

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 2 – BŘEZEN 2005

FARMACEUTICKÉ HYDROFILNÍ GELY

CHALUPOVÁ Z., MASTEIKOVÁ R., SAVICKAS A.¹

Veterinární a farmaceutická fakulta Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

¹Farmaceutická fakulta Kaunasské univerzity medicíny, Kaunas, Litva, Katedra technologie léků a OEF

SOUHRN

Farmaceutické hydrofilní gely

Gely se řadí lékopisně do skupiny topických polotuhých přípravků aplikovaných na kůži, spolu s mastmi, krémy, pastami, kataplazmaty a náplastmi s léčivy. Jedná se o bikoherentní systémy tvořené vnitřní fází z polymeru vytvářející koherentní trojrozměrnou síťovitou strukturu, která fixuje kapalné vehikulum jako vnější fázi. Intermolekulární síly vážou molekuly rozpouštědla do polymerní sítě, čímž snižují pohyblivost těchto molekul a vytváří strukturovaný systém se zvýšenou viskozitou. Fyzikální a chemické vazby poutající částice vnitřní fáze poskytují poměrně stabilní strukturu, která může vzniknout nabobtnáním pevných polymerů, nebo snížením rozpustnosti polymeru v roztoku. Významná skupina gelů používaných ve farmacii jsou hydrofilní gely neboli hydrogely tvořené obvykle hydrofilními polymery, které za určitých podmínek a koncentrací polymeru, gelovají. Především na hydrofilní gely se dnes soustřeďuje pozornost farmaceutického výzkumu, neboť tato léková forma se jeví perspektivní pro vývoj moderních léků založených na systémech s prodlouženým a řízeným uvolňováním léčivých látek.

Klíčová slova: hydrogely – síťovitá struktura – lékové transportní systémy – řízené uvolňování

Čes. slov. Farm., 2004; 54, 55–59

SUMMARY

Pharmaceutical Hydrophilic Gels

From the pharmacopoeial standpoint, gels, together with ointments, creams, pastes, cataplasms, and medicated plasters, rank among the group of topical semisolid preparations applied to the skin. They are bicoherent systems composed of the internal phase made of a polymer producing a coherent three-dimensional net-like structure, which fixes the liquid vehicle as the external phase. Intermolecular forces bind the molecules of the solvent to a polymeric net, thus decreasing the mobility of these molecules and producing a structured system with increased viscosity. The physical and chemical bonds binding the particles of the internal phase provide a relatively stable structure, which can originate by swelling of solid polymers, or by decreasing the solubility of the polymer in a solution. An important group of gels used in pharmacy are hydrophilic gels, or hydrogels, usually made of hydrophilic polymers, which under certain conditions and polymer concentration, jelly. Attention of pharmaceutical research now concentrates primarily on hydrophilic gels, as this dosage form seems to be prospective for the development of modern drugs based on systems with prolonged and controlled release of active ingredients.

Keywords: hydrogels – net-like structures – drug transport systems – controlled release

Čes. slov. Farm., 2004; 54, 55–59

Má

Základy topických polotuhých, jakož i ostatních léků tvoří disperzní soustavy, které se skládají z dispergované fáze a disperzního prostředí¹⁾. Podle stupně disperzity klasifikujeme disperzní soustavy na analytické, koloidní a hrubé²⁾. Koloidní disperze se nachází jako volně disperzní soustavy v podobě koloidních roztoků nebo solí a vázaně disperzní jako gely. Tyto disperze lze získat dispergací, kdy se rozpouští nebo rozptylují v kapalině vět-

ší částice nebo kondenzací, kdy chemická reakce nebo fyzikální pochod vede ke vzniku nové fáze ve formě disperzních částic^{2, 3)}. Rozvoj prostorových sítí (disperzních struktur) umožňuje disperzním soustavám přechod z nesoudržného stavu do stavu s určitými mechanickými vlastnostmi. Geometrie soustavy je tedy určena tzv. historií, což je soubor chemických a fyzikálně chemických procesů formování částic dispergované fáze s určitými

rozměry při dispergování nebo kondenzaci^{1, 3)}. Pro disperzní soustavy je významný velký mezifázový povrch, tedy vrstva, jejíž složení a charakteristiky jsou většinou odlišné od složení a charakteristik fází, které je ohraničují¹⁾. Povrchové jevy, které probíhají na rozhraní fází, jsou pro vlastnosti disperzních systémů zvláště důležité⁴⁾. Tyto jevy jsou dány především povahou rozhraní mezi částicemi dispergované fáze a disperzního prostředí, molekulární stavbou rozhraní a fyzikálně chemickými interakcemi na těchto rozhraních. Podle charakteru mezimolekulových interakcí na fázovém rozhraní, které jsou dány afinitou dispergovaných částic k disperznímu prostředí, lze rozdělit koloidy na lyofilní a lyofobní. Jednou ze skupin lyofilních koloidů jsou molekulární koloidy, které vznikají dispergováním makromolekul přírodních, polosyntetických a syntetických látek ve vhodném rozpouštědle⁵⁻⁸⁾.

Pro lyofilní koloidy je charakteristický vysoký stupeň příbuznosti fází a interakce koloidních částic s molekulami rozpouštědla. Existují v podstatě dva vzájemně kombinovatelné mechanismy, které umožňují dispergovanému podílu koloidních soustav udržet se v rozptýleném stavu. Jednak je to vznik solvatačního obalu, kdy částice podléhají solvataci, což znamená, že kapalné vehikulum se zadržuje na povrchu částic, které smáčí a rovnoměrně jím prostupuje, druhým mechanismem je pak existence elektrického náboje na koloidních částicích³⁾. Protože soustavy vznikají samovolným dispergováním (přímým rozpouštěním), z termodynamického hlediska se jedná o rovnovážné systémy, které nevyžadují stabilizaci, jsou tedy agregátne stálé. Způsobem svého vzniku a stabilitou se podobají pravým roztokům, proto se hovoří o koloidních nepravých roztocích, pokud se jedná o tekuté soustavy⁹⁾.

Soustavy s vyšší koncentrací koloidních částic tvoří vázaně disperzní soustavy, a to tuhé, nebo polotuhé systémy, označované jako gely. Gely jako bikoherentní systémy jsou tvořeny vnitřní fází z polymeru vytvářející koherentní trojrozměrnou síťovou strukturu, která fixuje kapalné vehikulum jako vnější fázi^{2, 10)}. Intermolekulární síly vážou molekuly rozpouštědla do polymerní sítě, čímž snižují pohyblivost těchto molekul a vytváří strukturovaný systém se zvýšenou viskozitou¹¹⁾. Fyzikální a chemické vazby poutající částice vnitřní fáze poskytují poměrně stabilní strukturu, málo ovlivnitelnou tepelnými změnami. Gelová struktura může vzniknout nabobtnáním pevných polymerů, nebo snížením rozpustnosti polymeru v roztoku. K tomu, aby se z koloidního roztoku vytvořil gel, je nutné překročit kritickou koncentraci gelovatění¹²⁻¹⁴⁾. Tato koncentrace je určena hydrofilně – lipofilní rovnováhou polymeru a stupněm pravidelnosti jeho struktury, interakcí polymeru s rozpouštědlem, relativní molekulovou hmotností a ohebností řetězce^{4, 5, 10, 14)}. Mnohé gely jsou reverzibilní, což znamená, že za určitých podmínek přechází z vázaně disperzního stavu gelové struktury do nesoudržného stavu roztoku, který obsahuje rozpuštěný polymer. K tomuto přechodu nedochází u ireverzibilních gelů, u nichž jsou polymery ve struktuře poutány kovalentními vazbami¹⁴⁾. Podle charakteru polymerních řetězců existují různé struktury sítě. Mohou to být např. neuspořádané

propletené struktury, tzv. zapleteniny²⁾ polymerních látek typu syntetických pryskyřic a celulosových derivátů nebo uspořádanější struktura šroubovic tvořená šroubovitě propletenými dvojicemi polymerních řetězců, např. škrobu nebo xantanové klovatiny. Většina gelů používaných ve farmacii má strukturu neuspořádaně propletenou. Postupným zvyšováním koncentrace polymeru se vytváří gelová síť, kdy při snižování vzdáleností mezi částicemi dochází k proplétání makromolekul a rozvoji uzlových oblastí. Jak počet uzlů stoupá, řetězce se blokují, zamotávají a navzájem si brání v nezávislém pohybu i v pohybu rozpouštědla a vzniká gel^{2, 15)}. Vedle pojmu gel se setkáme i s pojmem želé, jehož síťovitá struktura je řídkší s vyšším obsahem rozpouštědla. Gely jsou tedy tužší než želé, protože obsahují více kovalentních nebo fyzikálních spojů. Gelující polymery poskytují přípravky lišící se pevností, které přechází od koloidních roztoků přes slizy, želé, gely¹⁴⁾. S pojmem želé se však spíše setkáváme v terminologii potravinářské a kosmetické¹⁶⁾. Významná skupina gelů používaných ve farmacii jsou **hydrofilní gely** neboli **hydrogely** tvořené obvykle hydrofilními polymery, které za určitých podmínek a koncentraci polymeru, gelovají^{14, 17-20)}. Pro hydrogely je významná vysoká absorpce vody, která může činit až tisíci násobek suché hmotnosti polymeru^{12, 21, 22)}. Hydrogely lze dělit z různých hledisek, např. podle fyzikální struktury sítě na amorfní, semikrystalické, struktury s vodíkovými vazbami, supermolekulární struktury a hydrokoloidní agregáty²³⁾. Podle původu zesíťování se mohou gely členit na tzv. chemické gely neboli kovalentně síťované gely, kde uzly vznikají na podkladě chemických valencí. Jedná se o ireverzibilní systémy, tzn. že není možný přechod gelu zpět na roztok polymeru, neboť trojrozměrná kovalentní struktura pouze bobtná, nerozpouští se²⁾. Tyto hydrogely jsou tvořené syntetickými hydrofilními homopolymery a kopolymery^{5, 24)}. Druhou skupinu tvoří ve farmacii běžnější, tzv. fyzikálně síťované gely, které poskytují mezimolekulárně působící fyzikální síly jako van der Waalovy, dipolární a vodíkové vazby, popř. gely, jejichž vnitřní síť nevzniká na podkladě přitažlivých fyzikálních sil, ale propletením makromolekul. Fyzikální gely jsou reverzibilní, tzn. vznikne-li gel z roztoku v důsledku změny podmínek, může tento přejít do roztoku v opačném směru^{2, 14, 19, 21, 24)}. Chemické i fyzikální hydrogely nejsou homogenní, neboť obsahují ve své struktuře oblasti s nízkou bobtnací schopností a oblasti s vysokou hustotou uzlů, které jsou rozptýlené v oblastech s vysokou bobtnací schopností a nízkou hustotou zesíťování²¹⁾. Hydrogely se mohou připravit z jednotlivých makromolekulárních látek a ze směsí polymerů¹⁴⁾. Vznikají různé gelové struktury jako např. zesíťované a propletené sítě homopolymerních řetězců, lineárních kopolymerů a blokových nebo roubovaných kopolymerů. Polyelektrolytové komplexy vznikají z určitých polyelektrolytů v přítomnosti některých iontů, nebo to mohou být např. hydrofilní síť stabilizované hydrofobními oblastmi či propletené polymerní sítě tzv. IPNs (Interpenetrating polymer networks) tvořené dvěma různými polymery, z nichž každý vytváří síť, a semi-IPNs, u nichž síťovou strukturu poskytuje pouze jeden z polymerů¹⁹⁾. Hydrofilní gely, použí-

vané v současnosti, mohou mít fyzikální podobu tuhých gelů, používaných např. pro měkké kontaktní čočky, tabletové matrice, mikročástice pro bioadhezivní nosiče, obaly pro potahování tablet, implantáty nebo katetry, membrány tvořící rezervoáry v transdermálních náplastech nebo kapaliny gelující za různých vnějších podmínek²¹⁾. Protože hydrogely se svými mechanickými a strukturálními vlastnostmi podobají živým tkáním^{22, 25)}, jsou biokompatibilní^{26, 27)} a netoxické, používají se v tkáňovém inženýrství, kde slouží např. jako matrice pro reparování a regeneraci různých druhů tkání a orgánů^{20, 21, 23, 28, 29)}, ke zhotovení výstelek umělých srdcí, umělé kůže a svalů^{12, 21, 25, 30, 31)}.

Moderní skupina hydrogelů, tzv. **senzitivní** (citlivé – environmentally sensitive hydrogels), se jeví jako velmi nadějná léková forma pro lékové transportní systémy, léky s řízeným uvolňováním a cílenou biodistribucí, kdy měnící se vnější podmínky působí přeměnu gelové struktury, popř. přeměnu soustavy z volně disperzní na vázane disperzní^{12, 32, 33)}. Ke změně může dojít postupně nebo náhle, a to podle původu gelové struktury. Chování většiny citlivých hydrogelů vychází z vazebných sil gelové struktury, což jsou síly iontové, hydrofobní, vodíkové a van der Waalovy. Tyto síly odpovídají za schopnost gelu vnitřně se měnit mezi dvě fáze. Fázová přeměna vede ke změnám fyzikálně chemických vlastností polymeru jako např. reverzibilnímu srážení nebo gelaci, využívanými v oftalmologických aplikacích při přeměně sol – gel, reverzibilní adsorpci u mukoadheziv nebo reverzibilnímu zborcení gelu v orálních transportních systémech³⁴⁾. Hydrogely mohou být citlivé na teplotu, pH, elektrické pole, světlo, tlak, na přítomnost glukosy, enzymů, antigenů, specifických iontů aj., což vede ke změnám v přijímání nebo bobtnání vody^{22, 32, 34, 35)}.

Hydrogely citlivé na teplotu využívají schopnost některých látek, např. poloxamerů, uskutečnit při změně teploty fázový přechod sol v gel²²⁾, nebo u jiných polymerních látek se odpověď na změnu teploty projevuje v reverzibilní smrštění gelu^{12, 36)}. **Hydrogely citlivé na pH** obsahují polymer s volnými kyselými nebo zásaditými skupinami, které buď přijímají, nebo uvolňují protony v závislosti na změnách prostředí. Používá se kyselina polyakrylová, zkouší se hydrogely chitosanu s polyethylenoxidem²²⁾. **Hydrogely citlivé na elektrické pole** se v přítomnosti působení elektrického pole smrští nebo nabobtnají; je to např. u gelů z polyakrylamidu²²⁾. **Hydrogely citlivé na světlo** vznikají např. z poly (N-isopropylakrylamidu) a používají se především jako oční transportní systémy²²⁾. Hydrogely z chitosanu s výbornými hojivými vlastnostmi vznikají po ozáření UV světlem v místě zranění, kam se aplikují jako viskózní roztoky³⁷⁾. Stejně je tomu u gelů z želatiny, které gelovají až po ozáření v nemocné tkáni, do které se postupně uvolňuje léčivo²⁷⁾.

Zajímavé jsou **hydrogely citlivé na biomolekuly**, kterých lze využít v samoregulačních transportních systémech³²⁾. Např. hydrogely citlivé na přítomnost glukosy vykazují změny v bobtnání v závislosti na koncentraci glukosy, čehož by bylo možno využít v transportních systémech s obsahem inzulínu, který by se uvolňoval podle koncentrace glukosy v krvi^{32, 34)}.

Hydrogely citlivé a rozkládané enzymy se připravují z biodegradovatelných polymerů např. dextranu³²⁾ a xyloglukanových polysacharidů³⁵⁾.

Použití hydrofilních gelů, ve skupině léčivých přípravků určených pro aplikaci nosní, oční, parenterální, rektální, vaginální, orální, perorální a podkožní, odráží vývoj této skupiny látek směřující od klasických nosných základů pro léčiva, pomocných stabilizujících látek, lubrikantů a kontaktních přípravků pro lékařské vyšetřovací techniky^{38–41)} k transdermálním lékovým transportním systémům⁴²⁾ a systémům s řízeným uvolňováním léčiv^{12, 43, 44)}, které využívají velmi dobré adhezivní, transportní, depotní a biologické vlastnosti hydrogelů^{45, 46)}.

Klasické využití hydrogelů je **aplikace na kůži**. Tyto léčivé přípravky se připravují z gelotvorné látky, kapalného vehikula, případně účinných protimikrobních a jiných pomocných látek⁴⁷⁾. Kapalné vehikulum, složené převážně z vody (85–95 %), tvoří hydrogely, připravují se též alkogely a glycerogely z lihu a glycerolu¹¹⁾. Gelotvorné látky se většinou používají v koncentracích 0,5–23 %, obvykle^{16, 48)} do 10 %. Přípravky mají příjemný, hladký, nemastný, přilnavý film, který se dobře z pokožky odstraňuje^{39, 49)}. Významný je chladivý účinek mírnící zánětlivé projevy, takže samotný hydrogel lze použít jako chladivé externum u svědivých a mírně zánětlivých afekcí, po popíchní hmyzem a u urtikariálních exantémů. Gely jsou vhodnými základy pro steroidní hormony a další léčiva antiseboroická, antiaknézní, antipruriginózní a antiseptická⁵⁰⁾. Jsou dále vhodné pro nesteroidní protizánětlivá léčiva felbinac, piroxicam, ketoprofen²⁸⁾. Hydrogely obsahují vesměs 10–20 % glycerolu, propylenglykolu nebo sorbitolu. Při odpařování vody tyto vícesytné alkoholy svými hygroscopickými vlastnostmi vážou určité množství vody, čímž zabezpečují vznik měkkého, pružného a nelomivého filmu. Pokud jsou v gelech ve vysoké koncentraci, kůži dehydratují a vysušují, jak je tomu např. u glycerogelů⁴⁸⁾.

Pro **nosní aplikaci** se ze skupiny polotuhých léčivých přípravků dává přednost právě gelům, protože prodlužují kontaktní čas setrvání léku na nosní sliznici, snižují vytékání léčiva z nosní dutiny a lokální dráždivost. Slouží pro místní a systémový účinek léčiv^{51, 52)}. Používají se hydrogely s mukoadhezivními vlastnostmi, které bobtnají při kontaktu se sliznicí a uvolňují léčivo. Jedná se např. o hydrogel citlivý na pH tvořený polyethylen-glykolem a kyselinou polymetakrylovou. Tyto gely bobtnají v neutrálním nebo zásaditém prostředí přeměnou volných kyselých skupin⁵³⁾.

U **očních polotuhých léčivých přípravků** se setkáváme s gely z bioadhezivních polymerů^{54, 55)}. Oční hydrogely prodlužují setrvání léčiva na místě zvýšenou viskozitou a mukoadhezivními vlastnostmi, též zlepšují biodostupnost a snižují vedlejší účinky^{56, 57)}. Jedná se např. o hydrogel chitosanu s hydroxyethylcelulosou⁵⁴⁾. Zkouší se roztoky karbomeru s poloxamerem, které se aplikují v tekutém stavu jako kapky a na oční sliznici vytvoří gel⁵⁸⁾. Využívá se oční transportní systém s protimikrobní látkou ofloxacinem, obsahující jako gelotvornou látku kyselinu polyakrylovou, která společně s hydroxypropylmethylcelulosou vytváří při změně pH *in situ* gel⁵⁹⁾. Dále se zkoumají směsi poloxamerů, u nichž

těž dochází k přechodu sol – gel, ale změnou teploty ⁶⁰). Rovněž se sledují roztoky gelanové klovatiny, které tvoří gel v přítomnosti kationtů ^{61, 62}).

Gely nachází své uplatnění i v **parenterálních léčivých přípravcích**, kdy se aplikují injekčně v tekutém stavu a až na místě tvoří gel, který slouží jako depo pro dané léčivo ^{63, 64}). Gely mohou vznikat např. změnou teploty z neutrálních roztoků chitosanu se solemi polyolů ^{21, 63}). Zkouší se blokový kopolymer poethylenglykolu a kyseliny mléčné, který spojuje tvorbu gelu v závislosti na teplotě, biodegradabilitu a netoxičnost ¹²). Také roztoky poloxamerů po injekčním podání tvoří v místě podání gel ⁶⁵).

Zajímavé využití gelů je v **léčivých přípravcích aplikovaných rektálně**, kdy se připraví tekuté čípky, které zgelovávají při teplotě těla. Zkouší se mukoadhezivní čípky s acetaminophenem nebo propranololem. K vytvoření čípkového základu se používá směs poloxamerů vytvářející gel a bioadhezivní polymery, jako polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, alginát sodný a karbomer ^{66, 67}). Tato aplikací forma zvyšuje biodostupnost léčiva, které se vyhýbá prvnímu průchodu játry, a je šetrná ke sliznici rektu ⁶⁸). Např. u tekutých čípků s propranololem byla u krys prokázána 84,7% biodostupnost, kdežto při perorálním podání činila pouhých 13,4 %. Tento způsob aplikace je vhodný pro léčiva, která vykazují vysoké hodnoty při prvním průchodu játry ⁶⁷). Pro rektální aplikaci se zkouší termoreverzibilní gel xyloglukanu. Není toxický a nepoškozuje rektální sliznici. Využívá se např. pro podání indomethacinu ⁶⁹).

Vaginální léčivé přípravky využívají gelové lékové formy pro velmi dobré adhezivní vlastnosti, možnost prodlouženého účinku a využití jako lékového transportního systému. Na zvířatech se např. sleduje vaginální absorpce suspendovaného inzulínu z polyakrylového gelového základu ⁷⁰). Perspektivní jsou hydrogely z hydroxyethylcelulosity s obsahem chitosanu pro dobré adhezivní vlastnosti, biokompatibilitu a mechanickou pevnost ⁵⁴). Těž se sledují termosenzitivní mukoadhezivní gely ze směsi poloxamerů s derivátů kyseliny polyakrylové pro podání klotrimazolu. Aplikují se v tekuté formě a gel se tvoří až na místě podání. Se stejným léčivem se vyvíjí mukoadhezivní senzitivní gely s prodlouženým protiplísňovým účinkem, založené na poloxamerech a derivátech kyseliny akrylové ^{71, 72}).

Orální a perorální polotuhé přípravky ve formě gelů se připravují z celulosy, agaru nebo želatiny především s lokálními anestetiky nebo antacidy ⁵). Sleduje se prodloužené uvolňování paracetamolu z *in situ* vytvořeného gelu gellanu gumy, alginátu sodného nebo polyvinylpyrrolidonu ^{73, 74}).

Hydrogely tvořící podkožní implantáty jsou biodegradovatelné systémy, uvolňující léčivo po dlouhou dobu, se současnou nebo následnou degradací polymeru na neškodné složky. Léčivo se uvolňuje podle rychlosti rozpadu polymeru, jehož degradace je dána změnou původně ve vodě nerozpustné látky na rozpustnou, a to nejčastěji rozštěpením molekulárních příčných vazeb polymeru hydrolýzou nebo protonizací určitých skupin ⁷⁵).

K přípravě hydrogelů tvořících podkožní implantáty se používají bobtnající polymery, které se nerozpouští ve vodě a mohou tak vytvořit terapeutický systém s řízeným uvolňováním. Výhodou takových léčivých přípravků je biokompatibilita, minimální dráždivost způsobená měkostí a pružností gelu, snížená adsorpce proteinů a adheze buněk díky nízkému napětí voda/hydrogel. Uvolňování léčiva z hydrogelu se může řídit bobtnáním a hustotou zesíťování a v neposlední řadě se mohou použít jak pro hydrofilní, tak pro hydrofobní léčiva a pro elektricky nabitě rozpuštěné látky ^{12, 29, 75}).

Předmětem výzkumu jsou hydrogely kyseliny polyakrylové s obsahem 5-fluorouracilu, hydrogely polyvinylpyrrolidonu příčně spojené s N,N'-metylenbisakrylamidem obsahující chymotrypsin, matrice z hydroxypropylmethylcelulosity a ethylcelulosity s inkorporovaným nesteroidním antikoncepčním léčivem centochromanem, polyvinylalkohol příčně sesíťovaný s glutaraldehydem, tvořící ve vodě bobtnající mikromatice, které podporují uvolňování proxyfylinu a theofylinu, sesíťovaná želatina s potenciálním využitím pro řadu léčiv, např. chlorpromazin ⁷⁵).

V posledních letech jsou hydrofilní gely podrobovány trvalému výzkumu a zdokonalování, vznikají nové systémy s prodlouženým a řízeným uvolňováním léčivých látek. Tato léková forma se jeví perspektivní pro vývoj moderních léků, zabezpečující zvýšenou biologickou dostupnost, účinnost a bezpečnost.

LITERATURA

1. Ščukin, E. D., Percov, A. V., Amelinova, E. A.: Koloïdní chemie. 1. vyd. Praha, Academia, 1990, 484 s.
2. Pouchlý, J.: Fyzikální chemie makromolekulárních a koloïdních soustav. Praha, Vydavatelství VŠCHT, 1998, 198 s.
3. Hrazdira, I., Mornstein, V.: Úvod do obecné a lékařské biofyziky. Brno, Masarykova univerzita, Fakulta lékařská, 1998, 274 s.
4. Flynn, G. L.: In: Modern Pharmaceutics (Banker, G. S., Rhodes, C. T., eds.), 2nd ed. Basel, New York, Marcel Dekker, 1990, s.263.
5. Florence, A. T., Atwood, D.: Physicochemical principles of pharmacy. 3rd ed. London, Macmillan press Ltd., 1998, s.564.
6. Friberg, S. E., Goldsmith-Quencer, L., Hilton, M. L.: In: Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. eds.), New York, Marcel Dekker, vol. 1, 1996, s. 53.
7. Ranucci, J. A., Silverstein, I. B.: In: Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems (Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. eds.) New York, Marcel Dekker, vol. 3, 1998, s. 243.
8. Táborská, E., Sláma, J.: Lékařská chemie I. Brno, Masarykova univerzita, Fakulta lékařská, 2001, 138 s.
9. Vodrážka, Z.: Fyzikální chemie pro biologické vědy. 1. vyd. Praha, Academia, 1982, 565 s.
10. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 2. vyd. Praha, Galén, 2001, s. 408.
11. Buchman, S.: In: Handbook of Cosmetic Science and Technology (Barel, A. O., Paye, M., Maibach, H. I. eds.), New York, Marcel Dekker, 2001, s. 145.
12. Jeong, B., Kim, S. W., Bae, Y. H.: Adv. Drug Deliv. Rev., 2002; 54, 37-51.

13. **Kavanagh, G. M., Ross-Murphy, S. B.:** Prog. Polym. Sci., 1998; 23, 533-562.
14. **Klech, C. M.:** In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick, J., Boylan, J. C., eds.), New York, Marcel Dekker, vol. 6, 1992, s. 415.
15. **Pena, L. E.:** In: Topical Drug Delivery Formulations (Osborne, D. W., Amann, A. H. eds.), New York, Basel, Marcel Dekker, 1990, s. 381.
16. **Schott, H.:** In: Remington. The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, A. R. ed.), Easton Pennsylvania, Mack Publishing Company, 1995, s. 252.
17. Český lékopis 2002, Praha, Grada Publishing a. s., 2001, 5756 s.
18. **Hatakeyama, H., Hatakeyama, T.:** Thermochem. Acta, 1998; 308, 3-22.
19. **Chen, J., Jo, S., Park, K.:** In: Handbook of Biodegradable polymers (Domb, A. J., Kost, J., Wiseman, D. M., eds.), Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1997, s. 526.
20. **Musset, J. H.:** Pharmaceutical Practice. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998, s.176.
21. **Hoffman, A. S.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 2002; 54, 3-12.
22. **Qiu, Y., Park, K.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 2001; 53, 321-339.
23. **Peppas, N. A. et al.:** Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000; 50, 27-46.
24. **Nishinari, K., Zhang, H., Ikeda, S.:** Curr. Opinion Colloid & Interface Sci., 2000; 5, 195-201.
25. **Drury, J. L., Mooney, D. J.:** Biomaterials, 2003; 24, 4337-4351.
26. **Bouwstra, J. A., Junginger, H. E.:** In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J., Boylan, J. C., eds.), New York, Marcel Dekker, 1993, s. 441.
27. **Braybrook, J. H.:** In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick, J., Boylan, J. C., eds.), New York, Marcel Dekker, 1995, vol. 12, s.265.
28. **Zatz, J. L., Kushla, G. P. :** In: Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Lieberman, A., Rieger, M. M., Banker, G. S., eds.), 2nd ed., New York, Marcel Dekker, vol. 2, 1996, s. 399.
29. **Matsuda, T.:** J. Controll. Release, 2002; 78, 125-131.
30. **Anseth, K. S. et al.:** J. Controll. Release, 2002; 78, 199-209.
31. **Nguyen, K. T., West, J. L.:** Biomaterials, 2002; 23, 4307-4314.
32. **Miyata, T., Urugami, T., Nakamae, K.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 2002; 54, 79-98.
33. **Byrne, M. E., Park, K., Peppas, N. A.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 2002; 54, 149-161.
34. **Soppimath, K. S. et al.:** Drug Devel. Ind. Pharm., 2002; 28, 957-974.
35. **Takahashi, A. et al.:** Int. J. Pharm., 2002; 246, 179-186.
36. **Pandit, N. K., McGowan, R.:** Drug Devel. Ind. Pharm., 1998; 24, 183-186.
37. **Ishihara, M. et al.:** Biomaterials, 2002; 23, 833-840.
38. **Bandelin, F., J., Sheth, B. B.:** In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J., Boylan, J. C., eds.), New York, Marcel Dekker, 1996, vol. 14, s. 31.
39. The Pharmaceutical Codex (Lund, W. ed.) 12th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1994, 1117 s.
40. **Vitkova, Z., Gardavska, K., Cizmarik, J.:** Pharmazie, 1995; 50, 199-200.
41. **Gardavská, k., Vitkova, Z., Cizmarik, J.:** Pharmazie, 2003; 58, 156-157.
42. **Feldstein, M. M. et al.:** In Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 25/28 May, 1998, 821-822.
43. **Draye, J. P. et al.:** In Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 25/28 May 1998, 813-814.
44. **Kikuchi, A., Okano, T.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 2002; 54, 53-57.
45. **Needleman, I. G., Smales, F. C., Martin, G. P.:** J. Clin. Periodontol. 1997; 24, 394-400.
46. **Dostálová, M., Rabišková, M.:** Čes. slov. Farm., 2000; 49, 55-61.
47. **Zatz, J. L., Berry, J. J., Alderman, D. A.:** In: Pharmaceutical Dosage Forms (Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. eds.) New York, Marcel Dekker, 1996, vol. 1, s. 287.
48. **Nairn, J. G. :** In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick, J., Boylan, J. C., eds.), New York, Marcel Dekker, vol. 15, 1997, s. 213.
49. **Chalabala, M., Ducková, K.:** Slovakofarma revue, 1995; V, 2, 46-47.
50. **Novotný, F. et al.:** Obecná dermatologie. 1. vyd. Praha, Avicenum, 1989, s. 311.
51. **Behl, C. R. et al.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 1998; 29, 89-116.
52. **Kublik, H., Vidgren, M. T.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 1998; 29, 157-177.
53. **Nakamura, K., Maitani, Y.:** J. Controll. Release, 1999; 61, 329-335.
54. **Li, J., Xu, Z.:** J. Pharm. Sci., 2002; 91, 1669-1677.
55. **Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z.:** Medicina, 2003, 39, 19-24.
56. **Zignani, M., et al.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 1995 ; 16, 51-60.
57. **Gurny, R., Ibrahim, H., Buri, P.:** In Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery (Edman, P. ed), Boca Raton, CRC Press, 1993, s. 202.
58. **Lin, H. R., Sung, K. C.:** J. Controll. Release, 2000; 69, 379-388.
59. **Srividya, B., Cardoza, R. M., Amin, P. D.:** J. Controll. Release., 2001; 73, 205-211.
60. **Wei, G., et al.:** J. Controll. Release, 2002; 83, 65-74 .
61. **Rozier, A.:** Int. J. Pharm., 1989; 57, 163-168 .
62. **Paulsson, M., Hagerstrom, H., Edsman K.:** Eur. J. Pharm. Sci., 1999; 9, 99-105.
63. **Chenite, A., et al.:** Biomaterials, 2000; 21, 2155-2161.
64. **Hatefi, A., Amsden, B.:** J. Controll. Release, 2002; 80, 9-28.
65. **Paavola, A., et al.:** J. Controll. Release, 1998; 52, 169-178.
66. **Choi, H. G., et al.:** Int. J. Pharm., 1998; 165, 23-32.
67. **Ryu, J. M. et al.:** J. Controll. Release, 1999; 59, 163-172.
68. **Choi, H. G., et al.:** Int. J. Pharm., 1998; 165, 33-44.
69. **Miyazaki, S., et al.:** J. Controll. Release, 1998; 56, 75-83.
70. **Vermani, K., Garg, S.:** Farm. Sci. & Technol. Today, 2000; 3, 359-364.
71. **Chang, J. Y. et al.:** J. Controll. Release, 2002; 82, 39-50.
72. **Weidner, J.:** Drug Discovery Today, 2002; 7, 1230-1231.
73. **Kubo, W., Miyazaki, S., Attwood, D.:** Int. J. Pharm., 2003; 258, 55-64.
74. **Bühler, V.:** Kollidon. 3rd ed. Ludwigshafen, BASF, 1996, s. 287.
75. **Sinha, V. R., Khosla, L.:** Drug Devel. Ind. Pharm., 1998; 24, 1129-1138.

Došlo 7. 6. 2004.

Přijato ke zveřejnění 23. 7. 2004.

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: chalupovaz@vf.u.cz