proLékaře.cz | 21.8.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Dose dumping pevných perorálních lékových forem s modifikovaným uvolňováním

Dose dumping of modified-release solid oral dosage forms

Tomáš Bílik • Miroslava Pavelková • Kateřina Kubová • Jakub Vysloužil

Došlo 4. října 2022 / Přijato 10. listopadu 2022

Souhrn

Předkládaný přehledový článek je kompilací několika zahraničních rešeršních a experimentálních prací, stejně jako několika směrnic autorit, které se zabývají fenoménem dose dumpingu pevných lékových forem s modifikovaným uvolňováním léčiva. Cílem publikace je tuto často opomíjenou problematiku představit širšímu domácímu publiku. Práce se věnuje dvěma základním typům dose dumpingu, tj. alkoholem vyvolaný dose dumping a potravou vyvolaný dose dumping. Obsahuje základní faktory ovlivňující tento jev i jejich formulační řešení, která je možné pro jeho eliminaci využít. V neposlední řadě jsou zmíněny také současné požadavky autorit především na testování nově uváděných přípravků s potenciálním rizikem dose dumpingu.
Klíčová slova: dose dumping • alkohol • modifikované uvolňování • lékové formy s modifikovaným uvolňováním léčiva

Summary

The presented review article is a compilation of several foreign reviews and experimental papers, as well as several authority guidelines, which deal with the phenomenon of dose dumping of solid dosage forms with modified drug release. The aim of the publication is to present this often-neglected issue to a wider domestic audience. The work deals with two basic types of dose dumping, i.e., alcohol-induced dose dumping and food-induced dose dumping. It contains basic factors affecting this phenomenon as well as possible formulation solutions that can be used to eliminate it. Last but not least, the current requirements of the authorities are also mentioned, especially for testing newly introduced products with the presumed potential risk of dose dumping.
Key words: dose dumping • alcohol • modified release • modified release dosage forms

T. Bílik • M. Pavelková • K. Kubová • PharmDr. Jakub Vysloužil, Ph.D. (✉)
Masarykova Univerzita, Farmaceutická fakulta
Ústav farmaceutické technologie
Palackého 1, 612 00 Brno
e-mail: vyslouzilj@pharm.muni.cz

Úvod

V průběhu posledních desetiletí na trhu významně roste podíl lékových forem s modifikovaným uvolňováním (LFMU). Tyto formulace obsahují často větší množství léčiva a obvykle také speciální pomocné látky, které zajistí jeho prodloužené nebo zpožděné uvolňování. Ve srovnání s lékovými formami s okamžitým uvolňováním umožňují LFMU nižší frekvenci dávkování a udržení konstantní hladiny léčiva v krevní plazmě po delší časový interval. Vzhledem k tomu se snižuje potenciální riziko nežádoucích účinků a zvyšuje se compliance pacienta. Určitou dobu se zdálo, že tento koncept nemá významnější slabinu. Ukázalo se však, že u LFMU existuje riziko nežádoucí modulace uvolňování léčiva některými vedlejšími mechanismy, které jsou dány konzumací alkoholu nebo složením stravy. Výsledkem může být jednorázové uvolnění zpravidla většího množství léčivé látky, a z toho plynoucí potenciální ohrožení zdraví pacienta. První kauza, která na celou problematiku upozornila, se týkala přípravku Palladone® XL s obsahem hydromorfon-hydrochloridu, který byl po řadě znepokojivých zpráv dokonce stažen z amerického trhu, aby byl následně reformulován[1, 2]. Tento problém se však týká i dalších léčiv, převážně těch s úzkým terapeutickým indexem a léčiv centrálně působících.

Předkládaný článek se věnuje problematice okamžitého či zrychleného, neočekávaného uvolnění celé dávky léčiva z LFMU, tzv. dose dumpingu (DD), v závislosti na okolních podmínkách. Rozlišujeme především alkoholem vyvolaný DD (alcohol induced dose dumping – AIDD) a potravou vyvolaný DD (food induced dose dumping – FIDD)[3].

Alkoholem vyvolaný dose dumping

AIDD představuje nezamýšlené, rychlé uvolnění celého množství nebo významné části léčiva z LFMU v krát-

proLékaře.cz | 21.8.2025

kém časovém intervalu, způsobené současnou konzumací alkoholu[4]. Alkohol narušuje mechanismus modifikovaného uvolňování léčiva, což vede k uvolnění celé dávky najednou, či mnohem rychleji než za standardních podmínek. Společná konzumace alkohol/LFMU může ovlivnit např. míru disoluce léčiva z lékové formy, absorpci, metabolismus i eliminaci léčiva. Historicky stojí v popředí zájmu především kombinace alkoholu a opioidů. Dochází k zesílení účinku léčiva, stejně jako i jeho vedlejších projevů, mezi které patří například zvýšená sedace a útlum dechového centra. Kombinace léčiv s alkoholem přitom rozhodně není okrajovou záležitostí. Například Bernstein et al. uvádí, že téměř 42 % z 8774 úmrtí způsobených předávkováním opiáty či kokainem zaznamenaných v americkém městě New York bylo způsobeno náhodným předávkováním opioidy při souběžném užití alkoholu[5]. Je přitom prokázáno, že opioidy vykazují zvýšenou rozpustnost v ethanolových roztocích. To se navíc týká i některých pomocných látek používaných při formulaci LFMU[6]. Při posouzení potenciálu vzniku AIDD hraje roli tedy několik faktorů. Převážně se jedná o vlastnosti lékové formy a jejich pomocných látek, způsob absorpce a metabolizace ethanolu, ředění tekutin žaludku, vyprazdňování žaludku[7] či samotná rozpustnost léčiva[8]. Obecně je lze rozdělit na faktory fyzikálně-chemické a faktory biologické.

Fyzikálně – chemické faktory ovlivňující AIDD

Interakce ethanol – léčivo

Pro většinu perorálně podávaných léčiv platí, že farmakologický účinek závisí primárně na rychlosti a rozsahu absorpce a následně na biologické dostupnosti léčivé látky uvolněné z lékové formy. Ethanol je přitom nejpoužívanějším kosolventem a u řady léčiv zvyšuje jejich rozpustnost. Pokud ethanol urychlí uvolňování léčivé látky z lékové formy, např. právě zvýšením její rozpustnosti, otevírá se tak prostor pro rychlejší a rozsáhlejší absorpci a tím i vyšší biologickou dostupnost léčiva. Při vyšších koncentracích může ethanol navíc působit i jako enhancer absorpce léčiva[9].

Interakce ethanol – pomocné látky

Podobně jako ethanol ovlivňuje rozpustnost léčiva, stejně tak může rozpouštět i některé pomocné látky zajišťující modifikované uvolňování, což následně vede k DD. Mezi rizikové pomocné látky patří především polymethakryláty a ethylcelulosa.

Polymethakryláty se ve farmaceutické technologii používají mimo jiné jako materiály pro potahování pevných lékových forem, přičemž některé z nich propůjčují výslednému produktu vlastnosti modifikovaného uvolňování. Tyto látky vykazují dobrou rozpustnost v ethanolu za vzniku slabě viskózního roztoku. Nejproblematičtější jsou z pohledu DD nerozpustné permeabilní polymethylakryláty, které se používají k dosažení prodlouženého uvolňování. V přítomnosti ethanolu se začínají rozpouštět a ztrácejí svou původní funkci. Příkladem takových produktů mohou být například Eudragity® RL, RS, NE, NM[10, 11]. Problematická je ale také ztráta acidorezistence u obalů z Eudragitů® L, S a FS určených pro zpožděné uvolňování léčiva. Jejich použití pro lékové formy s modifikovaným uvolňováním u rizikových léčiv se tedy nedoporučuje.

Dalším v tomto směru problematickým polymerem je ethylcelulosa. Stejně jako v předchozím případě se využívá zejména jako obalový materiál lékových forem. Ačkoliv je ethylcelulosa nerozpustná ve vodě, je schopna díky elektrostatickým interakcím s vodíkovými ionty vytvářet slabší či silnější vodíkové vazby[12]. Tento mechanismus se uplatňuje také při absorpci vody a tvorbě permeabilní vrstvy. Z toho důvodu ji lze využít při formulaci lékových forem s prodlouženým uvolňováním[13]. Mezi hlavní rozpouštědla ethylcelulosy patří také alkoholy[14], přičemž jejich množství je přímo úměrné počtu hydroxylových skupin, které zůstávají nesubstituované[15]. Využití ethylcelulosy pro formulace modifikovaného uvolňování může být tedy rizikové.

Smáčivost

Smáčivost povrchu lékové formy matricového typu (např. matricová tableta) závisí na jejím chemickém složení a hydrofilní/hydrofobní povaze. Čím je kontaktní úhel kapalina/povrch menší, tím je efekt smáčení větší. Obecně platí, že čím je lepší smáčivost povrchu matrice, tím je vyšší míra penetrace rozpouštědla. U kontaktních úhlů do 90° proto dochází pomocí kapilárních sil k lepšímu průchodu rozpouštědla a u úhlů nad 90° je tomu naopak, což má za následek pomalejší uvolňování léčiva. Pokud se smáčivost po přidání alkoholu zvýší, dochází k urychlenému průniku média, a tedy i k rychlejšímu uvolnění léčiva. Je proto nezbytné, aby se úhel smáčení materiálů pro formulaci LFMU v přítomnosti ethanolu významně nesnižoval[16].

Bobtnavost

U matricových tablet tvořených bobtnajícím hydrofilním polymerem je prodloužené uvolňování léčiva založeno na vzniku gelové vrstvy, která následně řídí rychlost uvolňování léčiva. Přítomnost ethanolu v médiu přitom může významně ovlivňovat tvorbu i vlastnosti gelové vrstvy a integritu matrice. Pokud nedojde k dostatečně rychlému nabobtnání, existuje možnost zrychlení uvolňování léčiva[17]. Například Roberts et al.[18] zaznamenali, že při zvýšení koncentrace ethanolu v disolučním médiu na 40 % dochází ke vzniku významného *burst efektu* u hypromelosových matric s obsahem kyseliny acetylsalicylové a mechanismus uvolňování léčiva se posouvá od samostatné eroze ke kombinaci difuze/eroze. V přítomnosti ethanolu bylo prokázáno, že hydratace matrice a následná tvorba gelové vrstvy byla pro zajištění prodlouženého uvolňování nedostatečná[16]. Naopak existují také případy, kdy přítomnost alkoholu vede ke zvýšení kompaktnosti gelové vrstvy a následně ke zpomalení uvolňování léčivé látky, např. u matricových systémů na bázi karbomeru a nižších koncentrací alkoholu v médiu (20 %)[19]. Proto je při navrhování lékových forem odolných vůči alkoholu klíčo-

proLékaře.cz | 21.8.2025

vé zhodnocení rychlosti vytvoření silné a stabilní gelové vrstvy v ethanolovém médiu[16].

Mechanické vlastnosti
Mezi mechanické vlastnosti ovlivňující rychlost uvolňování léčiva z lékové formy patří především její pevnost. Vyšší kompresní síla použitá při výrobě tablet tento parametr významně ovlivňuje, přičemž může také v závislosti na složení matricového systému snížit jeho porozitu. Celkově tak vzniká kompaktnější léková forma, která díky menšímu vnějšímu povrchu lépe odolává působení alkoholu, a díky vyšší pevnosti tlakovým silám, které na ni v rámci gastrointestinálního traktu (GIT) působí[16]. Díky tomu dochází k pozdějšímu nástupu rozpouštěcí schopnosti ethanolu ve vnitřních strukturách lékové formy.

Biologické faktory ovlivňující AIDD

Problém nepředstavuje jen samotné užití alkoholu, ale také jeho kombinace s příjmem potravy. Protože stav GITu po jídle vede ke zpomalení vyprazdňování žaludku, dochází díky prostému prodloužení doby setrvání LFMU v daném kompartmentu ke zvýšenému riziku rozvoje DD. Jelikož je kalorická hodnota alkoholu srovnatelná s tekutou stravou, nebezpečí prodlouženého žaludečního vyprazdňování roste také v přítomnosti samotného alkoholu. Spotřeba alkoholu navíc mění množství žaludečních tekutin[6]. Konzumace menšího množství alkoholu (pivo, víno) vede ke zvýšené produkci žaludečních kyselin a gastrinu, naopak vysoké koncentrace alkoholu sekreci prakticky neovlivňují. Tuto skutečnost však nelze konstatovat v případě chronického nadužívání alkoholu, kdy daní jedinci mohou mít sníženou, vyšší nebo i normální sekreci[7].

Regulace

Na základě nabytých zkušeností byly lékové autority nuceny zareagovat a tento nedostatek LFMU podchytit. Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) i americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) obvykle pro generické léky vyžadují bioekvivalentní studie proti referenčnímu produktu[20]. Souhrn porovnání obou autorit z hlediska *in vitro* testování u AIDD rizikových formulací je uveden v tabulce 1.

Kritéria EMA
U těch případů, kdy se předpokládá riziko DD, by měly být provedeny *in vitro* studie v médiu obsahujícím ethanol. Pokud dochází k rychlejšímu uvolňování v přítomnosti nižších či vyšších koncentracích ethanolu, je nutné lékovou formu přeformulovat. Pouze v případech, kdy lze prokázat, že *in vitro* alkoholové interakci nelze zabránit přeformulováním, může být přijata *in vivo* studie k doložení, že k takové interakci pravděpodobně *in vivo* nedojde. Při *in vivo* testech se porovnává systémová expozice LFMU s přiměřeným množstvím alkoholu na lačný žaludek. Pokud dochází k výraznému DD a formulace nemůže být přeformulována, musí být pečlivě zváženy přínosy a rizika produktu[21].

V obecných pokynech EMA se sice uvádí, že pro všechny přípravky s modifikovaným uvolňováním musí být vyvinuty a validovány disoluční zkoušky[6], neuvádí však konkrétní postupy jak takové *in vitro* testování provádět. Argumentuje, že dosavadní *in vitro* testování je k posouzení vlivu alkoholu dostatečné s tím, že pokud se dosáhne v přítomnosti alkoholu výsledků mimo daný rámec, lze to považovat za dostatečný důkaz neslučitelnosti s alkoholem. Jediné, co EMA stanovuje, je disoluční médium. To by mělo být stejné jako médium navržené pro klasická testování, navíc se ale přidá odůvodněné množství ethanolu. Mělo by napodobovat hladiny dosahované po jeho konzumaci v žaludeční tekutině a obecně proximální části GITu, např. 5, 10 a 20 %[22]. Zkoušky by měly dále splňovat body, které jsou společné pro všechny LFMU:

- Diskriminační schopnost s ohledem na kritické výrobní proměnné, které mohou mít dopad na požadovanou biologickou dostupnost.
- Schopnost prokázat konzistenci stěžejních klinických šarží, šarží pro stanovení biologické dostupnosti, a rutinních výrobních šarží.
- Schopnost určit stabilitu příslušných charakteristik uvolňování produktu (1999)[6].

V současnosti je riziková interakce s alkoholem známa u mnoha léčiv. Je jich tolik, že dokonce i sami zdra-

Tab. 1. Rozdíly FDA a EMA z hlediska in vitro testování u AIDD rizikových formulací[25]

	EMA	FDA
Metodologické požadavky	disoluční médium: stejné jako médium pro zamýšlené rutinní testování LF	disoluční médium: preference 0,1M HCl
	koncentrace alkoholu: 0 %, 5 %, 10 %, 20 %	koncentrace alkoholu: 0 %, 5 %, 10 %, 20 % a 40 %
	odběry: nedefinovány	odběry: každých 15 minut do uplynutí 2 hodin
Testované produkty	všechny perorální přípravky s modifikovaným uvolňováním	přinejmenším formulace pro modifikované uvolňování opioidů, převážně těch s AIDD rizikem
Přijímací kritéria	V případě *in vitro* inkompatibility s alkoholem musí být přípravek přeformulován. Pokud se vlivu alkoholu nelze vyhnout a je přítomen i u referenčního přípravku, musí být doloženo, že vliv nemá klinický význam.	Generické přípravky by měly vykázat odolnost vůči alkoholu. Pokud dojde k rychlejšímu uvolnění v jeho přítomnosti, je nutné doložit srovnání s referenčním přípravkem.

proLékaře.cz | 21.8.2025

votníci mohou tuto problematiku podceňovat[23]. EMA proto uvádí, že samotná kontraindikace alkoholu se nedá považovat za dostatečný prostředek k řešení této interakce a informace o relevantních interakcích s alkoholem by měly být uvedeny přímo v informacích o přípravku[21].

Kritéria FDA

FDA doporučuje, aby se k určení potenciálu AIDD prováděly *in vitro* studie. Na základě jejich výsledků může být nutná následná *in vivo* studie, při které by se souběžně podával lék s alkoholem[24]. Podle FDA by měly být při *in vitro* hodnocení brány v potaz tyto body:

- Disoluční zkoušky by měly probíhat s využitím vhodného disolučního zařízení s vhodnou rychlostí míchání. Mělo by být testováno dvanáct dávkových jednotek ve více časových bodech tak, aby se získal úplný disoluční profil.
- Doporučeny jsou následující koncentrace ethanolu: 0, 5, 10, 20 a 40 %.
- Při výběru vhodného disolučního média existují následující požadavky: 1. optimálním disolučním médiem je 0,1M HCl (pH 1,2) obsahující výše uvedený rozsah koncentrací alkoholu; 2. pokud 0,1M HCl není optimálním disolučním médiem, doporučují se disoluce v 0,1M HCl, a dále v optimálním disolučním médiu autority, opět s výše uvedeným rozsahem koncentrací alkoholu; 3. pokud nebylo optimální disoluční médium identifikováno, doporučují se disoluční zkoušky s použitím výše uvedených rozmezí koncentrací alkoholu ve třech fyziologicky relevantních médiích o různém pH, přesněji pH 1,2; 4,5 a 6,8; 4. pokud je disoluce nezávislá na pH, jsou dostačující disoluční zkoušky za použití 0,1M HCl s výše uvedeným rozsahem koncentrací alkoholu.
- Získané disoluční profily je nutné porovnat, aby se určilo, zda byly zachovány charakteristiky modifikovaného uvolňování, zejména během prvních 2 hodin.
- Stanoví se faktor podobnost f_2, referenční profil by měl být přitom proveden v médiu bez alkoholu.
- Výsledná zpráva z testování by měla zahrnovat kompletní údaje (individuální, střední a standartní odchylku, srovnávací grafy, hodnoty f_2 atd.).

Pomocné látky na přípravu AIDD odolných matricových tablet

Za nejlepší kandidáty pro formulaci alkohol rezistentních matricových systémů jsou považovány hydrofilní bobtnající polymery[16]. Vzhledem k jejich povaze dojde při kontaktu s vodou k bobtnání a dále k vytvoření gelové vrstvy, která reguluje uvolňování léčiva difuzí s vlastní postupnou erozí. Přinášíme stručný přehled vhodných polymerů.

Polyethylenoxid (PEO)

Jedná se o neiontový homopolymer složený z opakujících se jednotek ethylenoxidu, dostupný v široké škále molekulárních hmotností[26]. PEO o vyšších molekulových hmotnostech lze využít pro tvorbu LFMU. Díky hydrataci etherového kyslíku je rozpustný ve vodě a zároveň je nerozpustný v alkoholu. Při styku s vodou dochází k rychlé hydrataci, bobtnání a tvorbě gelové vrstvy na povrchu matrice[16]. Na základě kauzy přípravku Palladone® XL byla provedena studie Palmer et al.[27] s využitím PEO v matricových tabletách s modifikovaným uvolňováním. Studována byla dvě léčiva odlišných rozpustností, a to ve vodě rozpustný metformin-hydrochlorid a ve vodě nerozpustný gliklazid. Studie *in vitro* prokázaly, že u PEO matric s obsahem obou léčiv nebyl pozorován DD po dobu 12 hodin při použití disolučního média s 5% a 40% koncentrací ethanolu[16, 27].

Škroby a jejich deriváty

V posledních letech se pro řešení problematiky AIDD objevila slibná pomocná látka na bázi škrobu – Contramid®[15]. Jedná se o hydroxypropylovaný škrob s příčnými vazbami a vysokým obsahem amylosy. Podobně jako u jiných hydrofilních polymerů vzniká ve vodném prostředí na povrchu tablety gelová vrstva, přičemž k bobtnání dochází především v axiálním směru. V ethanolu je však nerozpustný a nebobtná. Proto, je-li ethanol součástí disolučního média, dochází ke zpomalení uvolňování léčiva. Příkladem průmyslového využití je v Kanadě registrovaný lék s obsahem tramadol-hydrochloridu Tridural™[16].

Karbomery

Karbomery jsou vysokomolekulární polymery kyseliny akrylové, které jsou zesíťovány alkenylethery cukrů nebo polyalkoholů[28]. Snadno hydratují bobtnáním, čímž se vytváří gelová vrstva. Její tvorba je závislá na stupni hydratace karboxylových skupin[7]. Polymerní řetězce jsou v karbomerech síťované chemicky, přičemž nižší stupeň zesíťování vede k formování hydratované vrstvy, která uvolňování léčiva zpomaluje. Pokud dojde k úplné hydrataci, mohou vnitřní osmotické síly zapříčinit oddělování částeček hydrogelu s následnou difuzí léčiva. Obecně platí, že uvolňování léčiva je pomalejší než z matric na bázi hypromelosy (HPMC, hydroxypropylmethylcelulosy)[16]. Nevýhodou karbomerů pak může být závislost tvorby gelové vrstvy na hodnotě pH. V nízkých hodnotách pH nedochází k úplnému nabobtnání, což může způsobit rychlejší uvolňování léčiva[16]. V různých koncentracích ethanolu se může rychlost uvolňování léčiva z karbomerové lékové formy mírně měnit, obecně ale platí, že lékové formy na bázi karbomeru odolávají DD. Tento fakt potvrzuje i studie Rahim et al.[29], ve které byl statisticky potvrzen multifaktoriální charakter míry uvolňování léčiva. Kromě koncentrace alkoholu, pH a stupně zesíťování karbomerů záleží také na rozpustnosti léčiva[30]. Autoři proto doporučují individuální hodnocení u každé zamýšlené formulace[30].

Deriváty celulosy

Deriváty celulosy patří mezi nejčastěji používané látky pro hydrofilní matricové systémy. Jedním z nejvyužívanějších polymerů je HPMC. Představuje ve vodě rozpustný polymer s profilem uvolňování nezávislým na

proLékaře.cz | 21.8.2025

pH[16, 31]. Hydratace polymerní struktury HPMC a následná tvorba a struktura gelu je závislá na teplotě. Vodné roztoky HPMC vykazují převrácenou termoreverzibilitu, kdy při nízkých teplotách jsou molekuly HPMC plně hydratovány. Zvyšováním teploty se viskozita roztoku zvyšuje v důsledku vytváření trojrozměrné gelové sítě. Teplota gelace navíc závisí na typu polymeru a jeho koncentraci[32]. Pro účinnou kontrolu a prevenci DD je zásadní, aby hydratace polymeru a tvorba řídící gelové vrstvy probíhala dostatečně rychle[16]. Možné jsou také kombinace HPMC s dalšími pomocnými látkami, které podporují odolnost LFMU proti AIDD. Např. studie Asare-Addo et al.[33] představila slibný potenciál kombinace HPMC/maltitol. Nejen, že v médiu s obsahem 5–40 % ethanolu k selhání formulace po sledovaný čas nedošlo, ale u nejvyšší, 40% koncentrace ethanolu v médiu se projevil ko-efekt nižší rozpustnosti maltitolu v ethanolu. Uvolňování se proto v tomto případě po 2 hodinách zpomalilo.

Stravou vyvolaný dose dumping

Nutnost přizpůsobit užívání léčiv příjmu potravy je velmi dobře známa např. u antibiotik či antiulceróz. Příjem potravy indukuje dynamické změny ve složení a objemech luminálních tekutin, jakož i gastrointestinální motilitě, což ve výsledku ovlivňuje dobu průchodu lékových forem zažívacím traktem a míru mechanického stresu, který na ně působí. V reakci na stravu jsou také uvolňovány další důležité látky, jako jsou žlučové soli, lipidy či produkty lipolýzy, jejichž koncentrace se luminálně zvyšuje, a může tak současně ovlivnit biologickou dostupnost léčiva. Kromě toho složení gastrointestinálních tekutin určuje i rychlost disoluce ionizovatelných léčiv a rozpouštění enterosolventních obalů[34]. Z výše uvedeného je tedy zřejmé, že určité složení potravy může teoreticky navodit DD[35]. Převážně se s tímto typem DD setkáváme u stravy s vyšším obsahem tukové složky, existují však i výjimky.

Faktory ovlivňující FIDD

Mezi významné faktory ovlivňující uvolňování léčivé látky patří fyziologické faktory. Jako hlavní můžeme jmenovat tranzitní čas žaludku. S jeho vyšší hodnotou se může oddalovat nástup absorpce v tenkém střevě. Tranzitní čas je závislý jak na celkové motilitě zažívacího traktu, tak i na přítomnosti potravy, kdy při stavu po jídle je významně delší než ve stavu nalačno. S tranzitním časem žaludku úzce souvisí další faktor, a to žaludeční obsah. Perorálně podaná léková forma je po užití vystavena dynamicky se měnícím podmínkám, které jsou ovlivněné trávením, sekrecí či vyprazdňováním. V závislosti na těchto procesech se poté mění hodnota pH, přítomnost trávicích tekutin či viskozita a povrchové napětí. To vše má vliv na samotný nástup účinku léčiva po jeho podání čistě v závislosti na fyzikálně chemických vlastnostech léčiva. Pro predikci účinku jsou tedy nezbytné informace o rozpustnosti léčiva v závislosti na pH, rozpustnosti v biorelevantních médiích a stability v gastrointestinálních tekutinách spolu s informací o rychlosti absorpce[35]. Podle závěrů obsáhlé rešerše B. N. Singha přitom neexistuje racionální vědecký základ pro předpovězení účinku stravy na léčivo[36]. Je proto nutné tyto předpoklady vždy individuálně ověřit.

Vliv potravy bohaté na tuky

Vliv tuků na uvolňování léčiva je dán převážně mírou rozpustnosti léčiva v tucích. V závislosti na typu lékové formy a intraluminálních podmínkách může vést podání s potravou jak k tzv. „pozitivním“ (zvýšeným), ale i „negativním“ (sníženým) účinkům. Pozitivní účinky jsou často výsledkem ztráty integrity matric nebo obalů a objevují se nejčastěji při zvýšeném množství tuků, žlučových složek a změnách pH. Ovšem stejné faktory mohou vést zároveň i ke sníženému uvolňování, tedy k negativnímu účinku[37].

Mezi hlavní studovaná léčiva patří nifedipin a theofylin. Nifedipin představuje léčivou látku ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů, které se používají primárně k terapii vysokého krevního tlaku a anginy pectoris[38]. Jedna z prvních studií zkoumající vliv potravy na účinek nifedipinu se datuje k roku 1989. Bylo zjištěno, že potrava má velký vliv na vstřebávání a účinek nifedipinu, kdy v případě podání léku po jídle byly hodnoty AUC (Area Under The Curve) 2krát vyšší a hodnoty c_{max} téměř 1,5krát vyšší. Systolický i diastolický tlak byl daleko nižší než při podání nalačno[39]. Schug et al. provedli specifickou studii, ve které hodnotili vliv snídaně bohaté na tuky na účinek nifedipinu z referenčního přípravku na bázi systému OROS® (Osmotic-controlled Release Oral Delivery System) a testovaného produktu založeného na částicové lékové formě. Experiment byl proveden v podmínkách *in vitro* pomocí disoluční zkoušky a následně také v rámci *in vivo* studie[39]. Získané výsledky upozornily především na fakt, že po jídle byla u testovaného produktu ve srovnání s referenčním přípravkem c_{max} několikanásobně zvýšena a produkt v podstatě ztratil funkci modifikovaného uvolňování. *In vitro* studie přitom tak markantní rozdíl nepřinesla, což jen dokládá nutnost věnovat se v budoucnu i speciálním *in vitro* testům určeným k odhalení interakce léčivo-potrava[40].

Druhým, již zmíněným případem ovlivnění absorpce přítomností tuků, je theofylin. Ten má navíc poměrně krátký eliminační poločas, a je proto vhodným kandidátem pro LFMU[37]. V mnoha případech se však ukázalo, že účinek theofylinu z LFMU může být ovlivněn současným užitím potravy. V roce 2009 byl publikován článek, ve kterém je popisována série testů s cílem detekovat možný vliv potravy na uvolňování různých lékových forem (obalené pelety, obalené tablety, matricové tablety) s obsahem theofylinu v závislosti na potravě. Náhodně byly vybrány a testovány různé formulace s prodlouženým uvolňováním, z nichž každá obsahovala 300 mg theofylinu[37]. Výsledkem bylo zjištění, že rychlost jeho uvolňování je závislá spíše na formulačních proměnných (pomocné látky, obal, složení matrice, typ matrice atd.) než na typu lékové formy (peleta, tableta). Ve všech případech ale došlo k rychlej-

proLékaře.cz | 21.8.2025

šímu uvolňování léčiva v podmínkách odpovídajících stavu po jídle. V případě retardovaných pelet Theophylline AL® 300 mg se jednalo pouze o mírně rychlejší uvolňování theofylinu a podobnost disolučních profilů vzhledem k podmínkám na lačno zůstala zachována. U dvou dalších přípravků, Contiphyllin® 300 mg tablety a Tromphyllin® retard 300 mg tablety, došlo k signifikantně rychlejšímu uvolňování léčiva v podmínkách po jídle. Bylo tedy prokázáno, že potrava má na uvolňování theofylinu jednoznačný vliv, a to bez ohledu na lékovou formu[37)].

Posledním příkladem interakce stravy bohaté na tuky s léčivem je Trokendi® XR obsahující antiepileptikum/antimigrenikum topiramát. Jedná se o kapsle s prodlouženým uvolňováním, které využívají technologii Microtrol®. Ta využívá tři různé formulace mikročástic v jedné kapsli. První formulací jsou mikročástice s okamžitým uvolňováním, tedy ihned po podání lékové formy. Druhá a třetí formulace zabezpečují prodloužené uvolňování vlivem speciálních obalů[41)]. Díky přítomnosti prodlouženého uvolňování je možné snížit frekvenci dávkování na pouhou jednu kapsli denně[42)]. Experimentálně bylo potvrzeno, že potrava s vyšším obsahem tuků má pozitivní vliv na uvolňování topiramátu z kapsle. Došlo ke zvýšení c_{max} o necelých 40 %, aniž by došlo k ovlivnění AUC a biologického poločasu. Zároveň také došlo ke snížení t_{max} z 24 h na 8 h. Mimo to je přípravek citlivý také na přítomnost alkoholu. K samotnému užívání proto FDA vydala doporučení. V případě špatného užití přípravku je vysoké riziko tlumení centrální nervové soustavy, stejně jako možná ztráta kontroly záchvatů[43)].

Vliv potravy standardního složení

Existují také případy, kdy farmakokinetiku neovlivňuje jen potrava bohatá na tuky, ale i potrava se standardním složením. Jedním z takových léčiv je methylfenidát používaný při terapii hyperaktivity s poruchou pozornosti (ADHD – Attention Deficity Hyperactivity Disorder). Byla provedena studie, která se zaměřila na podání s tzv. standardizovanou snídaní, a to u formulací s modifikovaným i okamžitým uvolňováním. U formulace s okamžitým uvolňováním došlo ke zvýšení c_{max} o 23 % a AUC o 15 %, u formulace s modifikovaným uvolňováním se c_{max} zvýšilo o 17 % a AUC o 14 %. Z těchto výsledků je patrný vliv potravy standardního složení na množství uvolněného a absorbovaného methylfenidátu, a to bez ohledu na použitou lékovou formu[42)]. Na základě doporučení FDA ohledně užívání methylfenidátu[44)] bylo provedeno také několik studií se stravou bohatou na tuky. Závěry některých studií nebyly jednoznačné, jiné však jednoznačně potvrdily vliv tučné stravy na absorpci tohoto léčiva[45–47)].

Závěr

Dose dumping je dnes již relativně dobře známý a popsaný jev. V průběhu několika desetiletí se jeho problematice věnovaly jak vědecké studie, tak autority, které jeho existenci zohledňují v příslušných doporučeních autorit. Bohužel v části společnosti stále převládá obecné povědomí, že užívání léčiv je triviální záležitost. Trend, kdy se léky užívají společně nebo krátce po konzumaci alkoholu, stále přetrvává, ačkoliv takové spojení může vést až k fatálním následkům. Proto je důležitým úkolem farmaceutů tuto skutečnost pacientům sdělovat a opakovat, ideálně nejen u lékových forem s modifikovaným uvolňováním, ale u rizikových léčiv obecně.

Seznam zkratek

ADHD – hyperkinetická porucha (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
AIDD – alkoholem vyvolaný dose dumping (Alcohol Induced Dose Dumping)
AUC – plocha pod křivkou (Area Under The Curve)
c_{max} – maximální plazmatická koncentrace
DD – dose dumping (neočekáváné, rychlé uvolnění většího množství léčivé látky z lékové formy)
EMA – evropská léková agentura (European Medicines Agency)
FDA – úřad pro kontrolu léků a potravin (Food and Drug Administration)
FIDD – potravou vyvolaný dose dumping (Food Induced Dose Dumping)
GIT – gastrointestinální trakt
HCl – kyselina chlorovodíková, hydrochlorid
HPMC – hydroxypropylmethylcelulosa
LFMU – léková forma s modifikovaným uvolňováním
PEO – polyethylenoxid
t_{max} – čas potřebný k dosažení maximální koncentrace

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Murray S., Wooltorton E.** Alcohol-associated rapid release of a long-acting opioid. Cmaj. 2005; 173, 756–756.
2. **Walden M., Nicholls F. A., Smith K. J., Tucker, G. T.** The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007; 33, 1101–1111.
3. **Meyer R. J., Hussain A. S.** FDA's ACPS Meeting, October 2005, Awareness Topic: Mitigating the Risks of Ethanol Induced Dose Dumping from Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms. http://www.fda.gov/cder/guidance/5194fnl.pdf. (28. 9. 2022).
4. **Food and Drug Administration.** FDA/CDER to Osmotica Pharmaceutical Corp. - Petition Partial Approval and Denial. Docket No. FDA-2009-P-0403**.** https://www.regulations.gov/document/FDA-2009-P-0403-0003 (15. 11. 2022).
5. **Bernstein K. T., Bucciarelli A., Piper T. M., Gross C., Tardiff K., Galea S.** Cocaine- and opiate-related fatal overdose in New York City, 1990–2000. BMC Public Health 2007; 7, 11–12.
6. **D'Souza S., Mayock S., Salt A.** A review of in vivo and in vitro aspects of alcohol-induced dose dumping. AAPS Open 2017; 3, 1–20.

proLékaře.cz | 21.8.2025

7. **Chari S., Teyssen S., Singer M. V.** Alcohol and gastric acid secretion in humans. Gut 1993; 34, 843–847.
8. **Fagerberg J. H., Al-Tikriti Y., Ragnarsson G., Bergström C. A. S.** Ethanol effects on apparent solubility of poorly soluble drugs in simulated intestinal fluid. Mol. Pharm. 2012; 9, 1942–1952.
9. **Orrego-Lagarón N., Martínez-Huélamo M., Vallverdú--Queralt A., Lamuela-Raventos R. M., Escribano-Ferrer E.** High gastrointestinal permeability and local metabolism of naringenin: influence of antibiotic treatment on absorption and metabolism. Br. J. Nutr. 2015; 114, 169–180.
10. **Evonik Industries GmbH.** Eudragit® brochure. https://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf (28. 9. 2022).
11. **Mašková E., Kubová K., Vetchý D.** Využití (meth)akrylátových kopolymerů v technologii matricových tablet s řízeným uvolňováním. Chem. Listy 2015; 20, 14–20.
12. **Agrawal A. M., Manek R. V., Kolling W. M., Neau S. H.** Studies on the interaction of water with ethylcellulose: Effect of polymer particle size. AAPS PharmSciTech, 2003; 4, 2.
13. **Wasilewska K., Winnicka K.** Ethylcellulose – A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. Materials 2019; 12, 3386.
14. **Ghorab M. M., Zia H., Luzzi, L. A.** Preparation of controlled release anticancer agents i: 5-fluorouracil-ethyl cellulose microspheres. J. Microencapsul. 1990; 7, 447–454.
15. **Rekhi G. S., Jambhekar S. S.** Ethylcellulose – a polymer review. Drug Dev. Ind. Pharm. 1995; 21, 61–77.
16. **Jedinger N., Khinast J., Roblegg E.** The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping – A review. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014; 87, 217–226.
17. **Missaghi S., Fegely K. A., Rajabi-Siahboomi A. R.** Investigation of the effects of hydroalcoholic solutions on textural and rheological properties of various controlled release grades of hypromellose. AAPS PharmSciTech. 2009; 10, 77–80.
18. **Roberts M., Cespi M., Ford J. L., Dyas A. M., Downing J., Martini L. G., Crowley P. J.** Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices. Int. J. Pharm. 2007; 332, 31–37.
19. **Rahim S., Al-Ghazawi M., Al-Zoubi N.** Influence of ethanol on swelling and release behaviors of Carbopol®--based tablets. Pharm. Dev. Technol. 2012; 1–12.
20. **Davit B., Braddy A. C., Conner D. P., Yu L. X.** International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. AAPS 2013; 15, 974–990.
21. **European Medicines Agency.** Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. EMA/CHMP/EWP/280/96. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified--release-dosage-forms_en.pdf (28. 9. 2022).
22. **European Medicines Agency.** Quality of medicines questions and answers: Part 2 https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions--answers-part-2 (28. 9. 2022).
23. **Knopf A.** Alcohol interactions with prescriptions: Limits of FDA authority. Alcohol. Drug Abus. Wkly. 2019; 31, 4–6.
24. **U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.** Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations Guidance for Industry. https://www.fda.gov/media/121311/download (28. 9. 2022).
25. **Ann T., Hebestreit G., Faham Y.** Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. Pharm. Tech. 2015; 38, 40–46.
26. **Downie K., Vagno Pedersen A.** Pharmaceutical compositions and methods for mitigating risk of alcohol induced dose dumping or drug abuse. 2010; U.S. Patent Application No 12/523,045.
27. **Palmer D., Levina M., Farrell T. P., Rajabi-Siahboomi A.** The influence of hydro-alcoholic media on drug release from polyethylene oxide extended-release matrix tablets. Pharm Technol. 2011; 35, 50–58.
28. **Mužiková J., Neprašová M.** A Study of Directly Compressible Tableting Materials and Tablets with Two Types of Carbopol® Polymers. Chem. Listy 2014; 108, 237–241.
29. **Rahim S., Al-Ghazawi M., Al-Zoubi N.** Influence of ethanol on swelling and release behaviors of Carbopol®--based tablets. Pharm. Dev. Tech. 2013; 18, 1089–1100.
30. **Park S. H., Chun M. K., Choi H. K.** Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. Int. J. Pharm. 2008; 347, 39–44.
31. **Levina M., Vuong H., Rajabi-Siahboomi A. R.** The influence of hydro-alcoholic media on hypromellose matrix systems. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007; 33, 1125–1134.
32. **Ghori M. U., Conway B. R**. Hydrophilic matrices for oral control drug delivery. Am. J. Pharmacol. Sci. 2015; 5, 103–109.
33. **Asare-Addo K., Conway B. R., Hajamohaideen M. J., Kaialy W., Nokhodchi A., Larhrib H.** Aqueous and hydro-alcoholic media effects on polyols. Colloids Surf. B Biointerfaces 2013; 111, 24–29.
34. **Varum F. J. O., Hatton G. B., Basit A. W.** Food, physiology and drug delivery. Int. J. Pharm. 2013; 457, 446–460.
35. **Koziolek M., Kostewicz E., Vertzoni M.** Physiological Considerations and In Vitro Strategies for Evaluating the Influence of Food on Drug Release from Extended--Release Formulations. AAPS PharmSciTech. 2018; 19, 2885–2897.
36. **Singh B. N.** Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet. 1999; 37, 213–255.
37. **Klein S.** Predicting Food Effects on Drug Release from Extended-Release Oral Dosage Forms Containing a Narrow Therapeutic Index Drug. Dissolution Technol. 2009; 16, 28–40.
38. **Ramoska E. A., Spiller H. A., Myers A.** Calcium channel blocker toxicity. Ann. Emerg. Med. 1990; 19, 649–653.
39. **Ueno K., Kawashima S., Uemoto K., Ikada T., Miyai K., Wada K., Nakata I.** Effect of Food on Nifedipine

proLékaře.cz | 21.8.2025

Sustained-Release Preparation. DICP 1989; 23, 662–665.

40. **Schug B., Brendel E., Wonnemann M., Wolf D., Wargenau M., Dingler A., Blume H.** Dosage form-related food interaction observed in a marketed once-daily nifedipine formulation after a high-fat American breakfast. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58, 119–125.
41. **Wairkar S., Gaud R., Raghavan A.** Multi-particulate systems: cutting-edge technology for controlled drug delivery. Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2016; 10, 184–191.
42. **Drugs.com database.** Trokendi XR package insert/prescribing information. https://www.drugs.com/pro/trokendi-xr.html (28. 9. 2022).
43. **The Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration.** Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Application number 201635Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201635Orig1s000ClinPharmR.pdf (28. 9. 2022).
44. **Food and Drug Administration. Metadate CD Highlights of prescribing information.** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021259s025lbl.pdf (28. 9. 2022).
45. **Midha K. K., McKay G., Rawson M. J., Korchinski E. D., Hubbard J. W.** Effects of Food on the Pharmacokinetics of Methylphenidate. Pharm. Res. 2001; 18, 1185–1189.
46. **Modi N. B., Wang B., Hu W. T., Gupta, S. K.** Effect of food on the pharmacokinetics of osmotic controlled-release methylphenidate HCl in healthy subjects. Biopharm. Drug Dispos. 2000; 21, 23–31.
47. **Patrick K. S., Straughn A. B., Jarvi E. J., Breese G. R., Meyer M. C.** The absorption of sustained-release methylphenidate formulations compared to an immediate-release formulation. Biopharm. Drug Dispos. 1989; 10, 165–171.