

Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu

Dorota Haznar¹, Grzegorz Garbacz²

¹ Katedra Technologii Postaci Leku, Akademia Medyczna, Wrocław

² Katedra Biofarmacji i Technologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Ernst-Moritz-Arndt, Greifswald

Adres do korespondencji: Dorota Haznar, Katedra Technologii Postaci Leku, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław, e-mail: dh-bk@wp.pl

W początkowym okresie rozwoju farmakologii i nauk farmaceutycznych dążenie do polepszenia efektów terapeutycznych związane było z pozyskiwaniem nowych substancji aktywnych, obecnie natomiast cel ten osiągnany jest coraz częściej poprzez zmiany w sposobie podawania substancji leczniczej. Technologia postaci leku stanowi doskonałe narzędzie do optymalizacji farmakoterapii w oparciu o obecną już na rynku substancję aktywną. Zastosowanie odpowiednich substancji pomocniczych lub odpowiedniego postępowania technologicznego pozwala na modyfikację w szerokim zakresie farmakokinetyki uwalniania substancji leczniczej z postaci leku. Inaczej mówiąc pozwala uzyskać zarówno leki o szybkim działaniu jak i działające długotrwale.

Definicje

Zgodnie z dokumentami Europejskiej Agencji do Spraw Rozwoju Leków (EMA – *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product*) [1] oraz Amerykańskiej Agencji do Spraw Rejestracji Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) [2] postaci leków o modyfikowanym uwalnianiu (*modified released dosage form* – MR) są definiowane jako postać leku, gdzie szybkość, profil lub miejsce uwalniania substancji aktywnej jest inna w porównaniu do konwencjonalnej formy podawanej tą samą drogą. Zmiana ta jest osiągnięta poprzez zastosowanie odpowiedniej formacji lub metody produkcji. Zalicza się tu postaci leku:

- o przedłużonym uwalnianiu,
- o opóźnionym uwalnianiu,
- o pulsacyjnym uwalnianiu,
- o przyspieszonym uwalnianiu.

Głównym celem przygotowania postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, o czym mówi wspomniany

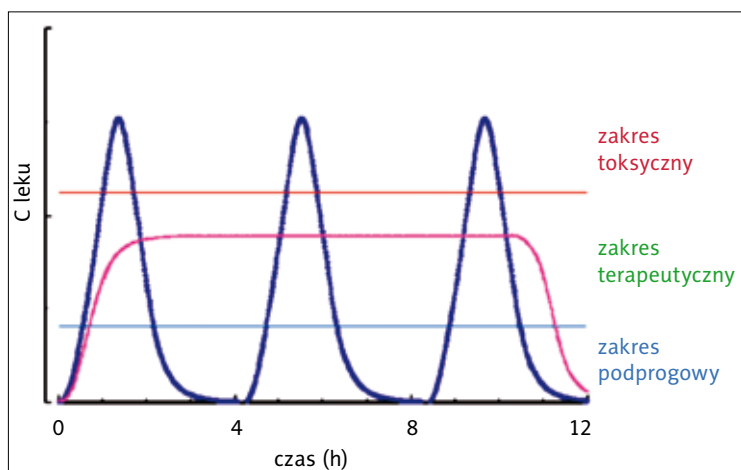
The goal of the safe and efficient pharmacotherapy can be increasingly achieved by means of dosage forms with desired technological and biopharmaceutical properties · The appliance of dosage forms of selected, modified drug release characteristics enables improvement of the bioavailability of the drug substance by simultaneous reduction of the side effects. In the manuscript introduced were selected aspects of the basic concepts of technological construction of solid oral formulations with modified release characteristics. Thus were coating, incorporation of the drug substance into matrices and changes of the form of the active ingredients. Moreover, orodispersible formulations were shortly described.

Keywords: solid oral dosage forms, modified release, coated tablets, matrix tablets.

© Farm Pol, 2009, 65(10): 749-757

dokument, jest uzyskanie terapeutycznych lub innych korzyści, niemożliwych do osiągnięcia przy zastosowaniu konwencjonalnych postaci leku.

Cel ten może zostać osiągnięty poprzez uzyskanie zmniejszenia częstotliwości dawkowania leku, a tym samym poprawę zdyscyplinowania pacjenta w regularnym przyjmowaniu leku (poprawa *compliance*). Możliwe jest to również przez redukcję wahań stężeń leku we krwi, w efekcie czego uzyskuje się zmniejszenie nasilenia i częstotliwości występowania działań niepożądanych zależnych od stężenia, bądź uzyskuje się poprawę efektywności działania (**rycina 1**). Zadanie to jest także możliwe do osiągnięcia poprzez uzyskanie kontroli miejsca uwalniania, dzięki czemu można uzyskać zwiększenie biodostępności substancji leczniczej lub też zmniejszenie działania drażniącego wywieranego przez substancję leczniczą.



Rycina 1. Cele przygotowywania postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu – zmniejszenie częstotliwości dawkowania, redukcja wahań stężeń leku we krwi, minimalizacja działań niepożądanych

Substancje lecznicze dla których przygotowuje się postaci leków o przedłużonym uwalnianiu muszą jednak odpowiadać określonym kryteriom, których spełnienie gwarantuje bezpieczeństwo farmakoterapii. W przypadku leków o przedłużonym i opóźnionym uwalnianiu w wyżej wymienionym dokumencie EMA stwierdzono, że ich opracowanie i stosowanie powinno być poparte dobrze udokumentowaną potrzebą kliniczną. Wymaga się, aby substancja lecznicza stosowana w postaciach o przedłużonym uwalnianiu była skuteczna i bezpieczna oraz, aby posiadała dobrze określoną zależność między dawką a efektem terapeutycznym (najbardziej pożądana jest zależność liniowa) oraz, aby efekt terapeutyczny uzyskiwany przez jej podanie, był co najmniej porównywalny z efektem uzyskiwanym przy zastosowaniu konwencjonalnej postaci leku, przy równoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych. Postać leku o przedłużonym uwalnianiu nie może być też stosowana dla substancji, które wymagają dla swojego optymalnego działania zastosowania etapu odstawienia (*wash out periods*) [1, 3, 4].

Tabela 1. Nazwy i stosowane skróty dla stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu

Nazwa	Nazwa angielska i stosowane skróty
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Sustained release – SR Extended release – ER Prolonged release Prolongatum Retard Long Depot
Tabletki o opóźnionym uwalnianiu	Delayed release np.: Enteric coated – EC
Tabletki o pulsacyjnym uwalnianiu	
Tabletki o przyspieszonym uwalnianiu	immediate release IR
Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu	Controlled release CR Także: OROS, MUPS, ZOK

Natomiast leki o opóźnionym uwalnianiu, najczęściej stosowane doustnie, są konstruowane dla ochrony przewodu pokarmowego przed szkodliwym działaniem substancji leczniczej. Postać leku o opóźnionym uwalnianiu jest też wskazana, gdy substancja lecznicza ulega degradacji pod wpływem pH soku żołądkowego, lub gdy pożądanym jest uwalnianie substancji leczniczej w konkretnym miejscu przewodu pokarmowego (np. dla poprawienia dostępności biologicznej) [5, 6].

Wśród leków o modyfikowanym uwalnianiu możemy wyróżnić: stałe doustne postaci leku, leki do podawania pozajelitowego, a także transdermalne postaci leku.

Stać doustne postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu

Okolo 80% leków sprzedawanych na świecie przeznaczonych jest do podawania przez przewód pokarmowy. Doustna droga podania leków jest najbardziej akceptowalną przez pacjentów drogą podania leków. Jest to związane z łatwością aplikacji, a także z faktem, że jest to jedna z najbardziej fizjologicznych dróg wnikania substancji do organizmu człowieka [7]. Jednak substancja lecznicza podana tą drogą napotyka na liczne bariery ograniczające jej wchłanianie, takie jak: skrajne zmienne wartości pH żołądka (wahania od około 1 do około 7, zależne od stanu prandialnego), aktywność układów enzymatycznych, przenikalność śluzu pokrywającego przewód pokarmowy, białka *efflux systemu* [8, 9]. Ponadto fizjologiczne warunki panujące w przewodzie pokarmowym: zmienna szybkość pasażu (motorka przewodu pokarmowego ulega spowolnieniu po posiłkach), ilość płynów (w fazie na czczo – fasted dostępna ilość płynu waha się od 20 do 350 ml, podczas gdy po posiłku – fed, może wynosić w żołądku nawet do 1600 ml) w istotny sposób wpływają na biodostępność [10]. Dzięki zastosowaniu modyfikacji postaci leku możliwe jest ograniczenie wpływu czynników fizjologicznych przewodu pokarmowego na biodostępność substancji leczniczej oraz ograniczenie znacznych wahań stężeń we krwi podawanej substancji [8, 9]. Z tego powodu największą grupą preparatów o modyfikowanym uwalnianiu są stałe, doustne postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu.

Istnieje wiele możliwości klasyfikacji leków o modyfikowanym uwalnianiu, mogą być to systemy proste lub złożone (jednomodułowe lub wielokompartmentowe), ulegające dezintegracji lub nie. Najczęściej stosowanym, opartym na ocenie zastosowanej do wytwarzania technologii oraz mechanizmu uwalniania substancji leczniczej z postaci leku, jest podział na nośniki powlekane, w tym membranowe, matrycowe oraz hybrydowe, będące połączeniem dwóch wcześniej wymienionych rodzajów [3].

Postępowaniem technologicznym, w wyniku którego możemy otrzymać leki o modyfikowanym uwalnianiu jest powlekanie, inkorporacja lub rozpuszczenie w nośniku oraz modyfikacje dotyczące samej substancji leczniczej [3, 11].

Modyfikacja uwalniania poprzez powlekanie

Powlekanie w technologii farmaceutycznej jest znane od XIX wieku i było stosowane do powlekania tabletek głównie powłoczkami cukrowymi w procesie drażowania. Powłoczki te miały na celu ochronę substancji przed działaniem niekorzystnych warunków środowiska zewnętrznego lub miały maskować nieprzyjemny smak substancji leczniczej [12]. W latach 50. ubiegłego wieku zidentyfikowano polimery, których zastosowanie prowadziło do uzyskania powłoczek zbliżonych właściwościami do otoczek cukrowych i tym samym wprowadzono na rynek pierwszą tabletkę powlekaną [13].

Do modyfikacji uwalniania substancji leczniczej z postaci leku wykorzystuje się powlekanie związkami wielkocząsteczkowymi w procesie powlekania metodą rozpyłową lub też elektrostatycznie.

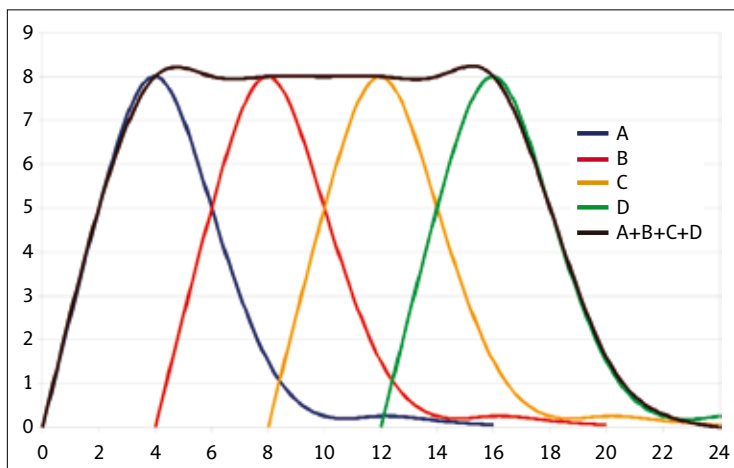
Najczęściej stosowane do powlekania polimery można podzielić na trzy podstawowe grupy:

- 1) rozpuszczalne w przewodzie pokarmowym (metyloceluloza, powidon, makrogole);
- 2) rozpuszczalne w zależności od pH (Eudragity-polimetakrylany z grupami kwasowymi lub zasadowymi, octanoftalan celulozy);
- 3) nierozpuszczalne w przewodzie pokarmowym (etyloceluloza, nitroceluloza, octan celulozy, Eudragit RL i RS) [11].

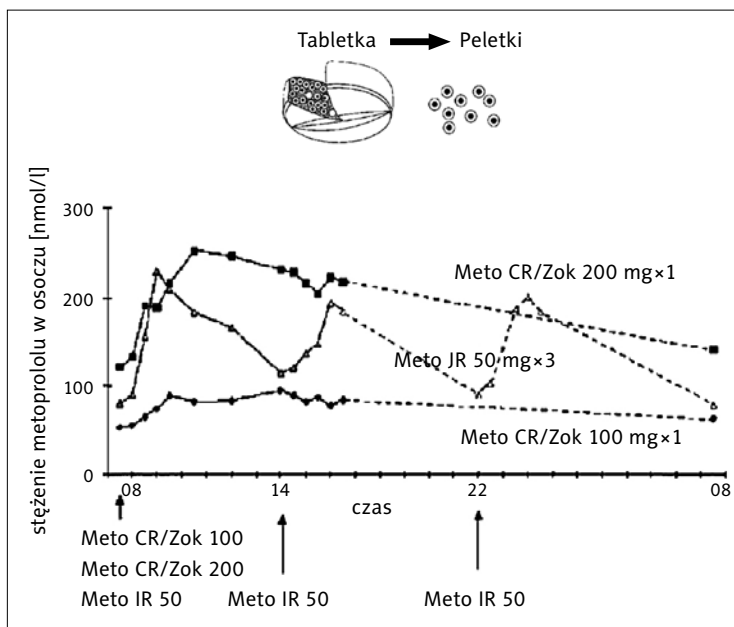
Powlekanemu mogą być poddawane gotowe postaci leku – tabletki lub kapsułki, lub też produkty pośrednie – granulaty lub peletki, a dzięki odpowiedniemu doborowi powłoczek możliwa jest kontrola szybkości, a także miejsca uwalniania substancji leczniczej [3, 14].

Powlekanie gotowych postaci leku wykorzystywane jest najczęściej do uzyskiwania preparatów (tabletek lub kapsułek) o opóźnionym uwalnianiu, z których substancja lecznicza jest uwalniana w określonym odcinku przewodu pokarmowego np. tabletki dojelitowe. Rzadziej metoda ta jest używana do uzyskiwania preparatów o przedłużonym uwalnianiu [3, 5, 14].

Kontrola szybkości uwalniania substancji leczniczej uzyskiwana jest natomiast poprzez zastosowanie zróżnicowanej grubości powłoczek z polimerów rozpuszczalnych (czynnikiem kontrolującym jest szybkość rozpuszczenia powłoczki) lub nierozpuszczalnych (czynnikiem kontrolującym jest szybkość dyfuzji przez powłoczkę lub czas pęknięcia powłoczki) w przewodzie pokarmowym (tabela 1). Najczęściej



Rycina 2. Kinetyka uwalniania substancji leczniczej z preparatu wielokompartmentowego uzyskanego metodą powlekania



Rycina 3. Uwalnianie substancji leczniczej z systemu wielokompartamentowego (MUPS) na przykładzie Betaloc-ZOK [18]

Meto CR/Zok – tabletki metoprololu o kontrolowanym uwalnianiu zgodnym z kinetyka zerowego rzędu w dawkach odpowiednio 100 mg i 200 mg metoprololu
 Meto IR 50 – tabletki konwencjonalne z metoprololem w dawce 50 mg

wykorzystuje się powlekanie pośrednich form – czyli granulatów lub peletek, przy czym cały półprodukt dzielony jest na kilka części, na które nanoszone są powłoczki różnej grubości [14–17]. Dzięki temu uzyskuje się różny początek (różny lag time) oraz różną szybkość uwalniania substancji leczniczej z poszczególnych części granulatu, a po ich zmieszaniu, powleczony granulaty lub peletki umieszcza się w kapsułkach lub tabletkuje. Postępowanie to umożliwia uzyskiwanie specyficznej kinetyki uwalniania. Teoretyczny, uproszczony profil uwalniania substancji leczniczej z tak przygotowanej postaci leku przedstawiono na rycinie 2. Metoda ta jest wykorzystywana

do produkcji systemów wielokompartментowych (MUPS – *Multiple Unit Pellet System*) i uzyskiwania kinetyki uwalniania zbliżonej do kinetyki zerowego rzędu (**rycina 3**) [18].

Systemy matrycowe

Ze względu na prostą technologię wytwarzania jednorodnych systemów oraz stosunkowo dużą możliwość modyfikacji kinetyki uwalniania substancji leczniczej oraz zastosowaniu różnych polimerów, systemy matrycowe stanowią jeden z najpopularniejszych sposobów uzyskiwania stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu.

W systemach tych substancja lecznicza jest równomiernie rozpuszczona lub rozproszona w matrycy. Elementem decydującym o mechanizmie i kontroli kinetyki uwalniania jest materiał, z którego ją wykonano. Zasadniczo wyróżniamy matryce ulegające pęcznieniu w przewodzie pokarmowym oraz takie, które jej nie ulegają. W obrębie tej drugiej grupy możemy wyróżnić matryce ulegające erozji bądź trawieniu, a tym samym zmieniające swoją geometrię w trakcie pasażu przez przewód pokarmowy oraz takie, które przechodzą przez przewód pokarmowy w postaci niezmienionej [3, 4, 11].

Matryce niepęczniejące – niezmieniające swojej geometrii

Matryce niepęczniejące i niezmieniające swojej geometrii w przewodzie pokarmowym wykonane są z polimerów nierozpuszczalnych i nieulegających trawieniu w przewodzie pokarmowym. Mogą to być: PCV (polichlorek winylu), PE (polietylen), octan celulozy, polistyren, żywice silikonowe.

Substancja lecznicza jest inkorporowana w matrycy i wypełnia sieć kapilar powstałych pomiędzy nierozpuszczalnymi składnikami matrycy. W trakcie pasażu przez przewód pokarmowy substancja lecznicza ulega rozpuszczaniu (zwykle ze stałą prędkością, zależną od rodzaju substancji i ewentualnie zastosowanych substancji pomocniczych), a na jej powierzchni powstaje roztwór nasycony. W wyniku rozpuszczania dochodzi do powstania w matrycy kanałów wypełnionych roztworem nasyconym, a droga dyfuzji substancji na powierzchnię matrycy ulega wydłużeniu w trakcie pasażu przez przewód pokarmowy. Elementem kontrolującym i modyfikującym uwalnianie substancji leczniczej jest wydłużenie drogi dyfuzji

oraz w niektórych przypadkach zmiana powierzchni rozpuszczania. W pierwszym etapie, gdy substancja znajduje się na powierzchni matrycy i droga dyfuzji jest krótka, następuje szybkie rozpuszczanie i uwalnianie substancji, co stanowić może rodzaj dawki inicjującej w dalszym etapie proces uwalniania ulega spowolnieniu, a uwalnianą ilość substancji aktywnej można uznać za dawkę podtrzymującą [4, 11].

Systemy niepęczniejące ulegające erozji lub trawieniu

Systemy niepęczniejące ulegające erozji są wykonane na bazie związków, najczęściej nieorganicznych, nierozpuszczalnych w przewodzie pokarmowym, jednak ulegających w trakcie pasażu erozji. Wykorzystuje się tu takie związki jak: węglan wapnia, siarczan wapnia, krzemionka koloidalna [4, 11]. Natomiast systemy niepęczniejące ulegające trawieniu przygotowywane są najczęściej ze związków lipofilowych: wosków, olbrotu, stałych glicerydów kwasów tłuszczowych np.: mono- i di- glicerydów kwasu stearynowego i palmitynowego lub ich mieszaniny [11, 14, 19]. Substancja lecznicza może być w matrycy równomiernie rozproszona (głównie w przypadku matryc ze związków nieorganicznych) lub też rozpuszczona (głównie matryce tłuszczowe). W przypadku matryc tłuszczowych rozproszenie lub rozpuszczenie substancji leczniczej jest związane bezpośrednio z właściwościami substancji leczniczej, a konkretnie z jej lipofilnością. W trakcie pasażu przez przewód pokarmowy w wyniku erozji lub trawienia matrycy dochodzi do uwalniania substancji leczniczej. Szybkość tych procesów oraz zmiana powierzchni matrycy są elementami modyfikującymi i kontrolującymi kinetykę uwalniania substancji leczniczej.

Obecnie trwają też prace nad wykorzystaniem stałych lipidowych nanocząstek (SLN), lipidowych nanostruktur nośnikowych (NLC) oraz koniugatów lipidów z lekiem (LDC), w celu uzyskania modyfikacji uwalniania w doustnych postaciach leku [3].

Matryce pęczniejące

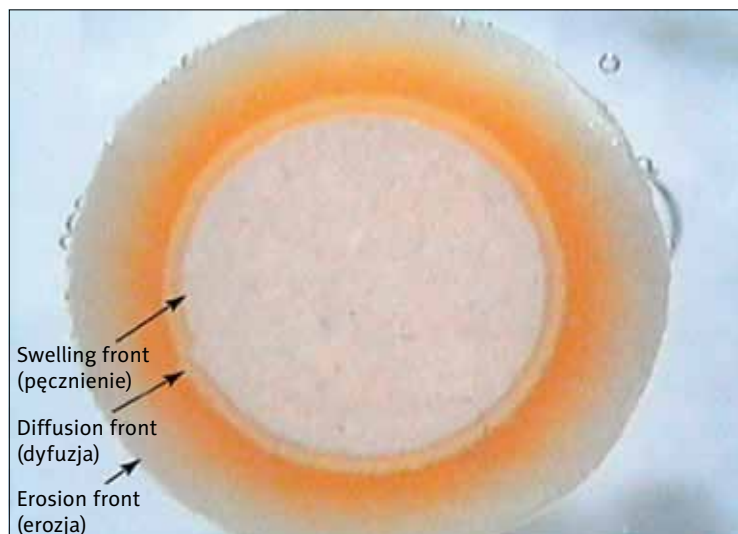
Podstawą tworzenia matryc pęczniejących jest użycie hydrofilowych polimerów ulegających pęcznieniu w środowisku wodnym. W tym celu stosuje się naturalne i półsyntetyczne związki wielkocząsteczkowe takie jak: pochodne celulozy (metyloceluloza, hydroksypropylceluloza, hydroksypropylometyloceluloza, sól sodowa karmelozy), alginiany, poliarylany. Substancja lecznicza jest najczęściej równomiernie rozproszona w matrycy, a technologia przygotowania tego rodzaju matryc nie nastęrcza większych trudności [3, 4, 11].

Po zetknięciu z roztworem wodnym, wierzchnia warstwa tabletki ulega spęcznieniu, tworzy się

Zgodnie z dokumentami Europejskiej Agencji do Spraw Rozwoju Leków (EMA – *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product*) oraz Amerykańskiej Agencji do Spraw Rejestracji Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) postaci leków o modyfikowanym uwalnianiu (*modified released dosage form – MR*) są definiowane jako postać leku, gdzie szybkość, profil lub miejsce uwalniania substancji aktywnej jest inna w porównaniu do konwencjonalnej formy podawanej tą samą drogą.

warstwa żelu o zwiększonej lepkości. Warstwa ta powoduje zahamowanie wnikania wody do matrycy oraz zahamowanie dyfuzji substancji leczniczej na powierzchnię, a w konsekwencji opóźnienie jej uwalniania [20, 21, 22]. W wyniku tych dwóch procesów – ograniczonej dyfuzji i powstawania roztworu nasyconego, w głębszych warstwach matrycy dochodzi do zmniejszenia szybkości rozpuszczania substancji leczniczej (**rycina 4**). W trakcie pasażu przez przewód pokarmowy zewnętrzna powierzchnia żelu ulega rozluźnieniu, a także ścieraniu odstawiając mniej spęczniałe warstwy żelu. Dochodzi ponadto do zmiany powierzchni matrycy, co ma istotny wpływ na profil uwalniania substancji leczniczej (**rycina 5**). Sam proces uwalniania substancji leczniczej odbywa się według dwóch mechanizmów – dyfuzji z matrycy lub ścierania wraz z żelem [22]. Substancje łatwo rozpuszczalne w wodzie (np. metoprolol) uwalniają się głównie na drodze dyfuzji, podczas gdy w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych (np. nifedypina) przeważa uwalnianie na drodze ścierania żelu [21]. Należy jednak zaznaczyć, że oba procesy zawsze współistnieją, a przewaga jednego z nich jest zależna od właściwości substancji leczniczej [22]. Elementem modyfikującym uwalnianie substancji leczniczej w matrycach pęczniących jest opóźnienie dyfuzji do i z matrycy oraz zmiana jej powierzchni [21, 25].

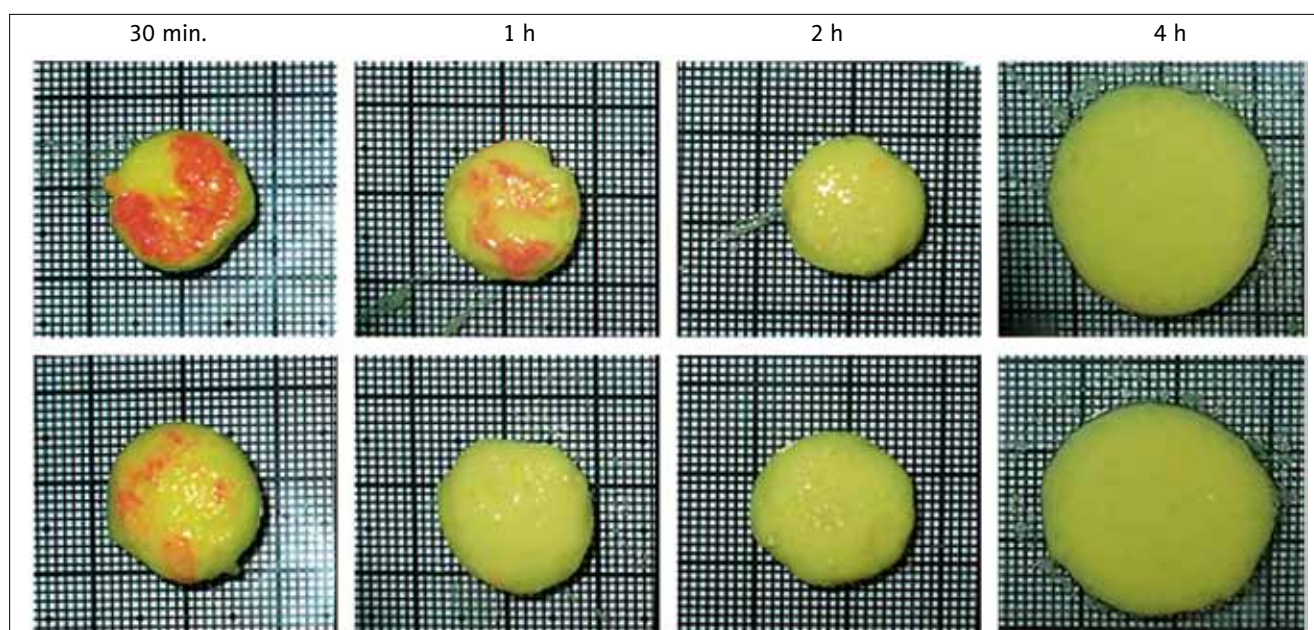
Matryce pęczniące stanowią chyba największą grupę stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, co jest bezpośrednio związane z szerokimi możliwościami, jakie dają bardzo zróżnicowane właściwości polimerów hydrofilowych. Związki wielkocząsteczkowe charakteryzuje się za pomocą parametrów takich jak: masa cząsteczkowa, stopień pęcznienia oraz lepkość powstającego



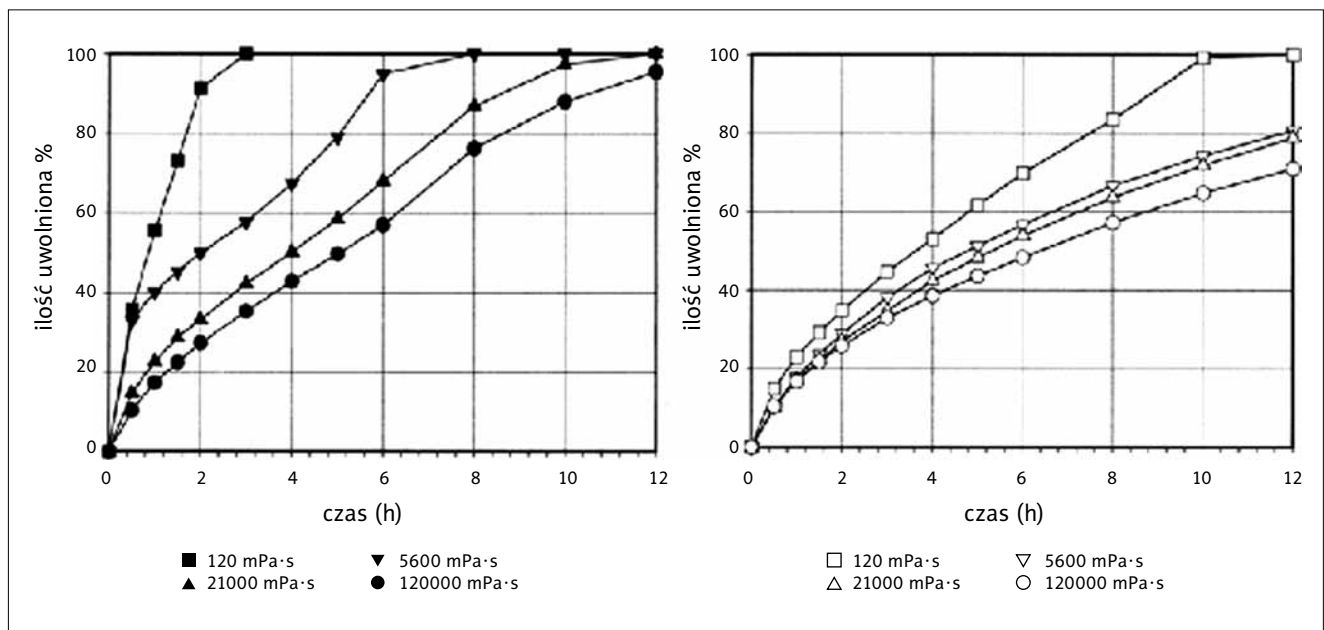
Rycina 4. Układ warstwowy matrycy pęczniącej [24]

żelu. Szeroki zakres wartości tych parametrów w połączeniu z możliwością zastosowania gradientu stężeń, pozwala na znaczne modyfikacje czasu rozpadu matrycy oraz profilu uwalniania substancji leczniczej. Jednymi z częściej stosowanych w technologii stałych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu są hydroksypropyloceluloza (HPC) oraz hydroksypropylometyloceluloza (HPMC), będące hydrofilowymi pochodnymi celulozy o strukturze eterów. Polimery te występują w wielu odmianach o różnej masie cząsteczkowej, stopniu rozdrobnienia, pęcznienia i lepkości, które to parametry pozwalają na osiągnięcie bardzo różnych parametrów uwalniania substancji leczniczej z postaci leku [26, 27].

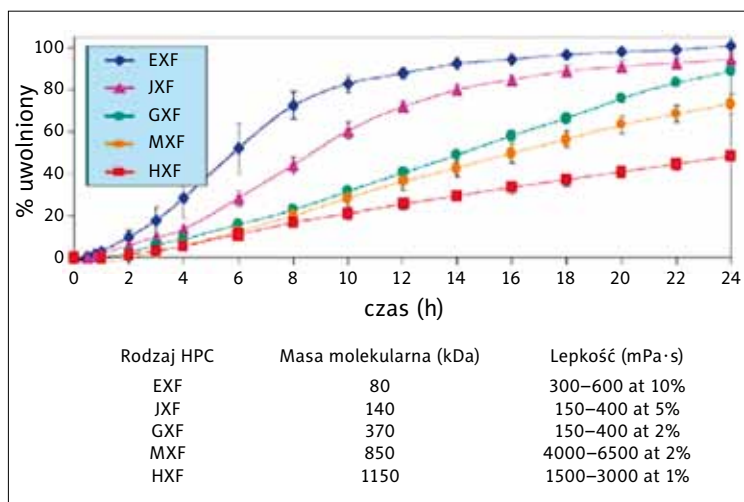
V. Ranjani i wsp. wykazali wpływ ilości zastosowanego polimeru na szybkość uwalniania metoprololu



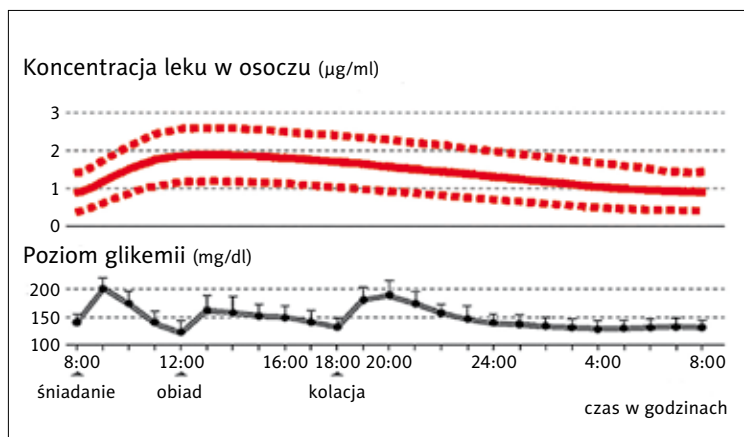
Rycina 5. Zmiana objętości matrycy pęczniącej w czasie po zetknięciu z wodą na przykładzie tabletek Nifedypina 30 mg firmy Sandoz



Rycina 6. Zmiany w szybkości uwalniania metoprololu z matryc pęczniących w zależności od stężenia HPMC [27]



Rycina 7. Zmiany w szybkości uwalniania nifedypiny z matryc pęczniących w zależności od masy cząsteczkowej i lepkości HPC [3, 21]



Rycina 8. Kinetyka zmian poziomu leku oraz glukozy we krwi po podaniu tabletki o modyfikowanym uwalnianiu z gliklazdem [40]

z tabletki zawierającej 10% lub 40% HPMC. Efekt był najbardziej widoczny w przypadku tabletek, w których zastosowano polimer o najniższej lepkości. Z tabletek zawierających 10% HPMC metoprolol uwalniał się w 100% już po około 2,5 godzinach, podczas gdy zwiększenie zawartości HPMC do 40% zmniejszyło szybkość uwalniania powodując, że ta sama ilość leku uwolniona się dopiero po 10 godzinach [28] (rycyna 6).

T. Dürig i wsp. natomiast przedstawili w swojej pracy wpływ masy cząsteczkowej i lepkości HPC na szybkość erozji i profil uwalniania nifedypiny z tabletek. Sporządzone tabletki zawierały 30% polimeru o różnej masie cząsteczkowej (od 80kDa do 1150 kDa) oraz różnej lepkości. W przypadku zastosowania dodatku polimeru o najniższej lepkości (EXF), w standardowych warunkach testu, tabletki rozpadały się po około 24 godzinach. W tym czasie uwalniało się też 100% nifedypiny, przy czym po około 10 godzinach stwierdzono uwolnienie około 80% substancji leczniczej. Tabletki zawierające wysoko lepki polimer (HXF) ulegały w czasie 24 godzin erozji tylko w około 20% i uwalniały nifedypinę w ilości tylko 40%, a profil uwalniania był prostoliniowy [3, 21] (rycyna 7).

Przykładem wykorzystania tych zależności są tabletki gliklazdu, których matryca zbudowana jest z HPMC o wysokiej i niskiej lepkości, a pomiędzy włóknami polimeru rozproszona jest substancja lecznicza. Po zetknięciu się z roztworem wodnym, na powierzchni matrycy tworzy się żel kontrolujący uwalnianie gliklazdu. Zastosowanie dwóch różnych rodzajów HPMC pozwala na uzyskanie zrównoważonego uwalniania pochodnej sulfonylomocznika przez 24 godziny. Uzyskany profil stężeń leku we krwi jest dobrze skorelowany z dobowymi wahaniami

glukozy we krwi, a to umożliwia skuteczną kontrolę glikemii, co potwierdziły badania kliniczne (**rycina 8**) [29–31].

Jak widać na podstawie przedstawionych przykładów, modyfikacja tylko jednego parametru charakteryzującego polimer lub też jego zmiana powoduje bardzo znaczne różnice. Daje to bardzo duże możliwości modyfikacji uwalniania substancji leczniczej, co jest niewątpliwą zaletą. Należy jednak pamiętać, że działania tego rodzaju mogą powodować uzyskiwanie odmiennych profili uwalniania, a tym samym trudno będzie uzyskać równoważną dostępność farmaceutyczną uwalnianej substancji leczniczej.

Modyfikacja uwalniania poprzez zmianę formy substancji leczniczej

Wśród stosowanych w terapii leków wiele zalicza się do związków trudno rozpuszczalnych w wodzie, w celu uzyskania pożądanej dostępności biologicznej konieczne jest zwiększenie szybkości ich rozpuszczania. W technologii farmaceutycznej substancja lecznicza stosowana jest zwykle w postaci krystalicznej, a szybkość rozpuszczania zależy nie tylko od jej właściwości, ale także od powierzchni rozpuszczania, czyli od stopnia rozdrobnienia substancji. Jednym z częściej stosowanych zabiegów przyspieszających rozpuszczanie jest mikronizacja, prowadząca do znacznego zwiększenia powierzchni rozpuszczania. Mikronizacja może być uzyskiwana poprzez zastosowanie starszych metod, takich jak mielenie w młynach strumieniowych lub też przy użyciu nowoczesnych metod z wykorzystaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym [32]. Pewnych trudności może nastręczać fakt, iż substancja lecznicza może występować w różnych odmianach polimorficznych kryształów charakteryzujących się innymi właściwościami fizycznymi. Z tego powodu podejmowane są próby zastosowania w technologii farmaceutycznej substancji leczniczej w postaci amorficznej, którą w trakcie całego procesu rozpuszcza się z tą samą prędkością (w przypadku kryształów w czasie zmienia się powierzchnia rozpuszczania, a tym samym jego szybkość). Przykładem takiego rozwiązania jest system Threeform, w którym amorficzna nifedypina jest stabilizowana za pomocą mieszaniny polimerów, w pewnym stopniu kontrolujących także uwalnianie [3]. W celu modyfikacji właściwości substancji leczniczej stosuje się także solubilizację, kompleksowanie lub stałe rozproszenia [3, 32].

Leki o przyspieszonym uwalnianiu

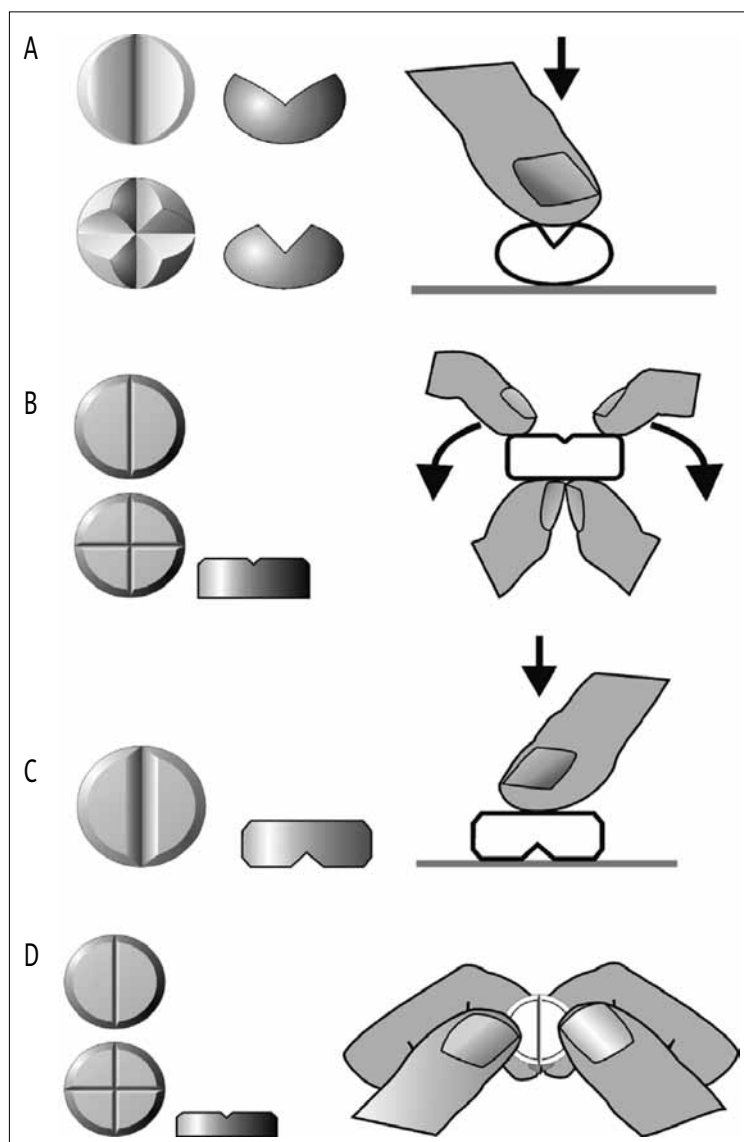
Stosunkowo nową i podlegającą dynamicznemu rozwojowi grupą preparatów o modyfikowanym uwalnianiu są tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, tak zwane *orodispersible tablet*. Mianem tym

określane są przez Farmakopeę Europejską preparaty przeznaczone do aplikacji w jamie ustnej, które w warunkach standardowych ulegają samoczynnemu rozpadowi na cząstki <3 mm w czasie poniżej 3 minut. Preparaty te dostępne są pod postacią tabletek lub filmów polimerowych, których spontaniczny i bardzo szybki rozpad inicjowany jest przez sorpcję wody. W terapii niniejsze postaci leku podawane są z małą ilością płynów (około 1–5 ml), lub bez dodatkowego podawania cieczy, a płyn potrzebny do ich rozpadu stanowi ślina obecna w jamie ustnej [33]. Celem uzyskania szybkiego rozpadu lub szybkiej charakterystyki uwalniania preparatów przeznaczonych do aplikacji w jamie ustnej, zastosowanie znajdują dość nietypowe dla stałych doustnych postaci leku metody wytwarzania. Warunkują one wytworzenie produktów cechujących się dużą hydrofilnością oraz porowatością. Należą do nich m.in. techniki uzyskiwania liofilizatów w formie monolitów, co może odbywać się bezpośrednio w blistrach, formowania mas zawierających odpowiednie ilości rozpuszczalników i ich dosuszania (*moulding*), suszenia rozpyłowego i następującego po nim tabletkowania z substancjami rozsadzającymi (np. kwas cytrynowy z wodorowęglanem sodu, kroskarmeloza sodowa) [33, 34, 35]. Innymi metodami produkcji są: ekstruzja (często z zastosowaniem organicznych rozpuszczalników), procesy granulacji na ciepło bez udziału fazy wodnej (*melt granulation*), procesy przejść fazowych w matrycach zbudowanych z alkoholi cukrowych o różnych temperaturach topnienia (np. ksylitol tt 93–95°C oraz manitol tt 166°C), wytwarzanie matryc porowatych w procesie sublimacji jednego ze składników matrycy pod zmniejszonym ciśnieniem (np. kamfory) [36, 37, 38]. Z uwagi na hydrofilność matryc porowatych, oraz częstość ich słabe właściwości mechaniczne konieczne jest używanie wysokiej klasy opakowań o szczególnie niskiej przenikalności dla pary wodnej. Zastosowanie odmiennych technik produkcji oraz specyficzne właściwości produktów rodzą także konieczność zastosowania niestandardowych metod badania właściwości biofarmaceutycznych oraz kontroli jakości produktów [39].

Elementy opieki farmaceutycznej – informacje dla pacjenta przyjmującego leki o modyfikowanym uwalnianiu

Przyjmowanie leków o modyfikowanym uwalnianiu wymaga niekiedy od pacjentów specyficznego postępowania, o czym powinni oni zostać poinformowani przez farmaceutę. Przede wszystkim należy

Przyjmowanie leków o modyfikowanym uwalnianiu wymaga niekiedy od pacjentów specyficznego postępowania, o czym powinni oni zostać poinformowani przez farmaceutę. Przede wszystkim należy pamiętać, że leki o przedłużonym uwalnianiu są najczęściej dawkiwane raz lub dwa razy na dobę.



Rycina 9. Przykłady charakterystycznych linii podziału tabletek i sposoby ich dzielenia

pamiętać, że leki o przedłużonym uwalnianiu są najczęściej dawkowane raz lub dwa razy na dobę. Informacja o częstotliwości dawkowania może być szczególnie istotna w przypadku zmiany klasycznej postaci leku na postać o przedłużonym uwalnianiu. Jej brak może być przyczyną błędów lekowego prowadzącego do przedawkowania i nasilenia się działań niepożądanych i toksyczności.

Preparaty o modyfikowanym uwalnianiu przy przyjmowaniu powinny być popijane około 250 ml letniej wody, ma to istotne znaczenie w przypadku pęczniących systemów matrycowych przyjmowanych na czczo, kiedy ilość płynu w przewodzie pokarmowym waha się od 30–130 ml i jest zbyt mała do prawidłowego zapoczątkowania uwalniania substancji leczniczej [10].

Należy także uprzedzić pacjenta, że leki o modyfikowanym uwalnianiu nie mogą być kruszone

lub dzielone, chyba że producent leku w ulotce zaznaczył, że jest to dopuszczalne wzdłuż specjalnej podziałki. Dzielenie w innym miejscu lub kruszenie tabletki powoduje naruszenie jej konstrukcji i zmianę powierzchni uwalniania/rozpuszczania substancji leczniczej, co prowadzi do nieprzewidywalnych zmian kinetyki uwalniania i może być przyczyną przedawkowania (np. przy rozkruszeniu tabletek powlekanych) (**rycina 9**).

Powinno się także uprzedzić pacjentów przyjmujących matryce niepęczniące i nieulegające erozji w przewodzie pokarmowym, że obecność w kale „niezmienionej tabletki” jest normalnym zjawiskiem i nie powoduje braku uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej.

Podsumowanie

Coraz większe trudności z odkrywaniem nowych, bezpiecznych substancji aktywnych, a także coraz ostrzejsze wymagania organów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo stosowania leków powodują, że coraz częściej w dążeniu do poprawy farmakoterapii sięga się po zmiany w technologii postaci leku. Modyfikacja uwalniania substancji aktywnej z postaci leku pozwala bowiem na skuteczną kontrolę stężenia leku we krwi pacjenta, zwiększenie biodostępności i co za tym idzie zmniejszenie stosowanych dawek. Dzięki zastosowaniu stałych doustnych leków o modyfikowanym uwalnianiu możliwe jest uzyskanie bardzo dobrych efektów terapeutycznych przy równoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. W powyższym artykule przedstawiono tylko najpopularniejsze metody uzyskiwania stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, co tylko w niewielkim stopniu wyczerpuje temat. Biorąc pod uwagę tendencje panujące na rynku farmaceutycznym należy się spodziewać, że w najbliższym czasie to właśnie zmiany w technologii postaci leku będą podstawą rozwoju bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii.

Otrzymano: 2009.06.25 · Zaakceptowano: 2009.07.13

Piśmiennictwo

1. Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms EMEA 1999.
2. Guidance for Industry – Bioavailability and bioequivalence – studies for Orally administered drug products – FDA 2003.
3. M. J. Rathbone, J. Hadgraft, M. S. Roberts, M. E. Lane: Modified-release drug delivery technology – edycja II. Vol 1 – Informa. Nowy Jork 2008.
4. M. Sznitowska, W. Żebrowska: Doustne postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu. Cz. I – Tabletki o przedłużonym uwalnianiu – *Ordynator Leków*. 2003, 3(5), 3–14.
5. M. Sznitowska, W. Żebrowska: Doustne postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu. Cz. III – Dojelitowe postacie leku oraz tabletki o nietypowym profilu uwalniania lub konstrukcji – *Ordynator Leków*. 2004, 4(1), 27–35.
6. Y. Qiu, G. Zhang: Research and Development Aspects of Oral Controlled-Release Dosage Forms. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, 465–505, New York Marcel Dekker, 2000.

7. V. A. Loyd, H. C. Ansel, N.G. Popovich: Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems – Edycja VIII, 2004 Lippincott Williams & Wilkins.
8. L. Russell, R. R. Berardi, J. L. Barnett, L. C. Dermentzoglou, K.M. Järvenpää, S.P. Schmitt, J.B. Dressman: Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, north American Men and women – Pharm. Res. 1993, 10, 187–196.
9. E. Persson: Drug dissolution under physiologically relevant conditions *in vitro* and *in vivo* – Acta Universitatis Upsaliensis. Upsala 2006.
10. C. Schiller, C. P. Frohlich, T. Giessmann, W. Siegmund, H. Monnikes, N. Hosten, W. Weitschies: Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging – Aliment Pharmacol. Ther. 2005, 22, 971–979.
11. S. Janicki, A. Fiebig, M. Sznitowska: Farmacja stosowana – PZWL. Warszawa 2006.
12. H. A. Lieberman, M. M. Rieger, G. S. Banker: Pharmaceutical dosage forms disperse systems, Wydanie 2, Informa Health Care. 1998, 130.
13. J. A. Seitz, S. P. Mehta, J. L. Yeager: Tablet coating. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3 edycja (L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig, eds.). Lea & Febiger, Philadelphia. 1986, 346.
14. M. Sznitowska, W. Żebrowska: Doustne postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu. Cz. III – Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu – Ordynator Leków. 2003, 3(6), 10–17.
15. T. Bussemer, A. Dashevsky, R. Bodmeier: A pulsatile drug delivery system based on rupturable coated hard gelatin capsules, J. Control. Release 2003, 93, 331–339.
16. P. Schultz, P. Kleinebudde: A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism, J. Control. Release 1997, 47, 181–189.
17. P. Schultz, I. Tho, P. Kleinebudde: A new multiparticulate delayed release system. Part II: Coating formulation and properties of free films, J. Control. Release 1997, 47, 191–199.
18. J. Wikstrand: Achieving optimal beta1-blockade with metoprolol CR/Zok, Basic Res Cardiol 95; 2000, Suppl. 1.
19. A. J. Humberstone, W. N. Charman: Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs, Adv. Drug Del. Rev. 1997, 25 103–128.
20. V. S. Manthena, A. M. Varma, A. Kaushal, A. Garg, S. Garg: Factors Affecting Mechanism and Kinetics of Drug Release from Matrix-Based Oral Controlled Drug Delivery Systems. Am. J. Drug Deliv. 2004, 2, 43–57.
21. T. Dürig, K. M. Lusvardi, W. W. Harcum: Hydroxypropylcellulose in Modified Release Matrix Systems: Polymer Molecular Weight Controls Drug Release Rate and Mechanism. Hercules Pharmaceutical Technology Report PTR-029, 2004.
22. P. Colombo, R. Bettini, A. N. Peppas: Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. J. Control. Rel. 1999, 61, 83–91.
23. P. Colombo, R. Bettini, A. Santi, A. De Ascentiis, N. A. Peppas: Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. J. Control. Rel. 1996, 39, 231–237.
24. P. Colombo, R. Bettini, P. Santi, N. A. Peppas: Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. PSTT 2000, 3, 198–204.
25. Roy D. S., Rohera B. D.: Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices European Journal of Pharmaceutical Sciences 16, 2002, 193–199.
26. F. Tajarobi, S. Abrahmsen-Alami, M. Hansen, A. Larsson: The impact of dose and solubility of additives on the release from HPMC matrix tablets – Identifying Critical conditions. Pharm. Res. 2009, 26, 1496–1503.
27. M. E. Campos-Aldrete, L. Villafuerte-Robles: Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. Eur. J. Pharm. & Biopharm. 1997, 43, 173–178.
28. R. V. Nelloreb, G. S. Rekhia, A. S. Hussain, L. G. Tillmand, L. L. Augsburg: Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. J. Control. Rel. 1998, 50, 247–256.
29. G. Scherthaner: Gliclazide modified release: A critical review of pharmacodynamic, metabolic and vasoprotective effects. Metabolism. 2003, 52 (nr 8 suppl. 1), 29–34.
30. N. Frey, C. Laveille, M. Paraire, M. Francillard – Population PKPD modelling of the long-term hypoglycemic effect of gliclazide given as a once-a-day modified release (MR) formulation. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003, 55, 147–157.
31. A. Harrower: Gliclazide modified release: From Once-Daily Administration to 24-hour blood glucose control. Metabolism. 2000, 49 (nr 10 suppl. 2), 7–11.
32. P. Sencar-Bozic, S. Srcic, Z. Knez, J. Kerc: Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO₂. Int. J. Pharm. 1997, 148, 123–130.
33. S. Bandari, R. K. Mittapalli, R. Gannu, Y. M. Rao: Orodispersible tablets: An overview. Asian J. Pharm. 2008, 2, 2–11.
34. W. Habib, R. K. Khankari, J. Hontz: Fast-dissolve drug delivery systems. Crit Rev Ther. Drug Carrier Sys. 2000, 17, 61–72.
35. L. Dobbetti: Fast-melting tablets: Developments and technologies. Pharm. Technol. N. Am. 2001, suppl. 44–50.
36. G. Abdelbary, P. Prinderre, C. Eouani, J. Joachim, J. P. Reynier, P. Piccerelle: The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. Int J Pharm. 2004, 278, 423–33.
37. Y. Kuno, M. Kojima, S. Ando, H. Nakagami: Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. J Control Release. 2005, 105, 16–22.
38. K. Koizumi, Y. Watanabe, K. Morita, N. Utoguchi, M. Matsumoto: New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor: A subliming material. Int J Pharm 1997, 152, 127–31.
39. V. Garsuch, J. Breittkreutz: Novel analytical methods for the characterisation of oral wafers. Eur. J. Pharm. & Biopharm. 2009 Article in press.
40. G. M. Reaven, C. Hollenbeck et al.: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate and insulin for 24hr in patients with NIDDM. Diabetes 1988, 38, 1020–1024.