

VODNÉ DISPERZE POLYMERŮ V OBALECH ŘÍDÍCÍCH UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV

**RADKA MALÁ^a, JOHANA JIRÁSKOVÁ^b
a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ^b**

^a Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, ^b Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
rabiskom@faf.cuni.cz

Došlo 30.1.14, přijato 17.3.14.

Klíčová slova: řízené uvolňování léčiv, vodné disperze polymerů, aditiva, změkčovadla, antiadheziva, tensidy, pigmenty

Obsah

1. Úvod
2. Polymerové disperze pro obaly lékových forem
3. Vliv přidávaných pomocných látek
4. Vliv obalovaného materiálu na kvalitu obalu
5. Závěr

1. Úvod

Polymerové obaly se nanášejí na povrch pevných perorálních lékových forem (tablet, tobolek, pelet, granulátů) z několika důvodů. Některé obaly zlepšují vzhled přípravku, slouží k jeho identifikaci a zpravidla uvolňování léčiva z lékové formy neovlivňují. Jiné obaly zvyšují chemickou stabilitu přípravku, tvoří ochrannou bariéru před vlhkostí, vzdušným kyslíkem nebo světlem a mohou i maskovat nepříjemnou chuť nebo zápach léčiva. Ani u tohoto typu obalů není cílem ovlivnění uvolňování léčiva. Obaly tvořené některými polymery mohou však uvolňování léčiva ovlivnit podle požadavku farmakoterapie nebo zabránit rozkladu léčiva v některé části trávicího traktu (zpravidla v žaludku) či naopak ochránit jeho sliznici před dráždivým působením léčivé látky. Tyto typy obalů našly velké využití při formování lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva, zejména s uvolňováním prodlouženým nebo zpožděným.

Obaly se aplikují na povrch lékových forem ve formě roztoků ve vodě a v organických rozpouštědlech nebo ve formě vodných disperzí. Od roztoků v organických rozpouštědlech se v současné době upouští, protože je třeba tato rozpouštědla zachycovat a recyklovat, což přináší farmaceutickým firmám problémy a zvyšuje výrobní náklady. Při nanášení ve vodě nerozpustných polymerů se

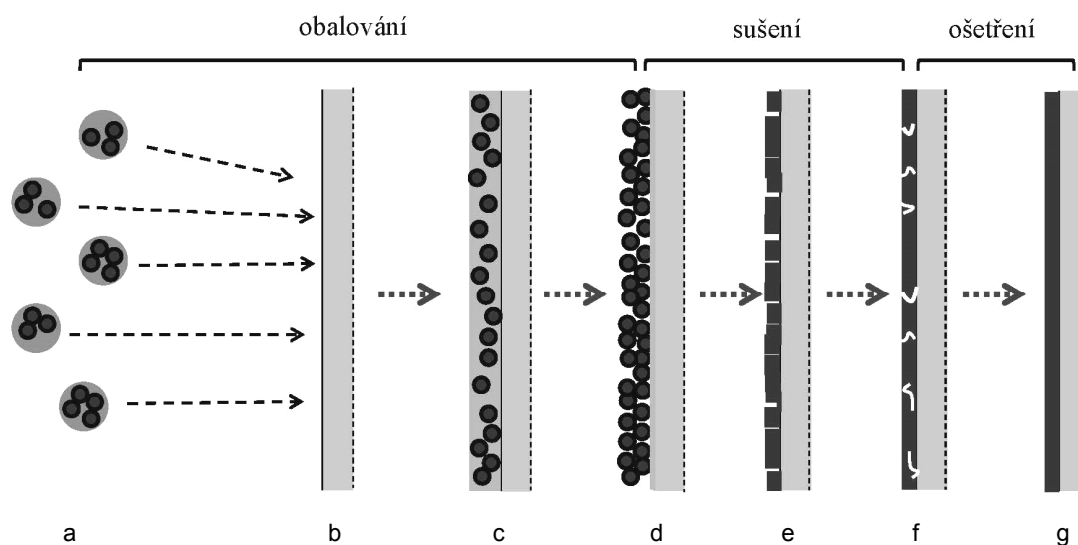
proto stále častěji používají jejich vodné disperze. Vodná koloidní disperze obsahuje kulovité částice polymeru zpravidla o průměru 200–300 nm; jejich obsah určuje viskozitu disperze¹ a pohybuje se obvykle v rozmezí 10 až 30 % (cit.²).

Nanášení obalů se provádí v konvenčních nebo perforovaných bubnech, ve fluidních zařízeních s Wursterovou kolonou nebo nověji v kontinuálních potahovacích zařízeních. Roztok nebo disperze se nanáší ve formě drobných kapiček pomocí trysek různých typů¹.

Jedním z klíčových okamžiků procesu je atomizace kapalně směsi filmotvorných látek. Velikost vznikajících kapek by měla být taková, aby nedošlo k jejich vysušení ještě před dosažením pevného povrchu jádra (tablety, pelety, tobolky), tedy k jevu podobnému technologii sprejového sušení³. Optimum představují kapky o průměru 10 až 30 μm. Kapky náhodně narazí na povrch některého jádra a za příznivých podmínek se rovnoměrně rozprostřou po jeho povrchu. Úspěšnost nástřiku závisí na smáčivých vlastnostech kapalně směsi a smáčivosti obalovaných jader. Nástřikování vrstev pokračuje do vytvoření obalu požadované tloušťky. Rychlost nástřiku se volí tak, aby vysušování nanášené vrstvy trvalo tak dlouho, aby ještě přilnula vrstva nová, ale aby se jádra nepřevlhčila a neslepovala⁴. V případě nanášení roztoku filmotvorné látky je vznik celistvého filmu nejprve spojen s tvorbou polymerního gelu, který se formuje po částečném odpaření rozpouštědla⁵.

Tvorba filmu z vodné disperze polymeru je složitější proces. Polymer se v disperzi nachází ve formě jednotlivých oddělených částic, které se k sobě během tvorby filmu musí přiblížit, splynout a vytvořit kontinuální vrstvu (obr. 1). Po nástřiku kapaliny na pevný povrch se voda vypařuje a molekuly polymeru se k sobě přibližují. Vzniká tlak vyvolaný kapilárními silami, který překonává odpudivé síly mezi oddělenými částicemi polymeru, částice se deformují a pozvolna spojují za vzniku kontinuálního filmu⁶.

Tvorba filmu se však naruší v okamžiku, kdy se rozpouštědlo z kapek polymerové disperze odstraní rychle, a to jednak odpařením, jednak vsáknutím do nitra jádra nebo spodnějších, dříve nanášených vrstev obalu. Pokud je povrch jader pórovitý, kapalná fáze mizí rychleji. Zkracuje se tak doba působení kapilárního tlaku, který je nezbytný pro splývání částic polymeru do souvislé vrstvy⁴. Nanáší-li se filmotvorná látka rozpouštěná v organických rozpouštědlech, póry se vyplní a vyhladí již nanášením první vrstvy obalu⁷. V případě obalování vodnou disperzí se však některé póry nemusí vůbec překrýt, a tak se naruší celistvost nanášeného filmu² a tedy i kvalita konečného přípravku. Pro úspěšné dokončení koalescence filmu a pro odstranění zbytkového rozpouštědla je nezbytné po ukončení potahování obal vysušit, případně tepelně ošetřit¹. Zahřátím obalu při vhodné teplotě a vlhkosti se podpoří koalescence částic



Obr. 1. Schéma formování filmového obalu z vodné disperze polymerů, a, b, c – nanášení vodné disperze polymeru a vznik souvislé vrstvy vlhkého obalu; d – odpařování vody a přibližování částic polymeru při sušení; e – koalescence částic polymeru při sušení; f – suchý obal s póry; g – vznik celistvého obalu po ošetření při vhodné teplotě a vlhkosti

polymeru a vznik souvislého filmu. Některé z posledních prací však naznačují, že je třeba postupovat opatrně a vybrat vhodnou teplotu i dobu působení zejména u vodných disperzí polymerů s obsahem hydrofilních změkčovadel^{8,9}.

Obalování vodnými disperzemi může doprovázet řada problémů souvisejících s delším trváním procesu, s možností rozpuštění některých složek obalovaného materiálu (jádra) a jejich migrací do obalu. Další komplikací může být interakce některé složky obalu se složkami na povrchu obalovaného jádra nebo ovlivnění permeability obalu a tím i rychlosti uvolňování léčiva. Řešením může být izolace jádra meziobalem. Vytvoření dobře fungujícího obalu je poměrně složitý a náročný proces vyžadující dokonalou znalost jak používaných zařízení, tak i složení polymerových disperzí.

Různé faktory jako doba sušení, teplota, metoda sušení apod. mohou mít významný vliv na formování polymerních filmů, proto by se měly optimalizovat a kontrolovat u každého systému¹⁰. V článku byly použity zásady českého lékopisného názvosloví.

2. Polymerové disperze pro obaly lékových forem

Vodné disperze polymerů slouží především pro řízené uvolňování léčiv. Prodloužené uvolňování má řadu výhod spojených se zjednodušeným dávkovacím režimem, s rovnoměrně udržovanou terapeutickou hladinou léčivé látky v krevní plazmě a minimalizací nežádoucích účinků celkové nebo místní povahy. Zpožděné uvolňování řeší problematiku rozkladu léčivých látek v žaludku, dráždění

žaludeční sliznice některými léčivy, lokálního uvolnění léčiva při terapii střevních chorob nebo denních a nočních biorytmů a jejich vlivu na průběh některých onemocnění. Pro zabezpečení požadované liberace léčiva je zapotřebí vytvořit celistvý a stabilní funkční obal.

Pro prodloužené uvolňování se používají především ethylcelulosa, methylmetakrylátové kopolymery s kvarterními amoniiovými skupinami a polyvinylacetát. Uvolňování léčiva je založeno na difuzi polymerovým filmem a tak je ovlivnitelné především tloušťkou obalové vrstvy a také rozpustností uvolňovaného léčiva. Ethylcelulosu obsahují disperze Aquacoat[®] ECD a Surelease[®], jejichž složení a výroba jsou dostatečně popsány v řadě učebnic¹¹ a článků¹². Methylmetakrylátové kopolymery jsou známy především pod obchodní značkou Eudragit[®]. Jako vodné disperze k prodlouženému uvolňování léčiv se používají Eudragit[®] NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, RS 30 D a RL 30 D (cit.¹³). Disperze Eudragitu[®] NE a NM jsou tvořeny neutrálními kopolymermi ethylakrylátu a methylakrylátu. Disperze Eudragit[®] RS 30 D a RL 30 D obsahují navíc menší množství esteru kyseliny methakrylové s kvarterními amoniiovými skupinami, které činí obal částečně propustným. Polyvinylacetát je obsažen ve vodné disperzi Kollicoat[®] SR 30 D, která obsahuje ještě povidon K 30 ve funkci ochranného koloidu a malé množství aniontového tenzidu natrium-lauryl-sulfátu potřebného k emulgování disperze a zvýšení její stability¹⁴.

Obaly sloužící pro zpožděné uvolňování léčiva ve střevě jsou založené na polymerech s funkčními skupinami ionizovatelnými při vyšším pH. V kyselém prostředí tak zůstává film nerozpustný, při vyšším pH (pH 4,5–7

v závislosti na konkrétním polymeru) skupiny ionizují a polymer se rozpouští za uvolnění léčiva z jádra. Jako příklad lze uvést aniontový kopolymer methakrylové kyseliny s ethylakrylátem v disperzi Eudragit® L 30 D-55 (Estacryl® 30 D, Kollicoat® MAE 30 D) rozpustný při pH nad 5,5 nebo aniontový kopolymer methakrylátu, methylmethakrylátu a methakrylové kyseliny Eudragit® FS 30 D rozpustný při pH nad 7. Disperze se vyrábějí jako formy s mastkem nebo glycerol-monostearátem jako protilepivými látkami. Lze použít i Plas/ACRYL™ T20 nebo Plas/ACRYL™ HTP20, které obsahují glycerol-monostearát, triethyl-citrát a polysorbát 80 (cit.¹⁵). Z celulosových derivátů se pro tyto účely používají acetát sukcinát hypromelosity – Aquoat®, celacefát – acetát ftalát celosity – jako Aquacoat® a ftalát hypromelosity. Acetát sukcinát hypromelosity Aquoat® je nerozpustný v žaludeční šťávě, ale bobtná a rozpouští se v prostředí odpovídající horní části tenkého střeva. Je k dispozici v několika formách rozpustných v rozsahu hodnot pH od 4,5 do 6,8 jako L – low, tj. forma rozpustná při nízkých hodnotách pH, M – medium a H – high, tj. forma rozpustná při vyšších pH hodnotách. Vodná disperze acetátu sukcinátu hypromelosity obsahuje triethyl-citrát. Celacefát – Aquacoat® je rozpustný přibližně při pH nad 6. Ftalát hypromelosity tvoří obaly rozpustné při pH 5,0 až 5,5, které se rozpouštějí rychleji než obaly z acetátu ftalátu celosity. Z dalších lze jmenovat polyvinyl-acetát-ftalát – Sureteric® rozpustný při pH nad 5 (cit.¹⁶).

3. Vliv přidání pomocných látek

Polymerové disperze obsahují další pomocné látky, které usnadňují proces obalování a zabezpečují kvalitu vzniklého filmu. Patří k nim především změkčovadla (plastifikátory), antiadhezivní látky (protilepivé přísady), povrchově aktivní látky (tenzidy, surfaktanty) a pigmenty. Některé z nich jsou obsaženy již v hotových komerčně vyráběných disperzích, jiné se podle potřeby k disperzím přidávají. Všechny tyto látky mohou však ovlivnit permeabilitu filmu a tím i uvolňování léčiva.

Změkčovadla

Změkčovadla se přidávají do polymerových disperzí za účelem zvýšení pružnosti a urychlení formování vznikajícího filmu¹⁵. Účinné změkčovadlo by mělo být schopné difundovat do polymeru, interagovat s ním a setrvat v polymerovém filmu po celou dobu skladování léčivého přípravku. Nevhodné změkčovadlo nebo jeho nedostatečné množství vede k vytvoření trhlin a tím ke ztrátě funkčnosti obalu.

Většina polymerů používaných pro filmové obalování je amorfni povahy a při obyčejné teplotě existují v tzv. sklovitém stavu – jsou křehké a tvrdé. Aby polymery vytvořily film, musí být mechanicky deformovatelné. Takové jsou při teplotách vyšších než teplota skelného přechodu (T_g), kdy se významně zvyšuje pohyblivost jejich řetězců a polymer se stává měkkým a flexibilním⁴. Změkčovadla

zeslabují přitažlivé síly mezi řetězci polymeru a usnadňují koalescenci jednotlivých dispergovaných částic. Interakce mezi polymerem a změkčovadlem jsou založeny na vodíkových vazbách, interakcích mezi dvěma dipóly, mezi dipólem a indukovaným dipólem i na disperzních silách. Tyto interakce se projevují změnou teploty skelného přechodu T_g . Změna teploty skelného přechodu je také jednou z možností, jak charakterizovat interakce mezi polymerem a změkčovadlem. Platí, že efektivnější změkčovadlo bude T_g snižovat výrazněji; jako nejúčinnější byl označen triethyl-citrát¹⁷. Snižování T_g souvisí nejen s typem změkčovadla, ale i s jeho koncentrací. Se zvyšující se koncentrací změkčovadla se snižuje i T_g . Typ a koncentrace změkčovadla ovlivňují také významně uvolňování léčiva z obalené lékové formy¹⁸, mechanické i adhezivní vlastnosti filmu⁵ a je proto třeba jim věnovat zvýšenou pozornost. Některé polymery s nízkými T_g vykazují dostatečnou pružnost a přidání změkčovadla nevyžadují (např. Eudragit® NE 30 D)¹⁷.

Změkčovadla jsou obecně netěkavé látky. K nejužívanějším patří estery kyseliny ftalové (diethyl-ftalát, dibutyl-ftalát), sebakové (dibutyl-sebakát) a citronové (triethyl-citrát, tributyl-citrát, acetyl-tributyl-citrát) a různé glykolové deriváty (makrogoly, propylenglykol). Změkčovadla se musí s vodnou disperzí polymeru dobře mísit, což zajišťují podobné parametry rozpustnosti a vhodný rozdělovací koeficient mezi vodnou a polymerovou fází. Dobrá mísitelnost obou složek zabezpečuje kompatibilitu polymeru se změkčovadlem. Ve vodě rozpustná změkčovadla nevyžadují na rozdíl od nerozpustných změkčovadel dlouhou dobu míchání^{19–21}.

Po přidání do vodné polymerové disperze se změkčovadlo nejprve rozpustí a/nebo disperguje ve vnější vodné fázi v závislosti na jeho rozpustnosti ve vodě a přidávaném množství. Následně změkčovadlo difunduje do částic polymeru²². Aby se předešlo vzniku nehomogenních obalů, které mohou např. způsobit náhlé, nechtěné uvolnění léčiva, je důležité, aby změkčovadlo ještě před vlastním procesem obalování difundovalo do polymerových částic dostatečně. Chemická povaha změkčovadla může mít vliv na mechanismus uvolňování léčiva. Hydrofilní změkčovadla difundují při disoluci z obalů a snižují jejich mechanickou odolnost za vzniku trhlin. Hydrofilita změkčovadla významně ovlivňuje absorpci vody do obalu, tvrdost obalu a jeho permeabilitu pro léčivo. Hydrofobní změkčovadla naopak zůstávají v obalu a zabezpečují jeho celistvost. Léčivo se tedy může uvolňovat difúzí intaktním filmem a/nebo trhlínami vyplněnými vodou²³.

V mnoha případech se chová jako změkčovadlo i voda^{24–26}. Některá léčiva, která mohou při procesu obalování migrovat do obalu, mohou mít na obal rovněž změkčující efekt^{27–29}, např. antivirotika zidovudin a lamivudin působí snížení T_g ethylcelulosových filmů³⁰.

Antiadhezivní látky

Antiadhezivní látky brání slepování a aglomeraci jak jader při procesu obalování, tak i hotového obaleného pří-

přpravku při sušení a skladování. Slepování a aglomerace mohou mít za následek poškození celistvosti a tím i funkčnosti obalu. Nejužívanější antiadhezivní pomocnou látkou je mastek, který se používá v poměrně vysokých koncentracích vzhledem k obsahu suchého polymeru (50–100 %). Vysoké koncentrace mastku mohou způsobit problémy při nanášení disperze, např. ucpávání trysky nebo sedimentaci částic disperze³¹. Ukázalo se, že mastek snižuje propustnost filmů pro vlhkost a zpomaluje uvolňování léčiva především díky své hydrofobní povaze³². Ovlivňuje také mechanické a adhezivní vlastnosti filmu³¹. Je navíc třeba mít na zřeteli, že mastek – podobně jako i ostatní pomocné látky – dodávají různí dodavatelé, a tak také jeho vlastnosti, např. velikost částic, může být u různých dodavatelů různá. Mastek může s některými látkami reagovat prostřednictvím v něm obsažených hořečnatých iontů³³. Zkoušela se i další antiadheziva, např. magnesium-stearát nebo kaolin³⁴. Magnesium-stearát je však inkompatibilní s polyakrylátovými vodnými disperzemi¹⁶. V nižších koncentracích (30–60 %) lze použít také koloidní oxid křemičitý. Jeho hydrofobní povaha může však mít rovněž vliv na uvolňování léčiva z obalených přípravků^{35,36}. Antiadhezivní účinky mají i některé povrchově aktivní látky neiontové povahy, např. glycerol-monostearát, nebo estery sorbitanu. Antiadhezivní látky tvoří pevné nerozpustné částice, jejichž koncentrace, velikost, morfologie i chemické vlastnosti určují rozsah ovlivnění vlastností polymerového filmu.

Povrchově aktivní látky

Povrchově aktivní látky se přidávají do vodných disperzí polymerů za účelem emulgování ve vodě nerozpustných změkčovadel, ke stabilizaci obalových disperzí, ke zlepšení smáčivosti obalovaného povrchu a k usnadnění rozptýlení polymerových kapek na něm. Koncentrace povrchově aktivních látek v disperzích je obecně velmi nízká. Přesto mohou společně s ostatními přidanými pomocnými látkami ovlivňovat vlastnosti hotového filmu a měnit disoluci léčiva z obalených přípravků^{37,38}.

U akrylátových disperzí se ukazuje, že hydrofobní změkčovadla, např. tributyl-citrát, vyžadují přídavek tenzidu³⁹ a delší dobu difuze molekul změkčovadla mezi latexové částice²¹ než hydrofilní změkčovadla²⁰. Nedostatečná doba ke změkčení polymeru může negativně ovlivnit mezimolekulové síly mezi jednotlivými polymerovými řetězci, zvýšit křehkost filmu a urychlit disoluci léčiva z obalené lékové formy¹⁹. Nerovnoměrné rozptýlení tenzidu může vést i ke změně vlastností filmového obalu během uchovávání²⁰. Současně však přidání tenzidů do akrylátových disperzí změkčených tributyl-citrátem vede ke snížení přilnavosti filmů na hydrofobní povrchy obalovaných lékových forem. V případě tributyl-citrátu tenzidy také snižují T_g polymeru a usnadňují včlenění změkčovadla mezi polymerové řetězce. Vztah mezi tenzidem a T_g se ukázal být navíc závislý na koncentraci: při vyšší koncentraci tenzidu se emulgovalo větší množství změkčovadla a výrazněji se snižovala T_g akrylátového filmu. Nenašel se však žádný vztah mezi snížením T_g a přilnavostí filmu

k obalovanému povrchu ani mezi smáčením povrchu a přilnavostí filmu k němu. V případě hydrofilního triethyl-citrátu se po přidání tenzidů žádná výrazná změna v T_g polymeru nepozorovala a smáčivost hydrofobního povrchu se zvýšila.

Jako povrchově aktivní látky a stabilizátory pro vodné disperze polymerů se používají povidon, polysorbáty, sodná sůl karmelosy a natrium-lauryl-sulfát v koncentraci 2,5 až 10 % (cit.¹⁵).

Některé povrchově aktivní látky vykazují také antiadhezivní účinky. Glycerol-monostearát v koncentracích 2 až 10 % (vztaheno k suché hmotnosti polymeru) byl tak doporučen jako vhodná alternativa mastku. Podobně i estery sorbitanu Span[®] 60 a Span[®] 40 v koncentraci 5 % prokázaly výborné antiadhezivní účinky ve vodných disperzích Eudragit[®] v nízkých koncentracích. Tyto účinky jsou způsobeny distribucí částic tenzidu ve filmu a následném snížení obsahu polymeru na povrchu filmových obalů. Použití těchto tenzidů mělo mírně urychlující vliv na uvolňování léčiva; obaly byly však stabilní po dobu 6 měsíců (cit.³¹).

Pigmenty

Pigmenty jsou opakní látky zlepšující vzhled přípravku. Jsou výhodnější než ve vodě rozpustná barviva, která migrují a vyznačují se barevnou nestálostí. Z pigmentů se nejčastěji používají oxid titaničitý jako bílé barvivo, oxidy železa a ve vodě nerozpustné laky⁴⁰. Podobně jako antiadhezivní látky mohou také pigmenty ovlivnit mechanické vlastnosti filmu, jeho permeabilitu a přilnavost k obalovanému jádru³⁴. Ukázalo se, že kvalita filmu závisí také na velikosti pigmentových částic (větší částice mohou narušit vazby mezi polymerem a povrchem jádra)⁴¹, na polaritě povrchu pigmentů a na případných chemických inkompatibilitách mezi polymerem a pigmentem⁴². Pigmenty jsou nerozpustné látky, které – stejně jako mastek – mohou zapříčinit ucpávání trysky během procesu a sedimentaci disperze. Podobně jako u ostatních nerozpustných látek v polymerových disperzích se ukázala být ceněným ukazatelem kritická objemová koncentrace pigmentu, tj. maximální objemová koncentrace nerozpustné látky, kterou lze včlenit do filmu bez zásadní změny jeho vlastností. Pokud se tato koncentrace překročí, množství polymeru obklopující nerozpustné částice je nedostatečné k provázání všech nerozpustných částic a výsledkem jsou znatelné změny ve fyzikálních i mechanických vlastnostech filmu a jeho permeabilitě. Mohou se vyskytovat i inkompatibility a chemické interakce mezi polymerem a přidanými pevnými látkami. Ty mohou vést k vysrážení obalové disperze. Pigmenty mohou také interagovat nebo se vázat na stabilizující složky vodných polymerových disperzí³⁴. Byly publikovány interakce jak u polyakrylátových disperzí, tak i u celulosových derivátů. S přidanými látkami se může měnit i viskozita disperzí. Rozsah změn závisí na vlastnostech přidané látky a její koncentraci. Přidání nerozpustných látek má vliv na teplotu skelného přechodu T_g polymeru. Změna T_g přímo ovlivňuje vnitřní tlaky ve vznikajících filmech a může vést ke

vzniku trhlin⁴². Většina nerozpustných látek T_g polymerů zvyšuje⁴³. Zvýšení T_g se připisuje omezení pohyblivosti polymerových řetězců. Po přidání určité koncentrace nerozpustných látek se však T_g již nemění. Při zvýšené koncentraci pevných částic ve filmu se polymer stává křehčím⁴⁴. Vznik trhlin v obalu závisí na koncentraci, morfologii, orientaci nerozpustných částic^{45,46}, na případných fyzikálních nebo chemických vazbách k polymeru a také na charakteru obalovaného povrchu (hydrofobní povrchy vyžadují vyšší T_g)⁴⁷.

Nerozpustné částice mohou ovlivnit i přilnavost filmu k obalovanému povrchu. Adheze polymeru k povrchu obalované lékové formy závisí na rovnováze mezi vnitřními tlaky ve filmu a silami na mezipovrchu lékové formy a filmu³⁴. Kromě toho, že nerozpustné částice zvyšují vnitřní tlaky ve filmu, některé práce naznačují, že také interferují s mezimolekulárními vazbami na mezipovrchu lékové formy a filmu^{48,49}. Rozsah změny v přilnavosti filmu k lékové formě závisí na velikosti pevných částic, jejich koncentraci a morfologii. Množství prací s touto problematikou je však omezené, bylo by proto třeba vypracovat více studií k jejímu plnému porozumění.

Pevné částice přítomné v polymerovém obalu mohou působit jako bariéra proti průniku vlhkosti vnějšího prostředí do jádra a jako ochrana léčiv citlivých na hydrolytické pochody. Mohou také snižovat permeabilitu filmů. Rozsah působení nerozpustných částic na permeabilitu filmů závisí na povrchové chemii, velikosti částic, jejich koncentraci, morfologii a stupni interakci mezi pevnými částicemi a polymerem. Větší částice nerozpustných látek snižují permeabilitu filmů více než menší částice^{46,50}. Také povrchová chemie nerozpustných částic může ovlivnit permeabilitu filmů. U nerozpustných filmů (polyakryláty) snižují hydrofobní částice (mastek) propustnost pro vodní páru, zatímco hydrofilní částice (oxid titaničitý) její propustnost zvyšují díky své afinitě k vodě^{46,51}. Vliv povrchové chemie na permeabilitu filmů nelze však jednoznačně vysvětlit, protože bylo zveřejněno několik prací s rozdílnými výsledky^{50,52}.

Podobně jako přidání změkčovadel nebo povrchově aktivních látek ovlivňuje disoluci léčiv z obalených lékových forem, tak také přidání pevných nerozpustných částic může vést ke změnám disolučních profilů. Větší částice zpomalují disoluci léčiv z obalených přípravků více než částice menší, což dokládá několik publikovaných studií^{46,50,53}. U morfologie částic převažuje názor, že destičkovité částice (mastek) vytváří v obalu tzv. poskládanou „střechu“, brání tak disoluci a zpomalují disoluční profil léčiva, zatímco jehličkovité nebo kulovité částice tvoří při disoluci v obalu póry a disoluci tak urychlují^{51,53–58}. O vlivu povrchové chemie na disoluci léčiv bylo publikováno několik prací. U nerozpustných obalů (Eudragit® RS 30 D, Aquacoat®) pevné látky s hydrofobnějším povrchem disoluci léčiva urychlovaly na rozdíl od hydrofilních látek, což vysvětlili autoři vznikem kompaktnějších filmů složených z polárnějších částic a polymerů⁵⁶. Některé práce zabývající se vlivem koncentrace nerozpustných látek ve filmech naznačují, že jejich zvýšená koncentrace urychlila uvolňo-

vání léčiv z obalených lékových forem. Jev se vysvětluje narušením celistvosti filmu podobně jako u vlivu látek na permeabilitu. Přidání dalších pomocných látek však většinou disoluci léčiva zpomalovalo jak u celulosových, tak u akrylátových filmů. Rozdílné výsledky prací s touto problematikou^{50,51,53,56,59} naznačují, že mohou vznikat další interakce mezi změkčovadly, tenzidy a ostatními látkami obsaženými v polymerových disperzích a ovlivňovat tak disoluci léčiv. Také v tomto případě by větší počet studií mohl vést k lepšímu pochopení mechanismů interakcí přidávaných látek a polymerů ve vodných disperzích, což by umožnilo lépe předpovědět vlastnosti konečných filmových obalů.

4. Vliv obalovaného materiálu na kvalitu obalu

Polymerové disperze se nanášejí na povrch pevné lékové formy a kvalita vzniklého obalu záleží nejen na vlastnostech polymerové disperze a probíhajícím procesu, ale také na vlastnostech obalovaného materiálu. Obalovaný materiál musí splňovat určité podmínky, jakými jsou např. teplota nutná pro úspěšné nanesení a formování filmu nebo vhodná mechanická odolnost. Během procesu obalování se může léčiva nebo některá z pomocných látek na povrchu obalovaného jádra rozpouštět a interagovat s polymerem nebo jinou složkou obalu. Rozpuštěné látky mohou také migrovat do obalu a ovlivnit tak jeho funkci⁶⁰. Meziobaly mohou zabránit těmto jevům a mohou být zvláště užitečné u obalů lékových forem obsahujících léčiva dobře rozpustná ve vodě. Lze je též využít při obalování jader s obsahem léčiv citlivých na kyselé prostředí pomocí enterosolventních obalů, které mají samy o sobě kyselou povahu.

Velikost povrchu a tvar obalované lékové formy jsou důležité zejména u tablet. Smáčivost povrchu lékové formy nelze rovněž opomenout, protože rozprostření kapek na povrchu je významným faktorem pro vznik hladkého celistvého filmu a jeho adhezi k obalovanému substrátu. U obalovaných částicových systémů (pelet) je zase důležitá pevnost a pružnost obalů, zejména pokud se dále zpracovávají lisováním do tablet. Lisování může způsobit v obalech trhliny nebo zlomy a změnit tak disoluční profil léčiva. K zabránění tomuto problému se používá řada pomocných látek, zejména mikrokrytalická celuloza^{61,62}.

Polymerové filmy musí k povrchu obalovaného materiálu přilnout, a to ovlivňují především dva faktory: síly na mezipovrchu a vnitřní tlaky ve formujícím se filmu⁶³. Primárně důležitými mezipovrchovými silami jsou vodíkové můstky, i když síly mezi opačně nabitými dipóly a dipólem a indukovaným dipólem se také vyskytují. Vlastnosti povrchu jako jsou hrubost, hydrofilita nebo tvrdost lékové formy mohou ovlivnit sílu mezipovrchových vazeb. Vnitřní tlaky vznikající při sesychání filmu při odpařování rozpouštědla, termální rozdíly v expanzi filmu a substrátu a také objemové změny během skladování mají tendenci přilnavost filmu k substrátu snižovat^{64,65}. Použití pomocných látek s podobnými koeficienty teplotní roztažnosti

jako má polymer tvořící obal může snížit vnitřní tlaky a zlepšit přilnavost polymeru k povrchu lékové formy⁶⁶. Z výsledků prací zde citovaných vyplývá, že jak pomocné látky^{67,68}, tak i podmínky procesu obalování⁶⁹ mají vliv na přilnavost filmu k povrchu obalovaného materiálu.

5. Závěr

Obaly z vodných disperzí polymerů jsou velkým přínosem pro řízené uvolňování léčiv z moderních lékových forem, které výrazně přispívají k bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie. Formování těchto obalů však závisí na mnohých faktorech, z nichž některé nejsou až dosud zcela objasněny. K zásadním parametrům ovlivňujícím výslednou kvalitu a funkčnost obalu patří složení disperze, přidání dalších pomocných látek, povaha obalovaných jader, podmínky procesu i následných operací sušení a tepelného ošetření. V současné době se rozvíjí řada metod umožňujících hlubší poznání vlastností obalů i procesů jejich formování.

LITERATURA

- Christensen F. N., Bertelsen P.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 451 (1997).
- Jones D. M., v knize: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Swarbrick J., Boylan J. C., ed.), 1. vyd., Marcel Dekker Inc., New York 1991.
- Jones D. M., v knize: *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Ghebre-Sellassie I., ed.), 1. vyd., Marcel Dekker Inc., New York 1989.
- Fukumori Y., v knize: *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Ghebre-Sellassie I., ed.), Marcel Dekker Inc., New York 1994.
- Wu T., Pan W. S., Chen J. M., Zhang R. H.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 95 (2000).
- Hogan J. E., v knize: *Pharmaceutical Coating Technology* (Cole G., Hogan J., Aulton M., ed.), Pharmaceutical Press, London 1995.
- Lehmann K., v knize: *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Ghebre-Sellassie I., ed.), Marcel Dekker Inc., New York 1994.
- Bhattacharjya S., Wurster D. E.: *AAPS PharmSci-Tech.* 9, 449 (2008).
- Wurster D. E., Bhattacharjya S., Flanagan D. R.: *AAPS PharmSciTech.* 8, E1 (2007).
- Mendoza-Romero L., Pinon-Segundo E., Nava-Arzalus M. G., Ganem-Quintanar A., Cordero-Sanchez S., Quintanar-Guerrero D.: *Colloids Surf., A* 337, 109 (2009).
- Wang J., Ghebre-Sellassie I., v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman H. A., Rieger M. M., Banker G. S., ed.), 2. vyd., Marcel Dekker Inc., New York 1998.
- Vetchý D., Leštinová H.: *Česk. Slov. Farm.* 59, 163 (2010).
- <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/pages/default.aspx> (staženo 27.6. 2013).
- Kolter K., Dashevski A., Irfan M., Bodmeier R.: *Int. J. Pharm.* 457, 470 (2013).
- Nollenberger K., Albers J.: *Int. J. Pharm.* 457, 461 (2013).
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5. vyd., Pharmaceutical Press, London 2006.
- Porter S. C., Felton L. A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 128 (2010).
- Amighi K., Moes A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 29 (1996).
- Gutierrez-Rocca J. C., McGinity J. W.: *Int. J. Pharm.* 103, 293 (1994).
- Bodmeier R., Paetarakul O.: *Int. J. Pharm.* 103, 47 (1994).
- Siepmann J., Paeratakul O., Bodmeier R.: *Int. J. Pharm.* 165, 191 (1998).
- Bodmeier R., Paeratakul O.: *Int. J. Pharm.* 152, 17 (1997).
- Lecompte F., Siepmann J., Walther M., MacRae J. R., Bodmeier R.: *J. Control. Release* 99, 1 (2004).
- Bodmeier R., Paeratakul O.: *Pharm. Res.* 11, 882 (1994).
- Yang Q. W., Flament M. P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74, 362 (2010).
- Rujivipat S., Bodmeier R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81, 223 (2012).
- Crowley M. M., Zhang F., Repka M. A., Thumma S., Upadhye S. B., Battu S. K., McGinity J. W., Martin C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33, 909 (2007).
- Ghosh I., Snyder J., Vippagunta R., Alvine M., Vakil R., Tong W., Vippagunta S.: *Int. J. Pharm.* 419, 12 (2011).
- Šalandová J., Rabišková M.: *Česk. Slov. Farm.* 61, 87 (2012).
- Maru S. M., Matas M., Kelly A., Paradkar A.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 44, 471 (2011).
- Nimkulrat S., Suchiva K., Phinyocheep P., Puttipathachorn S.: *Int. J. Pharm.* 287, 27 (2004).
- Maejima T., McGinity J. W.: *Pharm. Dev. Technol.* 6, 211 (2001).
- Petereit H. U., Weisbrod W.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 15 (1999).
- Felton L. A., McGinity J. W.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28, 225 (2002).
- Singh S. K., Khan M. A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 145 (1997).
- Vecchio C., Fabiani F., Gazzaniga A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 178 (1995).
- Lindholm T., Lindholm B.-A., Niskanen M., Koskineniemi J.: *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 686 (1986).
- Heinicke G., Schwartz J. B.: *Pharm. Dev. Technol.* 12, 381 (2007).
- Felton L. A., Austin-Forbes T., Moore T. A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 205 (2000).
- Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*.

- Galén, Praha 2006.
41. Maul K. A., Schmidt P. C.: STP Pharma Sci. 7, 498 (1997).
 42. Nyamweya N., Mehta K. A., Hoag S. W.: J. Pharm. Sci. 90, 1 (2001).
 43. Okhamafe A. O., York P. J.: J. Macromol. Sci. Phys. B23, 373 (1984-5).
 44. Hsu E. R., Gebert M. S., Becker N. T., Gaertner A. L.: Pharm. Dev. Technol. 6, 277 (2001).
 45. Rowe R. C., Roberts R. J.: Int. J. Pharm. 86, 49 (1992).
 46. Okhamafe A. O., York P.: Int. J. Pharm. 22, 273 (1984).
 47. Felton L. A., McGinity J. W.: Drug Dev. Ind. Pharm. 25, 599 (1999).
 48. Rowe R. C., v knize: *Advances in Pharmaceutical Sciences* (Ganderton D., Jones T., ed.), Academic Press, London 1992.
 49. Okhamafe A. O., York P.: Drug Dev. Ind. Pharm. 11, 131 (1985).
 50. Parker J. W., Peck C. E., Banker G. S.: J. Pharm. Sci. 63, 119 (1974).
 51. List P. H., Kassis G.: Acta Pharm. Technol. 28, 21 (1982).
 52. Porter S. C., Ridgway K. J.: J. Pharm. Pharmacol. 34, 5 (1982).
 53. Maul K. A., Schmidt P. C.: Int. J. Pharm. 118, 103 (1995).
 54. Porter S. C.: Pharm. Technol. 3, 67 (1980).
 55. Nielsen L. E.: Macromol. Sci. Chem. A1, 929 (1967).
 56. Maul K. A., Schmidt P. C.: STP Pharma Sci. 7, 498 (1997).
 57. Delporte J. P., Jaminet F.: J. Pharm. Belg. 33, 179 (1978).
 58. Lippold B. H., Sgoll-Heck G. B., Ulmann E.: Acta Pharm. Technol. 27, 121 (1981).
 59. Li S. P., Jhavar R., Mehta G. N., Harwood R. J., Grim W. M.: Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1231 (1989).
 60. Gryczová E., Rabišková M., Tomášek T., Prokopová A., Cepáková L.: Česk. Slov. Farm. 56, 235 (2007).
 61. Bodmeier R.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1 (1997).
 62. Dashevski A., Kolter K., Bodmeier R.: Int. J. Pharm. 279, 19 (2004).
 63. Felton L. A., Porter S.: Expert Opin. Drug Delivery 10, 421 (2013).
 64. Rowe R. C.: J. Pharm. Pharmacol. 35, 112 (1983).
 65. Sato K.: Prog. Org. Coat. 8, 143 (1980).
 66. Okutgen E., Hogan J. E., Aulton M. E.: Drug Dev. Ind. Pharm. 17, 1177 (1991).
 67. Felton L. A., Shah N. H., Zhang G.: STP Pharma Sci. 7, 457 (1997).
 68. Lehtola V.-M., Heinamäki J. T., Nikupää P., Yli-ruusi J. K.: Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 1365 (1995).
 69. Khan H. Fell J. T., Macleod G. S.: Int. J. Pharm. 287, 27 (2001).

R. Malá^a, J. Jirásková^b, and M. Rabišková^b
 (^aZentiva Co., Prague, ^bDepartment of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové): **Aqueous Polymer Dispersions in Film Coatings Controlling Drug Release**

Aqueous polymer dispersions are used in preparation of film coatings controlling drug release. Various excipients such as plasticizers, surfactants, antiadhesives and pigments are often added to polymer dispersions. However, the additives often influence drug release. The review describes aqueous polymer dispersions and discusses main factors influencing the quality and proper function of film coatings such as the role of dispersion additives, coating conditions, film drying, curing and the coating surface.