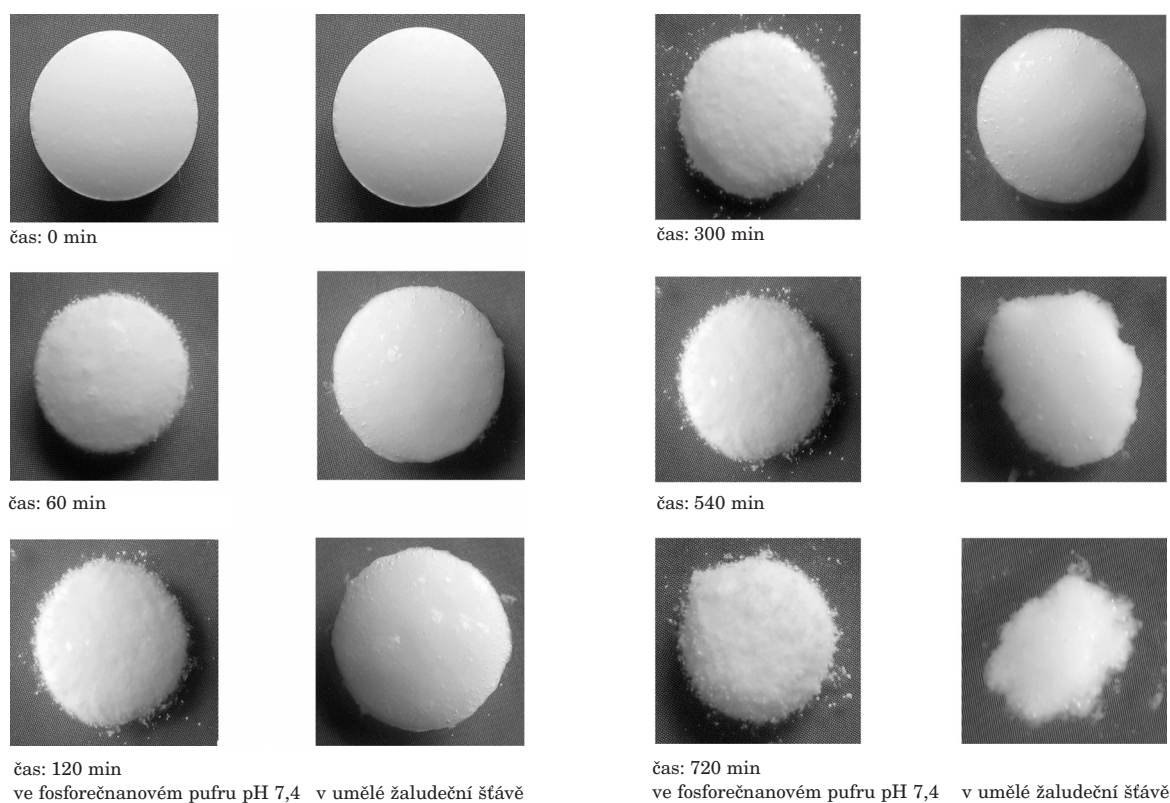
Obr. 5. Průměr matricových tablet ve zředěné HCl

v kontaktu s disolučním prostředím. Porovnat chování analyzovaných složek matricových tablet v 0,1 M HCl není metodou IČ spektrofotometrie možné vzhledem k nízkému pH ($\text{pH} = 1,2$).

Faktory, které ovlivňují rozsah interakcí diltiazem-hydrochlorid – karbomer, jsou koncentrace obou substancí, jejich vzájemný poměr a rozpustnost, resp. ionizace obou látek při dané hodnotě pH disolučního prostředí. Tento efekt lze přisuzovat již zmíněné vyšší disociaci karboxylových skupin polymeru v závislosti na zvyšujícím se pH. V alkalickém prostředí je tak usnadněna interakce aniontových karboxylových skupin polymeru s bázičným dusíkem terciární aminoskupiny léčiva, což vede ke vzniku méně rozpustného komplexu i ke snížení uvolňování diltiazem-hydro-

chloridu z matric. Vzhledem k obsahu karbomeru a léčiva se komplex ve fosforečnanovém pufru tvoří pouze částečně, v tablete s největší pravděpodobností existuje také léčivo volné. V kyselém prostředí se vzhledem k potlačené ionizaci karbomeru interakce obou látek nepředpokládá.

U vzorků vyrobených matricových tablet se v průběhu disoluce stanovil posuvným měřidlem jejich průměr. Zís-



Obr. 6. Vzhled matricových tablet během disoluce (vzorek 2) ve fosforečnanovém pufru pH 7,4 ve zředěné HCl pH 1,2; čas: 0 min, 60 min, 120 min, 300 min, 540 min a 720 min

Pozn.: Velikost matricových tablet je možné odečíst z obrázků 4 a 5.

kané hodnoty je možné odečíst z obrázků 4 a 5. Z měření vyplývá, že v prostředí fosforečnanového pufru dosahují všechny vzorky matric menšího průměru než ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Lze to vysvětlit vznikem komplexu léčivo-polymer. Vázané polymerní řetězce v alkalickém prostředí nehydratují ani nebobtnají.

Obrázek 4 dokumentuje, že průměry matricových tablet se ve fosforečnanovém pufru v prvních pěti hodinách disoluce odlišují pouze minimálně, ať již obsahují jakoukoli ze tří zvolených koncentrací karbomeru. Zatímco po této době průměr matric s vyššími koncentracemi karbomeru zvolna klesá, matricové tablety s 5% koncentrací polymeru bobtnají a jejich průměr je větší než v 5. hodině disoluce ještě dalších pět hodin. Teprve potom se vlivem eroze velikost tablet zmenšuje. Zjištěné hodnoty lze vysvětlit nižším obsahem interaktivního produktu u vzorku 1 (obr. 4), větší náchylností těchto přijímat vodu a rychleji uvolňovat léčivo.

V prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové (obr. 5) je situace odlišná. Matrice s vyšším obsahem polymeru vykazují větší průměr. Řetězce karbomeru nevázané v komplexu s léčivem se snadno rozvolňují. Největších průměrů dosahují vzorky po jedné až sedmi hodinách v závislosti na stoupající koncentraci karbomeru v nich. K rychlému rozvolnění matric ve zředěné kyselině chlorovodíkové přispívá jak rychlejší rozpouštění léčiva, tak nízká viskozita karbomerových gelů v kyselém prostředí a také rozpouštění plniva hydrogenfosforečnanu vápenatého a jeho přeměna na rozpustný chlorid vápenatý, což vede k urychlení difuze léčiva i eroze matrice. Matrice s 5% koncentrací polymeru se po 7. hodině disoluce roz-

padají a uvolňují všechno obsažené léčivo. Tato zvolená koncentrace karbomeru je tedy příliš nízká na to, aby se udržela celistvost matrice s obsahem snadno rozpustného léčiva v daném disolučním prostředí. Uvolňování diltiazem-hydrochloridu z těchto tablet probíhá proto nejrychleji (obr. 2).

Zjištěné hodnoty hmotností nabobtnalých matricových tablet (výsledky uvádí tab. 4) pak poměrně dobře korespondují se stanovenými průměry matric.

V průběhu disoluce v obou použitých médiích se rovněž dokumentoval vzhled matricových tablet (obr. 6). Ve fosforečnanovém pufru jsou tablety schopné udržet si svoji celistvost i po proběhnutí dvanáctihodinové disoluce. Pouhým okem je také viditelný odlišný charakter povrchu matricových tablet, resp. gelových vrstev na jejich povrchu v závislosti na použitém disolučním prostředí. U matricových tablet v prostředí fosforečnanového pufru je patrná eroze povrchu matrice, což patrně souvisí se vznikem málo rozpustného komplexu léčivo-polymer.

ZÁVĚR

Liberace léčiv z karbomerových matricových tablet je výrazně ovlivněna hodnotou pH disolučního média. Vliv pH na uvolňování léčiv je ovšem třeba posuzovat komplexně, neboť tento faktor rozhoduje jednak o rychlosti rozpouštění léčiv obsažených v tabletech, ale i o ionizaci

karboxylových skupin karbomerů. Ionizovaná forma karbomerů vytvářející se v alkalickém prostředí vede k bobtnání těchto polymerů a ke tvorbě gelových vrstev efektivně řídících uvolňování léčiv. Ionizací karboxylových skupin karbomerů je rovněž usnadněna jejich interakce s léčivy nesoucími opačný náboj. V neposlední řadě se na uvolňování léčiv z karbomerových matric podílí i formulační parametr – koncentrace polymeru v systému, případně přítomnost dalších pomocných látek.

LITERATURA

1. **Caramella, C., Gazzaniga, A., Imartino, P., Ravelli, V.:** Pharm. Tech. Europe, 1995; 7, 18-26.
2. **Thoma, K.:** Pharmazie Heute, 1993; 47, 1035-1045.
3. **Chalabala, M. et al.:** Technologie léků, 2. vyd. Praha, Galén, 2001; 408 s.
4. **Costa, P., Sousa Lobo, J. M.:** Pharm. Dev. Technol., 2001; 6, 343-351.
5. **Chalupová, Z., Masteiková, R., Savickas, A.:** Čes. slov. Farm., 2005; 54, 55-59.
6. **Rabišková, M., Vostalová, L., Medvecká, G., Horáčková, D.:** Čes. slov. Farm., 2003; 52, 211-217.
7. Noveon, Inc., Cleveland, Ohio: Bulletin 16, 2002; 22 s.
8. Noveon, Inc., Cleveland, Ohio: Bulletin 17, 2003; 48 s.
9. **Rabišková, M., Sedláková, M., Vitková, M., Kuna, M.:** Čes. slov. Farm, 2004; 53, 300-303.
10. **Vaithiyalingam, S. R. et al.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 1231-1240.
11. **Rowe, R. C. et al.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4. vyd. Londýn, The Pharmaceutical Press, 2003; 777 s.
12. **Perez-Marcos, B. et al.:** J. Pharm. Sci., 1996; 85, 330-334.
13. Kolektiv autorů: Český lékopis 2002, 2. díl. Praha, Grada, 2002, s. 2307-2309.
14. **Vodrážka, Z.:** Fyzikální chemie pro biologické vědy, 1. vyd. Praha, Academia, 1982; 568 s.
15. Noveon, Inc., Cleveland, Ohio: Bulletin 1, 2003, 5 s.

Došlo 8. 9. 2005.

Přijato ke zveřejnění 8. 11. 2005.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Palackého 1-3, 612 42 Brno
e-mail: rabiskovam@vfu.cz

NOVÉ KNIHY

Brychta, P. et al.: **Kompendium-Wunde und Wundbehandlung.** Heidenheim, P. Hartmann AG., 2005, 2. rozšířené vydání. 190 s., 172 obr., 32 schem. a 8 tab.

Kompendium vyšlo jako příručka vědecké edice výrobce obvazových prostředků a přináší zkušenosti z interdisciplinárního vývoje zaměřeného na hojení různých druhů ran. Tematika se dělí do pěti celků doložených bohatou fotodokumentací.

V první kapitole (27 s.) se probírá stavba kůže, její úkoly poslání. Základní tři vrstvy mají další součásti se specifickým posláním. Probírá se zde význam prokrvování a uplatnění složek krve při hojení ran. Dále se zde rozdělují typy poranění a jejich hlavní příčiny (mechanické, termické, chemické a vředovitě).

Další kapitola (45 s.) řeší problémy během vlastní léčby a dělí je na tyto fáze: exsudativní, proliferativní a epitelizační. Rány podle způsobu hojení lze dělit na původní, sekundární a chronické. Přitom se uplatňují další faktory jako například stáří nemocného, jeho výživa, jiná onemocnění, pooperační komplikace, možné infekce rány aj.

Třetí kapitola (15 s.) uvádí principy při ošetřování akutních poranění. Dnes je dosaženo vysoké úrovně ošetření u operačních či traumatických ran s možnostmi plastické chirurgie. Nejdříve se provede provizorní ošetření a po něm definitivní operační zásah s uzavřením rány, příp. sekundární ošetření s vhodným obvazem. Specifický charakter má ošetřování popálenin s případnou autotransplantací; zde je vhodné vlhké hojení s použitím hydrogelových vrstev.

Následující kapitola (39 s.) je věnována ošetřování chronických ran, kde jsou zvýšené nároky na terapeutický management: Dnes lze aktivně zasahovat i u procesů při hojení poškozených, chronických ran. Jedná

se při tom o převody chronického poranění na akutní stav (liší se to podle konkrétního případu). Typické jsou špatně se hojící bércové vředy, u nichž lze využít kompresní terapie, příp. invazní, nebo i místního zásahu (vlhké obvazy) a pak pokračovat v běžné léčbě. Následují popisy léčby vředů cév i tepen, diabetických vředů, proleženin, chronických poškození po ozáření, příp. i u nemocných se zhoubnými nádory.

Závěrečná kapitola (47 s.) uvádí prostředky na ošetřování ran. Původně měly zastavit krvácení a chránit rány, dnes k tomu přistupuje vlastní zhojení (mají léčebný účinek), a to především u chronických ran.

Dnes jsou dvě možnosti ošetřování:

a) suché ošetření (první pomoc u ran, příp. zašití, které chrání a zamezují podráždění), zde se vhodně využívají tzv. mastné komprese, které nemají savé účinky; příkladem jsou Zetuvit, Cosmopor ster., Comprigel a Atrauman;

b) vlhké ošetření – dnes patří ke standardu a je vhodné k léčbě chronických ran (poprvé v práci G. O. Wintera, 1962); přitom se snižuje bolestivost (traumatický účinek).

Lze aplikovat různé druhy přípravků: Tenderwett (s polyakrylátů aktivovaný Ringerovým roztokem), Sorbalgon tampovací komprese s alginanem vápenatým. Dále se používají Permaform (hydroaktivní pěnový obvaz s polyuretanovými polymery), příp. Hydrocol nebo Hydrosorb pro specifické rány.

Závěrem je také věnována pozornost problematice převazování ran a zdůrazněn význam dokumentace hojení i celkové ošetřování. Kompendium má na závěr velmi podrobný glosář se seznamem další odborné literatury. Najde svoje uplatnění především v nemocničních lékárnách jako cenná pomůcka klinických farmaceutů.

J. Malý