

Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

Lékové formy s řízeným uvolňováním a účinkem léčiva se stále častěji objevují v současné farmakoterapii. Důvodem jsou jejich četné výhody ve srovnání s formami klasickými, např. snížená frekvence dávkování léku, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva, menší výskyt nežádoucích účinků a s tím související zlepšená compliance pacienta. Protože perorální aplikace představuje nejčastější cestu podání, byly první lékové formy s prodlouženým a později také řízeným uvolňováním léčivé látky určeny pro perorální užití. Článek naznačuje možnosti řízeného uvolňování léčiv, představuje nejčastější perorální lékové formy umožňující prodloužený a zpožděný účinek a uvádí příklady léčivých přípravků dostupných pro naši terapeutickou praxi. Klíčová slova: lékové formy, perorální aplikace.

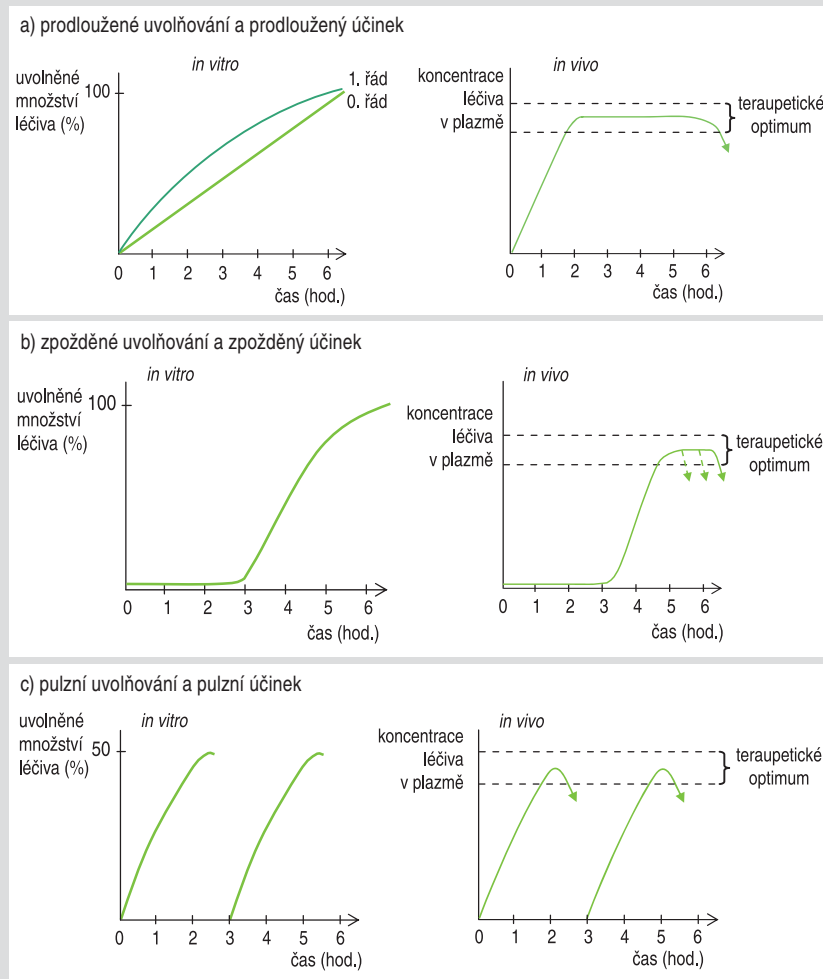
Řízené uvolňování léčiva

Současný trend ve vývoji lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva zohledňuje především farmakologický účinek léčivé látky podle požadovaného terapeutického schématu. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva, předchůdci lékových forem s řízeným uvolňováním, byly předmětem zájmu již od roku 1950. Důvodem byly některé problémy, které vznikaly po aplikaci standardních perorálních léků vícekrát za den. Příkladem může být kolísající – vyšší nebo nižší – hladina léčivé látky v krvi, než je terapeutické optimum, což může vést k vystupňování nežádoucích účinků léčiva na jedné a k neléčení pacienta na druhé straně. Zjednodušený dávkovací režim a s ním spojená zlepšená compliance pacienta nebyly také zanedbatelnými faktory. Termín „řízené uvolňování léčiva“ se v mezinárodním názvosloví objevuje od 70. let minulého století. Názvosloví bylo však až do počátku 21. století značně nejednotné a vedle výrazu řízené uvolňování (controlled release – CR) se užívaly také termíny modifikované uvolňování, prodloužené uvolňování, pomalé (slow) či postupné (sustained) uvolňování léčiva (SR). Tyto názvy převzala i česká odborná literatura včetně lékopisů. V ČSL 4 (2) se objevuje název retardety podle častého označení těchto přípravků RETARD (z angl. retard tj. zpomalený). Český lékopis z roku 1997 (3) používá pojem řízené a synonymně též modifikované uvolňování a lékopis vydaný v roce 2002 (4) termín řízené uvolňování dále rozlišuje na prodloužené, zpožděné a pulzní uvolňování léčiva (obrázek

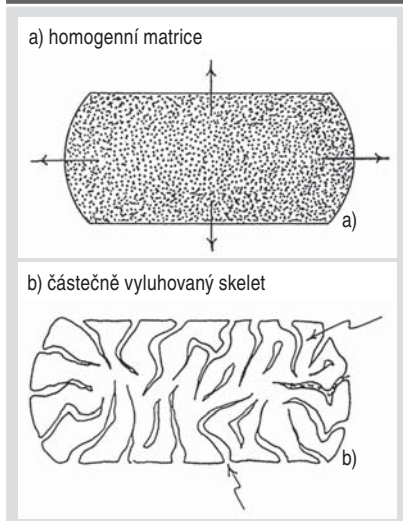
1). Pod pojmem prodloužené uvolňování a prodloužený účinek léčiva se rozumí zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval, tedy po

dobu delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva, danou jeho charakteristickými farmakokinetickými vlastnostmi, např. vazbou na bílkoviny, metabolismem, eliminací. Delší působení léčivé látky v biofázi je umožněno specifickými farmaceutickými pomocnými látkami, speciálními technologickými postupy anebo jejich kombinací, tedy lékovou formou, popř. složitějším lékovým systémem (obrázek 1a). Zpožděné uvolňování a opožděný účinek léčiva (obrázek 1b) jsou výhodné v případech, že se má léčivá látka absorbovat až ve střevním traktu nebo v jeho určitém místě (např. kolonu) anebo tehdy, když se má oddálit působení léčiva, což je výhodné u některých onemocnění doprovázených nočními záchvaty (astma) a problémy (nespavost s předčasným probouzením) nebo ranními potížemi (artritida, Parkinsonova choroba aj.) (9). Pulzní uvolnění léčiva (5) z jednoho léčivého přípravku následované pulzním, přerušovaným účinkem (obrázek 1c) je vhodné např. při potřebě fyziologické opakované denní aplikace léčiva (inzulin) nebo při vývoji tolerance na podanou léčivou látku (nitráty).

Obrázek 1. Řízené uvolňování a účinek léčiva



Obrázek 2. Polymerní nerozpustná matrice



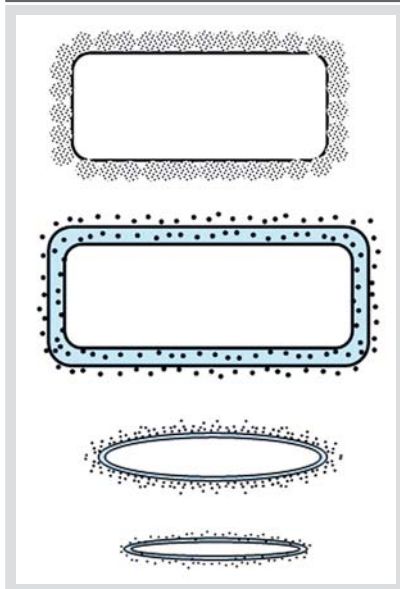
Prodloužené uvolňování léčiva je možné zabezpečit lékovými formami typu matrice a/nebo obalem zpomalujícím jeho rozpouštění.

Matrice s prodlouženým uvolňováním léčiva

Matricové tablety patří k jednotkovým lékovým formám. To znamená, že tableta funguje jako jeden celek (systém) a její vlastnosti závisí především na vlastnostech nosné pomocné látky a vlastnostech léčivé látky, které mohou být do jisté míry upraveny dalšími vhodnými aditivy tak, aby přípravek splňoval požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu (1). Podle charakteru nosiče (vehikula) se rozlišují polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné matricové tablety.

Základem **polymerních nerozpustných matic** jsou nerozpustné polymery. Z nich se nejčastěji uplatňují nerozpustné amoniokylmethakrylátové kopolymery (Eudragit RS a propustnější Eudragit RL) a ethylcelulosa, méně jsou zastoupeny polyvinylchlorid, polyethylen a polystyren. Nosný polymer dává po slisování vznik pevné pórovité struktury – skeletu, a proto se tyto matricové tablety často označují jako skeletové tablety. Skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované léčivé látky v gastrointestinálním traktu (GIT), a tím také její prodlouženou absorpci a účinek. Terapeutická hladina léčiva se dosáhne poměrně rychle jeho rozpuštěním na povrchu vylisku, poté se v závislosti na dráze, kterou musí roztok léčiva urazit z vnitřní části skeletu, uvolňování zpomaluje tak, aby se vyrovnal jeho koncentrační deficit vzniklý metabolismem a eliminací a plazmatická hladina léčiva se udržela v terapeutickém

Obrázek 3. Hydrofilní gelová matrice



optimu (obrázek 1a). Tvar tablety se nemění, z organismu odchází vyluhovaný polymerový skelet (obrázek 2). Roztok léčivé látky uniká z matrice kanálky vyplněnými vodou, jejichž propustnost závisí na pórovitosti matrice. Lze ji ovlivnit dalšími pomocnými látkami: ve vodě rozpustné látky uvolňování urychlují, nerozpustné zpomalují především snížením smáčivosti matrice (1, 9). Polymerní nerozpustné matrice jsou nejstaršími perorálními matricovými tabletami a uplatňují se v medicínské praxi částečně také v současnosti. Příkladem může být přípravek DOLMINA SR se 100 mg nesteroidního antirevmatika a antiflogistika sodné soli diklofenaku, jehož základem je ethylcelulosa matrice. Podává se jednou denně (6). Léková forma s prodlouženým uvolňováním léčiva příznivě ovlivňuje nepříjemné příznaky revmatických onemocnění, kterými jsou např. ranní ztuhlost a otoky kloubů. Tablety jsou opatřeny rozpustným obalem, který má funkci korekční a zmírňuje hořkou chuť léčiva. Nemá však vliv na jeho uvolňování. Přípravek je registrován od roku 2000.

Od výroby většiny nerozpustných matricových tablet se zvolna upouští, zejména tehdy, je-li technologie založena na použití organických rozpouštědel.

Lipofilní matricové tablety jsou založené na tucích a voscích. Nejčastěji se používají mastné alkoholy, např. cetylalkohol, estery, např. glyceroldibehenát, glyceroltribehenát nebo montanglykolový vosk. Podobně jako u předchozího typu matricových tablet je léčivá látka dispergována v nosiči a tableta často obsahuje další pomocnou látku, zejména pojiva nebo plniva, která mohou ovlivnit rychlost

uvolňování léčiva. Uvolňování léčiva se děje na základě eroze, postupného zmenšování tablety v důsledku hydrolyzy, rozpouštění tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v GIT. Povrchová eroze lipofilních matic, a tedy také rychlost uvolňování léčiva závisí na koncentraci a vlastnostech nosné a dalších přidávaných pomocných látek. V poslední době jsou oblíbené i směsné hydrofilně-lipofilní matricové tablety (9, 15).

Cetylalkohol je nosnou pomocnou látkou přípravku VOLTAREN RETARD se 100 mg diklofenaku sodného. Celistvost matrice zabezpečuje a disoluční profil léčiva optimalizuje hydrofilní povidon. Tablety jsou potaženy obalem z hypromelosity (HPMC), sacharosy a dalších aditiv pro zmírnění hořké chuti léčiva. Obal, podobně jako u předchozího přípravku, nemá vliv na rychlost uvolňování léčiva. Přípravek se používá již od roku 1981.

Montanglykolový vosk tvoří základ přípravků DIACORDIN 90 RETARD a ENELBIN 100 RETARD. První obsahuje jako léčivou látku 90 mg diltiazem-hydrochloridu a je určen k terapii anginy pectoris a esenciální hypertenze. Vazodilatační látka naftidrofuryl-hydrogenoxalát v dávce 100 mg je léčivem druhého z nich a slouží k terapii poruch periferního prokrvení a buněčného metabolismu, diabetických angiopatií, Raynaudovy nemoci a syndromu aj. (6).

V přípravku TRALGIT SR 100, 150, 200 je vehikule glyceroldibehenát; disoluční profil tramadol-hydrochloridu z lipofilní matrice optimalizuje nerozpustný hydrogenfosforečnan vápenatý. Liberací tramadolu z lékové formy s prodlouženým účinkem se maximální plazmatické koncentrace dosáhne za 4–5 hodin po podání a plazmatické koncentrace dostatečné pro jeho analgetický účinek přetrvávají asi 12 hodin (6).

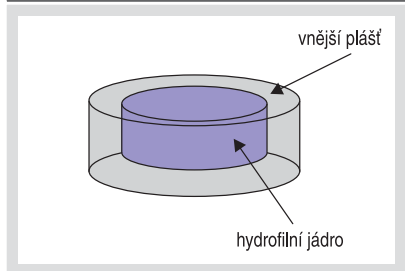
Na podobném nosiči je založen i přípravek VASOCARDIN SR, který obsahuje 200 mg metoprololu, selektivního beta-blokátoru v 1 tabletě. Hlavní pomocnou látkou je glyceroltribehenát, uvolňování léčiva z lékové formy upravují nerozpustný hydrogenfosforečnan vápenatý a hydrofilní povidon. Přípravek je registrován od roku 2002.

U všech jmenovaných přípravků je důvodem prodlouženého uvolňování krátký biologický poločas léčiv. Léková forma tak prodlužuje účinek na 5–12 i více hodin a snižuje dávkování na jednou (v některých případech 2–3krát) denně.

U **hydrofilních gelových matic** jsou nosnými pomocnými látkami (17) bobtnající

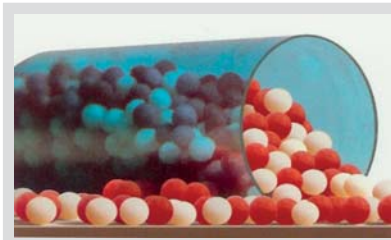


Obrázek 4. Schéma tablety přípravku NOAX UNO (podle 12)



hydrofilní polymery typu celulosových derivátů (hypromelosa, sodná sůl karmelosy, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa), modifikovaných škrobů, karbomerů, povidonu nebo přírodní látky (kyselina alginová, želatina, přírodní gumy). Při styku s vodným prostředím (a tedy i GIT) se hydrofilní matrice zvlhčují a uvolňují počáteční dávku rozpuštěného léčiva ze svého povrchu. Navodí se tak jeho terapeutická koncentrace v krevní plazmě. Polymer na povrchu tablety začne hydratovat, rozpouštědlo zvyšuje pohyblivost polymerových řetězců a jejich rozvolnění vede ke vzniku nabobtnalého gelu (obrázek 3). Tvorba gelové bariéry na povrchu výlisku je prvním a základním krokem pro řízené uvolňování obsaženého léčiva. Ochranná vrstva gelu umožňuje vodě kontinuálně pronikat do tablety bez toho, aby se rozpadla. Polymerové řetězce se rozvolňují a unikají do okolního prostředí. Původní gelová vrstva se postupně rozpouští, nahrazuje ji vrstva nová, která musí být dostatečně pevná, aby zpomalovala difuzi a prodloužovala uvolňování léčiva. Konzistenci povrchového gelu podmiňuje viskozita, koncentrace polymeru a jeho chemická struktura. Ve vodě dobře rozpustná léčiva se uvolňují difúzí gelovou vrstvou, špatně rozpustná léčiva její erozí; u většiny mírně rozpustných léčiv se oba děje kombinují. Velikost výlisku se v průběhu liberace léčiva mění. Počáteční nabobtnalá vrstva zvětšuje tabletu, hydratace a vznik gelu se posouvají směrem do suchého jádra matrice a velikost tablety se postupně zmenšuje, až výlisek zanikne (obrázek 3). Rychlost uvolňování léčiva lze ovlivnit jak složením tablety, tak i podmínkami výrobního procesu. Ve složení lékové formy hrají důležitou úlohu vlastnosti nosného polymeru, vlastnosti léčivé látky, jejich vzájemné interakce, případně také interakce s dalšími přidanými pomocnými látkami (14, 17). Hydrofilní matricové tablety získaly široké uplatnění mezi matricovými systémy zejména pro jednoduchost výroby, malou finanční náročnost technologie a rozumnou cenu pomocných látek.

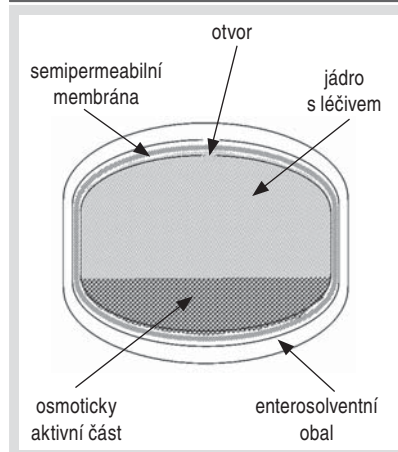
Obrázek 5. Pelety v tvrdé želatinové tobolce



Rychle hydratující typ hypromelosa tvoří základ hydrofilních gelových matric přípravků ARGOFAN SR, AGAPURIN SR a NEUROL SR 0,5. ARGOFAN SR obsahuje 37,5; 50; 75 resp. 150 mg antidepresiva venlafaxin-hydrochloridu v jedné hydrofilní matricové tabletě tvořené HPMC. Disoluční profil léčiva optimalizuje methakrylový kopolymer. Léková forma prodlužuje biologický poločas z přibližně 5 hod. na 15 hod., to umožňuje dávkování jednou denně. Přípravek se používá k léčbě všech druhů deprese, včetně deprese provázené úzkostnými stavy. Je registrován od roku 2006 (6). AGAPURIN SR 400 nahradil původní přípravek AGAPURIN RETARD vyrobený starší technologií, je registrován od konce května 2007 (6). AGAPURIN SR 400 obsahuje 400 mg pentoxifylinu, podává se dvakrát denně (první týden terapie třikrát denně) při chronických periferních vaskulárních onemocněních, poruch cirkulace apod. Pomalé uvolňování zabezpečuje hydrofilní matricová tableta založená na HPMC a požadovaný disoluční profil léčiva dotváří povidon. NEUROL SR 0,5 s alprazolamem v dávce 0,5 mg v neobalené hydrofilní gelové matici se užívá u panických a úzkostných stavů. Prakticky nerozpustná léčivá látka se pomalu uvolňuje erozí gelových vrstev matrice. Přestože není její biologický poločas příliš krátký: 12–15 hodin, jeví se lineární plazmatická koncentrace úměrná podané dávce z hlediska účinku velmi výhodná (7).

NOAX UNO tablety obsahují podobně jako TRALGIT SR léčivou látku tramadol-hydrochlorid v dávce 100, 200 a 300 mg. Uvolňování léčiva je dvofázové. Tableta se skládá z vnějšího hydrofilního pláště obsahujícího 25 % celkové dávky léčiva a z vnitřního jádra se 75 % léčivé látky dispergované v modifikovaném zesíťovaném škrobu s vysokým obsahem amylosy (Contramid®). V prvních dvou hodinách po aplikaci se uvolní kinetikou prvního řádu léčivo z vnějšího pláště (obrázek 4), během dalších 22–24 hodin se pomalu uvolňuje zbytek léčiva (kinetikou nultého řádu) a zabezpečí tak analgetický účinek trvající až 28 hodin (19). Při

Obrázek 6. Schéma systému OROS



srovnání jeho klinických studií s přípravkem působícím 12 hodin vykazuje stejný nebo nižší výskyt nežádoucích účinků (11). Přednost této lékové formy spočívá v rychlém nástupu účinku a prodloužené době jeho trvání. Někdy se takto navržené lékové formy označují jako léky s dvofázovým uvolňováním léčiva (20).

Popsané matricové přípravky nelze dělit, fungují jako jeden systém, aplikuje se tedy vždy celá tableta. Výjimkami jsou VASOCARDIN SR a TRALGIT SR, které jsou formovány tak, že je púlit lze, což usnadňuje púlicí rýha na výlisku. Tableta nebo její polovina se však nesmí drtit ani kousat, polykají se jako jeden fungující celek.

Obalené přípravky s prodlouženým uvolňováním léčiva

Obaly prodlužující a zpomalující uvolňování léčiva jsou z nerozpustných polymerů propustných nebo nepropustných pro roztok léčiva. K nepropustným polymerům se mohou přidávat rozpustné pomocné látky a léčivá látka ve formě roztoku difunduje obalem póry, které vzniknou ve zvlhčeném obalu po rozpuštění hydrofilních přísad. Nepropustné polymery se tak stávají propustnými a jejich propustnost lze řídit rozpustností a koncentrací hydrofilní přísady. Příkladem nerozpustných polymerů pro tyto obaly jsou ethylcelulosa a některé polyakryláty (Eudragit® typu RS a RL). Jádro (tableta, peleta) uvolňuje léčivou látku řízeným rozpouštěním a řízenou difúzí.

Pelety jsou malé sférické částice s průměrem zpravidla 0,5–2,0 mm. Jsou poloproduktem, který se transformuje na finální lék plněním do tvrdých želatinových tobolek (obrázek 5) anebo formováním do výlisků. Představují tzv. násobné (tj. z částic složené) lékové formy, kte-

ré jsou stále oblíbenější pro své četné výhody technologické (řešení inkompatibilit nebo kombinací léčivých látek) i farmakoterapeutické (menší dráždivost sliznice GIT, udržení optimální terapeutické koncentrace léčiva po požadovaném časovém intervalu, transport nezávislý na vyprazdňování žaludku, zjednodušený dávkovací režim). Pelety se mohou ihned po aplikaci rozpouštět nebo rozpadat, mohou mít však také matricovou povahu a řídit uvolňování obsažené léčivé látky. Pro dosažení požadovaného prodlouženého účinku se pelety častěji obalují. Více informací o peletách a jejich technologiích přinesly nedávno publikované články (12, 13).

FOKUSIN a ISOPELET jsou příklady přípravků, u kterých prodloužené uvolňování léčiva zabezpečuje obal. Tvrdá želatinová tobolka přípravku FOKUSIN obsahuje pelety se 400 mg tamsulosin-hydrochloridu, podává se jednou denně. Indikací je benigní hyperplazie prostaty a s ní spojené příznaky. Tamsulosin se váže na bílkoviny krevní plazmy a jeho biologický poločas je relativně dlouhý (10–13 hod.). Přesto je jeho prodloužený účinek výhodou, protože v ustáleném stavu, jehož se dosáhne do pátého dne opakovaného podání látky, je $c_{\max}$ přibližně o dvě třetiny vyšší než po aplikaci jednotlivé dávky (6). Prodloužený účinek zabezpečuje akrylátový obal pelet. ISOPELET s prodlouženým uvolňováním isosorbid dinitratu v dávce 20 mg, 40 mg, 60 mg nebo 120 mg v jedné tvrdé želatinové tobolce se používá k prevenci a k dlouhodobé terapii anginy pectoris i jako součást komplexní léčby chronické srdeční insuficience v kombinaci s digoxinem, diuretiky, inhibitory ACE a arteriálními vazodilatancii (6). Dávkování se odvíjí od klinických obtíží; lék se podává dvakrát denně. Interval mezi první a druhou dávkou by měl být přibližně 6 hodin z důvodu zabránění vzniku tolerance, která je u nitrátů častá. Dávkovací schéma by se mělo zvolit tak, aby maximální dávka byla aplikována v době nejčastějšího výskytu ischemie. Biologický poločas isosorbid dinitratu je velmi krátký 30–60 min. (6), proto je vhodnou léčivou látkou pro formulaci do lékové formy s prodlouženým uvolňováním. Prodloužený účinek zabezpečuje akrylátový polymer a speciální technologický postup zpracování.

Semipermeabilní obaly dovolují trávicím tekutinám vstup do jádra matrice, ale znemožňují výstup roztoku léčivé látky ven. Díky nasycenému roztoku léčiva vzniká uvnitř přípravku vysoký osmotický tlak. Je-li obal opatřen otvorem vytvořeným např. laserovým paprskem, roztok léčiva jím uniká do prostředí s nižším osmotickým

tlakem, tedy i do gastrointestinálního traktu. Popsané léčivé přípravky fungují na principu řízené osmózy (obrázek 6). Tableta může být opatřena enterosolventním (ve střevě rozpustným) obalem. Vnitřní jádro se skládá ze dvou částí: části s léčivem a osmoticky aktivní části. Osmoticky aktivní část bobtná a napomáhá úplnému uvolnění léčiva z přípravku. Výhodou je konstantní rychlost liberace léčiva (8).

Technologii řízené osmózy OROS® (ORální Osmotický Systém) vynalezla farmaceutická společnost ALZA (dnes součást koncernu Johnson & Johnson) (7). K terapii hypertenze jsou určeny přípravky ALPRESS™ LP s prazosinem používaný ve Francii s dávkováním jednou denně, CARDURA® XL s doxazosin-mesylátem, COVERA-HS® s verapilem a PROCARDIA XL® s nifedipinem, oba posledně jmenované přípravky také v terapii anginy pectoris. CARDURA® XL je jediným přípravkem z této skupiny, registrovaným v České republice. Ke kontrole hyperglykemie u pacientů s diabetem nezávislým na inzulínu se používá GLUCOTROL XL® s glipizidem a VOLMAX® se salbutamolem se podává pacientům s bronchospasmem.

Na systému OROS jsou založeny i přípravky INVEGA tbl. a JURNISTA tbl. INVEGA tbl. s 3, 6, 9 nebo 12 mg paliperidonu, aktivního metabolitu risperidonu, se používá v terapii schizofrenie (6, 10). Přípravek se vyznačuje dvoufázovým uvolňováním léčiva: rychlým navením jeho terapeutické koncentrace z první části přípravku a postupným uvolňováním z jeho druhé části. Je u nás registrován od roku 2007 a dává se jednou denně. Hydromorfon v dávce 6, 8, 16, 32 nebo 64 mg je účinnou látkou přípravku JURNISTA tbl. Používá se jako analgetikum anodynum při léčbě chronických bolestí (16). Léková forma zabezpečuje účinek léčiva po dobu 24 hodin, to umožňuje podání léku jednou denně.

Přípravky OROS® se nesmí dělit; vzhledem k tomu, že fungují pouze jako jeden celek, hrozilo by předávkování pacienta.

Obalené přípravky se zpožděným uvolňováním léčiva

Zpožděné uvolňování léčivé látky a její opožděný účinek většinou zabezpečují obaly, jejichž rozpustnost závisí na pH. Využívá se tak proměnlivá hodnota pH v gastrointestinálním traktu. Acidorezistentní (žaludeční šťávě odolávající) nebo enterosolventní obaly

tvorí methakrylové kopolymery (Eudragit® L rozpustný při pH vyšším než 6,0, Eudragit® S a Eudragit® FS rozpustné při pH nad 7,0) a některé celulosové deriváty, např. celacefat s rozpustností přibližně při pH 6 (8).

Příklady léků se zpožděným uvolňováním a účinkem léčiva jsou HELICID, KREON a EUPHYLLIN CR N. HELICID je tvrdá želatinová tobolka obsahující pelety s 10 nebo 20 mg omeprazolu. Je určený k terapii duodenálních vředů, žaludečních vředů a erozí v souvislosti s podáváním nesteroidních antiflogistik, k léčbě refluxní ezofagitidy a v kombinaci s antibiotiky k eradikaci *Helicobacter pylori*. Dávkuje se jedenkrát denně. Acidorezistentní obal založený na derivátech celulosy zabezpečuje absorpci omeprazolu až ve střevní části GIT, odkud se následně dostává do parietálních buněk, kde inhibuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny (6). Zpožděný účinek nebo lépe účinek v požadovaném místě působení u tvrdých želatinových tobolek KREON se 150 mg, resp. 300 mg pankreatinu v peletách umožňuje acidorezistentní obal tvořený deriváty celulosy. Léčivý přípravek je určen k léčbě pankreatické exokrinní nedostatečnosti. Po perorálním podání se tobolky v žaludku rychle rozpouštějí a uvolňují malé pelety, které se dobře promísí s obsahem žaludku a snadno pronikají pylorem do duodena. Zde se zvýšením pH rozpouští acidorezistentní obal (který do té doby chránil léčivo před rozkladem v kyselém prostředí žaludku) a uvolňují se enzymy s lipolytickým, amylytickým a proteolytickým účinkem, čímž je umožněno trávení tuků, škrobů a bílkovin (6). Tvrdá želatinová tobolka přípravku EUPHYLLIN CR N obsahuje 100 mg, 200 mg, 300 mg nebo 400 mg theofylinu v peletách s obalem zpožďujícím nástup účinku. Je určen k terapii nebo prevenci symptomů astmatu, chronické obstrukční nemoci plic a emfyzému (6). Dávkuje se jednou, popř. dvakrát denně. Dávka je individuální, protože některé skupiny pacientů metabolizují theofylin rychleji (děti, kuřáci, atd.) a potřebují vyšší dávku, jiní pacienti (např. s poruchou jater a ledvin) metabolizují léčivo pomaleji. Rozlišuje se dávkování při zahajovací a při udržovací terapii. Denní dávka by se měla podávat večer, protože přípravek zohledňuje chronofarmakologické požadavky terapie, tj. noční stabilní profil, který je přizpůsoben potřebám astmatických pacientů s nočními symptomy a zvýšenou hladinou theofylinu během ranních kritických hodin. Potřebu zpožděného účinku zabezpečuje



obal založený na derivátech celulosy a speciální technologický postup zpracování.

DICLOFENAC DUO obsahuje dva druhy pelet, které uvolňují léčivou látku – sodnou sůl diklofenaku až ve střevním traktu při hodnotě pH nad 6,0. Třetina pelet je potažena acidorezistentním polyakrylátovým obalem a uvolní léčivo ihned po rozpuštění obalu ve střevě. Prodloužené uvolňování a účinek léčiva ze zbývajících dvou třetin pelet jsou výsledkem pomalé propustnosti akrylátového polymeru jiného typu a speciální výrobní technologie. Výsledkem je zpožděný a prodloužený účinek

léčivé látky. Uvolňování a účinek léčivé látky mají tak dvoufázový charakter. Přípravek je indikován u zánětlivých a degenerativních chorob pohybového ústrojí, dny, mimokloubního revmatismu, bolestivých postoperativních a posttraumatických stavů, bolestivých a zánětlivých gynekologických onemocnění a primární dysmenorey (6). Dávkuje se jednou až dvakrát denně.

Přehledný článek si klade za cíl seznámit čtenáře s nejrozšířenějšími lékovými formami s prodlouženým a zpožděným uvolňováním léčiva určené pro perorální aplikaci a používá-

né v České republice ve farmakoterapeutické praxi. Není úplným přehledem všech perorálních lékových forem tohoto typu, jejich seznam by byl podstatně delší, a nezahrnuje ani výzkumem navržené avšak dosud prakticky nevyužívané lékové formy.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU

Palackého 1–3, 612 42 Brno

e-mail: rabiskova@vf.u.cz

Literatura

1. Banker GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics. New York and Basel, Marcel Dekker Inc. 2002, 504–515.
2. Československý lékopis, 4. vydání, 3. díl, Praha: Avicenum, 1984, 330–331.
3. Český lékopis 1997, 3. díl. Praha: Grada Publishing a. s., 1997, 3056–3060.
4. Český lékopis 2002, 1. díl. Praha: Grada Publishing a. s., 2002, 1060–1133.
5. Gurny R, Junginger H, Peppas NA. Pulsatile Drug Delivery. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993, 186 s.
6. <http://www.aislp.cz>, 12. 1. 2008.
7. <http://www.alza.com/alza/products>, 21. 1. 2008.
8. Komárek P, Rabišková M. Technologie léků. Praha: Galén 2006, 399 s.
9. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1990, Vol. 3, 238–241.
10. Mohr P. Paliperidon s prodlouženým uvolňováním, Remedica 2007; 17(6): 586–591.
11. Mongin G, Yakusevic V, Kopke A, et al. Efficiency and safety assesment of novel once daily tablet formulation of tramadol. Clin. Drug Invest. 2004; 24: 545–548.
12. Rabišková M. Částicové lékové formy, Praktické lékařství 2005; 1: 32–34.
13. Rabišková M. Pelety – moderní léková forma, Praha: Remedica, 2006; 16(6): 605–608.
14. Rabišková M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, Remedica 2007; 17(2): 188–192.
15. Rabišková M. Vliv perorálních lékových forem na uvolňování a účinek léčiva, Scripta medica 1996; 67: 313–318.
16. Retardiertes Hydromorfon als neue Terapiemöglichkeit, DAZ 2006; 38.
17. Sedláková M, Rabišková M, Spilková J. Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet, Čes. slov. Farm. 2006; 55: 4–11.
18. Sedláková M, Rabišková M, Švajdlenka E. Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric, Čes. slov. Farm. 2006; 55: 65–71.
19. Tramadol Contramid® OAD, Labopharm Europe Ltd., firemní materiály, 2007.
20. Žabka M, et al. Moderní lékové formy ve farmaceutické technologii. Bratislava: SAP, s. r. o., 2001, 1–16.

Spolek pro vybudování
Českého
farmaceutického
muzea
a
České
farmaceutické
muzeum
Vás zvou na

podzimní „Zavírání muzea“

13.–14. září 2008 / Hospitál Kuks

PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM:

13. 9. sobota:

od 9.00 hodin: příjezdy na Kuks

10.00–11.00: slavnostní zahájení v kostele

Úvodní slovo pana děkana FaF UK Hradce Králové
a předsedy SvČFM doc. PharmDr. A. Hrabálka, CSc.
Mgr. Ladislava Valášková Vás seznámí s činností ČFM.

kulturní program: varhanní koncert Váta Havlíčka

11.00–12.30: občerstvení

12.30–15.00: odborný program

- PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.: Nejen masti v publikaci Magistraliter příprava v dermatologii (představení nové publikace)
- Robert Jirásko: Masti
- doc. RNDr. PhMr. Václav Rusek, CSc.: Masti ve sbírkách ČFM

Po 15.00 hodině mohou zájemci navštívit expozici muzea v doprovodu doc. Václava Ruska. Právě v den „zavírání muzea“ se v Kuksu koná akce „Kukské vinobraní“ – program naleznete na www.zamekkuks.cz

14. 9. neděle:

Nedělní dopoledne – každý může strávit dle vlastního uvážení a nálady.

Pro zájemce zabezpečíme ubytování také z 12. na 13. září 2008.

V případě zájmu se obraťte na nás.

K parkování u ČFM využijte parkoviště u Zámecké restaurace.

Mgr. Ladislava Valášková, Ph.D., vedoucí Českého farmaceutického muzea,
telefon: 495 067 463, valaskova@faf.cuni.cz.

Více info na www.ceska-apatyka.cz.