

MOCNINNÁ ROVNICE A KINETIKA LIBERACE

ZATLOUKAL Z.

Katedra farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové

SOUHRN

Mocninná rovnice a kinetika liberace

Při modelování kinetiky difuze a relaxace v polymerní matici se nejčastěji využívá mocninná rovnice ve dvouparametrovém nebo tříparametrovém tvaru. V úvodní části jsou shrnuty používané varianty mocninné rovnice včetně rovnice umožňující rozlišení mezi difuzí a relaxací. Kinetika liberace pilokarpiniumchloridu z lyofilizovaných lamel s odstupňovaným množstvím hydroxypropylmethylcelulosity je vyjádřena mocninnými rovnicemi a jsou srovnány jejich parametry. V závěru je diskutována použitelnost mocninné rovnice při modelování liberace léčivých látek a doporučeno využití tříparametrové mocninné rovnice s posunem uvolňování mimo počátky souřadnic.

Klíčová slova: mocninná rovnice – kinetika liberace – pilokarpiniumchlorid – hydroxypropylmethylcelulosa

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 39–42

SUMMARY

Power Law Equation and Liberation Kinetics

For the modelling of the kinetics of diffusion and relaxation in the polymer matrix, the power law equation in a two-parameter or three-parameter form is employed. The introductory part of the paper summarizes the employed varieties of the power law equation including the equation making it possible to distinguish diffusion from relaxation. The liberation kinetics of pilocarpinium chloride from lyophilized lamellae with graded amounts of hydroxypropylmethylcellulose is expressed by power law equations and their parameters are compared. The conclusion discusses the usability of the power law equation in the modelling of liberation of active ingredients and recommends the use of the three-parameter power law equation with a shift of the liberation out of the origin of the coordinates.

Key words: power law equation – liberation kinetics – pilocarpinium chloride - hydroxypropylmethylcellulose

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 39–42

Má

Úvod

Kinetika uvolňování léčivé látky mechanismem Fickovy difuze je obvykle charakterizována zákonem druhé odmocniny času uvolňování (t) za předpokladu počátečního uvolnění frakce $m_t \ll 0,6$ plochou rozhraní ¹⁾:

$$m_t = \frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi \cdot h^2}} \approx K \cdot \sqrt{t} \quad [1]$$

kde M_t je množství látky uvolněné v čase (t), M_∞ je celkové množství látky uvolněné v čase $t = \infty$, D je koeficient Fickovy difuze, h je tloušťka vrstvy.

Kinetika uvolňování léčivé látky z bobtnajících (relaxu-

jící) polymerní matrice je však vyjádřena netransformovaným časem uvolňování, tzn. bez korekce na počáteční opoždění liberace z hydratující matrice. Podle aktuálních podmínek se mohou kombinovat oba mechanismy uvolňování (Fickova difuze a relaxace), pro jejichž kinetiku byla navržena v současnosti patrně nejpoužívanější mocninná rovnice ²⁾:

$$m_t = k \cdot t^n, \quad [2]$$

kde k je rychlostní konstanta uvolňování (t^n), n je exponent uvolňování. Bezrozměrný exponent uvolňování umožňuje rozlišení mechanismu uvolňování v závislosti na geometrii polymerní matrice podle tabulky 1 ^{3,4)}. Anomální difuze je zde odlišena od klasické Fickovy difuze v rovnici [1].

Tab. 1. Hodnoty exponentu (*n*) dvouparametrové mocninné rovnice a mechanismus uvolňování^{3, 4)}

Geometrie matrice			
plocha	válec	koule	mechanismus
n=0,50	n=0,45	n=0,43	Fickova difuze
0,50 < n < 1,00	0,45 < n < 0,89	0,43 < n < 0,85	anomální difuze (transport)
n=1,00	n=0,89	n=0,85	kinetika 0. řádu

Pro využití dvouparametrové mocninné rovnice [2] je ovšem příznačné značné kolísání dvojice parametrů nejen v závislosti na složení matrice, nýbrž i podle použitého uvolňovacího prostředí⁵⁻¹²⁾. Obdobná rychlost uvolňování léčivých látek z matricových tablet s obsahem hydroxypropylmethylcelulosity (HPMC) může být vyjádřena omezeně srovnatelnými dvojicemi parametrů. Proto se uvádí střední čas disoluce (MDT – mean dissolution time) podle rovnice¹³⁻¹⁸⁾:

$$MDT = \frac{n}{n + 1} \cdot k^{-1/n} \quad [3]$$

Názornější je však rovnice rozlišující rychlostní konstantu Fickovy difuze (*k_F*) a relaxace (*k_R*) pro vzájemně závislé exponenty, které jsou pro rozlišení od rovnice [2] označeny symbolem (*m*)¹⁹⁻²⁹⁾:

$$m_t = k_F \cdot t^m + k_R \cdot t^{2m} \quad [4]$$

V návaznosti na tabulku 1 lze podle geometrie rozlišit *m* = 0,50 pro desku, *m* = 0,45 pro válec a *m* = 0,43 pro sférickou matrici.

Dvouparametrové rovnice [1-4] respektují počátek souřadnic na rozdíl od tříparametrových rovnic, které umožňují výstižnější modelování nelineární kinetiky uvolňování. Třetím parametrem je obvykle „lag time“ (*t₀*) vyjadřující opožděný začátek uvolňování³⁰⁻⁴⁰⁾:

$$m_t = k \cdot (t - t_0)^m \quad [5]$$

Tab. 2. Uvolňování pilokarpiniumchloridu (PC) z lyofilizovaných lamel⁴⁵⁾

Lamely	HPMC (mg)	PC (mg)	uvolněné množství PC (<i>m_{rel}</i>) v čase <i>t</i> (min)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	4,00	5,00	0,11	0,18	0,25	0,29	0,35	0,38	0,42	0,45	0,48	0,50
2	2,00	3,00	0,14	0,22	0,30	0,35	0,40	0,44	0,48	0,51	0,56	0,58
3	1,33	2,33	0,18	0,27	0,34	0,42	0,47	0,52	0,57	0,61	0,66	0,69
4	1,00	2,00	0,23	0,32	0,41	0,49	0,56	0,60	0,66	0,71	0,76	0,81
průměr	2,083	3,083	0,165	0,248	0,325	0,388	0,445	0,485	0,533	0,570	0,615	0,645

Méně časté je využití *m₀* – relativně vyjádřené uvolněné frakce v čase *t* = 0:

$$m_t - m_0 = k \cdot t^n \quad [6]$$

Pro *m₀* = *b* je však rovnice [6] častěji uváděna v ekvivalentním tvaru⁴¹⁻⁴³⁾:

$$m_t = (k \cdot t^n) + b \quad [7]$$

Rovnici (4) lze analogicky rozšířit o třetí parametr *t₀*:⁴⁴⁾

$$m_t = k_F \cdot (t - t_0)^m + k_R(t - t_0)^{2m} \quad [8]$$

Při interpretaci posunu vzhledem k počátku souřadnic, je však třeba respektovat obvyklý způsob označení třetího parametru *t₀*:

Kladné označení odhadu *t₀* ve skutečnosti zkracuje upravený čas ve smyslu opožděného začátku uvolňování (lag time).

Záporné označení odhadu *t₀* prodlužuje čas ve smyslu urychleného začátku uvolňování (burst time); v tomto případě je však častěji uváděna rovnice [7].

POKUSNÁ ČÁST A VÝSLEDKY

Kinetika liberace pilokarpiniumchloridu z lyofilizovaných lamel v tabulce 2 byla uvedena v předcházející práci zaměřené na využití Weibullový distribuce k modelování disoluce⁴⁵⁾. Ve čtyřech skupinách se postupně snižuje poměr hydroxypropylmethylcelulosity (HPMC 4000) 0,444–0,400–0,362 a 0,333, což odpovídá rostoucímu zastoupení pilokarpiniumchloridu (PC) 0,556–0,600–0,638 a 0,667. Obměna uvolňovacího izotonického roztoku chloridu sodného v deseti minutových intervalech⁴⁶⁾ redukuje experimentální chybu a při hodnocení průměrných hodnot z deseti měření poskytuje výsledky vhodné ke sledování použitelnosti mocninných rovnic uvedených v úvodní části.

K odhadu dvojic parametrů byla rovnice [2] transformována logaritmováním. Odhad třetího parametru odpovídá maximální hodnotě koeficientu determinace (*r²*) získané empirickým srovnáním řady dvouparametrových rovnic [5, 6]. Odhady koeficientů rovnic [4, 8] byly získány maticovým výpočtem, který se standardně využívá při vícerozměrné regresní analýze⁴⁷⁾.

Dvojice parametrů základní mocninné rovnice [2] jsou shrnuty v tabulce 3. Jednotka rychlostní konstanty *k* (min⁻ⁿ) vyjadřuje vzájemný vztah mezi oběma parametry (*k*, *n*). Proto je v posledním sloupci tabulky 3 vyjádřen MDT v rozmezí 5,3 až 11,1 min pomocí rovnice [3]. Vhodnost mocninné rovnice [2]

Tab. 3. Odhady parametrů základní mocninné rovnice [2]

Vzorek	<i>k</i> (min ⁻ⁿ)	<i>n</i>	<i>r²</i>	MDT (min)
1	0,124	0,619	0,9945	11,1
2	0,153	0,587	0,9968	9,1
3	0,183	0,581	0,9989	6,8
4	0,224	0,556	0,9989	5,3
průměr	0,171	0,582	0,9988	7,6

Tab. 4. Odhady parametrů mocninných rovnic [5] a [6]

Vzorek	rovnice [5]				rovnice [6]			
	k (min ⁻ⁿ)	t ₀ (min)	n	r ²	k (min ⁻ⁿ)	m ₀	n	r ²
1	0,151	0,478	0,539	0,9977	0,231	- 0,126	0,437	0,9981
2	0,178	0,386	0,525	0,9987	0,244	- 0,106	0,451	0,9988
3	0,194	0,151	0,557	0,9991	0,217	- 0,040	0,530	0,9992
4	0,220	- 0,051	0,564	0,9989	0,216	0,009	0,567	0,9989
průměr	0,187	0,235	0,545	0,9994	0,223	- 0,062	0,502	0,9994

Tab. 5. Odhady parametrů modifikované mocninné rovnice [4]

Vzorek	k _D (t ^{-0,45})	k _R (t ^{-0,89})	r ²	poměr D/R
1	0,0987	0,0308	0,9915	10
2	0,1295	0,0293	0,9947	20
3	0,1569	0,0333	0,9979	22
4	0,1990	0,0322	0,9987	38
průměr	0,1463	0,0313	0,9973	22

Tab. 6. Odhady parametrů rozšířené modifikované mocninné rovnice [8]

Vzorek	k _D (t ^{-0,45})	k _R (t ^{-0,89})	t ₀ (min)	r ²	poměr D/R
1	0,1450	0,0151	0,5737	0,9973	92
2	0,1730	0,0145	0,4785	0,9985	142
3	0,1870	0,0233	0,2964	0,9990	64
4	0,2124	0,0278	0,1188	0,9988	58
průměr	0,1813	0,0196	0,3606	0,9992	86

je přitom charakterizována koeficientem determinace v rozmezí $0,9945 \leq r^2 \leq 0,9989$.

Trojice parametrů rovnic [5] a [6] jsou shrnuty v tabulce 4. U vzorků 1 až 3 je pro rovnici [5] aktuální lag time ($t_0 > 0$), zatímco u vzorku 4 burst time ($t_0 < 0$). Koeficienty determinace však jsou u obou rovnic srovnatelné (v rámci obvyklého zaokrouhlení při výpočtu).

Pro geometrii válce ($m = 0,45$) jsou v tabulce 5 odhadnuty dvojice parametrů modifikované mocninné rovnice [4]. Místo obvyklého podílu jsou však porovnány druhé mocniny koeficientu Fickovy difuze (k_D) a relaxace (k_R), jejichž podíl odpovídá u všech čtyř vzorků řádově vyššímu ovlivnění Fickovou difuzí. Ještě vyšší jsou hodnoty tohoto podílu, označeného D/R, u trojice parametrů závěrečné rovnice [8] v tabulce 6, která využívá lag time jako třetí parametr jak pro Fickovu difuzi, tak pro relaxaci lyofilizované HPMC matrice při její hydrataci.

DISKUZE

Na rozdíl od obvyklého využití mocninné rovnice u HPMC matricových tablet je v této práci sledováno uvolňování pilokarpiniumchloridu z lyofilizovaných HPMC xerogelů, jejichž relaxace v průběhu hydratace je řádově menší než u matricových tablet. Obvyklá experimentální chyba byla navíc redukována modelováním kinetiky u průměrných hodnot deseti měřených vzorků získaných v minutových intervalech obměny izotonického roztoku chloridu sodného. Za těchto okolností byly všechny použité rovnice charakterizovány koeficientem determinace $r^2 > 0,99$, což umožňuje reálné srovnání

jejich použitelnosti. Pouze u vzorku 1 v tabulkách 3, 5 a 6 jsou rovnice [2, 4, 8] na rozhraní použitelnosti k adekvátnímu modelování nelineární kinetiky uvolňování pilokarpiniumchloridu.

Rozmezí $0,556 \leq n \leq 0,619$ exponentu uvolňování základní mocninné rovnice [2] v tabulce 3 je v souladu s předpokladem o dominantním významu Fickovy difuze. Přínos vyjádření MDT však není jednoznačný. Jeho teoretický význam je nesporný, protože názornější využití poločasu uvolňování je omezeno předpokladem $n \approx 0,5$. Prakticky totiž časy MDT $5,3 \text{ min} \leq \text{MDT} \leq 11,1 \text{ min}$ odpovídají rozmezí uvolněné frakce $0,550 \leq m_t \leq 0,566$, což je považováno za přibližně srovnatelné.

Důležitějším poznatkem je však srovnatelná použitelnost tříparametrových mocninných rovnic [5] a [6], které jsou rovnocenné za předpokladu využití kritéria „nejmenších čtverců“ při odhadu třetího parametru (t_0 nebo m_0). V literatuře jsou rovnice odlišovány především použitými symboly. Ve skutečnosti se však rovnice liší pouze formálním vyjádřením posunu vzhledem k počátku souřadnic, který je vyjádřen buď časem uvolňování pro $m_0 = 0$, nebo relativně vyjádřenou uvolněnou frakcí v čase $t = 0$. V obou případech se jedná o matematický model, který lze s přihlédnutím k maximálním dosaženým koeficientům determinace doporučit k využití i v návaznosti na obdobné experimentům s lyofilizovanými xerogely HPMC 4000 s přísadou pilokarpiniumchloridu⁴⁶⁾.

Použití rovnic [4] a [8] je v literatuře v zásadě doporučováno^{15,17)} přes občasný výskyt záporného označení nižších koeficientů, které komplikuje interpretaci jejich vzájemného podílu²⁷⁾. Je zřejmé, že odhady koeficientů jsou značně ovlivněny experimentální chybou. Z teoretického hlediska je však poněkud subjektivní volba geometrie matrice pro uvolňování. Použitá geometrie válce $m = 0,45$ zohledňuje především údajně rozdílné rychlosti axiální a radiální difuze matricí. Ve srovnání s principy vícerozměrné regrese však zde zatím chybí výraz pro interakci, který je v tomto aktuálním hodnocení zanedbatelný. Do určité míry to omezuje využitelnost F-testování rozptylu u poměru D/R v závěrečných tabulkách 5 a 6, které je vztaženo buď k reziduálnímu rozptylu, nebo k rozptylu interakce. Tento obecný problém však přesahuje zaměření této práce, která především srovnává použitelnost různých variant mocninné rovnice. Rovnice [4] je spojena s nižšími hodnotami koeficientu determinace než základní rovnice [2]. Z tohoto hlediska se zdá vhodnější rovnice [8]. Poměr D/R však odpovídá předpokladu lépe u rovnice [4], protože vyšší hodnoty D/R u rovnice [8] mohou vyjadřovat větší citlivost tohoto modelu k experimentální chybě, což platí pro tříparametrové rovnice obecně. V této souvislosti je rovněž zvláštní

odhad kladné hodnoty parametru $t_0 = 0,1188$ min u čtvrtého vzorku v závěrečné tabulce 6. Je zajímavé, že u tohoto vzorku se při odhadu trojice parametrů Weibullový distribuce ⁴⁵⁾ získala hodnota odpovídajícího modulu v exponentu větší než jedna, indikující inflexní bod, který komplikují adekvátní modelování této dílčí kinetiky.

Závěrem tedy lze doporučit využití tříparametrové mocninné rovnice [5], jejíž třetí parametr (t_0) je názorněji interpretovatelný než parametr počáteční uvolnění frakce (m_0) srovnatelné rovnice (6).

Práce byla součástí řešení výzkumného projektu grantu MSM 111600001.

LITERATURA

1. Peppas, N. A.: Pharm. Acta Helv., 1985; 60, 110-111.
2. Korsmeyer, R. W. et al.: Int. J. Pharm., 1983; 15, 25-35.
3. Ritger, P. L., Peppas, N. A.: J. Control. Rel., 1987; 5, 23-36.
4. Ritger, P. L., Peppas, N. A.: J. Control. Rel., 1987; 5, 37-42.
5. Ford, J. L. et al.: Int. J. Pharm., 1987; 40, 223-234.
6. Ranga Rao, K. V., Padmalatha Devi, K., Buri, P.: J. Control. Rel., 1990; 12, 133-141.
7. Heng, P. W. S. et al.: J. Control. Rel., 2001; 76, 39-49.
8. Juarez, H., Rico, G., Villafuerte, L.: Int. J. Pharm., 2001; 216, 115-125.
9. Takka, S., Rajbhandari, S., Sakr, A.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001; 52, 75-82.
10. Singh, B., Ahuja, N.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 431 až 442.
11. Gonzales, I. M., Robles, L. V.: Int. J. Pharm., 2003; 251, 183 až 193.
12. Rinaki, E., Valsami, G., Macheras, P.: Int. J. Pharm., 2003; 255, 199-207.
13. Möckel, J. E., Lippold, B. C.: Pharm. Res., 1993; 10, 1066 až 1070.
14. Talukdar, M. M. et al.: Int. J. Pharm., 1996; 129, 233-241.
15. Sujja - Areevath, J. et al.: Eur. J. Pharm. Sci., 1998, 6, 207-217.
16. Vervoort, L. et al.: Int. J. Pharm., 1998; 172, 127-135.
17. Cox, P. J. et al.: Int. J. Pharm., 1999; 193, 73-84.
18. Rao, V. M., Engh, K., Qiu, Y.: Int. J. Pharm., 2003; 252, 81-86.

19. Catellani, P. et al.: Acta Pharm. Technol., 1988; 34, 38-41.
20. Harland, R. S. et al.: Pharm. Res., 1988; 5, 488-494.
21. Peppas, N. A., Sahlin, J. J.: Int. J. Pharm., 1989; 57, 169-172.
22. Okimoto, K. et al.: Int. J. Pharm., 1997; 159, 85-93.
23. Castellano, I. et al.: Drug Dev. Ind. Pharm., 1999; 25, 1249 až 1257.
24. Pillay, V., Fassihi, R.: J. Pharm. Sci., 1999; 88, 1140 až 1148.
25. Colombo, P. et al.: Pharm. Sci. Technol. Today, 2000; 3, 198 až 204.
26. Ferrero, C., Munoz - Ruiz, A., Jiménez - Castellanos, M. R.: Int. J. Pharm., 2000; 202, 21-28.
27. Munday, D. L., Cox, P. J.: Int. J. Pharm., 2000; 203, 179-192.
28. Pillay, V., Fassihi, R.: J. Control. Rel., 2000; 67, 67-78.
29. Siepmann, J., Peppas, N. A.: Adv. Drug Del. Rev., 2001; 48, 139-157.
30. Gazzaniga, A. et al.: Int. J. Pharm., 1993; 91, 167-171.
31. Menon, A., Ritschel, W. A., Sakr, A.: J. Pharm. Sci., 1994; 83, 239-245.
32. Perez - Marcos, B. et al.: Int. J. Pharm., 1994; 111, 251-259.
33. Perez - Marcos, B. et al.: J. Pharm. Sci., 1996; 85, 330-334.
34. Kim, H., Fassihi, R.: J. Pharm. Sci., 1997; 86, 316-322.
35. Kim, H., Fassihi, R.: J. Pharm. Sci., 1997; 86, 323-328.
36. Tros De Iarduya, M. C. et al.: Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 23, 393-396.
37. Velasco, M. V., Ford, J. L., Rajabi - Siahboomi, A. R.: Pharm. Pharmacol. Commun., 1998; 4, 377-383.
38. Velasco, M. V. et al.: J. Control. Rel., 1999; 57, 75-85.
39. Costa, P., Sousa Lobo, J. M.: Eur. J. Pharm. Sci., 2001; 13, 123 až 133.
40. Sadeghi, F. et al.: Drug Dev. Ind. Pharm., 2001; 27, 419-430.
41. Lindner, W. D., Möckel, J. E., Lippold, B. C.: Pharmazie, 1996; 51, 263-272.
42. Zuleger, S., Lippold, B. C.: Int. J. Pharm., 2001; 217, 139-152.
43. Welch, K., Stromme, M.: J. Pharm. Sci., 2003; 92, 1242-1249.
44. Ford, J. L. et al.: Int. J. Pharm., 1991; 71, 95-104.
45. Zatloukal, Z.: Čes. slov. Farm., 2004; 53, 332-335.
46. Zatloukal, Z.: Čes. slov. Farm., 1996; 45, 191-195.
47. De Muth, J. E.: Basic statistics and pharmaceutical statistical applications. 1. ed., New York, Marcel Dekker, Inc., 1999.

Došlo 21. 1. 2004.

Přijato ke zveřejnění 7. 4. 2004.

doc. RNDr. Zdenek Zatloukal, CSc.
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: zsz@faf.cuni.cz

NOVÉ KNIHY

Wichtel, M. (vydavatel): **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**. Stuttgart Medpharm Scientific Publishers, 2004. 3. vydání. 704 s., 519 barevných foto, 314 obr., cena 118 euro.

Nové vydání dnes již klasické farmakognozie zpracovalo 9 německých profesorů a její překlad provedli do angličtiny 2 američtí profesori. Celkem je v ní 212 monografií drog a nových je 10 %; pro všechny se zde doporučují vhodná rozpouštědla, způsoby extrakcí, optimální formy aplikace i dávkování. Učebnice respektuje všechny platné předpisy v Anglii, Kanadě i v USA. U každé drogy jsou novější odkazy na literaturu (více než 1000) a upozornění na využívání v léčitelství (např. v orientální medicíně aj.)

V úvodu knihy jsou seznamy zkratk v textu, instrukce pro její uživatele a kapitoly, které definují základní pojmy (léčivé rostliny, čaje a přípravky z drog), terapeutické používání čajů, správná příprava a stabilizace, problémy a možnou kontaminaci (mikrobiální, těžkými kovy nebo

pesticidy). Různé typy monografií drog v lékopisech: německém, evropském i podle WHO. Pod pojmem fytofarmaka se rozumí určité přípravky z drog – extrakty, tinktury a u nich specifické požadavky na jakost.

Vlastní monografie drog v učebnici jsou abecedně uspořádány (podle latinských názvů) a mají vždy fotografie drog i rostlin v přírodě, dále uvádí obsahové látky, terapeutické použití i možné vedlejší interakce. Celkem je zde 212 monografií drog (proti minulému vydání byly určité vypuštěny a nahrazeny novými – 30) a také je připojeno 6 stručných informací o nových drogách, jež budou dopracovány. Závěr knihy tvoří přehled drog podle hlavních indikací, seznam latinských a anglických názvů drog a také podrobný rejstřík pojmů v textu (má tučně tištěné názvy monografií).

Tato učebnice je vhodným praktickým průvodcem pro farmaceuty a lékaře, jakož i pro výrobce fytofarmaceutických přípravků, pro pracovníky v potravinářském průmyslu a léčitele.

J. Malý