

# MODULACE UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV Z MODERNÍCH PERORÁLNÍCH A ORÁLNÍCH HYDROFILNÍCH MATRICOVÝCH SYSTÉMŮ NA BÁZI HYPROMELOSY

ELIŠKA MAŠKOVÁ<sup>a,b</sup>, KATEŘINA KUBOVÁ<sup>b</sup>  
a JOSEF MAŠEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Oddělení farmakologie a imunoterapie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Hudcova 296/70, 621 00 Brno, <sup>b</sup> Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno  
maskova.e@vri.cz

Došlo 3.12.18, přijato 1.3.19.

Klíčová slova: hypromelosa, matricové systémy, řízené uvolňování léčiv, mukoadhezivní lékové formy, mikročástice, nanočástice, 3D tisk, nanovláknna

## Obsah

1. Úvod
2. Chemická struktura a vlastnosti hypromelosy
  - 2.1. Chemická struktura hypromelosy
  - 2.2. Termální gelace a bod zákalu
3. Uvolňování léčiv z hypromelosových matricových systémů
4. Kombinace hypromelosy s jinými polymery
5. Hypromelosa jako součást nových lékových forem s řízeným uvolňováním léčiv
6. Závěr

## 1. Úvod

Hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa, HPMC) je jedním z nejčastěji používaných hydrofilních polymerů při vývoji orálních a perorálních matricových lékových forem s řízeným uvolňováním léčiv. Jedná se o neiontový, ve vodě rozpustný celulosový ether, stabilní v širokém rozmezí pH (3–11) a rezistentní vůči působení enzymů. HPMC je klasifikována jako bezpečná pomocná látka Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) i Evropskou lékovou agenturou (EMA) (cit.<sup>1,2</sup>). Je komerčně dostupná pod obchodním názvem Methocel<sup>®</sup> firmy Dow Chemical Company (USA), Metolose<sup>®</sup> či Pharmacoat<sup>®</sup>/Shin-Etsu Chemical Company (Japonsko) či Benecel<sup>®</sup>/Ashland (Nizozemí)<sup>3–5</sup>. Jednotlivé typy hypromelosy se mezi sebou liší chemickou strukturou (stupeň a poměr substituce), z toho plynoucí molekulovou hmotností, viskozitou a velikostí částic<sup>5</sup>. Důležitou vlastností hypromelosy je tvorba

reverzibilních jednofázových fyzikálně síťovaných gelů. Schopnost polymeru po hydrataci bobtnat a tvořit na povrchu matricových systémů gelovou vrstvu řídící rychlost liberace léčiv ze systému je široce využívána při vývoji lékových forem s řízeným uvolňováním léčiv<sup>2</sup>.

## 2. Chemická struktura a vlastnosti hypromelosy

### 2.1. Chemická struktura hypromelosy

Chemicky se jedná o semisynteticky připravenou částečně *O*-methylovanou a *O*-(2-hydroxypropylovanou) celulosu (tab. I). Cílenou alkylací hydroxyskupin nativní celulosy methyl- a hydroxypropylskupinami se HPMC stává rozpustnou ve vodě. Hypromelosa se vyrábí zpracováním celulosy roztokem hydroxidu sodného, následně reakcí s methylchloridem a propylenoxidem dochází k substituci hydroxyskupin na anhydroglukosové jednotce<sup>6</sup>.

Fyzikálně-chemické vlastnosti polymeru jsou ovlivněny stupněm substituce a poměrem methoxyl- a hydroxypropylskupin. Dle United States Pharmacopeia (USP 32) rozlišujeme typy HPMC dle 4číselného kódu uváděného za nekomerčním názvem (HPMC 2208, 2906 a 2910). První dvě čísla (HPMC 2208) označují průměrný procentuální obsah methoxyskupin (-OCH<sub>3</sub>), druhé dvě pak průměrný procentuální obsah hydroxypropylskupin (-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), přepočteno na hmotnost v suchém stavu<sup>2,3</sup>. Komerčně dostupné hypromelosy jsou označeny kódy. Dow Chemical Company rozlišuje stupeň substituce Methocel<sup>®</sup> označením K (dle USP HPMC 2208), E (HPMC 2910) a F (HPMC 2906) a přidává příponu označující viskozitu roztoku jako indikátor polymerní molekulové hmotnosti. Jedná se o viskozitu 2% vodného roztoku (w/w) při teplotě 20 °C s multiplikátorem 100 (označený písmenem C) nebo 1000 (M). Konečná přípona pak identifikuje produkt<sup>4</sup>.

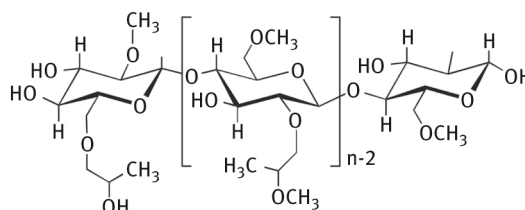
HPMC polymery jsou dostupné v různých viskozitních stupních v rozmezí 3–100000 cP (mPa s). Jednotlivé typy se liší viskozitou roztoků a tím i rigiditou gelových vrstev. Mezi nejčastěji používané polymery při formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním patří polymery Methocel<sup>®</sup> K a Methocel<sup>®</sup> E s viskozitou v rozmezí 50 až 100000 cP (tab. I)<sup>1,2,4</sup>.

### 2.2. Termální gelace a bod zákalu

Hydratace polymerní struktury hypromelosy, tvorba gelu a jeho struktura je závislá na teplotě. Vodné roztoky HPMC vykazují převrácenou termoreverzibilitu (přeměnu sol-gel při zvýšené teplotě), často doprovázenou i zakalením roztoku. To je způsobeno dehydratací polymeru

Tabulka I

Chemická struktura hypromelosa a jednotlivé typy HPMC pro lékové formy s řízeným uvolňováním léčiv (CR = controlled release, SR = sustained release)

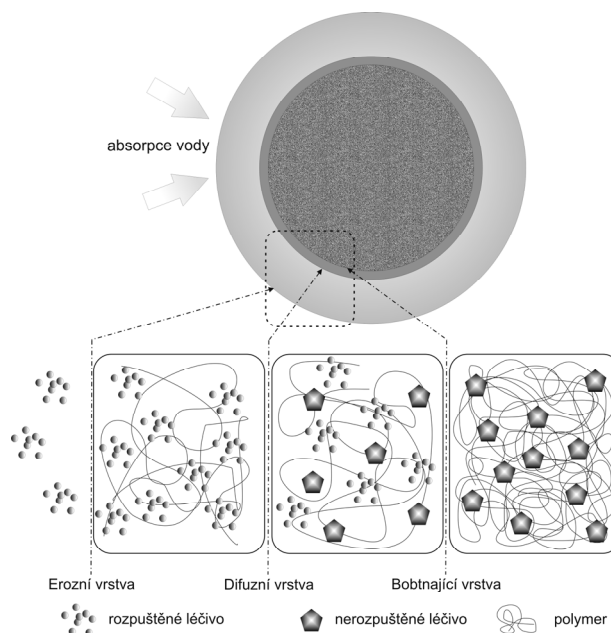


USP	Dow Chemical Co/ Shin-Etsu	Substituace methoxyl [%]	Substituace hydroxypropoxyl [%]	Viskozitní stupeň	Viskozita 2% vodného roztoku [cP]
2910	Methocel <sup>®</sup> E	28–30	7–12	E50 Premium LV	50
				E4M Premium CR	4000
				E10M Premium CR	10000
2208	Methocel <sup>®</sup> K	19–24	7–12	K100 Premium LV CR	100
				K4M Premium CR	4000
				K15M Premium CR	15000
				K100M Premium CR	100000
	Metolose <sup>®</sup> SR 90SH	22–24	8,5–10,5	100SR	100
				4000SR	4000
				15000SR	15000
				100000SR	100000

a hydrofobními interakcemi v methoxyl-bohatých oblastech substituovaných řetězců. Při nízkých teplotách jsou molekuly HPMC plně hydratovány a interakce mezi polymerními řetězci je nepatrná. Zvyšováním teploty se viskozita roztoku snižuje, následně pak prudce zvyšuje v důsledku vytvoření trojrozměrné nerozpustné gelové sítě. Teplota, při níž koloidní roztok tuhne v gel, se nazývá teplota tuhnutí (tzv. bod gelace) a v závislosti na typu a koncentraci polymeru se pohybuje v rozmezí 50–90 °C. Reverzibilní gelace při zvyšování teploty může být doprovázena i vizuální precipitací molekul polymeru. Tzv. bod zákalu je teplota, při které se původní homogenní roztok odděluje na fázi vodnou a fázi polymeru a vzniká viditelný fázový přechod způsobený asociací polymeru do větších agregátů<sup>2</sup>.

### 3. Uvolňování léčiv z hypromelosových matricových systémů

Mezi procesy probíhající při uvolňování léčiv z hypromelosových matric patří zvlhčení, hydratace a bobtnání polymeru při kontaktu s gastrointestinálními tekutinami a vytvoření gelové vrstvy na povrchu matrice sloužící jako bariéra pro uvolňování léčiva<sup>1,3</sup> (obr. 1). Po vytvoření dostatečně viskózní gelové vrstvy dochází ke



Obr. 1. Lékové formy na bázi hypromelosa

Tabulka IIa  
Kombinace HPMC s různými polymery v technologii matricových tablet

Kombinace	Polymer	Léčivá látka	Pozn.
Různé viskozitní stupně HPMC	HPMC K4M, K15M, K100M	aripirazol <sup>43</sup>	
	HPMC K4M, Methocel K100LV	– <sup>44</sup>	
	HPMC K4M/K15M/K100M, K100LV	metoprolol-tartarát	
	HPMC K15M, HPMC E15LV	nifedipin, salbutamol-sulfát	
	HPMC E4M/E5/E50/E15LV/E50LV/K4M/K15M/K100M	adinazolam, flurbiprofen, ibuprofen <sup>3</sup>	
Kombinace s nerozpustnými polymery	HPMC K4M, EC	zidovudin <sup>12</sup>	
	HPMC K15M, EC	venlafaxin-HCl <sup>3</sup>	
	HPMC K100M, EC	ibuprofen	vícevrstevné tbl.
	HPMC K15M, K100M, Eudragit® RS PO, RL PO	zidovudin <sup>13</sup>	
	HPMC K4M, Eudragit® RS PO, Eudragit® RL PO	stavudin <sup>14</sup>	
	HPMC K4M, K15M, K100M, karnaubský vosk	pseudoefedrin-HCl	vícevrstevné tbl.
		aminophylin <sup>3</sup>	vícevrstevné tbl.
	HPMC K100M, EC, hydrogenovaný ricinový olej	tramadol <sup>11</sup>	
	HPMC, včelí vosk/cetylalkohol/kys. stearová	ibuprofen <sup>44</sup>	
	HPMC, karnaubský vosk, bílý včelí vosk	salbutamol sulfát <sup>3</sup>	
Kombinace s neiontovými polymery	HPMC K100M, HPC	ibuprofen <sup>20</sup>	
	HPMC K100M, PEO	kofein <sup>21</sup>	
	HPMC K100M, PVP	theofylin <sup>45</sup>	
	HPMC K4M, K100M, PVP K30	lornoxikam <sup>46</sup>	vícevrstevné tbl.
	HPMC K4M, K100M, PVP	diklofenak sodná sůl	vícevrstevné tbl.
	HPMC 2208, PEG 6000	nifedipin <sup>3</sup>	
Kombinace s iontovými polymery	HPMC K100M, Eudragit® L 100-55	propranolol-HCl	
	HPMC E50, K15M, Eudragit® L 100-55	ranolazin-HCl <sup>27</sup>	
	HPMC K15M, alginát sodný	kurkumin <sup>47</sup>	
	HPMC K100M, alginát sodný	metoprolol sukcinát	flotující tbl.
	HPMC K100M, alginát sodný	pantoprazol sodná sůl <sup>48</sup>	
	HPMC K4M, NaCMC	alprenolol-HCl aj. <sup>30</sup>	
	HPMC 90SH4000SR, CP	4-aminopyridin	
	HPMC K4M, CP 934P	metronidazolam	flotující tbl.
	HPMC K4M, CP 934P	baklofen <sup>35</sup>	flotující tbl.
	HPMC K4M, CP 934P	acitretin	mukoadhez. tbl.
	HPMC, CP 974 P	cetylpyridinium-Cl	mukoadhez. tbl.
	HPMC, CP 940	piroxikam	mukoadhez. tbl.
	HPMC K15M, Eudragit® L100-55, CP 71G-NF	dextromethorphan-HBr	
	HPMC, CP 934P, NaCMC	metronidazol <sup>15</sup>	mukoadhez. tbl.
	HPMC K4M, PVAP, CP	verapamil-HCl <sup>3</sup>	
	HPMC K4M, Eudragit® E 100	valproát sodný <sup>27</sup>	
Různé kombinace	HPMC, NaCMC, EC	kofein, ibuprofen	
	HPMC K100M, guarová/xanthanová guma, PVP K30	propranolol-HCl <sup>32</sup>	
	HPMC K15M/HPMC K100M/HPMC K200M, (EC), PVP, Eudragit® RS100/RL 100	metformin-HCl	

snížení množství uvolněného léčiva z matrice v závislosti na rychlosti, kterou léčivo difunduje gelovou vrstvou, stejně tak na rychlosti, se kterou je gelová vrstva rozrušována a dochází k erozi systému. Uvolňování léčivé látky se tak děje v závislosti na rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí buď difuzí gelovou vrstvou (převažuje u léčiv dobře rozpustných) nebo erozí této vrstvy (převažuje u léčiv špatně rozpustných), popř. kombinací obou dějů podle rozpustnosti léčiva a rychlosti relaxace polymerních řetězců<sup>1,6</sup>. V ideálním případě dojde k synchronizaci tvorby a eroze gelové vrstvy a uvolňování léčiva probíhá kinetikou 0. řádu.

Rozpustnost léčiva je klíčovým parametrem při výběru vhodného typu a zejména viskozitního stupně hypromelosity či přidání ostatních excipientů. Pro řízené uvolňování prakticky nerozpustných léčiv (rozpustnost < 0,01 mg ml<sup>-1</sup>) je vhodné použít polymer s nízkým viskozitním stupněm (Methocel<sup>®</sup> Premium K100LV či E50LV) zatímco pro snadno rozpustná léčiva naopak hypromelosity s vysokým stupněm viskozity (Methocel<sup>®</sup> Premium K4M, K15M, K100M, E4M a E10M)<sup>7</sup>. Pro lékové formy s řízeným uvolňováním léčiv je důležitá rychlá hydratace polymeru a následné vytvoření gelové vrstvy na povrchu, proto jsou používány hydroxypropylmethylcelulosity s malou velikostí částic (Methocel<sup>®</sup> CR)<sup>8</sup>.

V lékových formách na bázi HPMC lze uvolňování léčiva z matrice v závislosti na koncentraci polymeru a jeho viskozitním stupni (tj. molekulové hmotnosti) předpovídat pomocí Phillipofovy rovnice:

$$\eta_s^{1/8} = X_1 \eta_1^{1/8} + X_2 \eta_2^{1/8} \quad (1)$$

kde  $\eta_s$ ,  $\eta_1$  and  $\eta_2$  představují viskozity roztoků směsi polymeru, polymeru 1 a polymeru 2 (cP),  $X_1$  a  $X_2$  jsou hmotnostní frakce polymeru 1, resp. polymeru 2 (cit.<sup>4,9</sup>). Tento matematický vztah lze uplatnit i při kombinaci různých viskozitních stupňů polymeru pro dosažení požadované viskozity výsledného systému. V závislosti na rozpustnosti léčiva lze kombinací různých viskozitních typů HPMC (vysoko- či nízkoviskozitního stupně) či kombinací hypromelosity s jinými polymery dosáhnout požadovaného disolučního profilu léčiva<sup>9,10</sup> (tab. IIa).

#### 4. Kombinace hypromelosity s jinými polymery

##### Kombinace HPMC s nerozpustnými polymery

Uvolňování dobře rozpustných léčiv z hypromelosových systémů je často provázáno nežádoucím „burst“ efektem, kdy dochází k počátečnímu rychlému uvolnění léčiva. To může mít za následek významné klinické příznaky, především překročení terapeutické dávky může vyvolat řadu nežádoucích a vedlejších účinků. Změnu disolučního profilu lze ovlivnit přidáním pomocných látek nerozpustných ve vodě, jako např. lipofilních pomocných látek<sup>3</sup>, nerozpustných derivátů celulosity (ethylcelulosa, EC – Ethocel<sup>®</sup>, Surelease<sup>®</sup> či acetát celulosity)<sup>3,11,12</sup>, polyvinylacetátu či nerozpustných derivátů kyse-

liny polyakrylové pH independentních Eudragit<sup>®</sup> NE, NM, RL a RS<sup>13–16</sup>. Přidání nerozpustného polymeru do HPMC má za následek nižší penetraci vody do matrice vedoucí k menší difuzi léčiva a tím k minimalizaci „burst“ efektu. Léčivo se pak ze systému uvolňuje kinetikou 0. řádu nebo jí blízkou. Výsledkem je optimální prodloužené uvolňování snadno rozpustných léčiv z hypromelosových matic<sup>17</sup>.

Mezi lipofilní pomocné látky patří hydrofóbní pojiva jako mastné kyseliny (kyselina stearová, kyselina behenová), mastné alkoholy (stearylalkohol, cetylalkohol), estery (glyceroldibehenát, glyceroltribehenát) či vosky (montanglykolový, karnaubský vosk) vhodné pro termoplastickou granulaci. Příkladem je dosažení prodlouženého uvolňování vysoce rozpustného léčiva metforminu z hypromelosových matic kombinací s lipofilní látkou v koncentraci do 7,5 % w/w (cit.<sup>9</sup>). Vyšší koncentrace lipofilní složky vykazují rozporupné výsledky, někteří autoři uvádí optimální koncentraci do 20 % w/w (cit.<sup>11,18,19</sup>).

##### Kombinace HPMC s neiontovými polymery

Kombinací hypromelosity s neiontovým polymerem hydroxypropylcelulosou (HPC) dochází k vytvoření robustnější gelové vrstvy na povrchu matrice zpomalující difuzi i erozi této vrstvy, čímž lze docílit zpomaleného disolučního profilu řady léčiv<sup>20</sup>. Další možností je kombinace s polyethylenoxidem (Polyox<sup>®</sup>, PEO), který patří mezi nejrychleji hydratující hydrofilní polymery a zajišťuje uvolnění léčiv zpravidla nezávisle na příjmu potravy a solí<sup>21</sup>. Kombinace HPMC a PEO lze využít i ke snížení „burst“ efektu vysoce rozpustných léčiv z matric. Další uplatnění nachází ve flotujících lékových formách, kde spolu se speciálními gastroretenčními pomocnými látkami řídí prodloužené uvolňování v oblasti žaludku<sup>9</sup>.

Kombinace hypromelosity se syntetickými polymery polyvinylalkohol (PVA)<sup>3,22</sup>, polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP)<sup>3,22–24</sup>, polyethylenglykol (PEG)<sup>3</sup> či poloxamer<sup>15,25,26</sup> nachází široké uplatnění i při formulaci mukoadhezivních lékových forem.

##### Kombinace hypromelosity s iontovými polymery

Řízeného uvolňování léčiv lze docílit kombinací hypromelosity s aniontovými polymery jako jsou rozpustné poly(meth)akrylátové polymery (Eudragit<sup>®</sup> L 100, Eudragit<sup>®</sup> L 100-55, L 30D-55, S či FS), alginát sodný, sodná sůl karboxymethylcelulosity (NaCMC), karbomery (Carbopol<sup>®</sup>, CP 934P, 940, 974P, 971P, 71G NF), polyvinylacetylftalát (PVAP), xantánová guma. Tyto polymery díky své pH závislé rozpustnosti či rychlosti hydratace ovlivňují tvorbu, konzistenci a následnou erozi gelové vrstvy a tím rychlost uvolňování léčiva ze systému<sup>9</sup>.

Kombinací HPMC s enterosolventními polymery poly(meth)akrylátovými polymery Eudragit<sup>®</sup> (L, S a FS) lze dosáhnout pH nezávislého uvolňování léčiv povahy slabých zásad a solí slabých zásad se silnými kyselinami,

kteří vykazují vysokou rozpustnost v prostředí žaludku, zatímco jejich rozpustnost v prostředí tenkého střeva klesá. Tyto kopolymery díky obsahu volných karboxylových skupin jsou v kyselém prostředí nerozpustné a vytváří bariéru pro uvolnění léčiva. Stávají se rozpustnými nad pH 5,5 (Eudragit® L 100-55, L 30 D-55) či nad pH 6 (Eudragit® L 100), s rozpustností nad pH 7 Eudragit® S a FS (cit. 17,27).

Inkorporaci aniontových kopolymerů lze dosáhnout také snížením pH mikroprostředí v matici a vytvořit tím vhodné podmínky pro rovnoměrnou rozpustnost a následné uvolňování slabě bazického léčiva při průchodu gastrointestinálním traktem. Modulace pH uvnitř matrice lze využít i ke zvýšení stability léčiv. Příkladem je využití Eudragitu® L 100-55. Narozdíl od „malých“ molekul pH modifikátorů, mezi které patří organické kyseliny (kyselina citronová, vinná, adipová, fumarová aj.), lze předpokládat, že díky své velké molekulové hmotnosti zůstane v matici déle a zajistí tak stálé pH mikroprostředí. Navíc může docházet k vytvoření komplexu mezi aniontovým polymerem (Eudragit® L, S) a kationtovým léčivem<sup>27</sup>.

Alginát sodný, ve vodě rozpustná sůl kyseliny alginové, je vysokomolekulární přírodní polysacharid, který se v kombinaci s HPMC využívá k řízenému uvolňování ve vodě vysoce rozpustných léčiv, tak k pH nezávislému uvolňování slabě bazických léčiv. Při nízkých hodnotách pH (prostředí žaludku) je přítomen v gelové vrstvě ve formě nerozpustné kyseliny alginové, která pomáhá vytvářet vysoce viskózní gelovou bariéru na povrchu matrice a zpomaluje její erozi. S rostoucí hodnotou pH při průchodu gastrointestinálním traktem se mění na rozpustnou formu napomáhající erozi a tím rychlejšímu uvolňování léčiva ze systému. Existuje řada komerčně dostupných léčivých přípravků s řízeným uvolňováním léčiva kombinací HPMC a alginátu sodného (např. Calan® SR, Pfizer obsahující verapamil-hydrochlorid)<sup>28</sup>.

Řízeného uvolňování léčiv lze docílit kombinací hypromelosa a karbomeru (Carbopol®). Díky tvorbě vodíkových vazeb hydroxylových skupin HPMC a karboxylových skupin karbomeru se viskozita gelové vrstvy u těchto hydrofilních systémů zvyšuje a uvolňování léčiv z matrice prodlužuje<sup>27–30</sup>. Možnou kombinací je i HPMC, Carbopol® a polyvinylacetát-ftalát. Velmi silná vazebná interakce mezi polymery (hypromelosa a karboxylovými skupinami Carbopolu® i PVAP) vytváří silnou rigidní gelovou vrstvu<sup>8,29</sup>.

Kombinací HPMC a sodné soli karboxymethylcelulosa bylo dosaženo uvolňování kinetikou 0. řádu u léčiv jako např. alprenolol-, metoprolol-, oxprenolol- a propranolol-hydrochlorid<sup>30</sup>. Synergický vliv na zvýšení viskozity gelové vrstvy ve srovnání se systémy obsahujícími pouze jeden z polymerů byl navíc podpořen vytvořením komplexu mezi aniontovým polymerem a kationtovým léčivem<sup>31</sup>. Komerčně dostupný preparát na bázi HPMC/NaCMC pro řízené uvolňování metforminu-hydrochloridu představuje Glucophage® XR (cit. 10). Přidáním rychle hydratujícího polysacharidu xanthanu lze docílit snížení „burst“ efektu z hypromelosaových matricových tablet rychlou hydratací a tvorbou gelové vrstvy na povrchu matrice a prodlouženého uvolňování řady léčiv<sup>32</sup>.

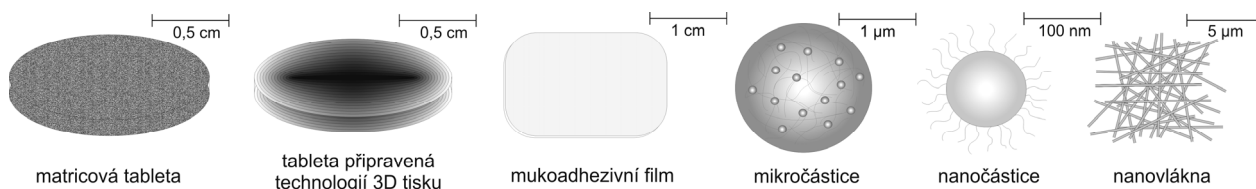
pH nezávislého disoluční profilu léčiv povahy slabých kyselin či solí slabých kyselin se silnými bázemi lze docílit přidáním kationtového polymeru do systému. Jedná se o poly(meth)akrylátový polymer Eudragitu® E 100, který působí i jako zásaditý pH modifikátor a díky své rozpustnosti v kyselém prostředí zvyšuje množství uvolněného léčiva v žaludku, možná je i interakce kationtového polymeru s aniontovým léčivem<sup>27</sup>.

V případě mukoadhezivních lékových forem je možná kombinace HPMC s kationtovým mukoadhezivním polymerem chitosanem pro zvýšení mukoadhezivních vlastností lékové formy<sup>15</sup>.

## 5. Hypromelosa jako součást nových lékových forem s řízeným uvolňováním léčiv

HPMC je nejčastěji využívaný hydrofilní polymer k přípravě lékových forem s řízeným uvolňováním léčiv (obr. 2). Lékové systémy na bázi HPMC představují možné aplikační formy pro podání na bukalní či sublinguální sliznici, gastroretenční lékovou formu či systémy pro řízené uvolňování léčiv do oblasti tenkého i tlustého střeva.

Více než 75 % běžně dostupných perorálních lékových forem představují hydrofilní matricové tablety, v nichž hypromelosa hraje významnou roli. Svě uplatnění získaly matricové tablety zejména pro jednoduchost výroby srovnatelnou s výrobou klasických tablet (přímé lisování, lisování granulátu, případně obalování), malou finanční náročnost technologie jejich výroby, i ceny pomocných látek. Léčivá látka je v hydrofilním hypromelosaovém polymeru rovnoměrně homogenizována a její řízené uvolňová-



Obr. 2. Lékové formy na bázi hypromelosa

Tabulka IIb

Kombinace HPMC s různými polymery v technologii mukoadhezivních filmů s lokálním i systémovým účinkem

Kombinace	Polymer	Léčivá látka
Různé viskozitní stupně HPMC	HPMC E15LV	griseofulvin fenofibrát, naproxen glibenklamid <sup>49</sup>
	HPMC K15M, K100M, 3000 cP	
Kombinace s nerozpustnými polymery	HPMC, Eudragit <sup>®</sup> RS 100	didanosin <sup>50</sup> glibenklamid <sup>51</sup>
	HPMC K4M, EC	
Kombinace s neiontovými polymery	HPMC K4M, PVA	ciprofloxacin <sup>35</sup>
	HPMC K4M/K100M, PVP K30	losartan sodná sůl
	HPMC E15, PVP K30	domperidon <sup>24</sup>
Kombinace s iontovými polymery	HPMC K4M, CP 934P	<i>nanočástice</i> <sup>38</sup>
	HPMC, CP 974 P	hydrokortison-acetát
	HPMC K15M, K100M, CP 940	ivabradin
	HPMC, NaCMC	naproxen
	HPMC K4M, chitosan	valdecoxib <sup>52</sup>
	HPMC, HEC, chitosan, Eudragit <sup>®</sup> , alginát sodný, NaCMC, CP 974P, PC	flukonazol <sup>53</sup>
Kombinace s nerozpustnými a iontovými polymery	HPMC K4M, Eudragit <sup>®</sup> RL PO/RS PO, PC	fenretinid <sup>54</sup>
	HPMC K15M, EC, Eudragit <sup>®</sup> RS 100, CP 934 P	fexofenadin
	HPMC K4M/K15M, Eudragit <sup>®</sup> RL-100, chitosan	triamcinolon-acetonid <sup>55</sup>
Kombinace s neiontovými a iontovými polymery	HPMC, PVA, NaCMC	flurbiprofen <sup>56</sup>
	HPMC K15M, HPC, PC, PEO	lidokain
	HPMC K4M/K15M, CP 940P, poloxamer 407	lidokain <sup>26</sup>
	HPMC, CP 971P, poloxamer 407	triamcinolon-acetonid <sup>25</sup>
	HPMC E15, CP 934P, PVP K30	lykopen
	HPMC, NaCMC, chitosan, HEC, PVA, PVP	mikonazol-nitrát <sup>22</sup>
	HPMC K4M, PVA, PVP K30, Eudragit <sup>®</sup> L 100, CP 934P	aceklofenak
	HPMC K4M/K15M, PVP K30, NaCMC	acyklovir <sup>23</sup>
	HPMC, PVP K30, CP 934P, chitosan	amilorid-HCl <sup>59</sup>
Různé kombinace	HPMC, PVP K90, NaCMC, Eudragit <sup>®</sup> NE 40D/E 100/RS PO	ibuprofen <sup>16</sup>
	HPMC E4M, Eudragit <sup>®</sup> RLPO, PVP, MC, HPC, chitosan	naproxen
	HPMC, Eudragit <sup>®</sup> NE40D, NaCMC/CP	metoprolol-tartarát
	HPMC, HEC, PVA, NaCMC, chitosan	mikonazol-nitrát
	HPMC, CP 934P, 971P, HEC/NaCMC	terbutalin-sulfát
	HPMC, CP, poloxamer	triamcinolon-acetonid <sup>15</sup>

ní je ovlivněno rychlostí vzniku a následné struktury gelové vrstvy na povrchu systému. V perorálních matricích se nejvíce využívá HPMC typu K.

K modulaci uvolňování léčiv lze využít i obalování nerozpustnou membránou (EC, acetát celulosy, propionát celulosy) za účelem minimalizace „burst“ efektu vysoce rozpustných léčiv či kompresní obalování s cílem dosáhnout zpožděného uvolňování léčiv<sup>10</sup>. Uvolňování léčiv kinetikou 0. řádu je u hydrofilních vícevrstevných matric široce využívané a známé pod komerčním názvem Geo-

matrix<sup>®</sup>. Technologie dvou a tří vrstevných tablet k řízenému uvolňování řady léčiv se skládá z hydrofilní střední maticové vrstvy/jádra obsahující léčivou látku a jedné či dvou nepropustných, polopropustných či erodovatelných vrstev. Vnější vrstva má omezit přístup média k hydrofilní matici a ovlivňuje tak hydrataci a bobtnání gelové vrstvy a tím uvolnění léčivé látky ze systému. Společně s HPMC typu K4M, K15M a K100M se pro hydrofilní gelovou vrstvu mohou využít hydrofilní polymery jako Polyox<sup>®</sup> či Carbo-pol<sup>®</sup> (cit.<sup>10</sup>).

Stále větší oblibě se těší i minitabety s průměrem 2 až 3 mm, které mohou být následně enkapsulovány nebo lisovány do větších tablet jako finální léková forma. Jejich výhody spočívají především v možnosti flexibilní formulace lékové formy, snížení inter- a intraindivuální variability, jedná se o vhodné lékové formy pro podání dětem. Příkladem jsou minimatrixe kombinující v různém poměru hypromelosu K100M a ethylcelulosu (Ethocel®) jako součást bifazické lékové formy pro dosažení výsledného disolučního profilu léčiva kinetikou 0. řádu<sup>33</sup>.

Hypromelosa byla využita i jako základ hydrofilních matricových systému Dome Matrix®, které se skládají z konvexní a konkávní části. Kombinací jednotlivých částí lze dosáhnout zpožděného uvolnění léčiva až do oblasti tenkého střeva.

Mezi nové lékové formy patří flotující matricové systémy, kde lepších flotačních vlastností dosahují hypromelosové polymery s vyšším viskozitním stupněm (Methocel® K4M, E4M). Přidání hydrofobních látek (stearan hořečnatý) lze flotující vlastnosti ještě zvýšit<sup>34</sup>. Stejného efektu lze dosáhnout i kombinací s polymery jako Carbopol® 934P, alginátem sodným či kombinací s vysoce pórovitými pěnicími prášky<sup>35,36</sup>.

Velmi dobré mukoadhezivní vlastnosti zejména hypromelosa K4M (maximální bioadheze při pH 5 až 6) lze využít v mukoadhezivních lékových formulacích, zejména tabletech či mukoadhezivních filmech. Mukoadheze na sublinguální a bukalní sliznici, v oblasti dvanáctníku, jejunu i ilea umožňuje prodloužení kontaktního času se sliznicí, čímž se zvýší absorpce a následně biologická dostupnost touto formou aplikovaného léčiva<sup>37</sup>.

Novou lékovou formu představují orální mukoadhezivní filmy, kdy hypromelosa jako bobtnající, mukoadhezivní polymer je schopna tvořit kombinací s jinými polymery tenkou adhezivní vrstvou (tab. IIb). Mukoadhezivní film se nejčastěji skládá z tenké krycí vrstvy (EC, Eudragit®) a adhezivní vrstvy nesoucí léčivo. Nové generace mukoadhezivních filmů mohou dále obsahovat další vrstvu. Příkladem je mukoadhezivní nanovlákný film, kdy nanovlákná vrstva připravená technologií elektrostatického zvláknování může sloužit jako „univerzální“ nosič pro mukózní vakcíny, terapeutické nanočástice, proteiny, peptidy aj.<sup>38</sup>

Formulace léčiv do mikročasticových a nanočasticových nosičů představuje významný směr v oblasti moderních perorálních lékových forem. Díky svému velkému povrchu (zvláště proto vhodné pro formulaci málo rozpustných léčiv), homogenní distribuci léčiva a možnosti řízení rychlosti uvolňování léčiv přináší tyto lékové formulace řadu výhod. Další výhodou je ochrana proti působení proteolytických enzymů, která umožňuje podání látek proteinové či peptidové povahy (např. inzulin aj.), kde pro zvýšení absorpce léčiva jsou zásadní i mukoadhezivní vlastnosti hypromelosa. Příklady využití hypromelosa ve formulaci mikročasticových systémů jsou formulace metoprolol-sukcinátu v kombinaci s pH modifikátory do flotujících mikročastic<sup>39</sup> či pantoprazolu do gastrorezistentních mikročastic s řízeným uvolňováním léčiva<sup>40</sup>.

Vzrůstající požadavky na individualizaci terapie přináší požadavky na moderní technologie zpracování léčiv, mezi které patří metoda 3D tisku k přípravě lékových systémů, kde lze využít hypromelosa samostatně, popř. v kombinaci s jinými polymery díky její stabilitě a její „tisknutelnosti“ touto technologií. Zejména výroba tablet technologií 3D tisku zajistí finální lékovou formu s individualizovanou velikostí dávky a rychlostí liberace léčiva<sup>41</sup>.

Další moderní techniku formulace léčiv představuje tzv. elektrostatické zvláknování hypromelosa do nanovláken s řízeným uvolňováním jak pro orální, tak perorální aplikace. Unikátní vlastnosti takto připravených systémů jsou dány velkým povrchem nanovláken a vysokou pórovitostí systému. Tímto způsobem je umožněna zejména aplikace špatně rozpustných léčiv a látek biologické povahy (proteiny, peptidy)<sup>42</sup>.

## 6. Závěr

Hypromelosa patří mezi významné hydrofilní pomocné látky používané nejen k přípravě matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiva, v technologiích vícevrstevných tablet, minitablen a flotujících gastroretenčních systémů, své uplatnění však také nachází v mukoadhezivních lékových formách, v lékových systémech z mikro- a nanočástic, v oblasti 3D tisku a při formulaci nanovláken. Její široké využití v kombinaci i s jinými polymery umožňuje podání řady látek na bukalní či sublinguální sliznici, gastroretenční lékovou formu či systémy pro řízené uvolňování léčiv do oblasti tenkého i tlustého střeva.

*Tato práce byla vytvořena za podpory projektu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy FIT CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000495 a Ministerstva zemědělství ČR, institucionální podpora MZE-RO0518.*

### Seznam zkratk

HPMC	hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
USP	United States Pharmacopeia
EC	ethylcelulosa
HPC	hydroxypropylcelulosa
PEO	polyethylenoxid
PVA	polyvinylalkohol
PVP	polyvinylpyrrolidon (povidon)
PEG	polyethylenglykol
NaCMC	sodná sůl karmelosy
CP	Carbopol®
PVAP	polyvinylacetylftalát

## LITERATURA

- Li C. L., Martini L. G., Ford J. L., Roberts M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 533 (2010).
- Timmins P., Pygall S. R., Melia C.D. (ed.): *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*, Springer-Verlag, New York 2014.
- Wen H., Park K. (ed.): *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, J. Wiley, New Jersey 2011.
- The Dow Chemical Company, <https://www.dow.com/en-us>, staženo 5.9.2018.
- METOLOSE® – For Pharmaceutical : Shin-Etsu Cellulose, <http://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/metolose.html>, staženo 5.9.2018.
- Pěček D., Štýbnarová M., Mašková E., Doležel P., Kejdušová M., Vetchý D., Dvořáčková K.: *Chem. Listy* 108, 483 (2014).
- Phadtare D., Phadtare G., Nilesh B., Asawat M.: *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 3, 551 (2014).
- Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R, v knize: *Drug Delivery Systems*. str. 217, Humana Press, UK 2008.
- Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R: *Drug Delivery Technol.* 9, 20 (2009).
- Hillery A. M., Park K. (ed.): *Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton 2017.
- Tiwari S. B., Murthy T. K., Raveendra Pai M., Mehta P. R., Chowdary P. B.: *AAPS PharmSciTech* 4, 18 (2003).
- Ganesh S., Radhakrishnan M., Ravi M., Prasannakumar B., Kalyani J.: *Indian J. Pharm. Sci.* 70, 461 (2008).
- Santos J. V., Pina M. E. T., Marques M. P. M., de Carvalho L. A. E. B.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39, 1154 (2013).
- Shagufta K., Kishor C., Dilesh S., Pramod, Y.: *Int. J. Drug Dev. Res.* 5 (2013).
- Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T. P.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1666 (2005).
- Perioli L., Ambrogio V., Angelici F., Ricci M., Giovagnoli S., Capuccella M, Rossi C: *J. Control. Release* 99, 73 (2004).
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. (ed.): *Handbook of pharmaceutical excipients*, APhA/ Pharmaceutical Press, London 2009.
- Lohray B. B., Tiwari S. B. US20080181946A1, 2008.
- Ochoa L., Igartua M., Hernández R. M., Gascón A. R., Pedraz J. L.: *J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 132 (2005).
- Vueba M. L., de Carvalho L. A. E. B., Veiga F., Sousa J. J., Pina M. E.: *Pharm. Dev. Technol.* 11, 213 (2006).
- Hu A., Chen C., Mantle M. D., Wolf B., Gladden L. F., Rajabi-Siahboomi A., Missaghi S., Mason L., Melia C. D.: *Pharm. Res.* 34, 941 (2017).
- Nafee N. A., Ismail F. A., Boraie N. A., Mortada L. M.: *Int. J. Pharm.* 264, 1 (2003).
- Saxena A., Tewari G., Saraf S. A.: *Braz. J. Pharm. Sci.* 47, 887 (2011).
- Palem C. R., Gannu R., Doodipala N., Yamsani V. V., Yamsani M. R.: *Arch. Pharm. Res.* 34, 1701 (2011).
- Chun M. K., Kwak B. T., Choi H. K.: *Arch. Pharm. Res.* 26, 973 (2003).
- Cavallari C., Fini A., Ospitali F.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83, 405 (2013).
- Mašková E., Kubová K., Vetchý D.: *Chem. Listy* 109, 14 (2015).
- CALAN® SR (verapamil sustained release oral caplets) | Pfizer Medical Information – US, <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/calan-sr>, staženo 21.9.2018.
- Wilson C. G., Crowley P. J.(ed.): *Controlled Release in Oral Drug Delivery*, Springer US 2011.
- Baveja S. K., Ranga Rao K. V., Padmalatha Devi K.: *Int. J. Pharm.* 39, 39 (1987).
- Dabbagh M. A., Ford J. L., Rubinstein M. H., Hogan J. E., Rajabi-Siahboomi A. R.: *Pharm. Dev. Technol.* 4, 313 (1999).
- Mughal M. A., Iqbal Z., Neau S. H: *AAPS PharmSciTech* 12, 77 (2010).
- Lopes C. M., Lobo J. M. S, Pinto J. F., Costa P.: *Int. J. Pharm.* 323, 93 (2006).
- Li S., Lin S., Daggy B. P, Mirchandani H. L, Chien Y. W.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28, 783 (2002).
- Kakad P. R.: *Int. J. Drug Deliv.* 4, 443 (2013).
- Li S., Lin S., Daggy B. P., Mirchandani H. L, Chien Y. W.: *Int. J. Pharm.* 253, 13 (2003).
- Rathbone M., Senel S., Pather I.(ed.): *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy*, Springer, US 2015.
- Mašek J. a 15 spoluautorů: *J. Control. Release* 249, 183 (2017).
- Raut N. S., Somvanshi S., Jumde A. B., Khandelwal H. M., Umekar M. J., Kotagale N. R.: *Int. J. Pharm. Investig.* 3, 163 (2013).
- Raffin R. P., Colomé L. M., Haas S. E., Jornada D. S., Pohlmann A. R., Guterres S. S.: *Pharm.* 62, 361 (2007).
- Jamróz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R.: *Pharm. Res.* 35, 176 (2018).
- Paaver U., Heinämäki J., Laidmäe I., Lust A., Kozlova J., Sillaste E., Kirsimäe K., Veski P., Kogermann K.: *Int. J. Pharm.* 479, 252 (2015).
- Rao V.: *Am. J. Adv. Drug Deliv.* (2013).
- Hossain M. D. B., Rashid M., Hossain A. K. M. M: *Pak. J. Biol. Sci.* 7, 772 (2004).
- Sekharan T. R., Palanichamy S., Tamilvanan S., Shanmuganathan S., Thirupathi A. T.: *Indian J. Pharm. Sci.* 73, 451 (2011).
- Vishal M., Anuj K., Pankaj P., Deepti P., Shraddha S., Mansee S., Dutta M.: *Int. J. Drug Dev. Res.* 4, 173 (2012).
- Modasiya M. K., Patel V. M.: *J. Pharm. Res.* 5, 2253 (2012).
- Abbas G., Hanif M., Khan M. A.: *Des. Monomers Polym.* 20, 1 (2016).



49. Muzib Y. I., Kumari K. S.: *Int. J. Pharm. Investig.* 1, 42 (2011).
50. Jones E., Ojewole E., Pillay V., Kumar P., Rambharose S., Govender T.: *Int. J. Pharm.* 455, 197 (2013).
51. Kumar A., Bali V., Kumar M., Pathak K.: *AAPS PharmSciTech* 14, 1321 (2013).
52. Averineni R. K., Sunderajan, S. G., Mutalik S., U. Nayak, G. Shavi, K. Armugam, S. Meka R., Pandey S., Nayanabhirama U.: *Pharm. Dev. Technol.* 14, 199 (2009).
53. Yehia S. A., El-Gazayerly O. N., Basalious E. B.: *Curr. Drug Deliv.* 6, 17 (2009).
54. Desai K. G. H., Mallery S. R., Holpuch A. S., Schwendeman S. P.: *Pharm. Res.* 28, 2599 (2011).
55. Bahri Najafi R., Khodarahmi G., Yazdani E., Peikanpour M.: *J. Isfahan Med. Sch.* 30, 2419 (2013).
56. Mishra S. K., Garud N., Singh R.: *Acta Pol. Pharm.* 68, 955 (2011).
57. Reddy R. K., Muzib Y., Chowdary K. P. R.: *J. Pharm. Res.* 6, 647 (2013).

**E. Mašková<sup>a,b</sup>, K. Kubová<sup>b</sup>, and J. Mašek<sup>a</sup>**  
(<sup>a</sup> *Department of Pharmacology and Immunotherapy, Veterinary Research Institute,* <sup>b</sup> *Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **Modulation of Drug Release from Modern Oral Hypromellose Matrix System**

Hypromellose, a semi-synthetic derivative of cellulose, is by far the most commonly used hydrophilic polymer for the development of oral controlled release dosage forms. Modulation of drug release can be achieved by combination of different viscosity grades of hypromellose or combination with other polymers including water insoluble, non-ionic or ionic polymers. These combinations of excipients are widely used in the formulation of standard and also modern dosage forms including matrix tablets, multilayer tablets, minitables, floating gastroretentive system, mucoadhesive dosage forms, micro- and nanoparticles, 3D printed dosage forms, and nanofiber-based drug delivery systems.

**Keywords:** hypromellose, matrix systems, drug controlled release, mucoadhesive dosage forms, microparticles, nanoparticles, 3D printing, nanofibers

#### *Acknowledgements*

*This work was supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic project FIT CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000495 and by the Ministry of Agriculture of the Czech Republic, institutional support MZE-RO0518.*