

INDEXED IN EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, EBSCO publishing
 CHEMICAL ABSTRACT, CHEMICAL TITLES, ANALYTICAL ABSTRACTS, INIS
 Atomindex, INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS
 Excerptováno Bibliographia medica Českoslovacica, Scopus
 EBSCO – Medline Complete

ISSN 1210-7816

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

CZECH AND SLOVAK PHARMACY

Časopis České farmaceutické společnosti a Slovenské farmaceutické společnosti
 Journal of The Czech Pharmaceutical Society and The Slovak Pharmaceutical Society

Česká farmaceutická společnost (Czech Pharmaceutical Society)

Předseda (President): prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
 FaF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Místopředsedové (Vice-Presidents): PharmDr. Pavel Grodza
 PharmDr. Helena Rotterová
Vědecký sekretář (Secretary General): PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Slovenská farmaceutická spoločnosť (Slovak Pharmaceutical Society)

Prezident (President): prof. RNDr., Dr.h.c. Jozef Čižmárik, PhD.
 FaF UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
Viceprezidenti (Vice-Presidents): prof. RNDr. Daniel Grančai, CSc.
 RNDr. Roman Smieško
Vědecký sekretář (Secretary General): doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.

Vedoucí redaktor (Editor-in-Chief): doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.
 Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Redakční rada (Board of Editors): prof. RNDr. Dr.h.c. Jozef Čižmárik, PhD. (Bratislava)
 prof. Dr. Pharm. Sci. Dariusz Matosiuk (Poland)
 prof. RNDr. Daniel Grančai, CSc. (Bratislava)
 doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (Brno, Hradec Králové)
 doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D. (Brno)
 prof. Jindrich Henry Kopecek, Ph.D., D. Sc. (U.S.A.)
 prof. Mirek Macka, RNDr., PhD., FRACI, MRSC, CChem (Australia)
 PharmDr. Josef Malý, Ph.D. (Hradec Králové)
 prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc. (Hradec Králové)
 doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc. (Hradec Králové)
 doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D. (Hradec Králové)
 doc. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D. (Brno)
 doc. PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D. (Brno)

ročník 68
2019
5

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

68, 2019, č. 5

OBSAH

Přehledy a odborná sdělení

Naiserová M, Kubová K, Vysloužil J, Bernatoniene J, Brokalakis I, Vetchý D. (Meth)acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology183

Původní práce

Malá-Ládová K, Patková A, Šolínová J, Alves da Costa F. Měření tepové frekvence v lékárnách jako nástroj pro zvyšování povědomí o fibrilaci síní v České republice – pilotní projekt198

Z historie farmacie

Kubová K, Vysloužil J. K osmdesátému výročí vypuknutí druhé světové války204

Souhrny přednášek

Pracovní den sekce technologie léků s názvem „Pokroky ve farmaceutické technologii“ (Brno, 4. září 2019)208

Z činnosti farmaceutických společností

X. zjazd Slovenskej farmaceutickej spoločnosti (J. Čižmárik)214

Nové knihy215

Pokyny pro autory 216

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

68, 2019, No. 5

CONTENTS

Review Articles

Naiserová M, Kubová K, Vysloužil J, Bernatoniene J, Brokalakis I, Vetchý D. (Meth)acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology 183

Original Article

Malá-Ládová K, Patková A, Šolínová J, Alves da Costa F. Pulse check as a tool to raise awareness of atrial fibrillation in pharmacies in the Czech Republic – a pilot project 198

History of Pharmacy

Kubová K, Vysloužil J. Honoring the 80th Anniversary of the World War II outbreak204

Abstracts208

Activities of Pharmaceutical Societies 214

News books 215

Instructions to the Authors

Vydáno za podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky.

<http://www.cls.cz>

Online verze časopisu na www.prolekare.cz/csfa

Registraci a vložení svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu. Kontakt pro dotazy info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819. © Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helen.glezgova@seznam.cz

Tiskne: Tiskárna Prager – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Zbraslav

Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, **do zahraničí (kromě SR):**

Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Stará Vajnorská 9, 830 00 Bratislava, tel.: 02/498 935 66, 02/498 935 63, 0800 188 826, fax: 02/322 222 56, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk, www.ipredplatne.sk

Výchází: 6krát ročně. **Předplatné:** na rok pro ČR je 930,00 Kč, SR 39,60 €, jednotlivé číslo 155,00 Kč, SR 6,60 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: LD, s.r.o., Tiskárna Prager, tel.: 602 377 675.

Registrační značka MK ČR E 3614.

Rukopisy zasílejte na adresu: doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D., Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Palackého tř. 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kubovak@vf.u.cz
Rukopis byl předán do výroby 15. 10. 2019.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

REVIEW ARTICLE

(Meth)acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology**(Meth)akrylátové kopolymery typu Eudragit® v technologii perorálních tablet**

Martina Naiserová • Kateřina Kubová • Jakub Vysloužil • Jurga Bernatoniene • Iosif Brokalakis • David Vetchý

Received August 25, 2019 / Accepted September 23, 2019

Summary

This review focuses on the characterization of (meth)acrylate copolymers – Eudragit®, describing their thermal treatment behaviour, possible interactions between cationic and anionic polymers, incompatibilities related to Eudragits® and their use in the pharmaceutical technology of oral tablets. In summary, Eudragit® copolymers are divided into soluble ones, insoluble ones and a combination of these two types. The combination of soluble and insoluble poly(meth)acrylate gave a new type of polymer, Eudragit® FL. In oral tablet technology, Eudragits® are widely used in matrix tablets, either alone or in combination, where they mainly provide sustained drug release. To a lesser extent, Eudragits® are used in gastroretentive systems. Moreover, Eudragits® are also of great importance in coated tablets technology, where these enteric polymers provide specific drug targeting to certain parts of the digestive tract, mainly to the small intestine or colon. Important systems such as CODES™ and MMX® technology are mentioned. Last but not least an overview table of currently available oral medicinal products on the Czech market, where at least one of the Eudragits® was used as a film-forming agent, is included.

Key words: Eudragit® • matrix tablets • floating tablets • film-coating tablets • acidoresistant tablets • *burst effect* • prolonged drug release • colon drug delivery

Souhrn

Přehledový článek se zaměřuje na charakterizaci (meth)akrylátových kopolymerů – Eudragit®, popis jejich chování při tepelném ošetření, možné interakce mezi kationtovými a aniontovými polymery, inkompatibility související s Eudragity® a na jejich využití v oblasti farmaceutické technologie perorálních tablet. V přehledu jsou rozděleny na rozpustné, nerozpustné a kombinaci těchto dvou typů. Právě kombinací rozpustného a nerozpustného poly(meth)akrylátu byl získán nový typ polymeru, Eudragit® FL. V technologii perorálních tablet se Eudragity® hojně využívají v matricových tabletách, a to samostatně nebo i v kombinacích, kde zajišťují zejména prodloužené uvolňování léčiva. V menší míře se využívají v gastroretentivních systémech. Naopak velký význam mají Eudragity® v technologii potahovaných tablet, kde tyto enterosolventní polymery zajišťují specifické směřování léčiva do určitých částí trávicího traktu, zejména do tenkého střeva nebo kolonu. Jsou zde zmíněny důležité systémy jako CODES™ a MMX® technologie. V neposlední řadě je uvedena přehledová tabulka zahrnující aktuálně dostupné perorální léčivé přípravky na českém trhu, u kterých byl jako filmotvorná látka využit některý z Eudragitů®.

Klíčová slova: Eudragit® • matricové tablety • flotující tablety • potahované tablety • acidorezistentní tablety • *burst efekt* • prodloužené uvolňování léčiva • přívod léčiva do kolonu

Introduction

Eudragit® was a trademark of Rohm GmbH & Co. KG. in Darmstadt in Germany, which was first marketed in 1953¹⁾. The name Eudragit® was derived from the Greek word “Eú” (meaning good) and the German word “dragieren” (meaning sugar coating), combined together to indicate an “excellent functional coating”²⁾. In 1955, the first poly(meth)acrylates for pH-controlled release became commercially available (Eudragit® L and Eudragit® S as organic solutions in isopropyl alcohol). These were followed in 1959 by a polymer with protective and mask-

M. Naiserová • K. Kubová • PharmDr. Jakub Vysloužil, Ph.D. (✉) • I. Brokalakis • D. Vetchý
Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy
University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno
Palackého 1, 612 42 Brno, Czech Republic
e-mail: jakub.vyslouzil@gmail.com

J. Bernatoniene
Department of Drug Technology and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

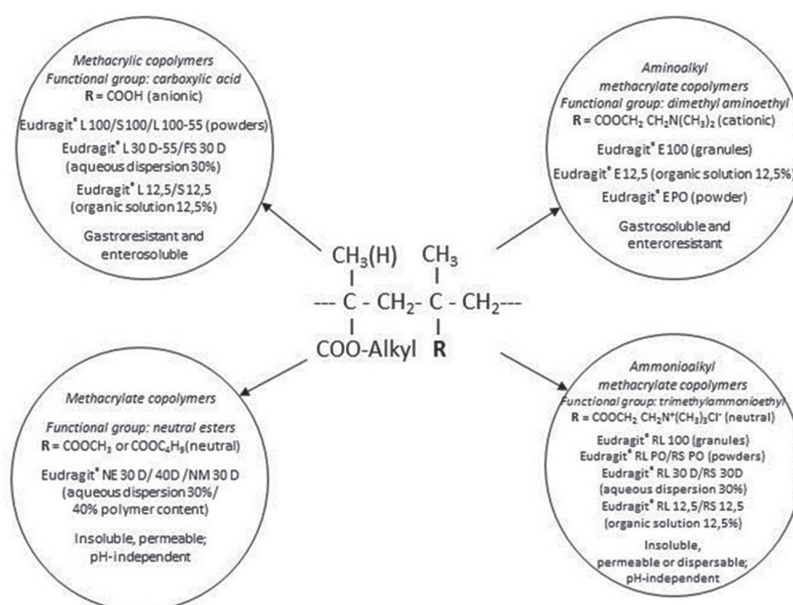


Fig. 1. Various Eudragit® copolymers, their respective groups (R) and properties¹⁾

ing function intended for immediate-release applications (Eudragit® E). Only ten years later poly(meth)acrylates for time-controlled drug release were launched on the market. Eudragit® research and manufacturing today takes place at the Evonik Industries sites in Darmstadt, Weiterstadt and Worms¹⁾.

Eudragits® are synthetic acrylic copolymers that are derived from esters of acrylic and methacrylic acid, by free radical polymerization^{3, 4)}. Their physicochemical properties are determined by their functional groups (Fig. 1), and their solubility in the digestive tract results from monomer variations and polymerization reaction³⁾. Eudragits®, owing to their stability in the presence of digestive enzymes and body fluids, are known as non-biodegradable polymers. Originally, they had been made as solutions of organic solvents, however in the course of years the product offer was expanded to a wide range of different physical forms. They are available as aqueous dispersions (marked D), granules (100), powders (PO) and organic solutions. Water dispersions greatly contribute to reducing the burden on the environment^{5, 6)}.

Eudragit® polymers have excellent film-forming properties, which are combined with high flexibility, low water vapour transition rates, high pigment uptake and a wide variety of available products^{4, 7)}. Due to the above, Eudragit® main application in the pharmaceutical industry is for the development and manufacturing of solid dosage forms that achieve therapeutically appropriate release profiles (modified release applications); protection of the drug from surrounding influences such as humidity or light; and for the conventional film coating^{3, 4)}. Furthermore, they are used to avoid interactions between the core material and the coating as well as to increase a patient's compliance⁴⁾.

Characterisation and types of Eudragit® polymers

(Meth)acrylate copolymers can be subdivided into the soluble pH-dependent type and the insoluble pH-independent type. The polymers with pH-dependent behaviour, such as anionic copolymers Eudragit® L, S and FS, are mainly used in gastro-resistant dosage forms, whereas the pH-independent types, such as Eudragit® NE, NM, RL and RS, are widely used for sustained release dosage forms^{8, 9)}. All Eudragit® polymers, except the acid soluble Eudragit® E, provide modified release effects¹⁰⁾.

Soluble pH-dependent poly(meth)acrylates

Soluble poly(meth)acrylates (Eudragit® E, L, S, FS) exhibit a certain solubility in digestive fluids by salt formation. These polymers have acidic or alkaline groups which enable a pH-dependent release of the API (Active Pharmaceutical Ingredient)⁴⁾. They are applied in taste masking, enteric formulations as well as in controlled drug release in all sections of the intestine. Namely, Eudragit® L and S are suitable for enteric coating, whereas FS is appropriate rather for colon delivery. Eudragit® E polymer is gastrosoluble and enteroresistant¹⁾.

Eudragit® E

This type consists of dimethylaminoethyl methacrylate, methyl methacrylate and butyl methacrylate in a 2 : 1 : 1 ratio. Introduction of the cationic monomer ensures its solubility below pH 5 by salt formation with anions present in gastric fluid²⁾.

Eudragit® E is provided as a micronized powder for aqueous dispersion named Eudragit® E PO, in a granule form for organic solution preparation called Eudragit® E 100⁹⁾, and in a 12.5% organic solution named Eu-

dragit® E 12.5¹¹⁾. Eudragit® E is naturally amorphous with a glass transition temperature of approximately 48.6 °C, and it is perfectly applicable in hot melt extrusion for the preparation of solid dispersions due to being thermoplastic¹²⁾. Originally, Eudragit® E was widely used for taste and odour masking⁶⁾. Later, Eudragit® E was reported to be effective in enhancing the dissolution rate of poorly water-soluble drugs and improving the physical stability of amorphous solid dispersions against humidity stress^{13–15)}.

Eudragit® L, S, FS

Due to the presence of enterosoluble carboxylic groups, Eudragit® L, S, and FS are anionic pH-dependent polymers suitable for gastro-resistant formulations^{1, 16)} (Table 1). These polymers are soluble at pH above 5.5. Although dissolution pH is mainly determined by the percentage of methacrylic acid, the presence of ester comonomers also contributes^{11, 17)}. As coating polymers, they ensure the site-specific drug release in the gastrointestinal tract (GIT), enabling the targeting to specific enteric areas, such as the upper intestine, the ileum, and the colon¹⁸⁾.

Insoluble pH-independent poly(meth)acrylates

Insoluble but permeable neutral or cationic copolymers, by contrast, enable prolonged release applications through pH-independent swelling and diffusion-controlled dissolution⁴⁾. These polymers include Eudragit® NE and NM, which have neutral groups (neutral ester groups) and Eudragit® RL and RS, which have alkaline functional groups (trimethylammonioethyl groups)²⁰⁾. Eudragit® NE and NM have an average permeability whereas RL and RS are polymers with a high and a low permeability, respectively²⁾. They are commonly used for the development of delayed and sustained drug release formulations (Table 2)¹⁹⁾. In coating technology, Eudragit® NE and NM polymers do not require addition of plasticizer¹⁹⁾.

Eudragit® NE, NM

These polymers have no reactive functional group, since all carboxylic groups are esterified. They are mainly used in coating preparations in which the drug release is controlled by the film thickness. Both of these polymers have a minimum film forming temperature of

Table 1. Eudragit® polymers used for GIT targeted drug delivery and their respective properties¹⁹⁾

Eudragit® Polymer	Availability	Dissolution Properties
L 30 D-55	30% aqueous dispersion	Dissolution above pH 5.5
L 100-55	Powder	
L 100	Powder	Dissolution above pH 6.0
L 12.5	12.5% organic solution	
S 100	Powder	Dissolution above pH 7.0
S 12.5	12.5% organic solution	
FS 30 D	30% aqueous dispersion	

Table 2. Eudragit® polymers used in sustained release formulations and their respective properties¹⁹⁾

Eudragit® Polymer	Availability	Dissolution Properties
NE 30 D	30% aqueous dispersion	Insoluble Low permeability pH-independent swelling No plasticizer required Highly flexible
NE 40 D	40% aqueous dispersion	
NM 30 D	30% aqueous dispersion	
RL 100	Granules	Insoluble High permeability pH-independent swelling
RL PO	Powder	
RL 30 D	30% aqueous dispersion	
RL 12.5	12.5% organic solution	
RS 100	Granules	Insoluble Low permeability pH-independent swelling
RS PO	Powder	
RS 30 D	30% aqueous dispersion	
RS 12.5	12.5% organic solution	

Table 3. Characteristics of Eudragit® NE 30 D and NM 30 D¹⁾

	NE 30 D	NM 30 D
Emulsifier	1.5% nonoxynol 100	0.7% macrogol stearyl ether
Ratio EA : MA	2 : 1	2 : 1
Mw (g/mol)	$7.5 \cdot 10^5$	$6 \cdot 10^5$
Viscosity (mPa · s)	2–20	50
pH	5.5–8.5	5.5–8.6
	1037–1047	1037–1047

EA – ethyl acrylate, MA – methyl acrylate

5 °C¹¹⁾. Depending on the drug solubility, 5–20% of dry polymer substance based on tablet weight is usually sufficient to control drug dissolution and release over a 6–8 h period⁴⁾. Due to insolubility, they can be utilized in the formulation of inert matrix systems. Their release mechanism is controlled by diffusion and gives straight lines in the plot of dissolved drug versus square root of time²⁾. Table 3 summarizes some important characteristics of the Eudragit® NE and NM water dispersions.

Eudragit® RL, RS

Cationic poly(meth)acrylates typically consist of ethyl acrylate, methyl methacrylate, and a low content of methacrylic acid ester with quaternary ammonium groups. The ammonium groups are present as salts, which increase the polymer swelling in aqueous media, thereby making the polymers more permeable²⁰⁾. Quaternary ammonium groups dissociate completely at pH 1–8. Since both are insoluble during gastrointestinal transit, these polymers are employed in matrix formulations in which drug release is driven only by diffusion. Eudragit® RL is highly permeable, while Eudragit® RS is only slightly permeable. They can be mixed in any ratio to adjust the intermediate permeability and obtain a specific release pattern²⁾. Since Eudragit® RL contains more quaternary ammonium groups, it is more hydrophilic and permeable, resulting in accelerated drug release, its features are dominant in these combinations⁴⁾. Due to the above, the quantity of Eudragit® RS is usually much higher in order to achieve extended release effects⁸⁾. Typical RS : RL ratios are 95 : 5, 90 : 10 or 80 : 20²⁾. Variations in polymer ratio and coating quantity result in maximum flexibility and ability to design the desired formulation. The combination of Eudragit® RS PO with Eudragit® RL PO has been shown to have improved release rates of drug from tablets compared to formulations with Eudragit® RS PO only^{21–23)}.

Combination of soluble and insoluble poly(meth)acrylate

Eudragit® FL

Eudragit® FL is a new product combining the advantages of two widely used polymers (Eudragit® L and

Eudragit® NM). Due to its dominating gastro-resistant property, Eudragit® L 30 D-55 serves as the lead polymer, while Eudragit® NM 30 D provides higher levels of flexibility. Eudragit® FL exhibits a very low acid value, which makes it highly compatible with a broad range of APIs such as acid-sensitive small molecules or peptides. It enables plasticizer-free formulations, making it ideal for the compression of coated multiparticulate systems. It can be sprayed to form a smooth coat with excellent adhesion. The advantages of the coating process include time reduction (by up to 70%), lowering manufacturing costs, total required polymer amount, avoidance of sticking, and increased drug loading²⁴⁾.

IPEC

Inter-Poly-Electrolyte Complex (IPEC, IPC or PEC) results from the interaction of the cationic polymer (chitosan²⁵⁾) with the anionic polymer (carbomer²⁶⁾, sodium alginate²⁷⁾). The preparation of IPEC is a lengthy process. The complex is formed by precipitation in aqueous or buffer solution, followed by isolation, drying, grinding and sifting (to the desired particle size) to obtain a mixture intended for direct compression of the tablets. Some of Eudragits® can be considered as polycations (Eudragit® types E, RL, RS) and others as polyanions (Eudragit® types L, S) (Fig. 2)^{27, 28)}. It is known that the stoichiometry of both components in binary IPEC depends on the pH values of the media, ionic strength, concentration, and sometimes on the order of mixing. IPECs can extend drug release either by reducing swelling and erosion of polymeric matrix or by modulating microenvironmental pH. The advantage of this complex is a slow release of a wide range of drugs due to ion-hydrogen interactions within the system. The swelling of the matrix IPEC system is controlled by the relative ratio and composition of the individual components determining the amount of hydrophilic and hydrophobic parts in the IPEC structure²⁷⁾.

Ofokansi et al.³⁰⁾ prepared ibuprofen tablets from IPECs formed between Eudragit® RL 100 and chitosan. An electrostatic interaction between the carbonyl (–CO–) group of Eudragit® RL 100 and amino group of chitosan of the tablets formulated with the IPECs was capable of

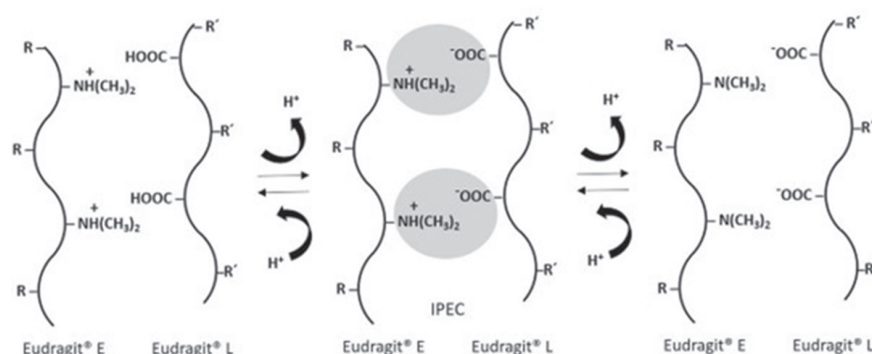


Fig. 2. Interpolyelectrolyte complex between Eudragit® E and L²⁹⁾

preventing drug release in the stomach and small intestine and helped colon-targeted drug delivery of ibuprofen in the treatment of inflammatory bowel diseases. Kinetic analysis of drug release profiles showed that the systems predominantly released ibuprofen in a zero-order manner.

Another approach can be seen in utilizing physical mixtures of polymers in controlling drug release. Li et al.²⁸⁾ evaluated the combination of chitosan as a cationic and Eudragit® L as an anionic polymer. They utilized physical mixture of these polymers and observed the *in situ* formation of an IPEC-based film on the tablet surface. This novel structure could be only formed under specific dissolution conditions.

Thermal treatment of Eudragit® polymers

The term “thermal treatment means” a process in which the polymer is heated to a certain temperature for a specified time period (curing time). Thermal treatment of amorphous polymers usually requires the heating of a polymer to temperatures above the glass transition temperature (T_g) (Table 4)³¹⁾. The glass transition temperature, a fundamental property of an amorphous polymer, is the temperature at which a polymer undergoes a change from a hard, brittle glassy state to a soft, flexible rubbery state. It is well known that excipients that lower the T_g ,

such as plasticizers, make polymers less brittle and more flexible. The thermal treatment often influences the mechanical properties of polymers³²⁾.

Thermal treatment of the polymeric matrices above the T_g could significantly alter the drug release. The duration of this process is also an important factor³¹⁾. The effects of thermal treatment of tablets on the drug release rate were attributed to the polymer chain movement and inter-diffusion of the Eudragit® polymer chains in the tablet matrix, which causes a better coalescence of the polymer particles to form a fine network and a matrix with lower porosity and higher tortuosity. In this way, the drug is surrounded and entangled by the polymer network, resulting in a restricted leaching of the drug³³⁾.

Azarmi et al.³¹⁾ evaluated thermal treatment as a process to extend drug release from Eudragit® RL, RS based matrix tablets. A prolonged release was observed when the heat treatment was above the T_g of the polymers. The duration of the heat treatment came up to be an important factor and the results showed that an increase in the duration of the heat treatment resulted in a reduced drug release. The heating of the matrices over 24 hours had no significant effect on the release rate of indomethacin. Furthermore, heat treatment of the matrices above the glass transition temperature of the polymer had no significant effect on the tensile strength of tablets³³⁾. In a subsequent study, the same scientific group concluded that the prolonged release of API was due to the movement and redistribution of Eudragit® RS polymer chains in the matrix tablet structure.

On the other hand, the study of Dave et al.³⁴⁾ brought different results. The thermal treatment at 75 °C for 5 hours increased breaking force and decreased the drug release rate only for theophylline/Eudragit® RS PO matrices. For matrix tablets containing Eudragit® RL PO or a mixture of RL PO/RS PO it failed to impart an extended-release property to the tablets. This can be attributed to the relatively more hydrophilic nature of Eudragit® RL compared to Eudragit® RS. Although thermal treatment may result in the formation of a strong polymer matrix structure, the high level of permeability to aqueous media resulted in the rapid disintegration of the tablets and releasing of the drug. For the tablets containing Eudragit® RS PO, theophylline release decreased proportionately

Table 4. Glass transition intervals of Eudragit® different grades¹⁷⁾

Eudragit® grade	T_g (°C)
E 100/E PO	48
L 100-55/L 30 D-55	110
S 100/S 12.5	110
FS 30 D	48
NE 30 D	9
NM 30 D	11
RL 100/RL PO	70
RS 100/RS PO	65

with an increase in the thermal treatment temperature and concentration of plasticizer in the matrix.

Several studies have described the thermal treatment of insoluble Eudragit® polymers usually resulting in extended drug release from Eudragit® tablets due to a decrease in matrix porosity. It cannot be forgotten that the copolymer incorporated into a commercial product has a different T_g value than, for example, a blend with other matrix tablet components. Therefore, the thermal treatment of Eudragit® NE and NM matrices having T_g values very low is also important³⁵⁾.

Incompatibilities associated with Eudragits®

Although Eudragit® polymers are considered as chemically stable, there are studies documenting polymers incompatibilities with some substances. The interactions of Eudragit® E with histamine- H_2 receptor antagonists, Eudragit® L with proton pump inhibitors, and Eudragit® RL, RS with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are known.

In Sarisuta et al.³⁷⁾ the effect of polymeric Eudragit® E 100 film on coated tablets with ranitidine hydrochloride was investigated. Due to the mild interaction, such as hydrogen bonding, between protonated tertiary amino group of ranitidine hydrochloride and functional group of the Eudragit® E 100, the adhesive force between the film and the tablet surface decreased³⁶⁾. The interaction between Eudragit® L and proton pump inhibitor omeprazole is also known. The acidic nature of the polymer leads to the degradation of omeprazole. A possible solution is to use an inert subcoating layer, which separates the omeprazole containing core from the enteric coating.

Pignatello et al.³⁸⁾ studied the mechanisms of interactions between Eudragit® RL 100 and RS 100 polymers with three NSAIDs: diflunisal, flurbiprofen, and piroxicam. In particular, the incorporation and release of NSAIDs from Eudragit® RL and RS polymers was shown to be strongly dependent on the acidic nature of these drugs, which allows chemical interactions, physical interactions, or both to occur (zwitterionic adducts, ion pairs, ion-exchange resin behaviour) with the ammonium group of polymers.

Physical and chemical interaction of ibuprofen with Eudragit® RL has been reported. Incompatibility occurs due to the electrostatic interactions and/or hydrogen bonding (carboxylic group of ibuprofen) with the quaternary ammonium groups in Eudragit® RL. This probably inhibits uniform dispersion of the drug in the polymer network and ultimately affects the drug loading and release profile *in vitro* and *in vivo*³⁹⁾.

Incompatibilities may also occur with some poly(meth)acrylate dispersions depending on the ionic and physical properties of the polymer and solvent. For example, coagulation may occur due to soluble electrolytes, some organic solvents, pH changes and extremes of temperatures. It is known that water dispersions of Eudragit® L, RL and RS are not compatible with magnesium stearate (thickening or coagulation). However, the magnesium

stearate contained in the tablets does not affect the properties of the polymer film. Aqueous dispersions show more incompatibilities than organic solutions or solid poly(meth)acrylates⁶⁾.

Matrix tablets with Eudragits®

Matrix tablets involve a homogeneous dispersion of a drug into an excipient or a mixture of excipients which are able to form a matrix structure. Such excipients are termed as matrix carriers and are usually of polymeric origin. Interaction between a drug and a polymer generally forms the basis of controlled oral drug delivery. They can be prepared by direct compression of the powder blend and by granulation prior to compression⁴⁰⁾. The most common approaches to achieve a controlled release are to embed the drug in a hydrophilic (swellable) matrix tablet based on the swelling of hydrophilic polymers^{41–44)}, a lipophilic matrix systems containing fats and waxes as carriers or insoluble matrices^{34, 45–48)}.

Eudragits® are attractive matrix forming materials due to their high chemical stability, good compatibility properties, and a large variety of available grades with different physicochemical characteristics. Insoluble Eudragit® copolymers are known to form skeleton (insoluble) diffusion-controlled matrix tablets by participation of individual (meth)acrylic copolymers or their mixture mainly together with different commonly used soluble or insoluble fillers. Moreover, a combination of insoluble Eudragits® with other insoluble polymers (e.g. ethylcellulose – EC) have been described in the literature⁴⁹⁾. Both types of poly(meth)acrylates can be also an important component of swellable polymeric matrices (mainly hydroxypropyl methylcellulose – HPMC) to optimize drug release performance by adjusting gel layer characteristics in dependence on their physicochemical properties⁴¹⁾.

Insoluble Eudragit® polymers

In technology of mono-component matrix tablets based on insoluble Eudragit® polymers, a combination of a freely soluble API/insoluble filler (or no filler)⁵⁰⁾ and a poorly soluble API/soluble filler is considered advantageous. In the first case, an insoluble filler supports the regular sustained drug release, in the second case, a soluble filler prevents a rapid disintegration of an almost insoluble matrix system. For a very soluble drug, a *burst effect* is typically associated with such a system. That can be demonstrated on Eudragit® NM-based matrix tablets with microcrystalline cellulose (MCC, Avicel® PH 101) as an insoluble filler for sustained release of a freely soluble drug (diltiazem hydrochloride) or a sparingly soluble drug (caffeine). In the experiment, Eudragit® NM 30 D was used to granulate the drug-filler mixture. It has been concluded that the 12 hours extended release of a freely soluble drug can be achieved with the drug-filler ratio 1 : 1 and the polymer concentration from 11.3% and 13.8%. On the contrary, the same system did not work with API caffeine and a higher tendency for fast disintegration was observed⁴⁷⁾. As a prevention of rapid disintegration, Apu

et al.²²⁾ prepared an Eudragit® RS PO/RL PO matrix system with a prolonged release of poorly soluble carbamazepine (water solubility: 17.7 mg/L) in combination with soluble Ludipress® LCE (96.5% lactose, 3.5% povidon 30) in the role of the filler.

Insoluble Eudragit® polymers with both good swelling capacity and permeability can be successfully used for the acceleration of drug release from matrices based on more hydrophobic EC or oppositely an EC addition to Eudragit® formulations prolongs drug release⁵¹⁾. In the study of Sánchez-Lafuente et al.⁴⁹⁾, didanosine, an antiretroviral drug, was incorporated into directly compressed matrices using different ratios of Eudragit® RS and EC (Ethocel® 100). The results showed a progressive increase in the drug dissolution rate with an increasing ratio of Eudragit® RS in the polymeric matrix.

Due to their insolubility, these polymers play a key role in a slowdown of drug dissolution rate and elimination/reduction of the *burst effect* of very soluble APIs from HPMC and other swellable matrices to obtain zero-order kinetics or near zero-order kinetics. Their insoluble character decreases the penetration of the dissolution medium into the inner matrix structure in a concentration-dependent manner and lowers the diffusion extent. Even a thin polymeric layer inside a matrix can be observed for Eudragit® copolymers with more plastic character (e.g. Eudragit® NE) as demonstrated in Figure 3. A deeper explanation of this effect can be seen in the creation of a significantly larger interface between a highly soluble drug and insoluble Eudragit® polymers due to formation of nano-sized drug particles in HPMC K4M/Neusilin® US2 matrices as demonstrated by ssNMR spectroscopy⁵²⁾.

For this reason, a combination of HPMC and insoluble Eudragit® copolymers has been intensively investigated

and a lot of literature sources can be found. As an example, Reddy et al.⁵³⁾ published a significant burst release reduction of freely soluble nicorandil by granulation of the HPMC K4M/drug mixture (4 : 1) with ethanolic solutions of Eudragits® RL 100 (10%) and RS 100 (4 and 8%). The initial release during the first 2 hours significantly decreased when Eudragit® RL (10%) was used (19.7 vs. 32.6% in reference); a lower *burst effect* reduction was achieved for Eudragit® RS (27.4 vs. 30.8% for reference).

In the study published by Tomuta et al.⁵⁴⁾, the HPMC K100M matrix tablets containing a very soluble drug (metoprolol tartrate) were prepared by fluid bed granulation with Eudragit® NE 40 D as the granulation liquid. The obtained results revealed that increasing amounts of both polymers (HPMC K100M and Eudragit® NE) led to a decreased release of the drug amount, nevertheless without a significant reduction of *burst effect* as the concentration of Eudragit® NE was rising.

An interesting addition of excipients in relation to granulation process was performed in the experiment published by Roy et al.⁵⁵⁾. Matrix tablets of the very soluble metformin hydrochloride were prepared by low-shear wet granulation. The formulations of an intragranular mixture included a combination of HPMC K200M with either Eudragit® RS 100 or Eudragit® RL 100 and an addition of HPMC K15M extragranularly. The obtained results revealed that at the 26% concentration HPMC K200M was able to sustain the drug release for 12 hours and the combined effect of HPMC K15M as an extragranular excipient and Eudragit® RS 100 displayed a significant role in drug release. It has been concluded that various grades of HPMC, at suitable concentration, in combination with polyacrylate polymers can be used effectively to modify the release

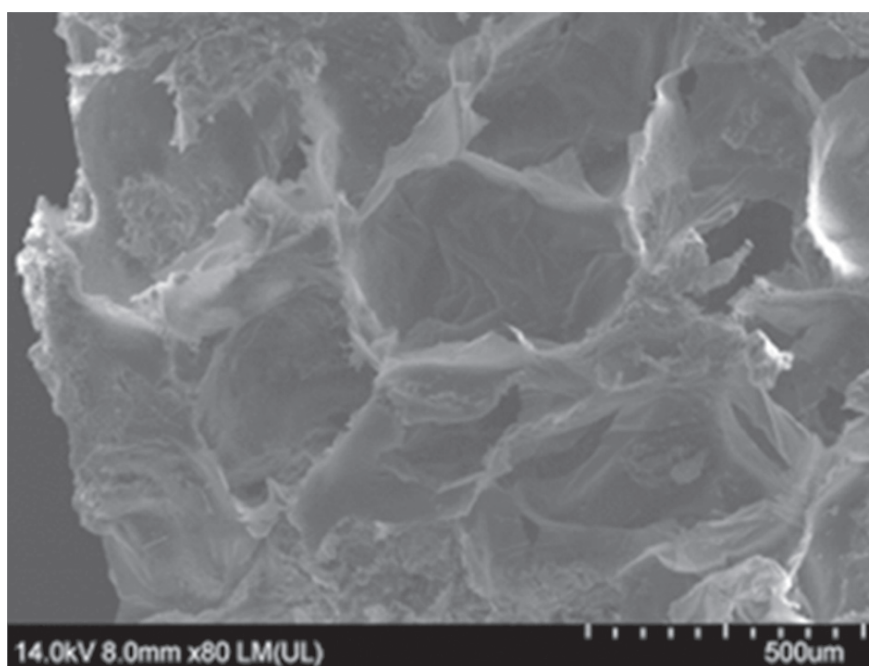


Fig. 3. The thin Eudragit® NE layer inside the HPMC K4M matrix structure (image from scanning electron microscopy)⁵²⁾

rates in hydrophilic matrix tablets, prepared by wet granulation technique.

Moreover, Eudragit® RS 100 showed a more prolonged drug release compared to the Eudragit® RL 100 based formula. The *burst effect* reduction of freely soluble metformin was also observed when Eudragit® RS PO was combined with the natural resinous material gum copal and/or damar gum exhibiting a highly hydrophobic structure (MCC PH 101 was used as the filler)⁵⁶⁾.

Due to the cationic character of Eudragit® RL/RS, drug release of very soluble APIs from HPMC K4M/Eudragit® matrices can be significantly prolonged by an addition of an oppositely charged surfactant. This effect was demonstrated in the experimental study published by Nokhodchi et al.⁵⁷⁾ investigating the effects of various anionic (lauryl sulphate), cationic (cetyl trimethyl ammonium bromide) and non-ionic (Tween® 65 and Span® 60) surfactant types, its concentrations and the different ratios on the release rate of highly soluble propranolol hydrochloride. The different concentrations of surfactants were incorporated into HPMC K4M-Eudragit® RS matrices prepared by direct compression. The dissolution rate of the drug from the matrices was evaluated at pH 1.2 or 6.8. The results showed that the release rate of propranolol hydrochloride decreased as the concentration of anionic surfactant increased due to complexation with the drug and the polymer. The non-ionic surfactant caused an increase and the cationic surfactant had a little effect on the drug release rate.

Newly, insoluble Eudragit® polymers participate in the formulation of bi-layered tablets delivering drugs that require a loading dose followed by a maintenance dose. In such a system, one layer contains a quantity of drug for conferring immediate release (fast disintegrated part), while the second layer contains a quantity of drug for extended release. Polymers Eudragit® RL and RS can be utilized in the sustained release layers⁵⁸⁾.

Soluble Eudragit® polymers

Some of anionic polymers can be also used in matrix tablet technology. However, applicability of these polymers in sustained release matrix formulations is limited because they are non-gelling and soluble in intestinal fluids, often necessitating the use of a gelling polymer, such as HPMC⁵⁹⁾, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose⁶⁰⁾ and xanthan gum⁶¹⁾. However, the solubility of these enteric polymers at intestinal pH allows them to form pores in certain matrix systems, where interstitial channels are created due to the dissolution of these polymers, which enables enhanced drug release via diffusion through the channels⁵⁹⁾. Tatavarti et al.⁶²⁾ explained the effect of the methacrylic acid polymer Eudragit® L 100-55 by a significant decrease in matrix micro-environmental pH, enhancing the release of weakly basic drugs papaverine hydrochloride and verapamil hydrochloride from HPMC K4M hydrophilic matrices. For the former, the release increased with an increase in the levels of the methacrylic polymer used (influence of pH and polymer solubility). For the latter, incorporation of Eudragit® L

100-55 resulted in release retardation due to an interaction between the anionic polymer and the cationic drug and the extent of retardation increased with an increase in the polymer level.

Mixtures of pH-dependent and pH-independent polymers can be employed in matrix tablets formulations with weakly basic drugs. While in the stomach, the polymer mixture ensures low permeability, in the alkaline intestinal environment, the entero-soluble polymer dissolves and acts as a pore former, and increases solubility of the drug²⁾. This approach was followed by Corti et al.⁶³⁾. In their study, pH-dependent Eudragit® L 100-55 with hydrophilic swellable polymers such as chitosan and HPMC K4M was combined. They performed complexation of the very soluble drug metformin with hydrophobic cyclodextrin and dispersed it in the matrix carrier. It was concluded that the method of complexation determined the dissolution profile but the combination of Eudragit® L and chitosan was able to release the drug at the desired profile.

Huang et al. achieved a desirable release profile of diphenhydramine by incorporating Eudragit® L in a carnauba wax matrix system⁶⁴⁾. Tatavarti and Hoag employed Eudragit® L and malic acid as pH modifiers in the HPMC E4M matrix. Both compounds resulted in pH-independent drug release⁶⁵⁾. Cha et al. included both Eudragit® L and S (1 : 1 ratio in concentration of 10% and 20%) into polyethylene oxide based matrix tablets to achieve pH-independent minocycline release⁶⁶⁾.

Incorporation of cationic polymers such as Eudragit® E in the HPMC K4M matrix system has been attempted by Rao et al.⁶⁷⁾ in order to control the release of a weakly acidic drug. Eudragit® E 100 facilitated a creation of relatively constant microenvironmental pH resulting in pH-independent release of divalproex sodium in dissolution media at different pH conditions (pH 1.0, 4.5, 6.8).

Combination of insoluble and soluble Eudragit® polymers

Various types of (meth)acrylate copolymers are often combined to achieve the desired dissolution profile of the drug from matrices. The controlled drug release kinetics close to zero-order kinetics can be achieved by combining Eudragits® with pH-dependent solubility and insoluble poly(meth)acrylates. Ceballos et al.⁷⁾ prepared extended-release theophylline matrix tablets by direct compression or by the solvent method [drug and polymer(s) were dissolved in a 95% ethanolic solution and then the solvent was removed in a rotary evaporator at 60 °C; the residue was stored at room temperature in a desiccator for 24 h and sieved (75–150 µm) before use] and different pH-dependent (Eudragit® L 100, L 100-55 and S 100) and pH-independent (Eudragit® RL PO and RS PO) polymer combinations. Combining the solubility and permeability characteristics of the two polymer groups was the key to modulating the release profiles. Dissolution profiles of tablets (pre-prepared by the solvent method) showed a stronger controlled release effect due to a reduction in the particle sizes of the drug, leading

to interactions between the polymers and the drug. Nevertheless, the results obtained from direct compression were more advantageous, as matrix tablets gave a total release after 6 hours and resulted in more reproducible release rates. Matrix tablets based on L 100/RL PO and L 100/RS PO mixtures gave the best results, displaying the highest percentage of total theophylline release, and the matrix formulation allowed to obtain more regular release profiles. This was achieved by a combination of the good erodible properties of L 100 with the swelling properties of RL PO and RS PO polymers. Thanks to high flexibility, Eudragits® NE or NM can be incorporated into Eudragit® L based formulations and act as plasticizers²⁾. On the other hand, if Eudragit® L is added in an Eudragit® NM based formulation, drug release is retarded in acidic environment and enhanced in alkaline conditions⁶⁸⁾.

Floating tablets with Eudragits®

Gastroretentive systems can remain in the gastric region for several hours and hence significantly prolong the gastric residence time of drugs. They are of particular interest for drugs that are locally active in the stomach (e. g. 5-fluorouracil, antacids, prostaglandins), have an absorption window in the stomach or in the upper small intestine (e.g. ketoprofen, atenolol, levo DOPA, salbutamol, sotalol), are unstable in the intestinal or colonic environment (e.g. captopril), or exhibit low solubility at high pH values (metoprolol, propranolol, verapamil, diazepam)^{69, 70–72)}.

Unlike multi-particulate systems⁷³⁾, Eudragit® polymers are not commonly used in the technology of gastroretentive floating tablets, but some examples can be found in the scientific literature. Generally, the tablets exhibiting floating properties containing polymers from Eudragit® group are manufactured by direct compression or hot-melt (HME). HME of Eudragit® RS PO (65 % per tablet) in the presence of sodium bicarbonate (10% per tablet) was used as the unique technique for the preparation of a floating tablet system for acetohydroxamic acid and chlorpheniramine maleate. It was that sodium bicarbonate was decomposed to CO₂ gas, sodium carbonate and water during HME. The prepared HME tablets exhibited a more porous structure as CO₂ gas was generated in softened acrylic polymers at elevated temperature. They released the drugs in a sustained manner and floated on the surface of the acidic media for 24 hours⁷⁰⁾. Another approach is a combination of oppositely charged Eudragit® E and Eudragit® L 100-55 as matrix formers for the development of floating tablets for metronidazole. As single polymers, they are not suitable for the development of floating matrices, but their mixture at the optimum 1 : 1 weight ratio ensured superior floating and sustained drug release in 0.1M HCl. This behaviour was explained by the creation of IPEC in the presence of sodium bicarbonate which likely mediated the IPEC by raising the microenvironment pH around the Eudragit® L particles. This allowed a significant ionization of Eudragit® L and its interaction with Eudragit® E⁷⁴⁾. Simi-

larly, the IPEC complexation between Eudragit® E and oppositely charged hydrophilic polymer carrageenan was used to develop floating matrix tablets for metronidazole. The matrix tablets consisting of the drug, pre-prepared IPEC (complexation weight ratio 0.6, drug : polymer ratio 1 : 2) and effervescent sodium bicarbonate achieved a fast (*lag time* less than 30 s) and prolonged floating duration with drug release correlating with zero-order kinetics for more than 10 hours⁷⁵⁾.

Coated tablets with Eudragits®

Film coating is a common step in tablet manufacture that can be used to improve product appearance, organoleptic properties, or to facilitate swallowing. Functional film coats can also be used for product stabilisation and to modify or delay drug release⁷⁶⁾. Film coating can be performed with a poly(meth)acrylate organic solvent and water dispersion. The type of solvent can have a major influence on the resulting film structure and subsequent release kinetics⁷⁷⁾. The tablet coating method is an effective tool for targeting the API to the small intestine or colon. Unlike matrix tablets with controlled drug release, the coated tablets with a functional Eudragit® film are commonly used in pharmacotherapy. Table 5 provides an overview of such medicines available in the Czech Republic.

Small intestine delivery

The application of an enteric coating to a solid dosage form is a well-established approach to prevent drug release in the stomach and to allow release in the small intestine. It is used to prevent the degradation of acid-labile APIs in the gastric environment or to protect the stomach from irritant compounds⁷⁹⁾. This is usually achieved by applying an outer polymeric film coat with pH-dependent solubility/permeability, or possibly, by using a drug-containing matrix with suitable swelling/solubility characteristics, i.e. delayed release.

If a polymeric film coat is used, the type of polymer and the thickness of the coating will be of importance for the onset of drug release. A threshold pH – for solubility of the polymer – slightly below 6.0 is generally considered to be sufficient to achieve protection from release in the stomach followed by a fast onset of release in the small intestine, e.g. polymers such as hydroxypropyl methylcellulose phthalate and Eudragit® L, which are soluble above pH 5.5, will usually dissolve immediately after the dosage form has been emptied from the stomach⁸⁰⁾. The double-coated system was developed to accelerate drug release in the upper small intestine. The system comprises an inner coat (partially neutralised Eudragit® L 30 D-55 and organic acid) and an outer coat (standard Eudragit® L 30 D-55). As an example, prednisolone tablets were coated with double layer formulations with inner coats neutralised to pH 5.6 in the presence of 10% citric acid or adipic acid⁷⁹⁾. Eudragit® L 100-55 can be used for a dry powder coating process. Unlike aqueous coating, powder coating minimizes partitioning of the

Table 5. Enteric coated tablets currently available in the Czech Republic⁷⁸⁾

Pharmacologic class	Drug	Product name	Film-forming agent
NSAIDs	Acetylsalicylic acid ^{a)}	Aspirin® protect	Eudragit® L
		Manoass	Eudragit® L
		Stacyl	Eudragit® L
		Vasopirin	Eudragit® L
	Diclofenac ^{a)}	Voltaren®	Eudragit® L
		Veral®	Eudragit® L
		Diclofenac AL	Eudragit® L
	Mesalamine ^{b)}	Salofalk® 500	Eudragit® E, L
		Asacol®	Eudragit® L
	Sulfasalazine ^{b)}	Sulfasalazin K-EN	Eudragit® L
Corticosteroids	Budesonide ^{c)}	Cortiment®	Eudragit® L, S
Venopharmaceuticals	Aescin ^{a)}	Aescin-Teva	Eudragit® L
		Reparil®-Dragées	Eudragit® L
Antiepileptic	Sodium valproate ^{a)}	Orfiril®	Eudragit® L
Amino acids and derivatives	Ademetionine ^{a)}	Transmetil®	Eudragit® L
Proton pump inhibitors	Pantoprazole ^{a)}	Apo-panto	Eudragit® L
		Controloc®	Eudragit® L
		Nolpaza®	Eudragit® L
		Pantomyl	Eudragit® L
		Pantoprazol + pharma	Eudragit® L
		Pantoprazole Zentiva®	Eudragit® L
Enzymes	Pancreatin ^{a)}	Pancreolan® forte	Eudragit® L
		Panzynorm® forte-N	Eudragit® L
	Bromelain, trypsin, rutoside ^{a)}	Phlogenzym®	Eudragit® L
		Pancreatin, trypsin, chymotrypsin, bromelain, papainum, rutoside, amylase, lipase ^{a)}	Wobenzym®
Laxative	Bisacodyl ^{c)}	Dulcolax®	Eudragit® L, S
		Bisacodyl-K®	Eudragit® L, S
Immunosuppressant	Mycophenolic acid ^{a)}	Mycophenolic acid accord	Eudragit® L
Drug used in alcohol dependence	Acamprosate ^{a)}	Campral®	Eudragit® L
Anti-rheumatics, Antidotes	Penicillamine ^{a)}	Metalcaptase®	Eudragit® L

Drug release area: a) upper small intestine, b) terminal ileum and colon, c) colon

drug into the film coating during the coating process. Eudragit® L 100-55 was pre-plasticized with triethyl citrate using hot-melt extrusion. Chlorpheniramine maleate and theophylline tablets were powder-coated with pre-plasticized Eudragit® L 100-55. The drug release properties of powder-coated tablets were dependent on the curing time, coating level and plasticizer content. The drug re-

lease rate from powder-coated theophylline tablets was controlled with slightly lower coating levels⁸¹⁾.

Colon delivery

Targeted drug release to the colon is required for the treatment of local diseases associated with this area

(Crohn's disease, ulcerative colitis or intestinal cancer) but also for the potential to ensure a systemic delivery of proteins (e.g. insulin) and therapeutic peptides⁸²).

To achieve colon site-specific delivery via oral administration, several approaches such as use of pH-dependent, time-dependent, pressure-dependent, microbially activated or newly also combined drug delivery systems have been designed^{83, 84}. Among various polymeric substances, soluble and insoluble Eudragit[®] copolymers in the form of polymeric coating are essential components of all above-mentioned systems exhibiting very often a multi-layered structure⁸⁵. Generally, anionic Eudragits[®] (L, S, FS) are used for their pH-dependent solubility allowing to overcome the acidic stomach compartment with strongly fluctuating pH and residence time and shift the drug release more distally in the human intestine in dependence on their own unique dissolvment pH and a film coat thickness. On the other hand, insoluble Eudragits[®] (especially RL and RS type) due to their properties play the key role in a system resistance and prolonging drug release^{86, 87}. Soluble cationic type Eudragit[®] may find the application as an enteroresistant polymer. An example is the CODES[™], a colon targeted delivery system. It has been developed by utilizing a unique mechanism involving lactulose, which acts as a trigger for site specific drug release in the colon. It consists of a traditional tablet core containing lactulose and drug, which is coated with Eudragit[®] E (acid soluble material), and the outer layer is an enteric material, Eudragit[®] L. Between Eudragit[®] E and L layer there is an insulating layer made up of hypromellose. The system passes unchanged through the stomach environment and dissolves in the small intestine, where it is still protected by an inner envelope that is slightly permeable and swells. Once the tablet arrives in the colon, the bacteria enzymatically degrade lactulose into an organic acid which ensures the pH decrease resulting in Eudragit[®] E dissolving and drug release^{88, 89}.

Among Eudragit[®] copolymers, Eudragit[®] FS 30 D (dissolves at pH > 7.0) is a preferable coating material which combines together a site-specific drug release in the colon, aqueous processing and flexible coatings^{18, 19}. Tablets with the 10% coating level of Eudragit[®] FS could maintain their integrity for 5 hours, approximating colon arrival time and then they released the drug instantaneously or in prolonged manner⁹⁰. In *in vivo* conditions, this polymer exhibited consistent intra- and inter-subject performance, with the site of disintegration focused on the ileo-caecal junction and ascending colon⁹¹. It is also a part of the composite oral colon-specific drug delivery coated system (together with Eudragit[®] RL/RS) under the trade name EUDRACOL[®], registered by Evonik/Degussa Röhm GmbH⁹², which has a supreme position in the development of multiparticulate colon drug delivery systems. Another example of the Eudragit[®] FS (polyanion) importance is a preparation of a film-coated formulation for colon drug delivery based on its combination with Eudragit[®] RL 30 D (polycation) in two separated layers. An investigation of film behaviour in the conditions mimicking the gastrointestinal environment was per-

formed. Being in the neutral medium, carboxyl groups of Eudragit[®] FS 30 D are completely ionized interacting with quaternary ammonium groups of Eudragit[®] RL 30 D chains to form a 3D structure based on IPEC which strongly modified the release profile of the model drug diclofenac sodium⁹³.

Eudragit[®] S (solubility at pH > 7.0) has been routinely used as a coating material for pH-dependent ileo-colonic drug delivery systems as a part of commercially available products. In contrast to Eudragit[®] FS, a failure of disintegration followed by slow and incomplete dissolution has been described for Eudragit[®] S-coated tablets *in vivo*. The performance inconsistency has been attributed to intra- and inter-individual variability in intestinal pH, transit, volume of colon liquid, etc. In this case, Eudragit[®] S-coated dosage forms do not work optimally and patients are not effectively treated⁹¹. To overcome this problem, the dual mechanism (pH – Eudragit[®] S/bacterial – resistant starch) coating provides colon specificity and both mechanisms work as a failsafe, ensuring drug targeting⁹⁴. Another possibility to ensure ileo-colonic targeting is to accelerate dissolution of the Eudragit[®] S film in the desired GIT area. Similarly as for the upper small intestine drug delivery, Eudragit[®] S has been used in the development of a double coating system, in which prednisolone tablets were coated with partially neutralized Eudragit[®] S and a buffer agent (10% KH₂PO₄, neutralization pH of 8.0), followed by a second coat of standard Eudragit[®] S. The prepared coated tablets exhibited a significant acceleration of coat dissolution and a subsequent rapid drug release compared to the Eudragit[®] S single-layer-coated tablets in the medium simulating distal small intestine⁹⁵. Eudragit[®] S100 film (6.0% w/v) prevented premature release of 5-fluorouracil from matrices consisting of a polymeric blend of Carbopol 71GNF : guar gum (4 : 1) during an *in vitro* release caecal study⁹⁶.

Anionic pH-dependent Eudragit[®] copolymers have also found an application in the Multimatrix[®] (MMX[®]) system which is a drug formulation developed to facilitate release of high API concentrations into the colon with a homogeneous distribution along all colonic segments, particularly the most distal ones. The MMX[®] formulation is characterized by a lipophilic matrix dispersed in a hydrophilic structure, moreover with gastro-resistant, pH-dependent coating (Eudragit[®] L, S, FS)⁹⁷. The mechanism of drug release concerns the gastro-resistant coating, which avoids the release of the embedded compound until the tablet is exposed to a pH of 7 or higher, which is normally reached in the terminal ileum. After reaching this site, the activity of the tablet core, which consists of hydrophilic excipients (for driving the tablet to swell into a viscous gel mass to lower the release of the drug) and lipophilic excipients (slowing the penetration of aqueous fluids into the tablet core), results in a homogenous and prolonged exposure of the whole colonic mucosa to the embedded substance⁹⁸. Several drugs were incorporated to the MMX[®] systems. In particular, MMX[®] mesalamine, budesonide and parnaparin formulations have been investigated in patients with ulcerative colitis, and the first

two have reached worldwide registration for the treatment of this disease. Moreover, MMX[®]-rifamycin is being positively tested in the treatment of colonic bacterial infections, including traveller's diarrhea⁹⁷). Budesonide MMX (Cortiment[®]) has been available in the Czech Republic since 2015.

Recently, a technologically demanding drug delivery system based on a doubly coated multiple-unit tablet was developed for bisacodyl to decrease the intestinal irritation and/or the systemic adverse effect of this stimulant laxative. Bisacodyl solubilized in surfactants was adsorbed into the porous carrier and primarily coated with different combinations of pH-sensitive polymers (Eudragit[®] L and Eudragit[®] S) and a time-dependent release polymer (Eudragit[®] RS). Prepared granules were compressed into tablets and coated again with pH-sensitive polymers (Eudragit[®] L/Eudragit[®] S = 1 : 1). The granules with a 12.5% coating of Eudragit[®] L/Eudragit[®] S/Eudragit[®] RS mixture in the ratio 1 : 5 : 4 and the final tablets with 25% coating of Eudragit[®] L effectively retarded the drug release in the simulated gastric and small intestinal fluids but drug liberation in the colonic fluid was over 50%⁸³).

Conclusion

Eudragit[®] polymers are widely used acrylic pharmaceutical excipients. Due to their unique properties, Eudragit[®] polymers have made significant contributions to many types of formulations. Poly(meth)acrylate copolymers provide controlled release effects for solid dosage forms as multi-unit systems or matrix tablets. Being a synthetic polymer, Eudragits[®] display good reproducibility and other advantages associated with synthetic polymers. Further, these are regarded as non-biodegradable, non-absorbable, and non-toxic functional excipients, thus circumventing issues accompanying synthetic polymers. The combination of these polymers shows that different release patterns can be achieved based on their interactions, giving the polymers a variety of properties. Combining differently charged (meth)acrylate copolymers appears to be an interesting field of investigation, providing advantages in the processing and modulation of release profiles.

Acknowledgments

This work was supported by the project ITA VFU Brno: FaF/Vetchý/ITA 2019.

Conflict of interest: none.

References

1. **Evonik, Healthcare.** Healthcare Evonik. Eudragit. [Online] 7. 1. 2019 [Cited: 7. 1. 2019.] <https://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceutical-excipients/EUDRAGIT/>
2. **Skalsky B., Peterleit H.** Chemistry and application properties of polymethacrylate systems. In: Felton J. W., McGinity L. A. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms 3. New York: Informa Healthcare USA 2008.
3. **Tu J., Shen Y., Mahalingam R., Jasti B., Li X.** Polymers in oral modified release systems. In: Park H., Wen K. Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice I. New Jersey: John Wiley & Sons 2011; 71–88.
4. **Nollenberger K., Alberts J.** Poly(meth)acrylate-based coatings. Int. J. Pharm. 2013; 457(2), 461–469.
5. **Malá R., Jirásková J., Rabišková M.** Vodné disperze polymerů v obalech řídicích uvolňování léčiv. Chem Listy 2014; 108(11), 1046–1052.
6. **Thakral S., Thakral N. K., Majumdar D. K.** Eudragit[®]: a technology evaluation. Expert Opin. Drug Eval. 2013; 10(1), 131–149.
7. **Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P.** Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. Farmaco 2005; 11–12, 913–918.
8. **Vasileiou K., Vysloužil J., Pavelková M., Vysloužil J., Kubová K.** Velikostně redukováné mikročástice na bázi Eudragitu[®] RS připravené metodou odpaření rozpouštědla – sledování vlivu vybraných proměnných na testované parametry. Čes. slov. Farm. 2017; 6, 274–280.
9. **Vysloužil J., Bavolarová J., Kejdušová M., Vetchý D., Dvořáčková K.** Cationic Eudragit[®] Polymers as Excipients for Microparticles Prepared by Solvent Evaporation Method. Čes. slov. Farm. 2013; 6, 249–254.
10. **Gallardo D., Skalsky B., Kleinebudde P.** Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers. Pharm. Dev. Technol. 2008; 13(5), 413–423.
11. **Patra C. N., Priya R., Swain S., Jena G. K., Panigrahi K. C., Ghose D.** Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. Futur. J. Pharm. Sci. 2017; 3(1), 33–45.
12. **Qi, S., Gryczke, A., Belton, P., Craig, D. Q.** Characterisation of solid dispersions of paracetamol and Eudragit[®] E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis. Int. J. Pharm. 2008; 1–2(354), 158–167.
13. **Liu J., Cao F., Zhang C., Ping Q.** Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion. Acta Pharm. Sin. B 2013; 3(4), 263–272.
14. **Yang Z., Nollenberger K., Alberts J., Craig D. Qi S.** Microstructure of an immiscible polymer blend and its stabilization effect on amorphous solid dispersions. Mol. Pharm. 2013; 10(1), 2767–2780.
15. **Li J., Lee I. W., Shin G. H., Chen X., Park H. J.** Curcumin-Eudragit E PO solid dispersion: A simple and potent method to solve the problems of curcumin. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015; 94, 322–332.
16. **Hrubý M., Filippov S. K., Felková V., Štěpánek P.** Přírodou inspirované polymery citlivé na vnější podněty pro dopravu léčiv. Chem Listy 2015; 109(7), 482–487.
17. **Kadian S. S., Harikumar S. L.** Eudragit and its Pharmaceutical Significance. Pharmainfo. [Online] 2016 [Cited: 1. 30. 2019] KADIAN, Satish Singh; Harikumar S. L. <http://www.pharmainfo.net/satishsingh-kadian/publications/eudragit-and-its-pharmaceutical-significance>
18. **Huyghebaert N., Vermeire A., Remon J. P.** In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. Int. J. Pharm. 2005; 298(1), 26–37.
19. **Joshi M.** Role of Eudragit in targeted drug delivery. Int. J. Curr. Pharm. Res. 2013; 5(2), 58–62.
20. **Brady J., Durig T., Lee P. I., Li J. X.** Polymer Properties and Characterization. In: Zhang Y., Mantri G. G. Z., Chen R. V., Yu

- Y., Qui L. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2. Cambridge: Academic Pres 2017; 181–223.
21. **Apu A. S., Pathan A. H., Kibria G., Jalil R. U.** In vitro release kinetic study of theophylline from eudragit RS PO and eudragit RL PO matrix tablets. *J. Pharm. Sci.* 2009; 8(1), 1–6.
 22. **Apu A. S., Pathan A. H., Shrestha D., Kibria G., Jalil R. U.** Investigation of in vitro release kinetics of carbamazepine from Eudragit® RS PO and RL PO matrix tablets. *Trop. J. Pharm. Res.* 2009; 8(2), 145–152.
 23. **Aleksiev A., Kostova B., Rachev D.** Development of Eudragit Based Sustained Release Systems of Galantamine Hydrobromide. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2014; 27(1), 135–140.
 24. **Müller-Albers J., Guha A., Assmus M.** Use of an advanced new enteric combination polymer with multiple unit pellet systems and other multiparticulates. *Am. Pharm. Rev.* 2018; 7.
 25. **Moustafine R. I., Margulius E. B., Sibgatullina L. F., Kemenova V. A., van den Mooter G.** Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of chitosan with Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 70(1), 215–225.
 26. **Mustafin R. I., Kabanova T. V., Semina I. I., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Shilovskaya E. V.** Biopharmaceutical assessment of a polycomplex matrix system based on carbomer 940 and Eudragit E PO for colon-specific drug delivery. *Pharm. Chem. J.* 2011; 45(8), 491–494.
 27. **Moustafine R. I., Kemenova V. A., van den Mooter G.** Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E. *Int. J. Pharm.* 2005; 294.
 28. **Li L., Wang L., Jiang S., Wang Y., Zhang X.** Insights into the mechanisms of chitosan - anionic polymers-based matrix for extended drug release. *Int. J. Pharm.* 2014; 476, 253–265.
 29. **Mašková E., Kubová K., Vetchý D.** Využití (meth)akrylátových kopolymerů v technologii matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiva. *Chem Listy* 2015; 109, 14–20.
 30. **Ofokansi K. C., Kenchukwu F. C.** Formulation development and evaluation of drug release kinetics from colon-targeted ibuprofen tablets based on Eudragit RL 100-chitosan interpolyelectrolyte complexes. *ISRN Pharm.* 2013; 1–8.
 31. **Azarmi S., Ghaffari F., Löbenberg R., Nokhodchi A.** Mechanistic evaluation of the effect of thermal-treating on Eudragit RS matrices. *Farmaco* 2005; 60(11–12), 925–930.
 32. **Hoag S., Nyamweya N. N.** Influence of coloring agents on the properties of polymeric coating systems. In: Felton L. A., McGinity J. W. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms.* New York: CRC Press 2008; 7, 191–222.
 33. **Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Savari S. M., Valizadeh H.** Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J. Pharm.* 2002; 246(1–2), 171–177.
 34. **Dave V. S., Fahmy R. M., Bensley D., Hoag S. W.** Eudragit® RS PO/RL PO as rate-controlling matrix-formers via roller compaction: Influence of formulation and process variables on functional attributes of granules and tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38(10), 1240–1253.
 35. **Kubová K., Peček D., Hasserová K., Doležel P., Pavelková M., Vysloužil J., Muselík J., Vetchý D.** The influence of thermal treatment and type of insoluble poly(meth)acrylates on dissolution behavior of very soluble drug from hypromellose matrix tablets evaluated by multivariate data analysis. *Pharm. Dev. Technol.* 2017; 22(2), 206–217.
 36. **Sarisuta N., Lawanprasert P., Puttipatkhachorn S., Sukummoon K.** The influence of drug-excipient and drug-polymer interactions on adhesive strength of Ranitidine Hydrochloride film-coated tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006; 32, 463–471.
 37. **Stroyer A., McGinity J. W., Leopold C. S.** Solid state interactions between the proton pump inhibitor omeprazole and various enteric coating polymers. *J. Pharm. Sci.* 2006; 95(6), 1342–1353.
 38. **Pignatello R., Ferro M., Puglisi G.** Preparation of solid dispersions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acrylic polymers and studies on mechanisms of drug-polymer interactions. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2002; 3(2), 35–45.
 39. **Pignatello R., Spadaro D., Vandelli M. A., Forni F., Puglisi G.** Characterization of the Mechanism of Interaction in Ibuprofen-EudragitRL100 Coevaporates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004; 30(3), 277–288.
 40. **Bose A., Wong T. W., Singh N.** Formulation development and optimization of sustained release matrix tablet of Itopride HCl by response surface methodology and its evaluation of release kinetics. *SPJ* 2013; 21(2), 201–213.
 41. **Quinten T., Gonnissen Y., Adraens E.** Development of injection moulded matrix tablets based on mixtures of ethylcellulose and low-substituted hydroxypropylcellulose. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009; 37(3–4), 207–216.
 42. **Fu S., Buckner I. S., Block L. H.** Inter-grade and inter-batch variability of sodium alginate used in alginate-based matrix tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2014; 15(5), 1228–1237.
 43. **Phaechamud T., Ritthidej G. C.** Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33(6), 595–605.
 44. **Dvořáčková K.** Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromellosu. *Chem Listy* 2009; 103(1), 66–72.
 45. **Ozyazici M., Gokce H. E., Ertan G.** Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 63(3), 331–339.
 46. **Deepika B., Sameen S., Nazneen N., Madhavi A., Raju K. N., Rao K. N., Dutt K. R.** Matrix drug delivery system: A review. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* 2018; 5(1), 150–154.
 47. **Dvořáčková K., Kalédaitė R., Gajdziok J., Rabišková M., Bajerová M., Muselík J., Lažauskas R., Pečiura R., Bernatoniene J.** The development of Eudragit® NM-based controlled-release matrix tablets. *Medicina* 2012; 48(4), 192–202.
 48. **Tolia G., Li S. K.** Study of drug release and tablet characteristics of silicone adhesive matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 82(3), 518–525.
 49. **Sánchez-Lafuente C., Faucci M. T., Fernández-Arévalo M., Álvarez-Fuentes J., Rabasco A. M., Mura P.** Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. *Int. J. Pharm.* 2002; 234, 213–221.
 50. **Tabandeh H., Mortazavi S. A., Guilani T. B.** Preparation of sustained-release matrix tablets of aspirin with ethylcellulose, Eudragit RS100 and Eudragit S100 and studying the release profiles and their sensitivity to tablet hardness. *Iran J. Pharm. Res.* 2010; 2(4), 201–206.
 51. **Chithaluru K., Tadikonda R. R., Gollapudi R., Kandula K. K.** Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix

- tablets of losartan potassium. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2011; 4(3), 18–22.
52. **Naiserová M., Kubová K., Vysloužil J., Pavloková S., Vetchý D., Urbanová M., Brus J., Vysloužil J., Kulich P.** Investigation of dissolution behaviour HPMC/Eudragit®/magnesium aluminometasilicate oral matrices based on NMR solid-state spectroscopy and dynamic characteristics of gel layer. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2018; 19(2), 681–692.
 53. **Reddy K. R., Mutalik S., Reddy S.** Once-daily sustained-release matrix tablets of nicorandil: formulation and in vitro evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003; 4(4), 480–488.
 54. **Tomuta I., Alecu C., Dudas D., Leucuta S. E.** Optimization of metoprolol tartrate modified-release matrix tablet formulation using Eudragit NE as binder for metoprolol fluid bed granulation. *Asian J. Pharm.* 2014; 6(2), 101–106.
 55. **Roy H., Brahma C. K., Nandi S., Parida K. R.** Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *Int. J. App. Basic Med. Res.* 2013; 3(1), 55–63.
 56. **Wadher K. J., Kakde R. B., Umekr M. J.** Formulation and evaluation of a sustained-release tablets of metformin hydrochloride using hydrophilic synthetic and hydrophobic natural polymers. *Indian J. Pharm. Sci.* 2011; 73(2), 208–215.
 57. **Nokhodchi A., Norouzi-Sani S., Siahi-Shadbad M. R., Lotfipoor F., Saeedi M.** The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002; 54(3), 349–356.
 58. **Moodley K., Pillay V., Choonara Y. E., du Toit L. C., Ndesendo V. M., Kumar P., Cooppan S., Bawa P.** Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(1), 18–43.
 59. **Oren P. L., Seidler W. M. K.** Sustained release matrix. 4968508 USA, November 6, 1990.
 60. **Ashgar L. F. A., Chandran S.** Design and evaluation of matrix base with sigmoidal release profile for colon-specific delivery using a combination of Eudragit and non-ionic cellulose ether polymers. *Drug Deliv. Transl. Re.* 2011; 1(2), 132–146.
 61. **Asghar L. F. A., Chure C. B., Chandran S.** Colon specific delivery of indomethacin: effect of incorporating pH sensitive polymers in xanthan gum matrix bases. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009; 10(2), 418–429.
 62. **Tatavarti A. S., Muller F. X., Hoag S. W.** Evaluation of the deformation behavior of binary systems of methacrylic acid copolymers and hydroxypropyl methylcellulose using a compaction simulator. *Int. J. Pharm.* 2008; 348(1–2), 46–53.
 63. **Corti G., Cirri M., Maestrelli F., Mennini N., Mura P.** Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl- β -cyclodextrin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68, 303–309.
 64. **Huang H. P., Mehta S. C., Radebaugh G. W., Fawzi M. B.** Mechanism of drug release from an acrylic polymer-wax matrix tablet. *J. Pharm. Sci.* 1994; 83(6), 795–797.
 65. **Tatavarti A. S., Hoag S. W.** Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* 2006; 95(7), 1459–1468.
 66. **Cha K. H., Park J., Cho W., Gu D. G., Jeong K., Hwang S. J.** Design of pH-independent extended release matrix tablets of minocycline hydrochloride for the treatment of dementia. *Arch. Pharm. Res.* 2009; 32(11), 1593–1598.
 67. **Rao, V. M., Engh, K., Qiu, Y.** Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *Int. J. Pharm.* 2003; 252(1–2), 81–86.
 68. **Çetin M., Süleyman H., Çadirci E., Demir E. T., Polat B., Hacımuftuoğlu A.** Preparation and in vivo evaluation of Eudragit® L100/Eudragit® NM 30D enteric granules containing diclofenac sodium: anti-inflammatory and ulcerogenic activity. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2010; 7(3), 237–248.
 69. **Arora S., Ali J., Ahuja A., Khar R. K., Baboota S.** Floating Drug Delivery Systems: A Review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005; 6(3), 372–390.
 70. **Fukuda M., Peppas N. A., McGinity J. W.** Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *J. Control. Release* 2006; 115(2), 121–129.
 71. **Jagdale S. C., Agavekar A. J., Pandya S. V., Kuchekar B. S., Chabukswar A. R.** Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of propranolol hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009; 10(3), 1071–1079.
 72. **Oth M., Franz M., Timmermans J., Möes A.** The bilayer floating capsule: a stomach-directed drug delivery system for misoprostol. *Pharm. Res.* 1992; 9(3), 298–302.
 73. **Kaushik A. Y., Tiwari A. K., Gaur A.** Role of excipients and polymeric advancements in preparation of floating drug delivery systems. *Int. J. Pharm. Investig.* 2015; 5(1), 1–12.
 74. **Bani-Jaber A. K., Alkawareek M., Al-Gousous J., Abuhelwa A. Y.** Floating and sustained-release characteristics of effervescent tablets prepared with a mixed matrix of Eudragit L-100-55 and Eudragit E PO. *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59(2), 155–160.
 75. **Bani-Jaber A., Al-Alani L., Alkhatib H., Al-khalidi B.** Prolonged intragastric drug delivery mediated by Eudragit® E-carageenan polyelectrolyte matrix tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2011; 12(1), 354–361.
 76. **Elder D.** Design, formulation and manufacture of film-coated drug products. *Eur. Pharm. Rev.* 2017; 22(5), 37–40.
 77. **Khatri P., Desai D., Shelke N., Minko T.** Role of plasticizer in membrane coated extended release oral drug delivery. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 2018; 44, 231–243.
 78. **SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv.** [Online] 21. 4 2019 [Cited: 21. 4. 2019] <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
 79. **Liu F., Lizio R., Mier C., Peteret H. U., Blakey P., Basit A. W.** A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug. *J. Control. Release* 2009; 133(2), 119–124.
 80. **Wikberg M., Ulmius J., Ragnarsson G.** Targeted drug delivery in treatment of intestinal diseases. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; 11, 109–115.
 81. **Sauer D., Zheng W., Coots L. B., McGinity J. W.** Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit L 100-55. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 67(2), 464–475.
 82. **Szente V., Zelkó R.** Site-specific drug delivery systems. I. Colon targeted delivery. *Acta Pharm. Hung.* 2007; 77(3), 185–189.
 83. **Park H. J., Jung H. J., Ho M. J., Lee D. R., Cho H. R., Choi Y. S., Jun J., Son M., Kang M.** Colon-targeted delivery of solubilized bisacodyl by doubly enteric-coated multiple-unit tablet. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017; 102, 172–179.
 84. **Hadi M. A., Rao N. R., Rao A. S.** Formulation and evaluation of ileo-colonic targeted matrix-mini-tablets of Naproxen for chrono-

- therapeutic treatment of rheumatoid arthritis. *Saudi Pharm. J.* 2016; 24(1), 64–73.
85. **Ren Y., Jiang L., Yang S., Gao S., Yu H., Hu J., Mao D., Peng H., Zhou Y.** Design and preparation of a novel colon-targeted tablet of hydrocortisone. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2016; 52(2), 239–250.
 86. **Amidon S., Brown J. E., Dave V. S.** Colon-targeted oral drug delivery systems: Design trends and approaches. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2015; 16(4), 731–741.
 87. **Mehra R., Chawla A., Sharma P., Pawar P.** Formulation and in vitro evaluation of Eudragit S100 coated naproxen matrix tablets for colontargeted drug delivery system. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2013; 4(1), 31–41.
 88. **Philip A. K., Philip B.** Colon targeted drug delivery systems: A review on primary and novel approaches. *Oman Med. J.* 2010; 25(2), 79–87.
 89. **Katsuma M., Watanabe S., Takemura S., Sako K., Sawada T., Masuda Y., Wilding I. R.** Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery system (CODES) in healthy volunteers. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93(5), 1287–1299.
 90. **Kshirsagar S. J., Bhalekar M. R., Umap R. R.** Design, development and in vitro-in vivo study of a colon-specific fast disintegrating tablet. *Pharm. Dev. Tech.* 2011; 16(5), 449–456.
 91. **Ibekwe V. C., Liu F., Fadda H. M., Khela M. K., Evans D. F., Parsons G. E., Basit A. W.** An investigation into the in vivo performance variability of pH responsive polymers for ileo-colonic drug delivery using gamma scintigraphy in humans. *J. Pharm. Sci.* 2006; 95(12), 2760–2766.
 92. **Mustafin R. I., Bodrov A. V., Kemenova V. A., Rombaut P., van den Mooter G.** Interpolymer interaction between countercharged types of Eudragit® RL30D and FS30D in binary films as a method of drug release modification in oral delivery systems. *Pharm. Chem. J.* 2012; 46(1), 45–49.
 93. **Moustafine R. I., Bodrov A. V., Kemenova V. A., Rombaut P., van der Mooter G.** Drug release modification by interpolymer interaction between countercharged. *Int. J. Pharm.* 2012; 439, 17–21.
 94. **Ibekwe V. C., Khela M. K., Evans D. F., Basit A. W.** A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharm. Ther.* 2008; 28(7), 911–916.
 95. **Liu F., Moreno P., Basit A. W.** A novel double-coating approach for improved pH-triggered delivery to the ileo-colonic region of the gastrointestinal tract. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 74(2), 311–315.
 96. **Sinha V. R., Kumar R. V., Bhinge J. R.** Influence of polymeric blend of carbomer-gum on the targeted delivery of 5-FU. *Polymer Plast. Tech. Eng.* 2009; 48(12), 1287–1294.
 97. **Nardelli S., Pisani L. F., Tontini G. E., Vecchi M., Pastorelli L.** MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2017; 10(7), 545–552.
 98. **Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A., Giglio L., Campieri M.** A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2005; 11(5), 421–427.

PŮVODNÍ PRÁCE

Měření tepové frekvence v lékárnách jako nástroj pro zvyšování povědomí o fibrilaci síní v České republice – pilotní projekt

Pulse check as a tool to raise awareness of atrial fibrillation in pharmacies in the Czech Republic – a pilot project

Kateřina Malá-Ládová • Anna Patková • Jana Šolínová • Filipa Alves da Costa

Došlo 26. července 2019 / Přijato 26. srpna 2019

Souhrn

Úvod: Cílem studie bylo zvýšit povědomí o fibrilaci síní (FIS) a významu monitoringu tepové frekvence v lékárnách České republiky prostřednictvím kontaktní screeningové kampaně, a poukázat tak na další možnosti rozvoje konzultační činnosti v lékárnách.

Metodika: Projekt byl realizován v rámci celosvětové kampaně konané během Heart Rhythm Week (06/2017) a Atrial Fibrillation Awareness Week (11/2017, 11/2018). Lékárny poskytující individuální konzultace oslovily v daném období osoby ≥ 40 let bez chronické antikoagulační léčby, kterým nabídly změření tepové frekvence včetně zhodnocení vybraných symptomů a rizikových faktorů pro rozvoj cévní mozkové příhody. Pacientům s odhadovaným vysokým rizikem bylo následně doporučeno další vyšetření u lékaře.

Výsledky: Ve 14 zapojených lékárnách bylo provedeno změření tepové frekvence u 187 osob (průměrný věk $59,0 \pm 12,3$ let; 70,6 % žen). Nejčastějšími symptomy byly únava (42,2 %) a palpitace (20,9 %); 40,6 % osob však bylo asymptomatických. Průměrná tepová frekvence činila $73,2 \pm 11,3$ tepů/min (min. 51; max. 135); nepravidelný tep byl zjištěn u 4,3 % pacientů. Průměrné CHA₂DS₂-VASc skóre činilo $2,0 \pm 1,3$. Osm osob (4,3 %) bylo odesláno k lékaři, u pěti (2,7 %) byla později diagnostikována arytmie.

Závěr: České lékárny se do kampaně zapojily úspěšně, mají zájem o kontinuitu projektu a mohou tak přispět ke zvyšování povědomí o FIS.

Klíčová slova: farmaceut • fibrilace síní • lékárna • měření tepové frekvence • prevence

Summary

Objective: The aim of the study was to raise the awareness of atrial fibrillation (AF) and the importance of pulse check in Czech pharmacies as well as to point out further possibilities of developing consulting activities in pharmacies.

Method: Our project was performed as part of a worldwide campaign during three weeks: Heart Rhythm Week (06/2017) and Atrial Fibrillation Awareness Week (11/2017, 11/2018). Pharmacies actively providing individual counselling offered manual pulse check to patients aged ≥ 40 years without chronic anticoagulant therapy. Whenever high risk of AF was observed, patients were referred to a physician for further evaluation.

Results: Pharmacists undertook pulse checks in 187 patients (mean age 59.0 ± 12.3 years; 70.6% women) in 14 participating pharmacies. The most common symptoms were fatigue (42.2%) and palpitations (20.9%), however, 40.6% of patients were asymptomatic. The mean heart rate was 73.2 ± 11.3 beats per minute (min. 51; max. 135) and irregular pulse was observed in 4.3% patients. The average CHA₂DS₂-VASc score was 2.0 ± 1.3 . Eight (4.3%) patients were referred to a physician and in 5 patients (2.7%) the arrhythmia was diagnosed.

Conclusion: Czech pharmacies have successfully adopted this campaign, are interested in continuity of the project and may thus contribute to raise awareness of AF.

Key words: pharmacist • atrial fibrillation • pharmacy • pulse check • prevention

PharmDr. Kateřina Malá-Ládová, Ph.D. (✉)

Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK

Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: ladovaka@faf.cuni.cz

K. Malá-Ládová^{1,2,3}, A. Patková^{1,2}, J. Šolínová^{2,4}, F. Alves da Costa^{3,5}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Sekce klinické farmacie, Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, z. s.

³International Pharmacists for Anticoagulation Care Taskforce

⁴Lékárna U Zlatého hada, Cvikov

⁵Research Institute for Medicines (iMED.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugalsko

Úvod a cíl

Každým rokem je celosvětově diagnostikováno přibližně 10 milionů nových případů tromboembolické nemoci (TEN) doprovázené vysokou mortalitou a morbiditou¹⁾.

Podobně je tomu u fibrilace síní (FIS), nejčastější supraventrikulární arytmie, která je jednou z hlavních příčin cévní mozkové příhody (CMP), srdečního selhání (SS) a náhlé smrti. Na celém světě je FIS postiženo kolem 30 milionů pacientů²⁾. Tyto trendy reflektuje stoupající spotřeba antikoagulancií indikovaných pro léčbu a prevenci TEN. V České republice se za poslední dekádu spotřeba těchto léčiv téměř zdvojnásobila, a to jak u perorálních, tak parenterálních antikoagulancií³⁾.

Prevalence FIS se u dospělých osob starších 20 let odhaduje kolem 3 % a dále roste s vyšším věkem, kardiovaskulárním onemocněním, obezitou, diabetem mellitem (DM) či chronickou renální insuficiencí v anamnéze. Vyšší výskyt lze vysvětlit jednak stárnutím populace a zvýšenou incidencí predisponujících faktorů (např. imobilita, nádorová onemocnění, kardiovaskulární onemocnění), jednak lepší diagnostikou a intenzivnějším zachytem dosud neodhalených a latentních onemocnění. Přitom se však předpokládá, že vedle nárůstu prevalence diagnostikované FIS je u dalších 10–30 % pacientů FIS stále nediodagnostikována²⁾.

Screeningové aktivity na populační úrovni vedoucí k včasné detekci nejrůznějších onemocnění dříve, než se vyskytnou jejich komplikace, jsou aktuálně předmětem zájmu mnoha odborných i veřejných subjektů. V případě screeningu FIS byla provedena studie StrokeStop zahrnující tisíce jednotlivců, přičemž předešlela možnosti systematického zachytu⁴⁾.

V systému primární péče s velmi dobrou dostupností, a tedy možností provádět screeningové aktivity směřující k zachytu pacientů s nediodagnostikovaným onemocněním, hrají důležitou roli lékárny. Vedle standardní dispenzační činnosti lze široký prostor pro farmaceutickou péči nalézt u lékáren poskytujících konzultační činnost neboli individuální konzultace pacientům. Základem je těsná spolupráce mezi lékárníkem, pacientem a lékařem, přičemž konzultační služby mohou být zaměřeny na management lékových problémů (tzv. drug-related problems) a na sledování rizikových faktorů včetně vyhodnocování míry individuálního rizika pro různá onemocnění, jako je např. DM, Alzheimerova choroba či arteriální hypertenze^{5,6)}. V současné době se do osvětových a screeningových programů připojuje právě oblast poruch rytmu, a to i v kontextu publikovaných vědeckých důkazů o prospěšnosti příležitostných screeningů shrnutých v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC)²⁾. V rámci zachytu FIS v lékárnách byly publikovány studie z Austrálie, Nového Zélandu, Kanady či Spojeného království (UK), které přinesly nové poznatky o možnosti zapojení lékárníka v této oblasti^{7–11)}. Cílem této studie proto bylo zvýšit povědomí o FIS a významu monitoringu tepové frekvence v lékárnách České republiky pomocí kontaktní screeningové kampaně, a poukázat tak na další možnosti rozvoje konzultační činnosti v lékárnách. Dílčím cílem bylo identifikovat a včas odeslat k lékaři nediodagnostikované případy s rizikovými faktory a/nebo symptomy suspektní FIS.

Pokusná část

Metodika

Byla uspořádána průřezová studie, která byla součástí celosvětové osvětové kampaně s názvem „Know Your Pulse“, pravidelně probíhající pod záštitou organizací *Arrhythmia Alliance (AA)*, *Atrial Fibrillation Association (AFA)* a *International Pharmacists for Anticoagulation Care Taskforce (iPACT)*. iPACT, expertní skupina farmaceutů zapojených do optimalizace farmaceutické péče o pacienty s antikoagulační léčbou, se k partnerským organizacím AA a AFA připojil v roce 2016, aby umožnil plošné zapojení farmaceutů v lékárnách různých zemí světa, a to prostřednictvím národních koordinátorů¹²⁾. iPACT se dále podílel na přípravě materiálů pro lékárny a pacienty (včetně jejich překladů do jazyků daných zemí) a na vytvoření webové aplikace určené pro sběr dat ze zapojených lékáren a vyhodnocení rizika poruch rytmu oslovených pacientů.

Projekt byl uspořádán v lékárnách České republiky ve spolupráci s Pracovní skupinou pro konzultační činnost v lékárnách České farmaceutické společnosti (ČFS) ČLS JEP, z. s., a Katedrou sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Provedeny byly celkem tři sběry dat v rámci osvětových týdnů *Heart Rhythm Week* (06/2017) a *Atrial Fibrillation Awareness Week* (11/2017, 11/2018). K účasti v kampani byly osloveny lékárny aktivně poskytující konzultační činnost v lékárně, a to pomocí emailové korespondence za spolupráce s Českou lékárnickou komorou (ČLnK). Výzva byla také zveřejněna na webových stránkách ČFS ČLS JEP, z. s.

Lékárnám, které se rozhodly do projektu zapojit, byly zaslány potřebné edukační a propagační materiály včetně instrukcí jak provádět vlastní měření tepové frekvence a jak zvyšovat povědomí pacientů o FIS, potažmo poruchách rytmu (prezentace k projektu, instruktážní video, plakáty do výlohy lékárny, informační letáky pro pacienty). Všechny materiály byly přeloženy do českého jazyka podle anglických předloh; video bylo opatřeno českými titulky.

Osobám (pro účely článku dále používán termín „pacienti“), které ve výše uvedených týdnech navštívily lékárnu, byla nabídnuta osvěta v oblasti poruch rytmu, zejména FIS, a nabídnuto měření tepové frekvence. Zahrnuti byli pacienti ve věku ≥ 40 let bez chronické antikoagulační léčby FIS (pacienti se známou FIS, která nebyla léčena antikoagulační terapií, mohli být zařazeni); vyjma pacientů, u kterých byla antikoagulační terapie indikována na omezenou dobu (např. léčba hluboké žilní trombózy). U pacientů, kteří souhlasili s účastí v projektu, bylo provedeno manuální měření tepové frekvence a byly zjištěny informace umožňující vyhodnocení rizika budoucí CMP. Získané údaje byly zaznamenány do webové aplikace: pohlaví, věk, měřením zjištěná (ne)pravidelnost tepové frekvence a hodnota tepové frekvence, vybrané symptomy (palpitace, dušnost, únava, bolest na hrudi, závratě, nepravidelný pulz),

onemocnění v anamnéze vztahující se k riziku CMP (hypertenze, CMP nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA), SS, DM, onemocnění periferních tepen, TEN, infarkt myokardu (IM)) a současná antitrombotická medikace. Webová aplikace následně automaticky vypočítala hodnotu $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre¹³⁾ a vyhodnotila v kontextu dalších dostupných údajů (nepravidelný pulz, tepová frekvence < 55 tepů/min nebo > 100 tepů/min), zda by měl lékárník doporučit pacientovi návštěvu lékaře k dalšímu vyšetření a stanovení případné diagnózy. Pakliže byl pacient k lékaři odeslán, lékárník do aplikace zaznamenal i zpětnou vazbu od lékaře.

Tepová frekvence byla pacientům měřena manuálně po minimálně pětiminutovém odpočinku. Pacienti byli vyšetřováni vsedě, s pokrčenou paží v lokti a dlaní otočenou vzhůru. Na radiální tepnu pacientů byl přiložen prostředník a ukazovák a byl počítán počet tepů za půl minuty. V případě pravidelného pulzu byla tato hodnota vynásobena dvěma, čímž byl obdržen počet tepů za minutu. Pokud byl pulz nepravidelný, byl počet tepů monitorován po dobu jedné minuty. Způsob měření tepové frekvence byl zároveň pacientovi důkladně vysvětlen tak, aby ho byl později schopen provádět sám doma. Pokud lékárna disponovala kalibrovaným tonometrem či jednokanálovým přenosným elektrokardiografem (EKG), mohla výsledky manuálního měření ověřit přístrojově a také zadat do databáze.

Po skončení kampaně v každém z osvětových týdnů byly zapojené lékárny požádány o vyplnění dotazníku ohledně celkové spokojenosti s účastí v projektu. Dotazník byl anonymní a byl vytvořen v prostředí Google formuláře®. Součástí dotazníku bylo 17 otázek zaměřených na zpětnou vazbu k projektu (spokojenost s průběhem a organizací, snadnost/obtížnost záchytu pacientů, snadnost/obtížnost měření, přínos projektu).

Studie včetně informovaného souhlasu pro pacienty byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Účast lékáren i pacientů byla dobrovolná; pacientům bylo měření tepové frekvence poskytováno bezplatně a lékárníci prováděli tuto službu bez nároku na honorář.

Statistická analýza

Kvantitativní deskriptivní analýza získaných dat byla provedena pomocí MS Excel 2019 (Microsoft, Las Vegas, USA). Četnost výskytu rizikových faktorů byla u kohorty pacientů ve věku ≥ 65 let porovnána s celou sledovanou populací pomocí Mann Whitney testu při statistické významnosti $P < 0,05$. Ke grafickému zpracování dat byl použit GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

Výsledky

Studie se ve sledovaném období zúčastnilo celkem 14 lékáren z celé České republiky. Zastoupení jednotlivých krajů, v nichž se tyto lékárny nachází, znázorňuje tabulka 1. Lékárny provedly měření u 187 pacientů, z nichž většinu tvořily ženy (132; 70,6 %). Průměrný věk pacientů činil $59,0 \pm 12,3$ let (medián 60; min. 40; max. 89 let).

Pacienti zařazení do studie nejčastěji reportovali příznaky jako únava a palpitace (tab. 2), nicméně 40,6 % pacientů bylo asymptomatických. Průměrné skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ sledované populace činilo $2,0 \pm 1,3$. Nejčastějším onemocněním u pacientů byla arteriální hypertenze (88; 47,1 %), onemocnění periferních tepen (23; 12,3 %) a DM (15; 8,0 %). Naopak v menším počtu případů měli pacienti v osobní anamnéze SS (11; 5,9 %), tromboembolickou příhodu, jako např. CMP nebo TIA (11; 5,9 %) či IM (4; 2,1 %). V populaci 65 let a více (71 pacientů) se jednotlivá onemocnění vyskytovala obecně častěji. Arteriální hypertenzi uvedlo v osobní anamnéze 53 pacientů (74,6 %) a onemocnění periferních tepen a DM v obou případech 12 pacientů (16,9 %). SS (8; 11,3 %), TEN (4; 5,6 %) a IM (2; 2,8 %) byly opět zastoupeny méně. V této populaci se ze sledovaných onemocnění oproti celému vzorku pacientů statisticky významně častěji vyskytovala arteriální hypertenze ($P < 0,0001$) a DM ($P < 0,05$). Četnost výskytu jednotlivých onemocnění dle $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ zachycuje obrázek 1.

Průměrná hodnota měřené tepové frekvence ve sledované populaci byla $73,2 \pm 11,3$ tepů/min (medián: 72; min. 51; max. 135 tepů/min). Pět pacientů mělo tepovou frekvenci < 55 tepů/min; frekvence > 100 tepů/min byla zjištěna u tří pacientů. U osmi pacientů byl naměřený pulz nepravidelný.

Tab. 1. Zastoupení lékáren dle krajů ($N = 14$)

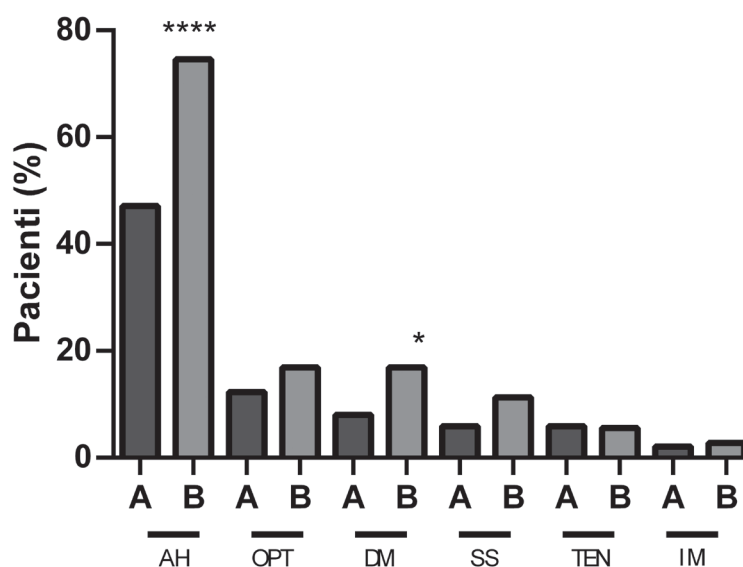
Kraj	Počet lékáren (%)
Hlavní město Praha	3 (21,4)
Jihomoravský	2 (14,3)
Liberecký	2 (14,3)
Středočeský	2 (14,3)
Jihočeský	1 (7,1)
Moravskoslezský	1 (7,1)
Pardubický	1 (7,1)
Ústecký	1 (7,1)
Zlínský	1 (7,1)

N – denominátor

Tab. 2. Četnost symptomů přítomných u sledovaných pacientů ($N = 187$)

Symptom	Počet pacientů (%)
únava	79 (42,2)
palpitace	39 (20,9)
závrať	32 (17,1)
dušnost	29 (15,5)
nepravidelný pulz	13 (7,0)
bolest na hrudi	11 (5,9)

N – denominátor; součet hodnot nemusí být 100 % vzhledem k možnosti uvést více symptomů



Obr. 1. Četnost výskytu CHA_2DS_2 -VASc rizikových faktorů ve sledované populaci
 A – celá populace ($N = 187$), B – populace ≥ 65 let ($N = 71$), AH – arteriální hypertenze, OPT – onemocnění periferních tepen, DM – diabetes mellitus, SS – srdeční selhání, TEN – tromboembolismus, IM – infarkt myokardu
 **** $p < 0,0001$ vs. celá populace, * $p < 0,05$ vs. celá populace

K lékaři bylo na základě získaných údajů z měření a z osobní anamnézy odesláno osm pacientů (medián 60,0 let; tři pacienti byli starší 65 let). Zpětná vazba byla obdržena od pěti (2,7 %) pacientů ve věku 40, 54, 66, 70 a 80 let. Ve dvou případech lékař u pacientů stanovil blíže nespecifikovanou arytmiu, která byla nadále ponechána bez medikace. V dalších případech (1,6 %) byly lékařem diagnostikovány 1krát flutter síní a 2krát FIS. Všem třem pacientům byla nasazena antiarytmická léčba (dále nespecifikována).

V rámci dotazníkového šetření poskytlo zpětnou vazbu deset zúčastněných lékáren. Všechny tyto lékárny byly s průběhem a organizací projektu zcela spokojeny. Pět lékáren hodnotilo záchyt pacientů jako snadný a bezproblémový, jedna lékárna ho označila za snadný s drobnými problémy a čtyři zbývající lékárny hodnotily záchyt pacientů jako velmi obtížný. Vlastní měření tepové frekvence shledalo sedm lékáren jako snadné a bezproblémové. Zbývající tři lékárny se při měření potýkaly pouze s drobnými problémy. Šest lékáren celkově hodnotilo projekt jako přínosný, tři jako spíše přínosný a jedna přínos projektu nedokázala posoudit. Sedm z deseti dotazovaných lékáren by měření tepové frekvence zařadilo do běžné nabídky služeb pro pacienty (dvě lékárny nevyjádřily žádný názor).

Diskuze

Implementace projektu osvěty poruch rytmu včetně měření tepové frekvence do českých lékáren přinesla pozitivní výsledky jednak co do včasného záchytu pacientů s poruchou rytmu, který koreluje s publikovanou literaturou^{2, 7, 14, 15}, jednak co do spokojenosti lékáren s průběhem a organizací projektu a ochoty v něm pokračovat i do budoucna.

Prostřednictvím tohoto příležitostného screeningu necelých dvou stovek pacientů bylo zachyceno osm osob s potenciálním rizikem FIS, kdy při následném lékařském vyšetření bylo potvrzeno 2,7 % pacientů s diagnózou arytmiu (z toho tři nad 65 let), u 1,6 % byla z daného důvodu iniciována terapie. Například lékárny UK zaznamenaly obdobný záchyt, a to 1,5 % případů s nutností odeslání k lékaři, kdy u 0,8 % byla následně diagnostikována FIS s iniciací léčby¹¹). Studie v UK se, podobně jako naše práce, zaměřila na lékárny poskytující konzultační činnost, nicméně zvolila delší sledované období 4 měsíců v šesti lékárnách, kdy zhruba 600 pacientů oslovila v rámci rutinní nabídky konzultační činnosti¹¹). Do budoucna je toto možná cesta i pro české lékárny, tj. „zabudovat“ měření tepové frekvence s hodnocením rizika TEN do běžné nabídky konzultačních služeb jako již existující služby odvykání kouření, měření krevního tlaku či glykemie apod. Osvětové týdny na druhou stranu mohou pomoci s medializací projektu a oslovením větší části laické veřejnosti. Jejich konání dvakrát ročně je mnohdy upřednostněno oproti systematickému screeningu, který může být méně nákladově efektivní než screening příležitostný²). Tato kontaktní screeningová kampaň uspořádaná v rámci celosvětových osvětových týdnů koresponduje s ESC doporučenými postupy, které radí provádět jednorázová screeningová šetření skryté FIS, přičemž efektivnější se jeví zaměření na skupinu osob ve věku 65 let a více^{2, 15, 16}). Pakliže byl náš sledovaný soubor zaměřen právě na geriatrickou kohortu pacientů, byla patrná vyšší prevalence chronických onemocnění predisponujících k tromboembolickým komplikacím. Do budoucna je tedy vhodné záchyt zaměřit zejména na osoby vyššího věku, nicméně ponechat možnost zhodnoce-

ní symptomů a rizikových faktorů včetně měření tepové frekvence i mladším osobám, především s již existujícími predisponujícími onemocněními či rizikovými faktory^{16, 17}. Například v belgické studii autoři zaznamenali určité riziko i ve věkové skupině 30–34 let, které lze vysvětlit zvýšenou obezitou či jinými okolnostmi stran nevhodného životního stylu¹⁵.

Projekt je také v souladu s dalšími studiemi podporujícími screening FIS i v jiných zařízeních, než je ordinace praktického lékaře či ambulance lékařských specialistů^{7, 16}. V běžné komunitě je kampaň organizována již řadu let¹⁸, nicméně umístění do prostředí lékárny, resp. přímo do konzultačních prostor lékárny, umožňuje zhodnotit pacienta komplexněji, tj. poskytnout poradenství stran životního stylu, vysvětlit podstatu FIS a antikoagulancí a zaměřit se i na ty pacienty, u kterých nebyl odhalen signál FIS, ale jsou u nich přítomny rizikové faktory či nekompenzovaná onemocnění (např. AH, DM). To vše pak může lékárna poskytovat v rámci rutinních konzultačních služeb. Oproti specializovaným pracovištím, jako jsou kardiologické ambulance, mohou zařízení primární péče včetně lékáren zachytit i méně rizikové pacienty, a reflektovat tak reálnou situaci v běžné populaci¹⁵.

Vlastní měření tepové frekvence bylo prováděno především manuálně z důvodu edukace pacientů pro domácí měření a také z ekonomických příčin. Ověření bylo možné provést oscilometricky na kalibrovaném tonometru či pomocí jednonábového EKG pro ambulantní účely, který je obvykle k dispozici v rámci prodeje zdravotnických prostředků. Oba dva přístrojové způsoby měření byly aplikovány i v dalších studiích^{7, 11}), přičemž použití jednonábového EKG je pro screening doporučeno přednostně pro snazší verifikaci získaných dat, přestože nákladová efektivita jej mnohdy limituje^{2, 16}). Konečná diagnóza však mohla být stanovena až po lékařském vyšetření zahrnujícím 12-svodové EKG³).

Jedním z limitů práce je nižší počet pacientů, proto bude do budoucna výsledky nutné ověřit na větším souboru a ve více lékárnách různých regionů. To bude umožněno díky pokračování tohoto projektu v České republice, kdy budou zohledněna i výše uvedená fakta, např. zacílení na populaci vyššího věku a pacienty v riziku včetně identifikace dílčích determinant ovlivňujících riziko vzniku tromboembolických komplikací. Nadále bude také brán zřetel na zajištění kvalitní edukace zapojených lékárníků, případně farmaceutických asistentů, kteří mohou na screeningu také participovat, aby prováděli měření a rozhovory s pacienty relevantně a podávali realistická zhodnocení zdravotního stavu bez zbytečného poskytování falešných výsledků a zvyšování obav pacientů. Naopak je nezbytné posílit důvěru mezi pacientem a lékárníkem, potažmo dalšími hráči primární péče, aby bylo dosaženo bezpečné a účinné zdravotní péče. To umožní dostatečné vzdělání v problematice prevence a léčby FIS¹⁹) a také upevnění spolupráce mezi jednotlivými zdravotníky a pacientem. Právě nedostatečná zpětná vazba (tzv. follow-up) od pacienta a lékaře se ukázala jako častý limit v našem projektu i v jiných studiích^{11, 12}). Jednou z možností, jak zmírnit tento limit, bylo vytvoře-

ní on-line aplikace, která mimo jiné pomohla lékárnám zjednodušit evidenci a zhodnocení dat. Nicméně hlavní bariérou stran nedostatečné zpětné vazby může být právě vztah lékárníka a lékaře, příp. nemožnost sdílet dané informace o pacientovi mezi sebou v rámci zdravotního systému. Tento fakt byl podpořen i získanými odpověďmi z dotazníku, zejména u těch respondentů, kteří uvedli problémy s implementací projektu či s jeho udržitelností do budoucna. Opakované zkušenosti s kampaní a diskuse s lékaři mohou být nástrojem, jak tyto limity postupně odstranit.

Závěr

Zapojení lékárníků do osvětových kampaní v rámci podpory zdraví a zachytu skrytých onemocnění je obecně prospěšné i pro jejich větší dostupnost. České lékárny se do celosvětové kontaktní kampaně v rámci zvyšování povědomí o FIS zapojily úspěšně, mají zájem o kontinuitu projektu, a mohou tak přispět ke zkvalitnění péče o pacienty v primární péči prostřednictvím této konzultační činnosti. Aby přínosy této i dalších kampaní v lékárnách byly do budoucna ještě významnější, je zapotřebí posílit mezioborovou spolupráci.

Poděkování

Poděkování patří všem zúčastněným lékárnám a jejich pacientům. Za pomoc při organizaci projektu včetně materiální podpory, oslovení lékáren a medializaci projektu na webových stránkách autoři děkují jmenovitě PharmDr. Tereze Žeravíkové, Mgr. Lucii Kovářové a dále Pracovní skupině pro konzultační činnost v lékárnách Sekce klinické farmacie ČFS ČLS JEP, z. s., Výzkumné skupině farmakoepidemiologie a klinické farmacie na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, České lékárnické komoře a International Pharmacists for Anticoagulation Care Taskforce.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. di Nisio M., van Es N., Büller H. R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016; 388(10063), 3060–3073.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart. J.* 2016; 37(38), 2893–2962.
3. Maly J., Dvorackova S., Zimcikova E., Kubena A. A., Kolar J., Vlcek J., Penka M., Mala-Ladova K. Patterns in anticoagulant utilization in the Czech Republic during 2007–2017. *J. Thromb. Thrombolysis* 2019; 47(2), 305–311.
4. Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., Friberg L., Frykman V., Rosengvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131, 2176–2184.

5. **Česká lékárnická komora.** Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách. Dostupné z: <https://www.lekarnici.cz/Vzdelavani/Doporucene-postupy/Doporucene-postupy-pro-konzultacni-cinnost-v-lekar.aspx> (5. 6. 2019).
6. **Šolínová J., Malý J.** Individuální konzultace poskytované starší pacientce ve veřejné lékárně. *Prakt. Lékáren.* 2015; 11(2), 64–67.
7. **Lowres N., Neubeck L., Salkeld G., Krass I., McLachlan A. J., Redfern J., Bennett A. A., Briffa T., Bauman A., Martinez C., Wallenhorst C., Lau J. K., Brieger D. B., Sy R. V., Freedman S. B.** Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb. Haemost.* 2014; 111, 1167–1176.
8. **Lowres N., Krass I., Neubeck L., Redfern J., McLachlan A. J., Bennett A. A., Freedman S. B.** Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int. J. Clin. Pharm.* 2015; 37, 1111–1120.
9. **Shaw J., Harrison J., Harrison J.** A community pharmacist-led anticoagulation management service: attitudes towards a new collaborative model of care in New Zealand. *Int. J. Pharm. Pract.* 2014; 22, 397–406.
10. **Sandhu R. K., Dolovich L., Deif B., Barake W., Agarwal G., Grinvalds A., Lim T., Quinn F. R., Gladstone D., Conen D., Connolly S. J., Healey J. S.** High prevalence of modifiable stroke risk factors identified in a pharmacy-based screening programme. *Open Heart* 2017; 3(2), e000515.
11. **Twigg M. J., Thornley T., Scobie N.** Identification of patients with atrial fibrillation in UK community pharmacy: an evaluation of a new service. *Int. J. Clin. Pharm.* 2016; 38(4), 784–787.
12. **da Costa A. F., Antoniou S., Papastergiou J., Murillo M. D., Lobban T., Ladova K., Lee V. WY., Williams H., Griffiths D., Tous S., Breakwell N., Chaumais M. C.** Value of pharmacists in detecting atrial fibrillation during World Heart Rhythm Week. *European Society of Clinical Pharmacy. Heidelberg 2017* (konference abstrakt).
13. **Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D. A., Crijns H. J.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2), 263–272.
14. **Lowres N., Neubeck L., Redfern J., Freedman S. B.** Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(2), 213–222.
15. **Proietti M., Mairesse G. H., Goethals P., Scavee C., Vijgen J., Blankoff I., Vandekerckhove Y., Lip G. Y.** A population screening programme for atrial fibrillation: a report from the Belgian Heart Rhythm Week screening programme. *Europace* 2016; 18(12), 1779–1786.
16. **Freedman B., AF-Screen Collaborators.** Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017; 135(19), 1851–1867.
17. **Benito L., Coll-Vinent B., Gómez E., Martí D., Mitjavila J., Torres F., Miró Ò., Sisó A., Mont L.** EARLY: a pilot study on early diagnosis of atrial fibrillation in a primary healthcare centre. *Europace* 2015; 17(11), 1688–1693.
18. **AF Association.** Know Your Pulse – Arrhythmia Alliance Group. Dostupné z: <http://www.heartrhythmalliance.org/afa/uk/know-your-pulse> (26. 6. 2019).
19. **Papastergiou J., Kheir N., Ladova K., Rydant S., de Rango F., Antoniou S., Viola R., Murillo M. D., Steurbaut S., da Costa F. A.** Pharmacists' confidence when providing pharmaceutical care on anticoagulants, a multinational survey. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39(6), 1282–1290.

Z HISTORIE FARMACIE

K 80. výročí vypuknutí druhé světové války

Honoring the 80th Anniversary of the World War II outbreak

Kateřina Kubová • Jakub Vysloužil

Došlo 28. srpna 2019 / Přijato 19. září 2019

Souhrn

Článek připravený při příležitosti 80. výročí vypuknutí druhé světové války má za úkol prostřednictvím několika vybraných osobností připomenout válečnou generaci farmaceutů a jejich obětí. V několika krátkých medailonech vzpomene životy hrdinů Tadeusze Pankiewicze a Laure Gatet, německého tankisty Otto Caria a zmiňuje několik dalších osobností. Z poválečné generace uvádí Jean-Claude Pressac jako autora zpracování důkazní dokumentace o holocaustu.

Klíčová slova: Tadeusz Pankiewicz • Laure Gatet • Otto Carius • Jean-Claude Pressac • historie farmacie • druhá světová válka

Summary

This article, prepared on the occasion of the 80th anniversary of the World War II outbreak, serves to remind the war generation of pharmacists and their sacrifices through several selected personalities. In several short medallions it recalls the lives of heroes Tadeusz Pankiewicz and Laure Gatet, the German tanker Otto Carius and it mentions several other personalities. From the post-war generation it presents Jean-Claude Pressac as the author of the evidence elaboration on the Holocaust.

Key words: Tadeusz Pankiewicz • Laure Gatet • Otto Carius • Jean-Claude Pressac • history of pharmacy • World War II

Úvod

Dne 1. září 2019 historie zapsala 80. výročí od vypuknutí druhé světové války. Během největšího konfliktu v dějinách lidstva přišlo o život více než 70 milionů lidí a další desítky milionů jím byly přímo zasaženy. Druhou světovou válku prožil i bezpočet lékárníků a lékárníček, mnoho z nich přišlo o život.

Celosvětově pravděpodobně není možné jejich počet přesně stanovit, ale z pramenů dostupných v některých zemích je možné získat alespoň určitou představu. Například ve vojenských složkách Spojených států amerických sloužilo na různých pozicích více než 12 000 lékárníků a studentů farmacie^{1, 2)}. Na tabulích cti kanadských či australských farmaceutických fakult je možné najít stovky jmen absolventů-veteránů^{3, 4)}. V civilním životě byla nejkrutěji zasažena židovská skupina obyvatel z Německa a okupovaných a sprátelených území. Tito lidé o své lékárny přišli a množství z nich během války zahynulo^{5–8)}. Z bádání Tomáše Arndta víme, že jen v českých zemích válku nepřežilo více než padesát židovských lékárníků^{9, 10)}.

Většina příběhů je dnes zapomenuta, proto si oběti z řad kolegů připomeňme alespoň prostřednictvím několika nejznámějších jmen s naší profesí spojených.

Tadeusz Pankiewicz

Jedním z nejznámějších farmaceutů z období druhé světové války je bezesporu polský lékárník Tadeusz Pankiewicz. Narodil se v roce 1908 do vlastenecké rodiny lékárníka Jozefa Pankiewicze, který dva roky po narození syna založil Lékárnu pod Orlem v tehdejší krakovské příměstské části Podgorze. V roce 1930 Tadeusz vystudoval Farmaceutickou fakultu Jagellonské univerzity v Krakově. Hned poté nastoupil do rodinné lékárny, jejíž chod převzal jako správce o 4 roky později. Byl vášnivým cestovatelem a do začátku druhé světové války stihl navštívit celou řadu zemí¹¹⁾.

Po vypuknutí války byl Pankiewicz krátce perzekuován, poté pokračoval ve vedení lékárny. V roce 1941 byla městská část Podgorze oficiálně ustanovena jako krakovské židovské ghetto. Z původních čtyř nežidovských lékáren na tomto území zůstala aktivní pouze Lékárna pod Orlem. Německé autority nabízely lékárníkovi přesun do centra města, ale Pankiewicz odmítl. Kombinací úplatků a pravděpodobně i strachu německých autorit z případných epidemií mu bylo dovoleno za určitých podmínek svou lékárnu dále provozovat. Musel však prokázat nežidovský původ svůj i svého personálu. Součástí dohody bylo i písemné prohlášení, že personál lékárny nebude s obyvateli ghetta řešit jiné než zdravotní záležitosti. Zároveň však bylo dovoleno provozovat lékárnu jako pohotovostní po nepřetržitou pracovní dobu^{11, 12)}.

V následujících dvou letech tak Tadeusz Pankiewicz a jeho zaměstnanci, lékárnice Irena Drożdżikowska a aspirantky Aurelia Danek a Helena Krywaniuk, poskytovali v ghettu často bezplatnou lékárenskou péči a zároveň umožnili určité propojení ghetta s vnějším světem. Lékárna pod Orlem pravidelně ukrývala rizikové osoby, na své půdě umožnila setkání inteligence a konání konspiračních schůzek. Sloužila také jako pašerácké centrum, pašovalo se jídlo, nelegální korespondence a připravovaly se balíčky s léky a jídlem do tábora Płaszów. Pankiewicz se také podílel na vytipování vhodných skrýší před deportací a pro obyvatele ghetta byl i jakýmsi důvěrníkem, kterému světovali cennosti určené pro pozůstalé či různé dokumenty včetně duchovních^{12, 13}. To vše nebylo bez nebezpečí, personál lékárny byl několikrát vydán na milost a nemilost v ghettu zasahujícím německým oddílům. Po závěrečné likvidaci ghetta v březnu 1943¹⁴) pokračovala lékárna v činnosti a Pankiewicz později spolupracoval s polským odbojem^{11, 12}).

Po válce se Pankiewicz jako svědek účastnil řady soudních procesů s nacistickými zločinci a vydal také knihu memoárů „*Apteka w getcie krakowskim*“¹²). Po nástupu komunismu byla v roce 1951 Lékárna pod Orlem znárodněna, nicméně mu bylo dovoleno zůstat jako její vedoucí. Po 2 letech sám odešel do jiné lékárny, kde pracoval až do důchodu. V roce 1983 mu byl udělen titul Spravedlivý mezi národy¹⁵) a v témže roce byla budova tehdejší Lékárny pod Orlem vyhlášena za lékárnúmuzeum s pozdějším uvedením do původního stavu¹⁶).

Tadeusz Pankiewicz zemřel 5. listopadu 1993¹¹).

Laure Gatet

Francouzka Laure Gatet se narodila v roce 1913. Po absolvování střední školy nastoupila studium farmacie na Farmaceutické fakultě v Bordeaux, které úspěšně dokončila v roce 1937¹⁷). Tím ale její zájem o studium nekončil, Laure se rozhodla vystudovat ještě přírodní vědy a pro doktorské studium pak zvolila obor biochemie. Disertační práci s názvem „*Recherches biochimiques sur la maturation des fruits*“ obhájila v roce 1940 a její práce vyšla v odborném časopisu *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*^{17, 18}).

Po německé okupaci Bordeaux na podzim 1940 se vlastenecky založená Laure rozhodla přidat k odboji. Byla aktivní v gaullistické propagandě, krátce na to se přidala k odbojové zpravodajské skupině Confrérie Notre-Dame^{17, 19}), kde plnila nebezpečnou práci styčného důstojníka. Vlastnila totiž propustku do volné zóny, kde měla rodinu, a informace nasbírané skupinou tak bylo možné předat i do neokupované části Francie a posléze do okolních států. Zpravodajská práce skupiny byla klíčová například při britské operaci Biting, tzv. nájezdu na Bruneval (francouzská vesnice severně od přístavu Le Havre) s cílem ukořistit nový německý radar²⁰).

Poté, co byl v létě 1942 jeden ze členů skupiny zatčen a mučen, se tajná policie dostala k několika desít-

kám jmen členů skupiny. Bylo mezi nimi i jméno Laure Gatet. Po zatčení a výsleších byla několikrát převážena mezi věznicemi. V lednu 1943 nastoupila do transportu do vyhlazovacího tábora v Osvětimi, kde krátce po příjezdu zemřela^{17, 21}). Historikům se dodnes nepodařilo zjistit, proč transport s Laure Gatet skončil v Osvětimi, když obecně vězeňkyně z francouzského odporu končily v ženském koncentračním táboře Ravensbrück, kde byly šance na přežití přece jen větší. Rodina Gatetových se o osudu dcery dozvěděla až z úmrtního listu, jež jim byl zaslán v prosinci 1946¹⁹).

Lékárnici na frontě

Mnoho lékárníků se účastnilo bojů druhé světové války přímo na frontě. Řada z nich díky své specializaci sloužila jako součást personálu polních nemocnic nebo jako polní medicíni přímo v první linii. Jedním z nich byl např. i Američan **Paul S. Frament**, absolvent Albany College of Pharmacy, který se jako polní medik Námořní pěchoty účastnil bitvy o Guadalcanal. Během bojů pod dělostřeleckou palbou neúnavně poskytoval první pomoc těžce raněným bez ohledu na svůj vlastní život, což se mu nakonec stalo osudné. Za svou statečnost byl vyznamenán Stříbrnou hvězdou, třetím nejvyšším osobním vyznamenáním ozbrojených sil USA pro odvahu v boji²²). Lékárnici sloužili ale i mimo zdravotnické pozice, ve všech ozbrojených složkách. Např. iowský lékárník **Robert. R. Moore** vedl svůj pluk v hodnosti majora během severoafrického tažení 1942–1943. V roce 1943 v Tunisu během bitvy o Kasserínský průsmyk úspěšně vyvedl z německého obklíčení více než 400 mužů^{22, 23}). Mimochodem Moore je také objektem fotografie *The Homecoming*, která v roce 1944 vyhrála Pulitzerovu cenu²⁴).

Asi nejznámějším bojujícím lékárníkem je pak **Otto Carius**, který paradoxně farmacii vystudoval až po válce. Carius se narodil v roce 1922, hned po ukončení humanistického gymnázia dobrovolně vstoupil do armády. V roce 1941 se účastnil operace Barbarossa jako tankový nabíječ²⁵). Po absolvování důstojnického kurzu byl přerazen k elitnímu 502. těžkému tankovému oddílu vybavenému tanky Tiger I. Oddíl během následujících 2 let kryl ústup německé armády z leningradské fronty a později z Pobaltí. Carius během této doby dosáhl jako velitel tanku největšího věhlasu. V historických tabulkách bývá řazen mezi tři nejúspěšnější tanková esa²⁶). V létě 1944 byl při průzkumu vážně zraněn a začátkem roku 1945 po uzdravení přeložen na západní frontu k jednotce těžkých stíhačů tanků, která se v dubnu po bojích v Porúří vzdala americké armádě²⁵).

Po válce se Carius stal nejprve farmaceutickým asistentem, v roce 1951 pak úspěšně vystudoval farmacii na Univerzitě v Heidelbergu. Nejprve pracoval jako lékárník asistent, později přebíral vedení lékárny v Herschweiler-Pettersheimu, kterou přejmenoval příznačně na Tiger-Apotheke²⁷). V roce 1960 vydal knihu *Tiger im Schlamm*, ve které popisuje své osobní zkušenosti z období války a snaží se očistit pověst obyčejných

vojáků Wehrmachtu²⁵⁾. Carius ve své lékárně pracoval i po dosažení důchodového věku a byl zde často navštěvován historiky, vojenskými nadšenci a modeláři. Do penze odešel až v roce 2011. Otto Carius zemřel 24. ledna roku 2015 ve věku 92 let. Lékárna v Herschweiler-Pettersheimu stále nese název Tiger-Apotheke.

Jean-Claude Pressac

Poslední postavou není přímo pamětník druhé světové války, ale člověk, který její historii pomáhal mapovat. Jean-Claude Pressac se narodil roku 1944 a farmacii vystudoval v Paříži, aby poté pracoval jako lékárník v La Ville-du-Bois²⁸⁾. Pressac je však známý především v souvislosti s dokumentací holokaustu. Z počátku patřil k revizionistům popírajících holokaust, měl blízko například k Robertu Faurissonovi²⁹⁾. Svým výzkumem chtěl dokázat, že tábory typu Osvětimi nesloužily jako vyhlazovací tábory, ale jako koncentrační tábory. Během let 1979–1984 několikrát navštívil Osvětim, kde studoval uchované dokumenty, technické výkresy a účetnictví. Později mu bylo také umožněno studovat dokumenty převezené do Ruska²⁸⁾. Na základě svých bádání byl nucen přehodnotit své názory, protože pečlivým studiem v podstatě vědecky podložil, že bylo technicky možné používat komory v rozsahu, v jakém podle historických odhadů obětí používány byly, což bylo tvrzení, které revizionismus hlasitě rozporoval. Celkem vydal dvě publikace, v roce 1989 *Auschwitz: Technique and operation of the gas chambers*³⁰⁾ a v roce 1994 *Die Krematorien von Auschwitz: die Technik des Massenmordes*³¹⁾. Jeho současníci dílo ještě plně nedocenili a pro oba tábory byl v podstatě kontroverzní osobou, ale s postupem času, jak ubývá pamětníků, nabývají tyto dokumenty na významu jako vědecky podložený důkazní materiál. Jean-Claude Pressac zemřel v roce 2003²⁸⁾.

Slovo závěrem

Druhé světové války se hrubým odhadem aktivně účastnily desetitisíce farmaceutů. Patřili ke generaci, která v dětství zažila útrapy první světové války a dospívala během velké hospodářské krize. To ji činilo silnější v porovnání s generacemi předešlými i nadcházejícími, a právem je proto označována za „Nejlepší generaci“. V mnoha případech její členové obětovali vše, aby právě nadcházející generace měly život jednodušší a bezpečnější. Nezapomínejme proto na jejich oběť a vážme si možností, které dnes i díky jejich přičinění máme.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Worthen D. B.** Pharmacy in World War II. 1. vydání. New York: CRC Press 2004.
2. **Sammarco D.** Pharms in arms: Pharmacy responds to the call to duty. Drug topics 2007; 151, 1–6.
3. **Johns W. H.** A History of the University of Alberta, 1908–1969. 1. vydání. Edmonton: University of Alberta 1981.
4. **van Heel A.** In sad professional agreement; Ethical conduct; Helping old diggers. Aust. J. Pharm. 2012; 93, 5.
5. **Leimkugel F.** Wege jüdischer Apotheker: Emanzipation, Emigration, Restitution: Die Geschichte deutscher und österreichisch-ungarischer Pharmazeuten. 2. vydání. Eschborn: Govi-Verlag 1999.
6. **Szabó A., Vecsernyés M., Bácskay I.** The Life of a Jewish Pharmacist in Hungary. J. Pharm. Pharmacol. 2015; 3, 90–100.
7. **Bock J., Burgdorf W. H., Hoenig L. J., Parish L. C.** The fate of Hungarian Jewish dermatologists during the Holocaust: Part 2: Under Nazi rule. Clin. Dermatol. 2016; 34, 768–778.
8. **Hevesi E.** Rumania. The American Jewish Year Book 1944; 46, 261–263.
9. **Arndt T., Dohnal F.** Osudy židovských farmaceutů z českých zemí během holokaustu. Čes. slov. Farm. 2017; 66, 35–45.
10. **Arndt T., Dohnal F., Babica J.** Lékárna, lékárníci a léky v ghettu Terezín. Čes. slov. Farm. 2018; 67, 116–129.
11. **Pióro A.** Magister Tadeusz Pankiewicz: A Biography. 1. vydání. Krakov: Muzeum Historyczne Miasta Krakowa 2013.
12. **Pankiewicz T.** The Cracow Ghetto Pharmacy. 1. vydání. Krakov: Literackie 2019.
13. **Alston A.** Plunder of the Jewish Cultural Assets within the Context of Nazi Plunder of Works of Art in Krakow during the World War II. In: Gajda K. A., Pazik, A. (eds.) Outgoing Seminar In Dachau Memorial Site. 1. vydání. Krakov: Institute of European Studies at Jagiellonian University 2014.
14. **Zajackowska-Drożdż A.** Deportacje do obozów zagłady w Bełżcu i Auschwitz-Birkenau ludności żydowskiej z getta krakowskiego w relacjach ofiar. Studia nad Faszyzmem i Zbrodniami Hitlerowskimi 2010; 32, 397–407.
15. **Zajda M.** Reflections on the mechanism of the authoritarian system of The Polish People's Republic based on actions of the Security Service towards Tadeusz Pankiewicz – the Righteous Among the Nations of The World. Security Dimensions: International and National Studies 2013; 10, 159–163.
16. **Ekiert L. J., Stabrawa A., Urbanik M., Rzepiela A.** Muzeum Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego – historia, ekspozycja i działalność. Nowotwory 2000; 50, 308–312.
17. **Devaux G.** Laure Gatet (1913–1943), héroïne de la Résistance et victime de la déportation. Rev. Hist. Pharm. 2007; 94, 141.
18. **Gatet L.** Recherches biochimiques sur la maturation des fruits. Ann. Physiol. Physicochim. Biol. 1939; 15, 984–1064.
19. **Lormier D.** Nouvelles histoires extraordinaires de la Résistance : 16 récits inédits de héros qui ont sauvé la France. 1. vydání. Paříž: ALISIO 2018.
20. **Ford K.** The Bruneval Raid: Operation Biting 1942. 2. vydání. Londýn: Bloomsbury Publishing 2012.
21. **Cayrol J.** L'homme et l'arbre pour Laure Gatet, martyre de la résistance. Europe 1946; 24, 21.
22. **Blumenson M.** Kasserine Pass. 1. vydání. Boston: Houghton Mifflin Co. 1967.
23. **Sherwood C. E. J.** Bloodied But Bruised: How the World War II American Army at Kasserine Pass Grew Up in North Africa. 1. vydání. Tallahassee: Florida State University 2013.
24. **Fischer H. D.** Picture Coverage of the World: Pulitzer Prize Winning Photos. 1. vydání. Münster: LIT Verlag 2011.

-
25. **Carius O.** Tigers in the Mud: The Combat Career of German Panzer Commander Otto Carius. 1. vydání. angl. Mechanicsburg: Stackpole Books 2003.
 26. **Buttar P.** Between Giants: The Battle for the Baltics in World War II. 1. vydání. Londýn: Bloomsbury Publishing 2013.
 27. **Hart S.** Sherman Firefly vs Tiger. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2008.
 28. **Lapierre N.** L'effet Pressac. Communications 2009; 1, 163–172.
 29. **Igounet V.** Histoire du négationnisme en France. 1. vydání. Paříž: Editions du Seuil 2000.
 30. **Pressac J-C.** Auschwitz: Technique and operation of the gas chambers. 1. vydání. New York: Beate Klarsfeld Foundation 1989.
 31. **Pressac J-C, Piper E.** Die Krematorien von Auschwitz: die Technik des Massenmordes. 1. vydání. Mnichov: Piper Verlag 1994.

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

Pokroky ve farmaceutické technologii

Pracovní den sekce technologie léků

Brno, 4. září 2019

Na Veterinární a farmaceutické univerzitě se 4. září 2019 konal již pátý „brněnský“ ročník tradiční konference s názvem Pokroky ve farmaceutické technologii (akce ohodnocena v rámci systému kontinuálního vzdělávání ČLnK 14 body), kterou pořádaly Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP a Ústav technologie léků Farmaceutické fakulty VFU Brno. Druhým rokem byla akce přesunuta na odpolední hodiny s cílem přilákat co největší počet lékárníků. Současně byly na program zařazeny přednášky, které by jejich zájem mohly podpořit. Jednalo se zejména o přednášku *Lékové formy pro dětského pacienta* (doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D. – ÚTL FaF VFU Brno) a přednášku *Biologická léčba v revmatologii* (MUDr. Eva Dokoupilová – vedoucí lékařka soukromé revmatologické kliniky MEDICAL PLUS v Uherském Hradišti).

Letošní ročník navštívilo rekordních 125 účastníků a většina z nich byli právě lékárníci z nemocničních a veřejných lékáren. Jen namátkou jsme přivítali lékárníky z Brna, Zlína, Velkých Pavlovic, Olomouce, Broumova, Třebíče, Prahy, Kroměříže, Havlíčkova Brodu, Hustopečí, Prostějova, Karviné, Rožnova pod Radhoštěm, Vyškova a dalších měst ze všech koutů České republiky. Mezi další tradiční účastníky patří kolegové z Farmaceutické fakulty VFU Brno, Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, Vysoké školy chemicko-technologické v Praze, z Univerzity Pardubice, z Vysokého učení technického v Brně, Státního ústavu pro kontrolu léčiv a další. Konference se účastnili také zaměstnanci Výzkumného ústavu veterinárního lékařství Brno.

Z farmaceutických firem přijali pozvání zástupci SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., ZENTIVA, k. s., TECHNOPROCUR CZ, BIOVETA a.s., PRO.MED.CS Praha a.s., TEKRO s.r.o. a ROSENPHARMA a.s.

Na konferenci zazněly mimo výše zmíněných zajímavé přednášky z oblasti farmaceutické technologie, a to

konkrétně *Půlitelnost tablet – vliv formulačních a technologických parametrů na obsahovou stejnoměrnost polovin tablet získaných rozlomením tablety s půlicí rýhou* (prof. Ing. Petr Zámstný, Ph.D. – Vysoká škola chemicko-technologická Praha), dále *Může dynamika konsolidace pomoci v odhadu úhlu vnitřního tření?* (Mgr. Žofie Trpělková – Katedra farmaceutické technologie, FaF UK, Hradec Králové), *Průtočná disoluce* (RNDr. Ludmila Butzková, Ing. Iva Martincová – Zentiva k.s., SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o.) a *Filmové krytí na rány s dexpanthenolem* (PharmDr. Kateřina Tenorová – Ústav technologie léků, FaF VFU, Brno). Unikátní přednáška Ing. Františka Lízala, Ph.D. (Odbor termomechaniky a techniky prostředí, Fakulta strojního inženýrství, VUT Brno) představila účastníkům možnost *Modelování dýchacích cest jako nástroje pro účinnější inhalační léčbu*.

Za organizační výbor (doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D., doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D., doc. PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D., Ph.D., PharmDr. Jakub Vysloužil, Ph.D.) mi dovoluji za závěr poděkovat všem, kdo se na organizaci letošního ročníku podíleli. Děkujeme děkance FaF doc. PharmDr. Ing. Radce Opatřilové, Ph.D. MBA, za podporu akce a společnosti Česká lékárna Holding, a.s. – provozovatel sítě lékáren Dr. Max. za podporu odborného vzdělávání v oblasti farmaceutické technologie. Dále děkujeme kolegyním z ÚTL Vladěce Kaiserové, Anetě Škrhákové, Zuzaně Radičové a Marcelle Kachlíkové za skvělou organizaci obcerstvení. V neposlední řadě děkujeme jak účastníkům, tak přednášejícím, kteří prezentovali zajímavé, aktuální a kvalitně připravené přednášky, za příjemně strávené odpoledne s farmaceutickou technologií a budeme se těšit na další ročník.

za organizační výbor
doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

EFFECT OF FORMULATION AND TECHNOLOGICAL PARAMETERS ON THE UNIFORMITY OF SCORED TABLET HALVES

PETR ZÁMOSTNÝ, ANETA MELNYKOVÁ

University of Chemistry and Technology Prague, Faculty of Chemical Technology, Department of Organic Technology

e-mail: petr.zamostny@vscht.cz

Scored tablets are used by pharmaceutical manufacturers to enable splitting of a tablet into two or more

parts. While some preparations use scoring only to enable breaking a single dose into several smaller portions to facilitate swallowing, other ones are intended to produce dosage units of a weaker strength than the original tablets. Since the tablet parts (most typically halves or quarters) represent dosage units, they should exhibit necessary uniformity. The legislation requires basically the produced halves not to differ from the half of the tablet strength by more than 15% for at least 50% of samples and by more than 25% in the rest of them¹⁾. However, there are opinions to control the uni-

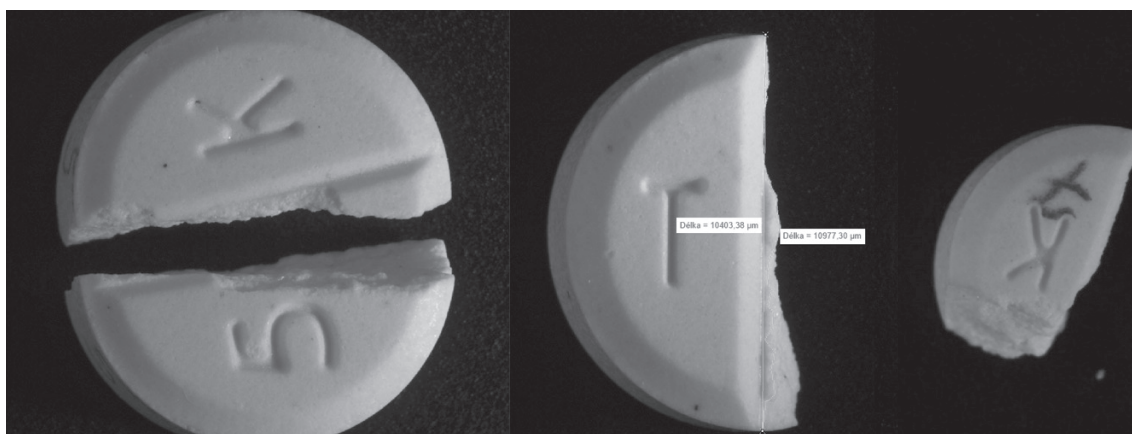


Fig. 1. Example of factors determining halved tablets non-uniformity: misplaced fracture (left), rough fracture plane (middle), chipping (right)

formity more strictly, such as those represented in the FDA guidance²⁾, which essentially require the tablet halves to comply with the same quality standards as the whole tablets of an equivalent size. The objective of this work was to analyze which factors can possibly affect the content uniformity of tablet halves and suggest suitable measurement techniques to analyze the effects of technological and formulation parameters on such factors.

The dose uniformity of the halved tablet is determined by the homogeneity of the formulation which was used to produce the tablet as well as by the mass uniformity of the split parts of the tablet. The homogeneity issue can be approached by similar methods as the homogeneity of any other powder or granular formulation, i.e. the homogeneity testing must be performed using a sample size which is comparable to that of the dosage unit. Scored tablets require this scale of scrutiny to be equal to the smallest split part of the tablet which is intended for administration.

The mass uniformity of split parts is determined by three factors: (a) the correct position of the fracture along the score-line, (b) the smoothness of the fracture plane, (c) the presence of chipping, causing formation of small chips in addition to intended major parts of the tablet. These factors are illustrated in Fig. 1 and they can be caused by quite different properties of the material, so that it is useful to separate them.

The correct position of the fracture is facilitated by materials which are sensitive to brittle fracture. An experimental study of round, flat-faced tablets having a score-line on both faces was performed, measuring their tensile strength by the standard diametrical test using a Multitest 50 hardness tester (Sotax, Switzerland) in the direction parallel along the score-line (σ_s) and in the perpendicular direction (σ_0). The values of σ_s/σ_0 close to 1 indicated poor ability of the score-line to determine the fracture position, while the lower values of the ratio indicated better performance. For laboratory testing it was suggested to determine both stresses on each tablet to eliminate the effects of in-

creased tablet variability. Since both tests are destructive, it is suggested to calculate σ_0 from the calibrated model $\sigma_0 = A \cdot e^{B \cdot \varepsilon}$, according to Osei-Yeboah³⁾, where A and B are regression parameters and ε is the tablet porosity. Also, the measurement procedure can be simplified using brittle fracture index (BFI) values according to Okoye⁴⁾, replacing the real score-line by a hole drilled through any ordinary tablet shape. Laboratory tests using this method revealed a strong positive correlation between the moisture content in the tablets (expressed as LOD, %) and the probability of misplaced fractures.

The roughness of the fracture plane was characterized by the use of optical microscopy using an SMZ18 (Nikon Instruments Europe B. V., Netherlands). The tablet was manually split using the standardized procedure and the length of the fracture edge (l) and the length of the straight line (l_0) connecting the border points of the fracture edge were measured using a microscope. The ratio l/l_0 was used as a measure of roughness or unevenness of the fracture. The results indicate a strong effect of compression pressure and particle size of compressed material on this parameter. The chipping factor was not studied separately in this study, but it could be determined easily by expressing the tablet weight loss during splitting.

It can be therefore concluded that a 4-factor approach to evaluate scored tablet halves content uniformity was developed, which can not only evaluate the non-uniformity, but also suggest the probable causes thereof. It may then facilitate the formulation or processing changes to improve the product properties.

References

1. EDQM. European Pharmacopoeia – 8th Edition (Tablets) Strasbourg 2013.
2. FDA. Guidance for Industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation, <https://www.fda.gov/media/81626/download>
3. Osei-Yeboah F., Sun C. Validation and applications of an expedited tablet friability method. *Int. J. Pharm* 2015; 484, 146–155.

4. Okoye E. I., Onyekweli A. O., Kunle O. O., Arhewoh W. I. Brittle fracture index (BFI) as a tool in the classification, grouping and ranking of some binders used in tablet formulation: Lactose tablets. *Sci. Res. Essays* 2010; 5(5), 500–506.

CAN THE ANGLE OF INTERNAL FRICTION BE PREDICTED FROM SIMPLE DYNAMIC CONSOLIDATION?

ŽOFIE TRPĚLKOVÁ, ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

e-mail: trpelkoz@faf.cuni.cz

In pharmacy, flow and packing properties of powder material represent complex characteristics reflecting particularly its particle size and morphology. The inter-particle friction forces acting between particles in a powder bed can be measured traditionally as the angle of internal friction (AIF) by a shear cell method. Considering that an AIF at a normal stress should be comparable with that one at gravitational consolidation, the aim of this work was to study if the AIF can be predicted from the simple dynamic of gravitational consolidation.

Seven commercially available types of lactose powders having different particle characteristics were used as model substances; the consolidation behaviour under gravity due to a specific number of taps in a range of 0–30 (logarithmical order) was studied. Using the values of the bulk, tapped and true (helium pycnometry) density, the porosity factor was determined.^{1, 2)} The AIF_{PN} value was estimated from the slope of a linear relationship between the porosity factor and the number of taps.^{1, 2)} The results were compared with AIF_{JC} obtained from linearized yield locus at optimal consolidation state using Jenike shear cell measurement.

A significant linear correlation (ANOVA, $r = 0.825$; $p = 0.0223$) was observed between the AIF_{PN} and the AIF_{JC}. Moreover, a good agreement was observed even between AIF values and previously detected static and dynamic flow properties of investigated lactose samples.³⁾ As the powder volume reduction is the result of friction/lubrication between particles in the powder bed, the AIF represents a good characteristic of flow and consolidation behaviour of particulate material.

In conclusion, the results of this study demonstrated the usefulness of the analysis of dynamic powder consolidation behaviour under controlled tapping in prediction of AIF. Although the Jenike shear cell represents a sophisticated method in powder industry, simple analyses of bulk and tapped densities are standard procedures in pharmaceutical technology. However, more research is necessary using additional materials.

The study was supported by the Funding Agency of Charles University under Grant No. 1286218/2018 and by SVV 260 401.

References

1. Abdullah E. C., Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.* 1999; 102, 151–165.
2. Varthali S., Pilpel N. Anomalies in some properties of powder mixtures. *J. Pharm. Pharmac.* 1976; 28, 415–419.
3. Hurychová H., Kuentz M., Šklubalová Z. Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *J. Pharm. Innov.* 2018; 13, 15–26.

DISSOLUTION WITH THE FLOW CELL AND ITS USE IN TABLET ANALYSIS

LUDMILA BUTZKOVA¹, IVA MARTINCOVÁ²

¹Zentiva, k.s., Prague, Czech Republic

²SOTAX Pharmaceutical Testing Ltd., Prague, Czech Republic

e-mail: Iva.Martincova@sotax.com

The flow cell can be used to analyse tablets, capsules, suspensions, powders and granules. Dissolution using this device is employed as a supportive method for developmental activities in the pharmaceutical laboratory.

The device operates in the open or closed modes; the assembly is changed by screwing the tubing system. Depending on the type of pharmaceutical substance, an analytical HPLC or a UV/VIS spectrophotometer are used.

When analysing tablets, the correct size of the tablet cell (12 mm or 22.6 mm) and the corresponding tablet holder located inside the flow cell must be used according to their size.

For good analytical results it is important to use a correct cell composition. The dissolution process is influenced by the medium used and its velocity during the whole flow, the type of flow (laminar) and the appropriate filter. GF/D and GF/F filters are standard and can be layered.

The dissolution must be optimized before routine measurement.

This method helps in the formulation of tablets – the flow cell sees even more “finer” differences between the tablets, which cannot be affected by classical dissolution with paddles or baskets. The different behaviours of tablets can be differentiated according to whether the micronized or non-micronized API has been used to make the tablets, differentiate different batches of the APIs in an otherwise equally formulated tablet and can differentiate the different sources of the API used. We can also let crushed tablets be released in the flow cell.

During the analysis of the tablets, the pH of the flowing medium can also be changed at any one time in all cells.

The flow cell for tablets, when properly set up and with a correct analytical ending, can help with developmental problems with tablet dissolution using conventional dissolution devices.

BIOLOGICAL TREATMENT IN RHEUMATOLOGY

EVA DOKOUPILOVÁ

MEDICAL PLUS, s.r.o., Uherské Hradiště, Czech Republic

e-mail: eva.dokoupil@gmail.com

Biological treatment has fundamentally changed the therapeutic approach to the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Biological treatment has been made possible by two fundamental facts – firstly by a better knowledge of the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases and secondly by the possibility of biologically producing a molecule that is able to intervene into the pathogenetic process.

TNF (tumour necrosis factor) alpha cytokine plays a key role in the pathogenesis – the mechanism of biological drugs lies in the inhibition of TNF cytokine and its subsequent action. These are called bDMARD. TNF blockade reduces the inflammatory response by suppressing both local and systemic production of pro-inflammatory cytokines. TNF blockages can be achieved by two different mechanisms, either by the application of monoclonal antibodies against TNF (by infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) or by a soluble receptor (etanercept). TNF is a pleomorphic cytokine that has multiple pro-inflammatory functions. The clinical effect of blockade with monoclonal antibodies or soluble receptors occurs within a few days or weeks.

The beneficial clinical effect assessed for example by the ACR 20 response (the ACR – American College of Rheumatology – criteria is a standard criterion to measure the effectiveness of various arthritis medications or treatments in clinical trials for rheumatoid arthritis) can be achieved in 50–70% by the first anti-TNF treatment, while the response to the second anti-TNF treatment may be slightly lower. Anti-TNF treatment suppresses disease activity, improves the functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases. Furthermore, it slows down the structural progression of the disease and thus slows the progression of irreversible functional changes.

The efficacy of anti-TNF treatment is higher in early forms of diseases, but the treatment is also effective in longer-lasting rheumatic diseases. Anti-TNF treatment is relatively safe, but rare side effects may occur.

In addition to the original biological drugs, cheaper biosimilar copies are now available. Biosimilar drugs are bio-therapeutic products that are similar in quality, safety and efficacy to the original product.

Recently, the possibilities of treatment in rheumatology have been expanded by a whole new group of very effective drugs, so-called targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs of the Janus kinase family – tsDMARDs. JAK inhibitors are synthetic small molecules that represent a new therapeutic option by a different mechanism of action. They interfere with intracellular signalling through inhibition of JAK enzymes. The treatment is being administered orally.

DOSAGE FORMS FOR PEDIATRIC PATIENTS

JAN GAJDZIOK, ŠTĚPÁN SVOBODA

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic

e-mail: gajdziokj@vfu.cz

Ensuring the availability of specific formulations in a suitable form for pediatric patients is currently an important requirement for manufacturers who are motivated to develop them (e.g. by extending patent protection). The reason why efforts have been made to develop and use dosage forms specifically intended for pediatric patients is that the pediatric patient is not a miniature of an adult. The stage of development of children is different, therefore their pharmacotherapy requires special preparations of optimized composition, which is not harmful or dangerous for the immature organism with regard to the active and auxiliary substances used.

The offer of specific child forms is still insufficient, pharmacotherapy often involves the use of adult products in the so-called off-label indication¹. In the EU, 45 to 60% of medicines are prescribed in this way^{1, 2}.

Pediatric patients may be given medications by a variety of routes, depending on age. While the youngest children (newborns and preterms) are usually administered rectally or parenterally, oral administration is dominant in older children. Oral administration, however, is hampered by the high demands placed on the dosage forms by pediatric patients, which determine compliance with treatment. Emphasis is placed on the acceptable sensory qualities of the formulations, the shape and dimensions of the solid dosage forms, which enable their easy swallowing, etc.

Liquid oral preparations still occupy an important place on the pediatric market. They are preferred primarily because of their flexibility in the administered dose. The problem remains that there may be errors in measuring dosages. Therefore, there is an effort to develop accurate metering devices or single dose formulations.

Solid dosage forms, which are nowadays preferred, provide good stability and wider possibilities in masking the inappropriate taste of drugs. Moreover, the solid form can be widespread worldwide due to its stability. Unlike liquid formulations, however, conventional solid dosage forms can cause swallowing problems that can be eliminated using particulate systems, such as minitabets and granulates, which also have improved dosage flexibility while retaining the advantages of conventional solid dosage forms.

The trend in the development of child-specific products is aimed at testing and investigating existing excipients for use in the pediatric population, as well as developing new gentle excipients. Furthermore, the development of medicines for children to be made available on the market with a wide range of strengths of the active substance, possibly in a form that can be individualized according to actual needs, should be encouraged in order to avoid inappropriate modifications to existing products.

With a view to individualizing therapy and increasing compliance of pediatric patients, the development of oral forms could be directed to minitables and orally dispersible formulations. Another promising pathway in development could be nasally administered drugs such as vaccines to minimize the fear and pain of patients from needle preparations, or buccally and sublingually administered products. For long-term pediatric patients of all ages except preterms, the trend could be towards the development of small, well-tolerated transdermal products, which are insufficient on the market.

References

1. Ivanovska V., Rademaker C. M., van Dijk L., Mantel-Teeuwisse A. K. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics* 2014; 134, 361–372.
2. Ceci A., Felisi M., Baiardi P., Bonifazi F., Catapano M., Giaquinto C., Nicolosi A., Sturkenboom M., Neubert A., Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62, 947–952.

MODELLING OF HUMAN AIRWAYS AS A TOOL FOR EFFICIENT INHALATION THERAPY

FRANTISEK LÍZAL

Department of Thermomechanics and Environmental Engineering, Faculty of Mechanical Engineering, Brno University of Technology Brno, Czech Republic
e-mail: lizal@fme.vutbr.cz

The engineering approach is a problem-solving technique that can be applied not only in the aerospace or automotive industry but also to biological systems, phar-

macology and medicine. However, its successful application in this field depends on efficient communication between the engineering, pharmaceutical and medical communities.

This contribution focuses on the application of experimental and computational fluid and particle mechanics (CFPD) in the development of more efficient inhalation therapy. The discussion of the basic deposition mechanisms of inhaled particles (inertial impaction, interception, sedimentation, diffusion, and electrostatic precipitation) is followed by introduction of the Brno lung model. The model is a simplified representation of human airways containing the nasal and oral cavity and tracheo-bronchial tree down to the seventh generation of branching (see Fig. 1)

The model exists in several variants which all share the identical initial digital geometry of human airways. The same digital geometry is used for both computational simulations and experimental measurements. The importance of validation of computationally acquired results by experiments and restraints given by the *in vivo* measurements are emphasized.

The story of a failure of Exubera inhaled insulin is used to illustrate the limits of the current technology. Technical, medical and marketing problems, namely a rushed introduction to the market, unanswered questions of side-effects, unwieldy appearance and design, and missing insurance coverage are identified.

The future of the research of inhaled medication is envisioned mostly in simulations of lung diseases, morphological and physiological changes they cause and the effects the changes have on the deposition of inhaled particles. The required ability to predict local deposition hot-spots is mentioned as well as the need for faithful simulation of airway wall movement, mucociliary clearance mechanisms, hygroscopic growth and the electrostatic forces. Lastly, airway development since early childhood, surfactant delivery, and gender differences are identified as possible future challenges.

The author is grateful for the support of the Czech Science Foundation within the grant GA18-25618S.



Fig. 1. Visualization of the Brno lung model – the variant of the segmented replica of airways serving for measurement of inhaled particle deposition.

FILM WOUND DRESSING CONTAINING DEXPANTHENOL

KATEŘINA TENOROVÁ, RUTA MASTEIKOVÁ

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic
e-mail: K.Tenorova@seznam.cz

In recent years, the amount of knowledge about the processes of wound healing has significantly increased, resulting in wound dressings of varying composition and effects¹⁾. One of the options are film dressings, which are thin, flexible and transparent dressings, impermeable to microorganisms and moisture but oxygen- and moisture vapour-permeable. Film dressings are indicated for mi-

nor burns and lightly exuding wounds. They can be also used to cover and protect the skin after surgery. Modern film dressings are primarily manufactured from synthetic polyurethane, however the trend is to prepare films from natural materials or their derivatives. Films intended for wound application have been prepared for example from gelatine, chitosan or collagen²⁾. One of the promising materials for this purpose is also sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC). It is a nontoxic, biocompatible cellulose derivative with excellent film-forming properties. Because of this, NaCMC is widely used in cosmetics, medicine and pharmacy. At present it is used as an absorbent dressing in wound therapy, nevertheless film dressings from this material have not been used in clinical practice yet³⁾.

The aim of this study was the formulation, preparation and evaluation of polymer films based on NaCMC containing dexpanthenol as the active ingredient. Dexpanthenol is a widely used substance especially in dermatology, stomatology and otorhinolaryngology. It is used in the treatment of skin diseases because it plays an important role in accelerating the epithelization of skin and wound healing. It is also a safe substance and it has a long history in dermatology^{4, 5)}. Moreover, dexpanthenol has a good potential for incorporation into a film wound dressing because films are intended for wounds in the final phase of healing and dexpanthenol can contribute to better and faster epithelisation

and hence wound healing. The films were prepared by the solvent evaporation method from NaCMC in the form of nonwoven textile. Films without an active ingredient were used for comparison. Organoleptic and microscopic evaluation as well as testing of the properties important for wound application (pH, swelling and mechanical properties) were carried out. Mass content uniformity and drug content uniformity were determined as well. Both types of films (with/without dexpanthenol) had good organoleptic properties and also optimal parameters for wound application. The films showed satisfactory mass content uniformity and those with dexpanthenol also drug content uniformity.

References

1. **Peate I., Glencross W.** Wound Care at a Glance. Oxford: Wiley-Blackwell 2015; 128 s.
2. **Sussman G.** Technology update: Understanding film dressings. Wounds International 2010; 1(4), 23–25.
3. **Vinklárková L., Masteiková R., Vetchý D., Doležel P., Bernatonié J.** Formulation of novel layered sodium carboxymethylcellulose film wound dressings with ibuprofen for alleviating wound pain. BioMed Research International 2015; 2015, 1–11.
4. **Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S.** Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. Journal of Dermatological Treatment 2017; 28(8), 766–773.
5. **Hašek J.** Nové léčivé látky v magistraliter receptuře II – dexpanthenol. Praktické lékařství 2010; 6(4), 192–197.

Z ČINNOSTI FARMACEUTICKÝCH SPOLEČNOSTÍ

X. zjazd Slovenskej farmaceutickej spoločnosti

Bratislava, 5. až 6. septembra 2019

V dňoch 5. a 6. septembra 2019 sa na Farmaceutickej fakulte UK v Bratislave konal X. zjazd Slovenskej farmaceutickej spoločnosti (SFS), ktorý bol venovaný a tvoril súčasť akcií usporiadaných pri príležitosti 100. výročia založenia Univerzity Komenského v Bratislave. Jeho ústrednou témou bolo otázka: *Quo vadis scientia pharmaceutica?*

Cieľom zjazdu bolo ilustrovať časť výsledkov, ktoré sa u nás na farmaceutických pracoviskách dosiahli za posledných 5 rokov.

Zjazd otvoril 5. septembra 2019 a viedol prof. RNDr. Daniel Grančai, PhD., viceprezident SFS, potom stručne zhodnotil súčasný stav vo farmaceutických vedách Dr.h.c. prof. RNDr. Jozef Čižmárik, PhD., prezident SFS, pozdravný príhovor predniesol prof. PharmDr. Pavel Mučaji, PhD., dekan FaF UK, za rektora UK vystúpila prorektorka prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD., a za jubilujúcu farmaceutickú firmu, ktorá už 100 rokov pôsobí vo farmácii, vystúpil PharmDr. Peter Špringer, generálny riaditeľ tejto firmy.

V ďalšej časti zjazdu bolo udeľovanie ocenení SFS. Na základe rozhodnutie výboru SFS najvyššie ocenenie Čestný člen SFS, Socius honoris causa societatis pharmaceuticae Slovacae, bolo udelené týmto odborníkom: prof. PharmDr. **Martin Doležal**, PhD. (FaF UK Hradec Králové), prof. MUDr. **Anna Remková**, DrSc. (SZU Bratislava), prof. MUDr. **Viera Kristová**, PhD. (LF UK Bratislava), prof. MUDr. **Martin Wawruch**, PhD. (LF UK Bratislava), Dr.h.c., prof. Ing. **Stanislav Miertuš**, DrSc. (UCM Trnava), prof. RNDr. **Peter Sýkora**, PhD. (UCM Trnava), doc. Ing. **Jan Světlík**, DrSc. (FaF UK Bratislava), doc. Ing. **Stanislav Rádl**, CSc. (VŠCHT a Zentiva, a.s., Praha), doc. RNDr. **Mária Kohútová**, CSc. (FaF UK Bratislava) a doc. RNDr. **Eva Sedlářová**, PhD. (FaF UK Bratislava).

Za úspešnú výchovno-vzdelávaciu a vedecko-výskumnú činnosť v prospech farmácie udelila SFS Weberovú cenu SFS doc. Ing. **Vladimírovi Frečerovi**, DrSc. (FaF UK Bratislava) a prof. RNDr. **Gustávovi Pleschovi**, DrSc. (PrF UK Bratislava).

Za zásluhy o slovenskú farmáciu udelila SFS Medailu PhMr. Vladimíra J. Žuffu týmto osobnostiam: prof. PharmDr. **Daniela Ježová**, DrSc. (SAV Bratislava), PharmDr. **Peter Špringer**, (generálny riaditeľ firmy Angelini, Bratislava), RNDr. **Luboš Tesař** (Bratislava), doc. PharmDr. **Tomáš Tesař**, PhD., MBA, MPH, Msc. (HTA) (FaF UK Bratislava), PharmDr. **Ludovít Farkaš** (Lekáreň Nová Polianka), PharmDr. **Lubomír Virág**, PhD. (Lekáreň Chrenová, Nitra), PhDr. **Uršula Ambrušová**, PhD. (Východoslovenské múzeum Košice), RNDr. **Klára Gardavská**, CSc. (FaF UK Bratislava), PharmDr. **Vasil' Šatník**, PhD. (Roosweltská nemocnica, lekárne,

Banská Bystrica), PharmDr. **Ondrej Sukeľ** (prezident SLK Bratislava), PharmD. **Mária Göböová** (Fakultná nemocnica Nitra), RNDr. **Odetta Petrociová** (Lekáreň U leva, Levoča), RNDr. **Ján Šipeky** (lekáreň Nové Zámky) a RNDr. **Štefan Krchňák** (Šurany).

Medailu PhMr. Jána Halašu za nadštandardné aktivity vo farmácii SFS získali: prof. Ing. **Viktor Milata**, DrSc. (FChPT Bratislava), prof. Ing. **Michal Uher**, DrSc. (FChPT Bratislava), prof. RNDr. **Milan Melník**, DrSc. (FaF UK Bratislava), prof. MUDr. **Milan Kriška**, DrSc. (LF UK Bratislava), prof. RNDr. **Jan Šubert**, CSc. (Kuřim, Česká republika), doc. RNDr. **Ružena Čižmáriková**, CSc. (FaF UK Bratislava), doc. PhDr. **Ludmila Ozábalová**, PhD. (FaF UK Bratislava) a MVDr. **Miloš Jesenský**, PhD. (riaditeľ Kysuckého múzea, Čadca).

Vážení kolegovia, dovoľte mi, aby som ocenením odborníkom srdečne zablahoželal, poďakoval sa im za ich doterajšiu prácu, ktorú vykonali, a zaželal im ešte veľa ďalších úspechov v ich práci v prospech farmácie.

V ďalšej časti zjazdu odzneli dve a plenárne prednášky: prof. Pharm. **Jána Klimasa**, PhD., MPH (Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK) *Farmaceut na úsvite éry biologických liekov* a dekana Fa F UK, prof. PharmDr. **Pavla Mučajiho**, PhD., o smerovaní farmaceutického štúdia.

Súčasťou zjazdu bola výstava výtvarných diel PharmDr. **Miroslava Vörösa** a umeleckých fotografií jeho syna PharmDr. **Petra Vörösa**, lekárnikov z Nových Zámok.

V popoludňajších hodinách program zjazdu pokračoval konferenciou o dejinách farmácie, v ktorej sa prezentovalo 9 prednášok.

Paralelne sa konala aj 48. konferencia Syntéza a analýza liečiv, na ktorej bolo prezentovaných 15 prednášok a 9 posterových oznámení.

Na druhý deň 6. septembra 2019 sa konali XLV. Lekárnické dni SFS Milana Lehkého, na ktorých odznelo 22 prednášok a bolo prezentovaných 14 posterov, konali sa 37. Technologické dni, na ktorých bolo prednesených 8 prednášok a prezentovaných 8 posterov, konal sa 21. pracovný deň Sekcie prírodných liečiv, v rámci ktorého odznelo 6 prednášok a bolo prezentovaných 8 posterov, a konali sa i 8. pracovná konferencia klinickej farmácie, na ktorej boli 2 prednášky.

Abstrakty z prednášok a posterov budú publikované v periodiku Farmaceutický obzor.

V závere zjazdu sa konštatovalo, že zjazd splnil vytýčený cieľ a bol dôstojným odborným podujatím v rámci akcií k 100. výročiu vzniku Univerzity Komenského v Bratislave.

J. Čižmárik
prezident Slovenskej farmaceutickej spoločnosti

NOVÉ KNIHY

Vitková Z., Oremusová J., Vitko A., Matušová D. **Fyzikálno-technologické princípy emulzií**
Bratislava: Felia 2019, 113 s. ISBN 978-80-89824-10-6

Recenzovaná učebnica renomovaných odborníkov má 11 kapitol.

V prvej autori definujú disperzné sústavy, v druhej emulzie, v tretej ich prípravu, v štvrtej podávajú ich širšiu charakteristiku, v piatej jednotlivé typy emulzií, v šiestej možné inkompatibility, v siedmej ich charakteristiku podľa Ph.EUR 9, v ôsmej charakterizujú mikroemulzie, v deviatej popisujú najčastejšie recepty, v desiatej ich experimentálne hodnotenie a v jedenástej ich termodynamiku.

Záver diela tvoria tabuľky, a to ich registrovaných humánných liekov, používané receptúrne skratky, terapeutické dávky pre deti a zoznam použitej literatúry.

Už z tohto stručného obsahu popisovanej matérie vyplýva, že obsah diela je koncipovaný logicky, vhodne podľa zásad pedagogiky a i prehľadne.

Analýza obsahu jednotlivých kapitol ukazuje, že tvoria symbiózu prepojenia teórie a praxe, obsahujú všetky v súčasnosti najdôležitejšie informácie o tejto dôležitej liekovej forme a sú napísané podľa súčasne platného Ph.EUR 9, ktorý sa pokladá za normatívne dielo v tejto oblasti.

Za dôležitý moment považujem skutočnosť, že toto dielo vhodne zapĺňa medzeru v slovenskej odbornej literatúre, ktorú už dlhší čas pociťujeme, a že tvorí logickú súčasť ostatných zväzkov, ktoré doc. RNDr. Zuzana Vitková, PhD., so spoluautormi vydala v ostatnom čase, ktoré spolu tvoria komplex modernej učebnice pre farmaceutov v predmetoch galenická farmácia a technológia liekov.

J. Čižmárik

POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

Česká a slovenská farmacie uveřejňuje po kladném posouzení recenzentů či po úpravách podle jejich připomínek: přehledy a odborná sdělení, původní práce, krátká sdělení. Dále zveřejňuje práce z dějin farmacie, zprávy o činnosti farmaceutických společností, o sjezdech, konferencích, sympozii a jiných důležitých událostech, příspěvky z farmaceutické praxe, recenze knih a krátké informace (excerpta) ze zahraniční literatury. Uveřejňuje také limitované množství abstraktů z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností. Počet a rozsah abstraktů je předem nutné dohodnout s redakcí časopisu.

Redakce přijímá pouze práce a příspěvky, které nebyly dosud uveřejněny ani zaslány k otištění jinému časopisu.

Časopis Česká a slovenská farmacie nezpłatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů, stejně jako jazykovou korekturu anglického textu.

Všechny články v plném znění spolu s anglickými a českými souhrny jsou zveřejňovány i na internetových stránkách časopisů ČLS JEP (www.cls.cz). Příspěvky časopisu Česká a slovenská farmacie jsou volně dostupné z databáze PUBMED (po zobrazení abstraktu odkaz na FULL TEXT vpravo nahoře).

Úprava prací

1. Nadpis výstižně a stručně vyjadřuje obsah práce. U sérií je nutné v poznámce pod čarou citovat předcházející sdělení.
2. Autoři – křestní jméno a příjmení, bez titulů (např. Jan Janák).
3. Pracoviště – nezkrácený název, sídelní město, příp. země.
4. Úvod o předmětu prací a studované problematice – zařazuje se pouze u původních prací.
5. Pokusná část – podrobný popis použitého materiálu a metod. Postupy známé z literatury se nepopisují, stačí příslušný odkaz. Rovněž se neuvádějí běžné, obecně používané metody.
6. Výsledky – stručné a výstižné shrnutí dosažených výsledků, které je rovněž možné uspořádat formou tabulek a grafů. Duplicitní informace je nepřipustná.
7. Diskuze – kritické hodnocení dosažených výsledků a jejich konfrontaci s údaji literatury.
8. Závěr je možné formulovat jako samostatnou kapitolu pouze, liší-li se podstatně od souhrnu.
9. Souhrn (u původních prací, krátkých sdělení, přehledů a prací z historie farmacie) v češtině/slovenštině a angličtině umožňuje pochopení podstaty a výsledků práce, napomáhá publicitě práce prostřednictvím internetu. Píše se ve 3. osobě, rozsah maximálně 200 slov 3 až 5 klíčových slov.
10. Literatura – pouze aktuální literární zdroje nejlépe impaktované, použité prameny se uvádějí v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Citace časopisu se uvádějí s plným zněním názvu článku a se všemi autory.
Vzor citace časopisu ¹⁾, knihy ^{2,3)}, přednášky ⁴⁾, webu ^{5,6)}.
¹⁾ Haxon K. J., Burt H. M. Polymeric drug delivery of platinumloaded anticancer agents. J. Pharm. Sci. 2009; 98, 2299–2316.
²⁾ Perlík F. Základy klinické farmakologie. 1. vyd. Praha: Galén 2008; 192 s.

³⁾ Hauser W. A., Annegers J. F. Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw, J. P., Richens, A., Chadwick, D. eds. Textbook of epilepsy, 4th ed. New York: Churchill-Livingstone 1992.

⁴⁾ Barták N., Zámečník J., Adlerová K. Nové poznatky o intoxikaci kobaltem. In: Sborník XIII. Xenobiochemického sympozia. Praha: ČSBMB 1995; s. 18.

⁵⁾ Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceskahepatologie.cz/index.php?node=43> (21. 12. 2009)

⁶⁾ Felton L. A. Characterization of coating systems. AAPS PharmSciTech. 2007; 8(4) Article 112. <http://aapspharmstech.org>.

11. Autor – celé jméno s tituly, korespondenční adresa, telefon, fax a e-mailová adresa.
12. Krátká sdělení – předběžná, stručná prezentace nových významných výsledků bez diskuze. Souhrn a klíčová slova viz bod 9; rozsah textu 1200–1500 slov max. se 3 tabulkami nebo obrázky a max. se třemi literárními citacemi.
13. Sřet zájmů (uvádět před seznamem literatury):
 - např. příslušnost pracoviště nebo některého z autorů k firmě sponzorující publikovaný výzkum (netýká se grantových projektů)
 - v případě, že není: žádný

Požadavky na rukopis

Rukopisy se zasílají pouze elektronicky. Na literaturu se odkazuje číselným indexem nahoře se závorkou, např. Tomiček ³⁴⁾.

Je třeba respektovat názvosloví organické chemie podle IUPAC. Odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám, zejména SI.

Fotografie, chemické vzorce, grafy a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, jpg a eps (z důvodů kvality nejlépe kompresní poměr 10–12). **Barevnou reprodukci obrázků si hradí autoři sami** (2000 Kč za tiskovou stranu bez DPH).

Práce předaná redakci se považuje za definitivní, imprimované znění schválené ke zveřejnění vedoucím příslušného pracoviště. Před zveřejněním obdrží autoři text ke korektuře. **Korektury je nutné vrátit obratem do data určeného redakcí.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel. Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text.

Z výrobních důvodů není možné zajistit autorům separátní otisky. První autor obdrží jeden výtisk časopisu zdarma (netýká se zpráv, diskuzí, recenzí knih apod.).

Časopis, jakožto nevýdělečný, neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky s výjimkou těch, které si redakce zvlášť vyžádá.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,

Farmaceutická fakulta

Palackého 1/3, 612 42 Brno

e-mail: kubovak@vfu.cz