

## Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta V Hradci Králové

Školící pracoviště:	Katedra Farmaceutické Technologie
Doktorský studijní program:	Farmaceutická Technologie
Kandidátka:	Mgr. Chiazor Ugo Ogadah
Školitelka:	doc. PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
Konzultantka:	doc. Prof. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Název dizertační práce:	Vývoj liquisolid systémů s cíleným přívodem léčiva do kolonu

V lokální nebo systémové terapii chorob tlustého střeva mají systémy cílicí do kolonu slibnou perspektivu. Úspěch však představuje výzvu díky fyziologickým bariérám trávicího traktu. Pokud zvýšení rozpustnosti léčiva předchází cílení, lze rozpouštění, jako krok limitující rychlost, obejít, urychlit vstřebání léčiva a zvýšit jeho perorální biodostupnost. Pro optimalizaci dávky a terapeutického efektu je kromě toho potřebné zadržet přípravek v místě cílení. Cílem této práce je proto vývoj systému pro doručení a cílení omezeně rozpustného léčiva cyklosporinu A (CyA) do kolonu.

V první části experimentu byly využity preformulační studie k dosažení zvýšené rozpustnosti a zrychleného uvolnění CyA pomocí tzv. liquisolid systému (LSS) nebo přípravou interaktivních směsí společným mletím (komletím). To zahrnovalo výběr vhodného nosiče a hodnocení jeho vlastností při mletí, stejně jako výběr netěkavého rozpouštědla pro solubilizaci CyA. Nejvhodnější vlastnosti nosiče z pohledu velkého specifického povrchu, vysoké schopnosti zadržení kapaliny při zachování sypanosti a akceptovatelných vlastností při mletí vykázal Neusilin<sup>®</sup> US2 (NEU). Hodnocení rozpustnosti a uvolňování léčiva z připravených LSS do biorelevantních médií s hodnotou pH 1.6, 6.5 a 7.8 potvrdilo Transcutol<sup>®</sup> HP (TRC-HP) jako nejvhodnější rozpouštědlo. Z pohledu vyššího účinného zabudování koncentrovaného roztoku CyA a komletí byly díky velké ploše povrchu a objemu pórů prokázány lepší nosičové vlastnosti NEU i při porovnání LSS systémů a komletých směsí oproti funkcionalizovanému uhlíčitánu vápenatému. Navíc bylo proti komletým směsím prokázáno významně zvýšené uvolňování CyA z LSS.

Při vývoji mukoadhezivní matrice pro prodloužené uvolňování léčiva a zvýšení kontaktního času lékové formy v místě cílení (kolonu) bylo charakterizováno několik mukoadhezivních polymerů pomocí měření reologických vlastností v biorelevantních mediích. Následně byly z vybraných polymerů připraveny matricové tablety a hodnoceno jejich bobtnání a uvolňování modelového dobře rozpustného léčiva theofylinu. Protože hypromelosa (HPMC) a guarová klovatina (GG) vykázaly slibný profil uvolňování, byly dále hodnoceny jejich mukoadhezivní vlastnosti pomocí síly potřebné k odtržení tablety do mucinové vrstvy. Na závěr byl studován vliv přísadku NEU jako nosiče pro LSS systém na bobtnání a mukoadhezivní vlastnosti matricového systému z obou zmíněných polymerů. Vliv NEU na mukoadhezi nebyl v této práci kompletně objasněn a bude třeba detailnější studie v budoucnu.

Lze shrnout, že byly nalezeny vhodné pomocné látky pro vývoj systému se zvýšenou rozpustností CyA cílicího do kolonu. Bylo potvrzeno, že příprava liquisolid systémů představuje lepší možnost pro zvýšení rozpustnosti a uvolňování CyA oproti komletí. Pro přípravu matrice s prodlouženým uvolňováním byly nalezeny polymery s vhodnými vlastnostmi ve vztahu k bobtnání, uvolňování léčiva a mukoadheze. Pochopitelně další studie jsou nezbytné pro objasnění vlivu nosiče pro LSS systémy na chování matric a uvolňování léčiva.