

APLIKAČNÍ MOŽNOSTI DISOLUČNÍ METODY S PRŮTOKOVOU CELOU

JOHANA JIRÁSKOVÁ^a, PAVEL ONDREJČEK^a,
TOMÁŠ WOLASCHKA^b, MILAN
ŘEHULA^a a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ^{a,b}

^a Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Katedra farmaceutické technologie, Univerzita veterinárského lékařstva a farmácie, Komenského 73, 041 81 Košice
rabiskom@faf.cuni.cz

Došlo 5.6.14, přijato 22.9.14.

Klíčová slova: zkouška disoluce, průtoková cela, nanočástice, stenty, implantáty, inhalační léky

Obsah

1. Úvod
2. Metoda s průtokovou celou
3. Modifikace metody s průtokovou celou
 - 3.1. Průtoková cela pro hodnocení parenterálních přípravků s řízeným uvolňováním léčiva
 - 3.2. Průtoková cela pro hodnocení inhalačních přípravků
4. Závěr

1. Úvod

Disoluční (rozpuštěcí) studie jsou jednou z hlavních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Stanovuje se jimi uvolňování léčivé látky z lékové formy v předepsané kapalině (disoluční médium, disoluční roztok) a v předepsaném čase. Přestože se používají zejména k hodnocení kvality léčivých přípravků, odhaduje se na základě jejich výsledků také biologická dostupnost léčivé látky *in vivo* (korelace *in vitro/in vivo*) a bioekvivalence generických léků, tj. používají se ke stanovení shody s danými požadavky na disoluci, která se hodnotí na základě faktorů podobnosti a rozdílnosti. Zkouška disoluce se při vývoji nových léčivých přípravků používá i k odhadu chování lékové formy v organismu. Předpověď terapeutické účinnosti na základě korelace výsledků *in vitro/in vivo* je však často velmi obtížná pro složitost procesů absorpce a distribuce léčiva k místu jeho působení v organismu. Přesto může tato zkouška poskytnout cennou informaci o biologické dostupnosti léku. Zkušenost ukazuje, že pokud se našel medicínsky významný rozdíl v biologické

dostupnosti léčiv z různých přípravků, byl právě disoluční test efektivní metodou při jeho zjištění. Disoluční testy jsou velmi důležité zejména tehdy, když je rychlost rozpouštění léčivé látky limitujícím stupněm pro její absorpci. Proto se tyto testy používají jako významná lékopisná kontrolní metoda a jsou často nezbytnou částí registrační dokumentace léku¹.

První zmínku o disoluci učinili již Noyes a Whitney v roce 1897 a v roce 1900 publikovali Brunner a Tolloczko závislost disoluce na rychlosti míchání roztoku, teplotě, disolučním médiu a uspořádání disolučního přístroje². V roce 1970 byla metoda rotujícího košíčku zavedena do amerického lékopisu (USP XVIII) a osm let poté USP zveřejňuje podmínky pro provádění disolučních testů pro tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva. Zavede se další disoluční metoda s míchadlem, která se stává nejužívanější disoluční metodou nejen pro perorální, ale také pro transdermální lékové formy. Jako alternativní postup byl v roce 1981 navržen přístroj s průtokovou celou využitelný zejména pro špatně rozpustné léčivé látky. Metoda se stala lékopisnou v roce 1990.

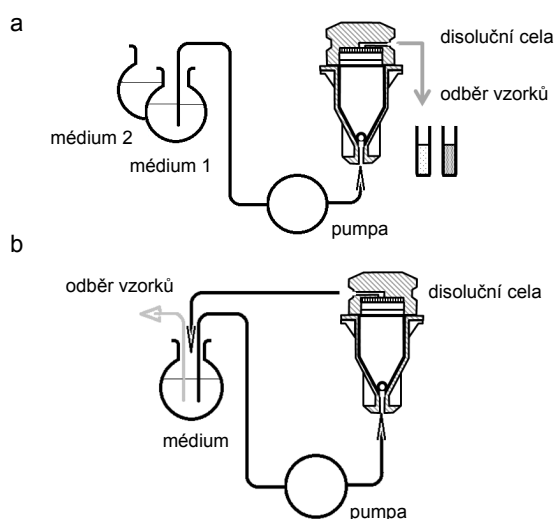
V současné době se disoluce léčivých přípravků stanovuje v jednom ze čtyř přístrojů uvedených v platném lékopise, tj. přístroje s košíčkem, pádlem (míchadlem), vratným válcem a průtokovou celou. Při stanovení disoluce léčivé látky je vždy třeba specifikovat použitý přístroj, složení, objem a teplotu disolučního roztoku, rychlost otáčení nebo průtok disoluční kapaliny; dobu, metodu a množství zkoušeného roztoku pro vzorkování nebo podmínky průběžného sledování, metodu analýzy a kritéria přijatelnosti. V určeném časovém intervalu se vzorky rozpuštěného léčiva odebírají a nahrazují stejným objemem čerstvého disolučního roztoku 37 °C teplého, případně se počítá s jeho úbytkem. Při použití automatického zařízení pro odběr vzorků on-line se disoluční kapalina vrací zpět do nádoby a není nutné ji doplňovat³.

Od zavedení metody průtokové cely do lékopisů našla metoda četná další využití. Tento článek uvádí současné možnosti využití průtokové cely k testování disoluce léčivých látek samotných, jejich uvolňování z lékových forem i modifikace využitelné pro speciální aplikace. V článku se dodržuje názvosloví platného českého lékopisu.

2. Metoda s průtokovou celou

Systém se skládá z rezervoáru obsahujícího disoluční médium a peristaltické nebo pulzní pístové pumpy, která vhání médium do vertikálně umístěné průtokové cely s léčivou látkou nebo lékovou formou za standardních teplotních podmínek. Schéma zapojení představuje obr. 1.

Jak již bylo naznačeno v úvodu, byla tato metoda navržena pro špatně rozpustné léčivé látky a pro perorální



Obr. 1. Schéma přístroje s průtokovou celou: a) otevřený systém; b) uzavřený systém.

lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva, u kterých je důležité zachování „sink“ podmínek při disoluci. Tyto „sink“ podmínky (z anglického slova sink = výlevka) zohledňují nulovou nebo nízkou koncentraci léčivé látky v disolučním médiu v průběhu experimentu tak, aby nedocházelo ke změně koncentračního gradientu a ovlivnění procesu disoluce. USP doporučuje, aby maximální koncentrace léčivé látky v disolučním médiu byla nejméně třikrát nižší než koncentrace jejího nasyceného roztoku⁴. Některé publikace dokonce doporučují maximální koncentraci nižší než 10 % koncentrace nasyceného roztoku⁵.

Pro špatně rozpustné léčivé látky je disoluce limitujícím stupněm pro rychlost jejich absorpce. Na základě rozpustnosti maximální dávky léčivé látky ve vodě a její střední permeability byl Amidonem⁶ zaveden v roce 1995 biofarmaceutický klasifikační systém, který rozděluje léčivé látky do 4 tříd. Léčivá látka se považuje za vysoce rozpustnou, pokud se její nejvyšší léčebná dávka rozpustí ve 250 ml vodného pufru (pH 1–7,5) a vysoce vstřebatelná je tehdy, pokud se vstřebá nejméně z 90 %. Naneštěstí počet léčivých látek náležejících do II. třídy, tj. mezi látky s nízkou rozpustností ve vodě, avšak s vysokou permeabilitou, stále stoupá⁷ a odhaduje se na 50–60 % (cit.⁸). Pro limitovaný objem média v přístrojích s rotujícím košíčkem a s míchadlem je zkouška disoluce ve vodném médiu při fyziologické hodnotě pH problematická. Z toho důvodu se do disolučních médií přidávají povrchově aktivní látky, které mohou zvýšit hydrofilitu lékové formy, působit jako smáčedla a zvýšit micelární solubilizaci⁹. Jejich použití však může být komplikované u léčivých přípravků s řízeným uvolňováním léčiva, které jsou často založeny na polymerech. Některé z těchto látek, např. často používané celulosové deriváty, mohou s tenzidy interagovat za zvýšení viskozity¹⁰, což může zpříčinit zpomalené uvolňování léčiva. Proto použití povrchově aktivních látek

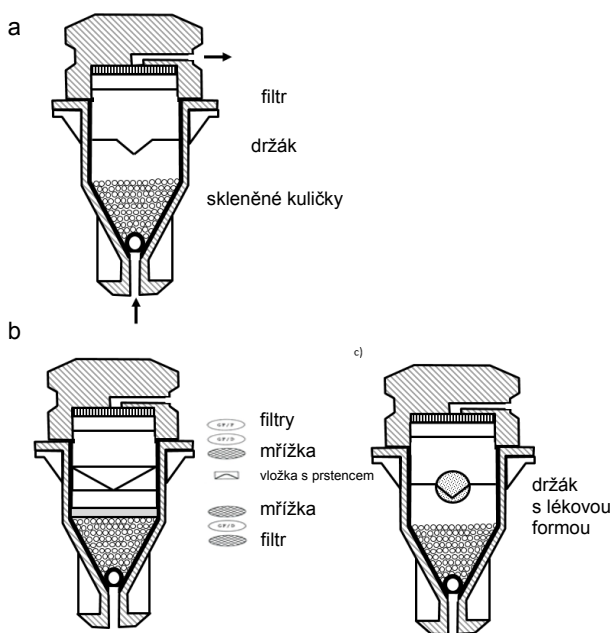
u disolučních zkoušek těchto přípravků není vždy nejlepším řešením. Zvýšení rozpustnosti léčivých látek lze dosáhnout také přidáním kosolventů (např. ethanolu, glycerolu nebo propylenglykolu) do disolučního média¹¹. Kosolventy jsou užitečné tehdy, pokud molekula neobsahuje ionizovatelné skupiny a nemůže být solubilizována úpravou pH disolučního média¹². Jejich přidání do média nemá však žádný vztah k fyziologickým podmínkám, ve kterých se léčivá látka rozpouští¹³; vzrůst disoluce pak může být i následkem interakce mezi složkami lékové formy a kosolventem v disolučním médiu¹⁴.

„Sink“ podmínky lze udržet při disolučních zkouškách pomocí průtokové cely, kterou proudí neustále čerstvé disoluční médium s nulovou koncentrací léčiva. Výhodou průtokové cely je také možnost použít několik médií v průběhu jediného experimentu, a tak potenciálně zabezpečit lepší simulaci podmínek v trávicím traktu¹⁵. Tento tzv. otevřený systém (obr. 1a) je výhodný právě pro léčivé látky s problematickou rozpustností ve vodě¹⁶. Systém má určitý vztah k fyziologickým podmínkám v trávicím traktu a napodobuje tak do jisté míry absorpci do systémové cirkulace¹⁷. Na druhé straně může být použití tohoto systému v delším časovém intervalu finančně náročné, zejména při použití drahých biorelevantních médií, tj. médií odpovídajících lépe fyziologickým podmínkám živého organismu¹⁸. Druhou možností přístroje je využití uzavřené konfigurace (obr. 1b), kde médium koluje v jednom systému během celé analýzy.

K úpravě průtoku média a vyloučení turbulentního proudění se používají skleněné kuličky umístěné ve spodní části cely u vstupu média^{19,20}. Roztok s uvolněnou látkou vystupuje horní částí buňky, ve které je umístěn filtr. U filtru je důležitá vhodná velikost pórů tak, aby filtr nepropustil nerozpuštěné částice a současně nevyvíjel zpětný tlak směrem dovnitř cely a neovlivňoval tak disoluční proces²¹. Rozpouštěná látka se nesmí na filtr adsorbovat (obr. 2a, schéma průtokové cely).

Metoda s průtokovou celou se může použít při hodnocení vlastností léčivé látky, při charakterizaci generických léků²², vývoji lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva nebo pro stanovení uvolňování léčivých látek z lipofilních lékových forem jako jsou čípky. Celu lze také modifikovat a použít pro hodnocení parenterálně podávaných přípravků s řízeným uvolňováním léčiva; o jejím využití se uvažuje i při hodnocení přípravků určených k inhalaci.

Rychlost rozpouštění (disoluce) čistých látek může být ovlivněna vlastnostmi pevné fáze, jako jsou vzhled krystalů, velikost částic, specifický povrch, polymorfie apod. Tato zdánlivá disoluce se vztahuje k čisté látce a umožňuje optimalizaci proměnných včetně distribuce velikosti částic, porovnání různých šarží léčivých látek s rozdílnými fyzikálně chemickými vlastnostmi nebo odhalení příčiny rozdílného disolučního chování potenciálně bioekvivalentních přípravků. K hodnocení se používá cela s vložkou ke stanovení disoluce prášků (obr. 2b). K hodnocení disoluce pevných lékových forem, např. tablet, se léková forma uchytí ve vložném držáku (obr. 2c).



Obr. 2. Schéma průtokové cely (a), cely pro stanovení disoluce prášků (b) a tablet (c)

Upravená dvoukomorová cela se používá pro hodnocení tuhých lipofilních lékových forem, jakými jsou např. čípky (obr. 3). Cela byla navržena k oddělení rozpuštěného léčiva od roztaveného základu. Skládá se ze tří vzájemně spojitelných, průhledných částí. Dolní část obsahuje dvě sousedící komůrky napojené na průtokové zařízení. Disoluční médium protéká přes komůrku A a horní část přetéká do komůrky B, kde stéká do otvoru o malém průměru, a odtud proudí opět vzhůru k filtračnímu zařízení. Ve střední části cely je dutina C, ve které se hromadí lipofilní pomocné látky. Ty, vzhledem ke své nižší hustotě ve srovnání s vodným puftrem, plavou na povrchu disolučního média. Kovová mřížka slouží jako hrubý filtr. Horní část cely obsahuje filtrační jednotku. Výhoda cely spočívá v oddělení lipofilních látek od roztoku léčiva v pufru a tím i k usnadnění stanovení jeho obsahu některou z vhodných analytických metod. Metoda byla nedávno zavedena do lékopisů také pro měkké tobolky s obsahem lipofilních roztoků léčiv.

3. Modifikace metody s průtokovou celou

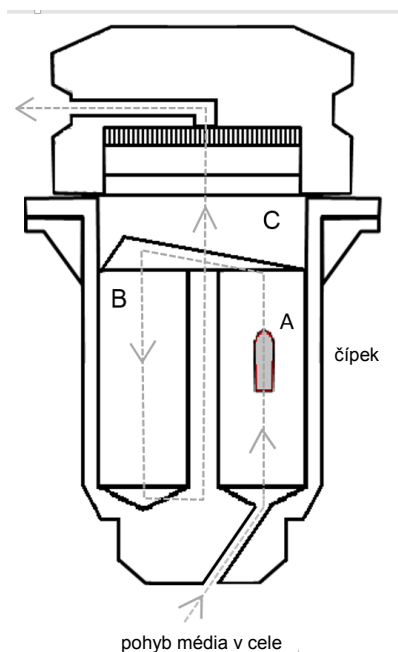
3.1. Průtoková cela pro hodnocení parenterálních přípravků s řízeným uvolňováním léčiva

Disoluční metody byly původně vyvinuty pro perorální přípravky s řízeným uvolňováním léčiva a později též k hodnocení transdermálních náplastí. V posledních letech však stoupá počet parenterálních léků s řízeným uvolňováním léčiva díky novým technologiím i rostoucímu počtu

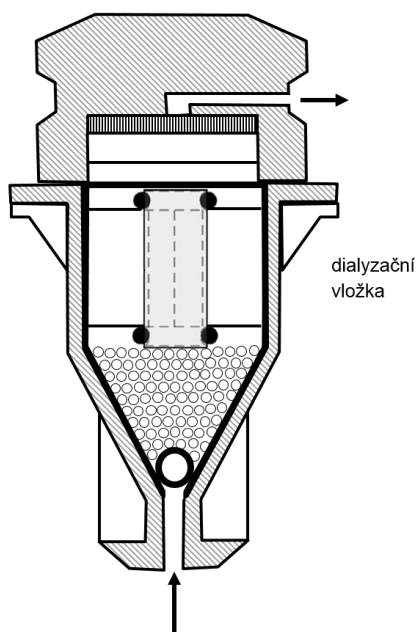
nových léčivých látek, které nelze spolehlivě transportovat na místo účinku perorální cestou podání. Lékové formy navrhované pro tyto účely jsou různorodé a různá jsou také místa, kde mají léčivo uvolnit a působit. V závislosti na zamýšleném účinku, mohou být tyto parenterální léky aplikovány do žíly, svalu, podkoží nebo kloubu, mohou být implantovány do nádorové tkáně, do oka, zubů, kostí nebo cév. Účinek pak může být buď celkový (systémový) nebo místní. Lékové formy používané k těmto účelům mohou mít podobu tyčinek, lipofilních roztoků nebo disperzních systémů (mikročástice, nanočástice, lipozomy, emulze, suspenze), které mohou *in situ* vytvářet gely nebo pevné útvary, cementy nebo mohou mít podobu léčivem obalených prostředků, např. stentů^{23–25}.

Z uvedeného výčtu je zřejmé, že také disoluční zkoušky by měly pokrýt různorodost lékových forem i rozdílnost aplikačních míst. V současné době však neexistuje žádná standardní lékopisná disoluční metoda pro parenterální léky s řízeným uvolňováním léčiva. Vzhledem k nedostupnosti tkáňových koncentrací uvolněných léčivých látek z humánních studií by byla charakterizace těchto lékových forem velmi žádoucí, protože plazmatické profily nemohou poskytnout veškeré potřebné informace a údaje ze zvířecích modelů lze těžko pro jejich odlišnost k předpovědi chování v lidském organizmu použít.

Vzhledem k tomu, že se při návrhu metod dává spíše přednost modifikacím stávajících lékopisných metod než vývoji zcela nových metod zejména pro vysoký stupeň standardizace a obecně k jejich přijatelnosti regulačními autoritami, existuje snaha využít metody založené na průtokových celách^{26,27}.



Obr. 3. Schéma průtokové cely pro lipofilní lékové formy



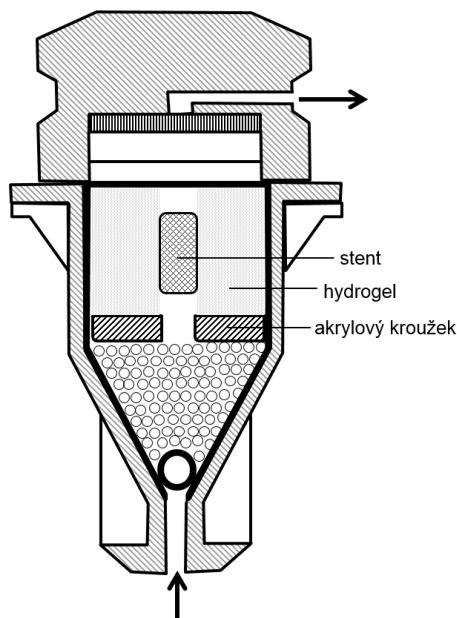
Obr. 4. Schéma průtokové cely pro hodnocení disoluce léčiva z mikro- a nanočásticových systémů

Disoluční metody mohou být modifikovány na fyziologické podmínky pomocí úpravy médií (složení, objem, teplota) nebo úpravou přístroje. U parenterálních přípravků cirkulujících cévním systémem jsou média hlavními fyziologickými faktory a přístroj při předpokladu standardizovaných a reprodukovatelných hydrodynamických podmínek může mít na uvolňování léčivé látky menší vliv²⁸.

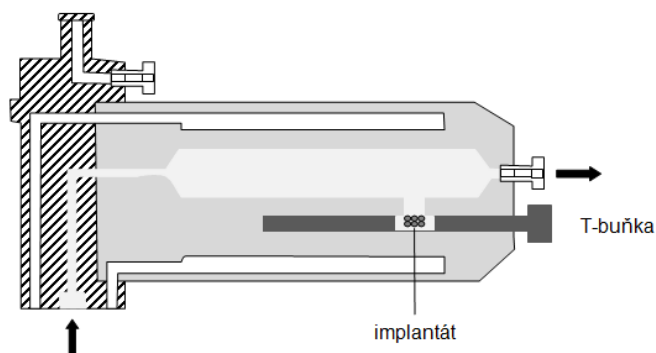
Důležitým parametrem je umístění lékové formy uvnitř cely: u částicových systémů (mikročástečky, nanočástice apod.) hrozí agregace částic, změna velikosti povrchu vystaveného rozpouštění a ovlivnění disoluce. Řešením může být úplné vyplnění cely skleněnými kuličkami, rozptýlení mikročástic mezi nimi a udržení tak jejich odděleného stavu²⁹. Velmi malé částice však mohou procházet filtry. K testování disoluce je proto třeba použít membrán s velmi jemnými póry, které umožní difuzi uvolněné léčivé látky, ale zabrání průchodu částic s velikostí v nm. Nedávno byla zveřejněna zdokonalená průtoková cela umožňující hodnocení uvolňování léčiv z mikro- a nanočástic s dialyzační vložkou (obr. 4)^{30,31}. Velká pozornost se musí věnovat výběru dialyzační membrány tak, aby přes membránu mohly volně procházet molekuly léčivé látky, ale aby se zabránilo průchodu nanočástic^{32,33}. Póry v dialyzační membráně by měly být asi 100× větší než molekula léčivé látky³⁴. Důležité je, aby se léčivo nevázalo na membránu³⁵. Kombinace metody s dialyzační membránou byla schopná rozlišit disoluční profily tří typů lipozomů a je tak využitelná pro nanosuspenze, lipozomy, emulze nebo suspenze. Významným faktorem je rovněž rychlost průtoku média celou, která je lékopisem stanovena na 4, 8 nebo 16 ml min⁻¹ (cit.³⁶).

Metoda s průtokovou celou je použitelná i při hodnocení uvolňování léčivé látky ze stentů, které jsou složeny z tubulární síťovité struktury obalené léčivem^{28,37,38}. Úlohou stentu je udržet fyziologický průchod např. zúžených cév a uvolněné léčivo má terapeuticky působit na okolní tkáň. Při testování disoluce léčiva ze stentů musí být průtok média přizpůsoben podmínkám *in vivo*, např. koronárním cévám (průtok krve 35 ml min⁻¹), kam se nejčastěji umísťují³⁹. Po zavedení do cévy stent stlačením zvětší průměr zúžené části cévy a umožní zlepšení krevního oběhu. Vnější část stentu se tak dotýká cévní stěny, zatímco jeho vnitřní částí protéká krev⁴⁰. Důležitým parametrem je umístění stentu. Doporučuje se fixovaná pozice vzhledem k tendenci stentů plavat²⁸. K napodobení fyziologických podmínek se na vnitřní stranu průtokové cely doporučuje umístit hydrogelová vložka představující stěnu cévy⁴¹, zatímco vnitřek obsahuje stent s léčivem a volný prostor, kterým může proudit disoluční médium (obr. 5).

Pro parenterální přípravky, které se aplikují do tkání nebo jiných míst v těle, je však situace *in vivo* jiná a přístroj může v tomto případě hrát velkou úlohu. Při uvolňování léčivé látky z lékové formy do okolí nemusí v závislosti na fyzikálně chemických vlastnostech uvolněných látek v místě uvolňování existovat „sink“ podmínky. Léčivo se zde může hromadit a to může způsobit snížení rychlosti uvolňování léčivé látky z lékové formy z důvodu poklesu koncentračního gradientu. Také transport látek v tkáních živých organismů bude velmi odlišný od jejich transportu v promíchávaném médiu. K přiblížení podmínek uvolňování podmínkám *in vivo* byla použita modifikovaná cela s tzv. T-buňkou (obr. 6). Implantáty se umístí na dno T-buňky, která je vložena do průtokové cely umístěné horizontálně a spojena otvorem s protékajícím



Obr. 5. Upravená průtoková cela pro disoluci léčiva ze stentů (upraveno podle cit.⁴¹)

Obr. 6. Modifikovaná průtoková cela s T-buňkou (upraveno podle cit.⁴²)

médiem. Uvolněná léčivá látka se hromadí nejprve v kavitě („okolí implantátu“), difunduje k otvoru kavity a teprve potom se dostává do pomalého proudu média („cévní systém“) k výstupu z průtokové cely⁴². Důležitá je rychlost toku média. Tímto uspořádáním se podmínky *in vitro* přibližují více fyziologickým podmínkám *in vivo*. Metoda se využila pro mikročástice určené k embolizaci a granuláty určené k implantaci do kostí^{43,44}.

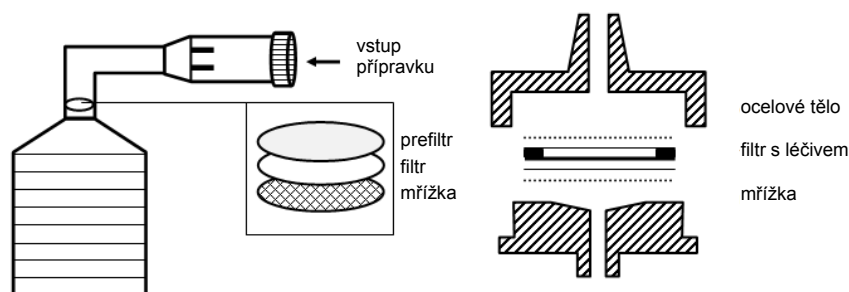
3.2. Průtoková cela pro hodnocení inhalačních přípravků

U inhalačních přípravků je situace rovněž složitá. První problém představuje transport léčivého přípravku z tlakového balení nebo práškového inhalátoru a usazení vdechnutých částic na určitém místě dýchacího traktu (nosní sliznici, v dýchacích cestách nebo v plicích). Dalším problémem je rozdíl mezi dávkou a skutečně inhalovanými částicemi. Velmi omezené množství kapaliny, které se v plicích nachází (10–20 ml na přibližně 100 m² plochy⁴⁵) musí být dostačující k rozpuštění léčivé látky před vlastní absorpcí a účinkem. Další překážkou při využití dosud vynalezených metod pro uvolňování léčiva *in vitro*

je fakt, že po usazení částic na sliznici je systém spíše statický (částice se nepohybují) než dynamický, tj. odpovídající běžně užívanému dobře promíchávanému disolučnímu médiu⁴⁶.

Jednou z možností, jak *in vitro* testovat uvolňování léčivé látky z inhalačních přípravků, je využití adaptované metody s průtokovou celou publikované Taylorem a spol.⁴⁷ v roce 2006. Metoda se úspěšně využila k odlišení uvolňování ipratropium bromidu z mikročástic obalených kyselinou polymléčnou v různém množství od 1 do 50 %. V uvedené studii se však sledovala disoluce celé dávky mikročástic, ne tedy z té části mikročástic, které byly skutečně vdechnuty a dostaly se na místo působení.

Tento problém se snaží řešit metoda zveřejněná Daviesem a spol.⁴⁸. K zachycení odpovídající dávky částic použili běžně vyráběný přístroj k inhalaci napojený na zařízení pro aerodynamické stanovení distribuce velikosti částic, které zachycuje na filtr pouze částice s vdechnutelnou velikostí způsobem napodobujícím uložení částic v dýchacím traktu. Zařízení operuje při průtokové rychlosti 60 dm³ min⁻¹, tedy rychlosti podobné vdechu vzduchu člověkem. Filtr se zachycenými částicemi umístili do průtokové cely (obr. 7). Při stanovení se použila velmi

Obr. 7. Schéma zachycení částic a průtokové cely pro inhalační léčivé přípravky (upraveno podle cit.⁴⁸)

nízká průtoková rychlost média ($0,7 \text{ ml min}^{-1}$), což výstižněji přibližuje podmínky metody skutečné situaci v dýchacím traktu.

Lékopisné fórum konané za účelem hodnocení inhalačních přípravků v USA v roce 2008 (cit.⁴⁹) zhodnotilo současný stav kontroly inhalačních přípravků se závěrem nezbytnosti intenzivní práce a další optimalizace vhodných metod pro stanovení uvolňování léčivých látek z inhalačních přípravků.

4. Závěr

Od zavedení přístroje s rotujícím košíčkem (USP 1) jako prvního standardizovaného přístroje pro disoluční zkoušky *in vitro* v roce 1970 do USP, prošlo hodnocení disoluce celou řadou změn, včetně návrhu nových přístrojů a testovacích podmínek, které lépe odpovídají situaci v organismu. Tento vývoj se však soustředil většinou na perorální lékové formy. V současné době se však řada léčivých přípravků podává jinými aplikačními způsoby, a tak potřeba vhodných *in vitro* testů u těchto přípravků roste.

Vzhledem k tomu, že lékové formy i místa aplikace jsou různorodé, bude třeba vyvinout různé *in vitro* metody pro různé parenterální přípravky. Vhodné *in vitro* metody jsou zvláště důležité u lékových forem, které uvolňují léčivou látku po dobu mnoha týdnů nebo měsíců. Tyto lékové formy obvykle obsahují značnou dávku velmi účinných léčiv, a tak případné porušení funkce lékové formy by mohlo mít dramatické následky.

Včlenění biorelevantních podmínek do *in vitro* studií je také extrémně žádoucí, protože může snížit počet klinických studií zejména ve fázi preklinického vývoje a podpořit i poregistrační změny. K tomu je však zapotřebí pochopit procesy, které ovlivňují uvolňování a následný transport léčivých látek. Přes nedostatek lékopisných metod týkajících se této problematiky a poměrně malého počtu článků zabývajících se biorelevantními disolučními testy, byly zveřejněny různé postupy v tomto článku zmíněné, které napomáhají vývoj zlepšit a přiblížit uvolňování léčivých látek z parenterálních přípravků s řízenou liberací do tkání, kostí nebo dalších míst lidského těla. U implantátů se jeví jako nejperspektivnější hydrogelová metoda, případně metoda využívající T-buňku. Důležité je dodržení odpovídajících hydrodynamických podmínek. Testování inhalačních přípravků si vyžádá jak zachycení dávky odpovídající skutečné aplikaci do dýchacího traktu, tak i úpravu přístroje pro lepší simulaci *in vivo* podmínek.

LITERATURA

1. Dvořáčková K., Bautzová T., Rabišková M.: Chem. Listy 105, 50 (2011).
2. Phillips D. J., Pygall S. R., Cooper V. B., Mann J. C.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 1549 (2012).
3. Kolektiv autorů: Český lékopis 2009. Grada Publishing, a. s., Praha 2009.
4. Jamzad S., Fassihi R.: AAPS PharmSciTech 7, E33 (2007).
5. Washington C.: Int. J. Pharm. 58, 1 (1990).
6. Amidon G. L., Lennernas H., Shah V. P., Crison J. R.: Pharm. Res. 12, 413 (1995).
7. Franc A., Rabišková M., Goněc R.: Eur. J. Parenter. Pharm. Sci. 16, 85 (2011).
8. Ku M. S.: AAPS J. 10, 208, (2008).
9. Allaboun H., Alkhamis K. A., Al Jbour N. D.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 65, 188 (2007).
10. Alli D.: J. Appl. Polym. Sci. 42, 947 (2003).
11. Liu C., Desai K. G. H., Tang X. X., Chen X. G.: J. Chem. Eng. Data 50, 2061 (2005).
12. Strickley R. G.: Pharm. Res. 21, 201 (2004).
13. Walkling W. D., Nayak R. K., Plostnieks J., Cressman W., A.: Drug Dev. Ind. Pharm. 5, 17 (1979).
14. Fotaki N.: Dissolution Technol. 18, 46 (2011).
15. Garbacz G., Klein S.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 244 (2012).
16. Brown W.: Dissolution Technol. 12, 28 (2005).
17. Quershi S. A.: Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 1869 (1994).
18. Marques M. R. C., Loebenberg R., Almukainzi M.: Dissolution Technol. 8, 15 (2011).
19. Phillips D. J., Daniel J., Pygall S. R., Cooper V. B., Mann J. C.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 1549 (2012).
20. Cammam S. R., Sakr A.: Int. J. Pharm. 201, 199 (2000).
21. Harrison D. J., Knutson K.: Pharm. Res. 12, 2003 (1995).
22. Ishii K., Katayama Y., Itai S., Ito Y., Hayashi H.: Chem. Pharm. Bull. 43, 1943 (1995).
23. Shi Y., Li L. C.: Expert Opin. Drug Delivery 2, 1039 (2005).
24. Kreye F.: Expert Opin. Drug Delivery 5, 291 (2008).
25. Gulati N., Gupta H.: Recent Pat. Drug Delivery Formulation 5, 133 (2011).
26. Siewert M.: AAPS PharmSciTech 4, E7 (2003).
27. Martinez M. N., Rathbone M. J., Burgess D. J., Huynh M.: J. Controlled Release 142, 2 (2010).
28. Seidlitz A., Weitschies W.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 969 (2012).
29. Zolnik B. S., Burgess D. J.: Dissolution Technol. 12, 11 (2005).
30. Bhardwaj U., Burgess D. J.: Int. J. Pharm. 388, 287 (2010).
31. Shen J., Burgess D. J.: Drug Delivery Transl. Res. 3, 409 (2013).
32. Moreno-Bautista G., Tam K. C.: Colloids Surf., A 389, 299 (2011).
33. Zambito Y., Pedreschi E., Di Colo G.: Int. J. Pharm. 434, 28 (2012).
34. Xu X., Khan M. A., Burgess D. J.: Int. J. Pharm. 426, 211 (2012).
35. D'Sousa S. S., DeLuca P. P.: Pharm. Res. 23, 460 (2006).
36. European Pharmacopoea 8.0, Council of Europe, Strasbourg 2013.

37. Rajender G., Narayanan N. G.: *Biomed. Chromatogr.* 24, 329 (2010).
38. Neubert A., Sternberg K., Nagel S., Harder C., Schmitz K. P., Kroemer H. K., Weitschies W.: *J. Controlled Release* 130, 2 (2008).
39. Di Mario C.: *Am. J. Cardiol.* 71, 54D (1993).
40. Burt H. M., Hunter W. L.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 58, 350 (2006).
41. Seidlitz A., Nagel S., Semmling B., Grabow N., Martin H., Senz V., Harder C., Sternberg K., Schmitz K. P., Kroemer H. K., Weitschies W.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78, 36 (2011).
42. Chevalier E., Viana M., Artaud A., Haddouchi S., Chulia D.: *Talanta* 77, 1545 (2009).
43. Amyot F., Jurski K., Dufaux J., Guiffant G.: *Int. Commun. Heat Mass Transfer* 29, 623 (2002).
44. Amyot F., Boudy V., Jurski K., Counord J.-L., Guiffant G., Dufaux J., Chaumeil J.-C.: *ITBM-RBM (Ingenierie et recherche biomédicale)* 23, 285 (2002).
45. Moss O. R.: *Health Phys.* 36, 447 (1979).
46. Widdicombe J. G.: *Eur. Respir. J.* 10, 2194 (1997).
47. Taylor M. K., Hickey A. J., Van Oort M.: *Pharm. Dev. Technol.* 11, 321 (2006).
48. Davies N. M., Feddah M. R.: *Int. J. Pharm.* 255, 175 (2003).
49. Gray V. A., Hickey A. J., Baimer P.: *Pharmacopeial Forum* 34, 4 (2008).

J. Jirásková^a, P. Ondřejček^a, T. Wolaschka^b, M. Řehula^a, and M. Rabišková^{a,b} (^a *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové;* ^b *Department of Pharmaceutical Technology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy, Košice, Slovak Republic*): **The Flow-Through Dissolution Method and Its Application Potentials**

Flow-through cell dissolution method was implemented in pharmacopoeias in 1990 and since that time its usage significantly increased. It is employed in oral dosage forms with controlled drug release to measure dissolved drug amount within particular time intervals and to characterize pure drug properties (apparent dissolution). Modified flow-through cell is used to determine the drug dissolution from lipophilic dosage forms such as suppositories and soft capsules. Recently, few modifications of this method were published in order to provide drug release studies from parenteral controlled release products and inhalation dosage forms. Review article is presenting last innovations in this area, i.e. new adjustment and arrangement of flow-through cell method, to assess drug release from implants, micro- and nanoparticulate systems, stents and inhalation medicaments in the way more corresponding to *in-vivo* conditions.