

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Polymerní hydrofilní matrice pro prodloužené uvolňování verapamil
hydrochloridu

Barbora Hloušková

Vedoucí práce: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

Diplomová práce

2018

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Polymeric hydrophylic matrix for extended release of verapamil hydrochloride

Barbora Hloušková

Supervisor: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

Thesis
2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Barbora Hloušková**
Osobní číslo: **C16518**
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Technologie výroby a zpracování polymerů**
Název tématu: **Polymerní hydrofilní matrice pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu**
Zadávací katedra: **Ústav chemie a technologie makromolekulárních látek**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte stručnou literární rešerši na téma "Polymery používané pro přípravu matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva".
2. Připravte vybrané druhy hydrofilních matricových tablet s různou retardující složkou.
3. Proveďte disoluční test připravených hydrofilních matricových tablet. Zaměřte se zejména na vliv obsahu a typu retardující komponenty na rychlost uvolňování léčiva.
4. Získané disoluční profily vyhodnoťte pomocí vhodných matematických modelů, porovnejte jednotlivé typy matricových tablet a výsledky tabelárně i graficky zpracujte.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Alena Komersová, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie

Školitel diplomové práce:

Ing. Miroslav Večeřa, CSc.

Ústav chemie a technologie makromolekulárních látek

Datum zadání diplomové práce: **2. prosince 2017**

Termín odevzdání diplomové práce: **11. května 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



Ing. David Veselý, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 24. 4. 2018

Barbora Hloušková

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat Ing. Aleně Komersové, Ph.D., za ochotu a poskytování konzultací, které mi usnadnily psaní této diplomové práce a bez kterých by nedosahovala takové kvality. Dále bych chtěla poděkovat rodičům a příteli za významnou podporu při studiu.

Diplomová práce vznikla za podpory projektu Modernizace praktické výuky a zkvalitnění praktických dovedností v technicky zaměřených studijních programech, reg. číslo CZ.02.2.67/0.0/0.0/16_016/0002458 operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání. Tento projekt je spolufinancován Evropskou unií.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

**MS
MT**
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

ANOTACE

Tato diplomová práce je zaměřena na využití polymerů v hydrofilních matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu. Jako retardující složky byly využity polymery na bázi syntetické i přírodní. Jednalo se o komponenty Parreck® SRP 80, LubriTose™ MCC, Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Kollidon 25, Kollidon® SR, alginát a chitosan. Tablety byly připraveny metodou přímého lisování. Na základě provedených disolučních testů byly získány disoluční profily, které byly následně vyhodnoceny pomocí nelineární regresní analýzy. Posléze byl zjištěn vliv obsahu a typu retardující složky na rychlost a mechanismus uvolňování účinné látky z tablety.

KLÍČOVÁ SLOVA

Matricové tablety, prodloužené uvolňování léčiva, syntetické a přírodní polymery, pomocné látky, disoluční test, disoluční kinetika

ANNOTATION

The aim of this thesis was to study the use of polymers in hydrophilic matrix tablets with extended release of verapamil hydrochloride. As retarding components, the synthetic and natural polymers (Parateck® SRP 80, LubriTose™ MCC, Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Kollidon 25, Kollidon® SR, alginate and chitosan) were used. The tablets were prepared by direct compression method. Based on the dissolution tests performed, the dissolution profiles were achieved which were evaluated by non-linear regression analysis. Then the influence of type and amount of the retarding component on mechanism and release rate of active substance was evaluated.

KEYWORDS

Matrix tablets, extended drug release, dissolution test, synthetic and natural polymers, excipients, dissolution test, dissolution kinetics

Obsah

Úvod.....	18
1 Teoretická část.....	19
1.1 Pevné lékové formy.....	19
1.2 Kinetické profily léčiv s řízeným uvolňováním.....	19
1.3 Tablety.....	21
1.3.1 Matricové tablety.....	22
2 Excipienty pro řízené uvolňování.....	27
2.1 Polymery užívané v hydrofilních matricových tabletách.....	27
2.1.1 Hydrofilní matricové tablety s hypromelosou.....	27
2.1.2 Hydrofilní matricové tablety s Kollidonem.....	31
2.1.3 Hydrofilní matricové tablety s polyvinylalkoholem (Parateck® SRP 80) ...	33
2.1.4 Hydrofilní matricové tablety s chitosanem	33
2.1.5 Hydrofilní matricové tablety s alginátem	36
2.2 Další pomocné látky v matricových tabletách	37
2.2.1 Prosolv® SMCC 90.....	37
2.2.2 Stearát hořečnatý	37
2.2.3 LubriTose™ MCC	38
2.3 Účinná látka – verapamil hydrochlorid.....	39
2.3.1 Farmakokinetické vlastnosti verapamil hydrochloridu	40
3 Disoluce pevných lékových forem	41
3.1 Přístrojové vybavení disolučních zkoušek	42
3.1.1 Pádělková metoda.....	42
3.1.2 Košíčková metoda	42
3.1.3 Metoda s průtokovou celou	43
4 Vyhodnocení disolučních profilů – matematický popis.....	45
4.1 Model I. řádu.....	45

4.2	Weibull model	46
4.3	Higuchi model	47
5	Cíl diplomové práce	49
6	Experimentální část	50
6.1	Laboratorní přístroje a pomůcky	50
6.2	Použité chemikálie a roztoky	50
6.2.1	Příprava kyselého disolučního média	50
6.3	Příprava tabletoviny	51
6.4	Disoluční testy	51
6.5	Hydrofilní matricové tablety s hypromelosou	52
6.6	Hydrofilní matricové tablety s retardující složkou Kollidon 25, Kollidon® SR, Parateck® SRP 80	53
6.7	Hydrofilní matricové tablety obsahující LubriTose™ MCC, Methocel K15M nebo Methocel K4M	54
6.8	Hydrofilní matricové tablety s alginátem sodným a chitosanem	55
6.9	UV/VIS spektrometrie	55
6.9.1	Kalibrační řada	55
7	Výsledky	57
7.1	Hydrofilní matricové tablety – hypromelosa	57
7.1.1	Formulace F1	57
7.1.2	Formulace F2	57
7.1.3	Formulace F3	58
7.2	Hydrofilní matricové tablety – Kollidon 25, Kollidon® SR	59
7.2.1	Formulace F4	59
7.2.2	Formulace F4 – zkouška stárnutí	60
7.2.3	Formulace F5	60
7.2.4	Formulace F6	61
7.2.5	Formulace F7	62

7.2.6	Formulace F8.....	62
7.3	Hydrofilní matricové tablety – LubriTose™ MCC.....	63
7.3.1	Formulace F9.....	63
7.3.2	Formulace F10.....	64
7.4	Hydrofilní matricové tablety – přírodní polymery.....	64
7.4.1	Formulace F11.....	65
7.5	Přehled výsledků regresní analýzy disolučních profilů	66
8	Diskuze	70
9	Závěr.....	74
10	Přílohy	76

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

VH – verapamil hydrochlorid

HPMC – hypromelosa

CD – cyklodextriny

PVP – polyvinylpyrrolidon

PVA - polyvinylalkohol

PVAc – polyvinylacetát

DDA – deacetylace

GIT – gastrointestinální trakt

AGF – „acidic gastric fluid“ (kyselé žaludeční médium)

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1- Kinetický profil prodlouženého uvolňování léčiva (9).....	20
Obrázek 2- Kinetický profil zpožděného uvolňování léčiva (9).....	21
Obrázek 3- Kinetický profil s pulzním uvolňováním léčiva (9).....	21
Obrázek 4- Matricové tablety, převzato z (1).....	22
Obrázek 5- Homogenní (a) a heterogenní (b) matrice, převzato z (13).....	25
Obrázek 6- Liberace léčiva z hydrofilní matricové tablety, převzato z (16).....	25
Obrázek 7- Strukturní vzorec hypromelosity (19).....	27
Obrázek 8- Nanočástice chitosanu, převzato z (35).....	35
Obrázek 9- Alginát (39).....	36
Obrázek 10- Stearát hořečnatý.....	38
Obrázek 11- Verapamil hydrochlorid.....	39
Obrázek 12- Disoluční přístroj firmy SOTAX.....	42
Obrázek 13- Nákres - pádélková metoda, převzato z (52).....	42
Obrázek 14- Nákres - košíčková metoda, převzato z (52).....	43
Obrázek 15- Schéma průtokové cely, převzato z (53).....	43
Obrázek 16- Schéma přístroje s průtokovou celou: a) otevřený systém; b) uzavřený systém, převzato z (53).....	44
Obrázek 17- Higuchi model – uvolňování účinné látky, převzato z (57).....	48
Obrázek 18- Tablety s přírodním polymerem alginátem.....	68
Obrázek 19- Tablety s alginátem po 24 hodinách v AGF a jejich průřez.....	68

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1- Proměnlivost pH v trávicím traktu, doba průchodu a návrhy hodnot pH pro disoluční zkoušku (23).....	31
Tabulka 2- Fyzikální vlastnosti VH.....	39
Tabulka 3- Časové intervaly odběrů vzorků.....	52
Tabulka 4- Časové intervaly odběrů vzorků.....	52
Tabulka 5 - Složení hydrofilních tablet s hypromelosou v %.....	53
Tabulka 6 - Složení hydrofilních tablet (%) s polyvinylpyrrolidonem, polyvinylpyrrolidonem obohaceným o polyvinylacetát a polyvinylalkoholem	53
Tabulka 7 - Složení hydrofilních tablet (%) s hypromelosou a mikrokrytalickou celulosou obohacenou o glycerolmonostearát	54
Tabulka 8- Složení hydrofilních tablet s přírodními polymery (%)	55
Tabulka 9- Regresní analýza disolučních profilů tablet s hypromelosou v AGF, model I. řádu	66
Tabulka 10- Regresní analýza disolučních profilů tablet s hypromelosou v AGF, Weibull model	66
Tabulka 11- Regresní analýza disolučních profilů tablet s Kollidonem 25, Kollidonem [®] SR, Parateck [®] SRP 80 v AGF, model I. řádu.....	67
Tabulka 12- Regresní analýza disolučních profilů tablet s Parateck [®] SRP 80 v AGF, Weibull model	67
Tabulka 13- Regresní analýza disolučních profilů tablet s LubriTose [™] MCC, hypromelosou v AGF, model I. řádu	67
Tabulka 14- Regresní analýza disolučních profilů tablet s LubriTose [™] MCC, hypromelosou v AGF, Weibull model.....	68
Tabulka 15 - Regresní analýza disolučních profilů tablet s alginátem v AGF, model I. řádu..	68
Tabulka 16 - Regresní analýza disolučních profilů tablet s alginátem v AGF, Weibull model	68

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1- Závislost absorbance (A) na koncentraci VH ve 100 ml AGF	56
Graf 2- Disoluční profil F1 s hypromelosou v disolučním médiu AGF	57
Graf 3- Disoluční profil formulace F2 s hypromelosou v disolučním médiu AGF	58
Graf 4- Disoluční profil formulace F3 s hypromelosou v disolučním médiu AGF	58
Graf 5- Disoluční profil formulace F4 s Kollidonem 25 v disolučním médiu AGF	59
Graf 6- Disoluční profil zkoušky stárnutí F4 s Kollidonem 25 v disolučním médiu AGF	60
Graf 7- Disoluční profil formulace F5 s 20% Kollidonu 25 v disolučním médiu AGF	60
Graf 8- Disoluční profil formulace F6 s 10% Kollidonu 25 v disolučním médiu AGF	61
Graf 9- Disoluční profil formulace F7 s Kollidonem® SR v disolučním médiu AGF	62
Graf 10- Disoluční profil formulace F8 s Parteck® SRP 80 v disolučním médiu AGF	62
Graf 11- Disoluční profil formulace F9 s LubriTose™ MCC v disolučním médiu AGF	63
Graf 12- Disoluční profil formulace F10 s LubriTose™ MCC v disolučním médiu AGF	64
Graf 13- Disoluční profil formulace F11 s alginátem v disolučním médiu AGF	65

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 - Tabelární přehled disolučních profilů s retardantem Methocel K4M, K15M, K100M, disoluční médium AGF	76
Příloha 2 - Tabelární přehled disolučních profilů s retardantem Kollidon 25, Kollidon® SR, Parteck® SRP 80, disoluční médium AGF.....	77
Příloha 3 - Tabelární přehled disolučních profilů s retardantem LubriTose™ MCC, alginát, disoluční médium AGF.....	78

Úvod

Farmakokinetika představuje oblast farmakologie, která se zabývá zkoumáním a popisem osudu léčiv v organismu, od podání až po vyloučení (1).

Osud léčiva v organismu je závislý na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva, které je po užití transportováno pomocí systémové cirkulace na požadované místo účinku. Cirkulace léčiva v organismu závisí na velikosti a tvaru molekuly, rozdělovacím koeficientu mezi vodnou a nepolární fází, liposolibilitě, acidobazických vlastnostech a vazbě na bílkovinné útvary organismu (2).

V dnešní době mají velký význam lékové formy s prodlouženým a řízeným uvolňováním účinné látky. Řízené uvolňování léčiva může probíhat kontinuálně a diskontinuálně. K diskontinuálnímu řízenému uvolňování řadíme zpožděné a pulzní uvolňování (obr. 1-3). Výhody těchto lékových forem představují snížení frekvence dávkování, redukci výkyvů plazmatické hladiny léčiva a nižší procento nežádoucích účinků (1) (3).

V této diplomové práci byla využívána účinná látka verapamil hydrochlorid (kap. 2-3). Jedná se o látku, která se řadí do skupiny antiarytmik a antihypertenziv. Využívá se pro prevenci a léčbu anginy pectoris, hypertenze a srdečních arytmií. Jeho účinky jsou vasodilatační, rozšiřuje cévy a tím zajišťuje lepší průtok krve a snižuje krevní tlak. Verapamil hydrochlorid je inhibitor Ca^{2+} kanálů, inhibuje vstup vápníku do kardiovaskulárních buněk a zajišťuje dilataci cév (4).

Cílem této diplomové práce bylo prostudovat možnosti použití různých druhů polymerů pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu.

1 Teoretická část

1.1 Pevné lékové formy

Léčivé látky musí být do lékových forem vhodně upraveny, aby došlo k jejich efektivnímu využití v organismu. Tento fakt byl popsán již v 2. století př. n. l. léčitelem Claudiem Galénem, který byl průkopníkem vývoje tehdejšího léčitelství.

Od poloviny minulého století docházelo k využívání moderních analytických metod a ke vzniku farmakokinetiky, která byla spjata s vývojem nových lékových forem (5).

Léčivo může být do organismu aplikováno několika způsoby. Jedná se o intravenózní a extravenózní způsob užití, který zahrnuje ještě mnoho dalších možných přívodných cest léčiva do organismu. Jedná se například o aplikace transdermální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní apod (6).

Nejběžnější a nejlevnější aplikační cestou léčiva je perorální podání (p.o.) Výhodou této aplikace je také neporušení kožní bariéry. Nevýhodou je snížená biovyužitelnost účinné látky. Nevýhodou byla také jistá omezení, která vedla k vývoji tablet s řízeným uvolňováním. Tablety s řízeným uvolňováním představují tablety, jejichž mechanismem je postupné uvolňování účinné látky do organismu. Tím je zajištěna snížená frekvence užívání léku a s tím spojený pokles nežádoucích účinků (1) (5).

1.2 Kinetické profily léčiv s řízeným uvolňováním

Uvolňování účinné látky z tablety je komplexní proces, který zahrnuje více transportních cest, jako je například difuze, eroze aj.. Uvolňování léčivé látky z léku se nazývá liberace a je charakteristická pro užívání léčiv perorální, rektální a transdermální cestou.

Uvolňování léčivé látky z tablety je vyhodnoceno pomocí kinetických, matematických, empirických a semiempirických modelů (viz kap. 4). Po užití léčiva dochází nejprve k nárůstu plazmatické koncentrace, která je způsobena uvolněním účinné látky z tablety. Následně dochází k distribuci, biotransformačním a eliminačním procesům, kdy je lék metabolizován a poté vyloučen (2) (7).

Pro prodloužené uvolňování léčivé látky z tablety je typické, že probíhá řízeně a terapeutická hladina léčivé látky v krevní plazmě je udržována po časový interval 8-12 hodin (1) (8).

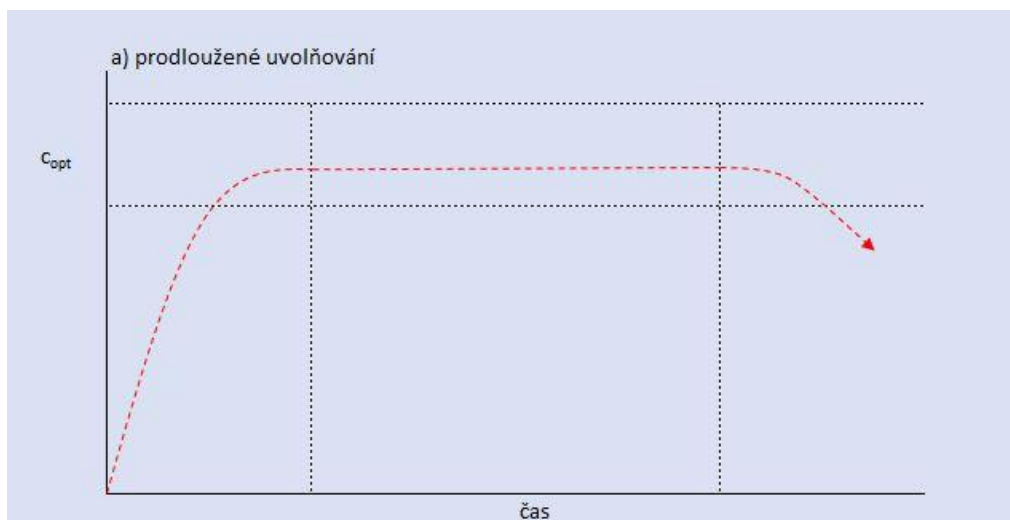
Řízené uvolňování léčiva probíhá buď kontinuálně (prodloužené uvolňování), nebo diskontinuálně. Při diskontinuálním způsobu dochází k tzv. pulznímu a zpožděnému uvolňování účinné látky (obr. 1-3).

Prodloužené uvolňování je charakteristické zajištěním terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po dobu delší, než by nastala po užití jednotlivé dávky léčiva (9).

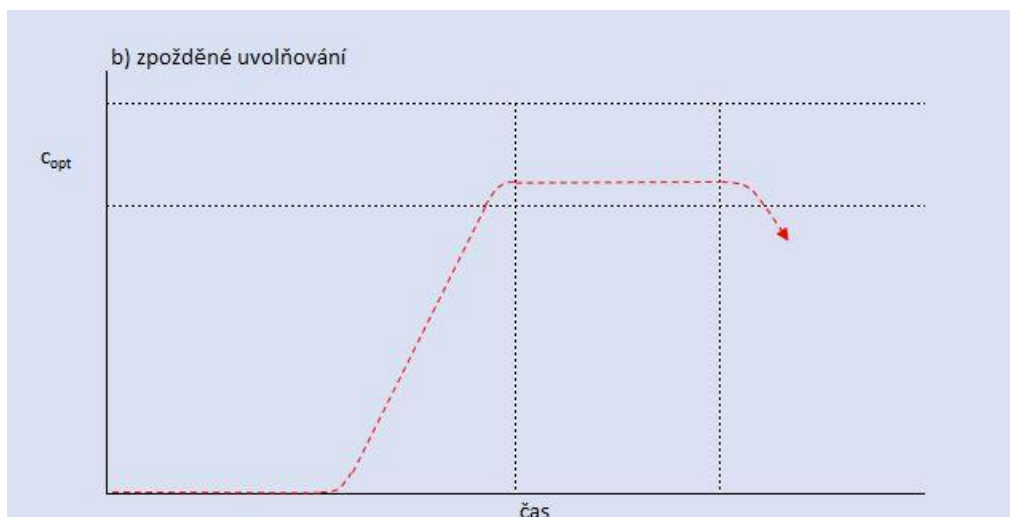
U pulzního uvolňování, které je zobrazeno v obrázku č. 3, se léčivo uvolňuje nárazově podle potřeb organismu. Je charakteristické pro částečně obalené tablety s bobtnajícím jádrem nebo u tobolek, u kterých dochází k bobtnání (tzv. „swelling“) uzávěru. Bobtnání a rozpad tobolky zajišťuje uvolnění účinné látky z tablety (10).

Zpožděné uvolňování je charakteristické tím, že se tablety nerozpouštějí v žaludku při pH 1,2, ale při pH vyšším než 6. Tablety se tedy rozpouštějí na počátku tenkého střeva, kdy nejprve dochází k rozpuštění obalu tablety a zbylá účinná látka je uvolněna při bobtnání hydrofilního obsahu tablety (5) (7) (obr. 2).

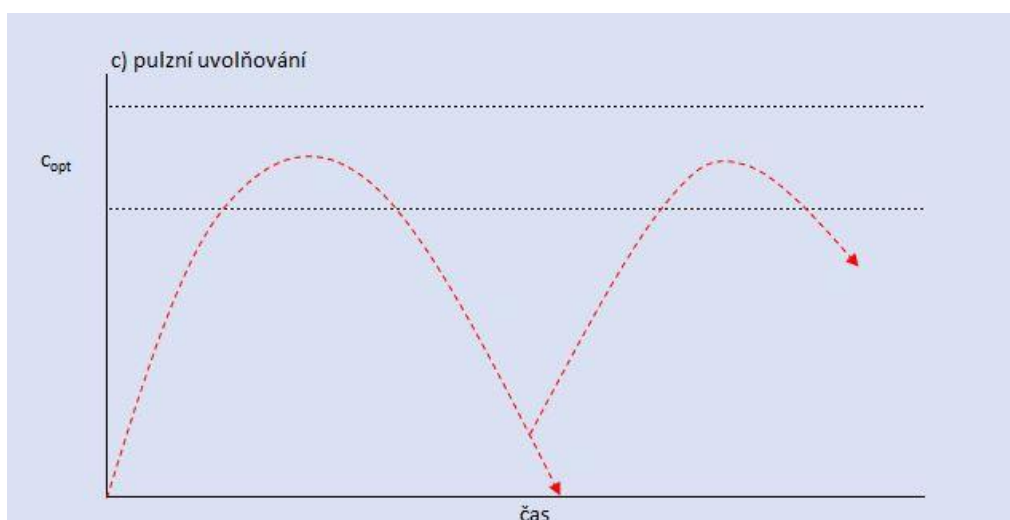
Kinetické profily léčiv s řízeným uvolňováním



Obrázek 1- Kinetický profil prodlouženého uvolňování léčiva (9)



Obrázek 2- Kinetický profil zpožděného uvolňování léčiva (9)



Obrázek 3- Kinetický profil s pulzním uvolňováním léčiva (9)

c_{opt} – optimální koncentrace léčiva v krevní plazmě

1.3 Tablety

Tablety jsou řazeny do pevných lékových forem, představují nejlevnější a nejrozšířenější skupinu lékových forem. Každá tableta má svůj daný tvar (kulovité, ploché, čočkovité aj.) a mechanickou pevnost. Tablety mohou být označeny nápisem a značkami, nebo se mohou lišit zbarvením (11) (12).

Nejvíce užívané jsou tablety pro perorální aplikaci. Tablety jsou buď polykány vcelku, nebo jsou rozžvýkány. Příkladem perorálních tablet jsou neobalené, obalené, šumivé, enterosolventní, dispergovatelné tablety aj (11) (12).

1.3.1 Matricové tablety

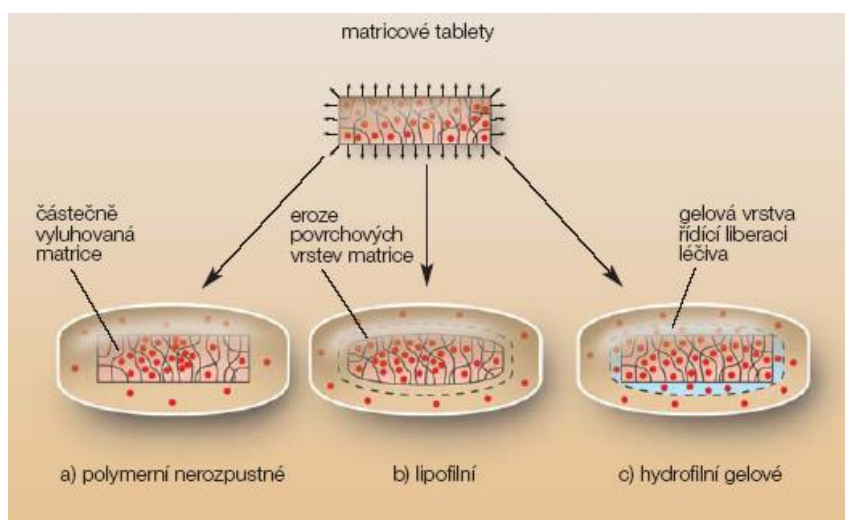
Matricové tablety se staly průlomovou pevnou lékovou formou. Jsou definovány jako lékové formy, u nichž je účinná látka homogenně dispergována v hydrofilní nebo hydrofobní matrici. Matrice je složena z polymeru a koriguje rychlost uvolňování léčivé látky. Uvolňování léčivé látky probíhá průběžně a řízeně (13).

Matricové tablety s prodlouženým uvolňováním fungují jako jeden celek. Jejich vlastnosti jsou závislé na vlastnostech nosné pomocné látky a vlastnostech účinné látky, přičemž vlastnosti nosné matrice a účinné látky mohou být do určité míry modifikovány dalšími pomocnými látkami (excipienty). Mechanismus uvolňování léčiva závisí na typu použitého nosného polymeru (obr. 4).

Nevýhodou matricových tablet je snižování rychlosti uvolňování léčivé látky se zmenšujícím se povrchem tablety (hydrofilní a lipofilní tablety) (1) (3).

Dělení tablet dle nosné pomocné látky:

1. nerozpustné matricové tablety
2. lipofilní matricové tablety
3. hydrofilní gelové matricové tablety
4. směsné matricové tablety



Obrázek 4- Matricové tablety, převzato z (1)

1.3.1.1 Polymerní nerozpustné matricové tablety

Léčivá látka je rozptýlena v nerozpustných polymerních matricích. Příkladem takových polymerních matric jsou např.: ethylcelulosa, polyvinylchlorid, polyethylen, polystyren a jiné kopolymery. Základem těchto tablet je nosný polymer s pórovitou strukturou. Tato pórovitá struktura (skelet) je neměnná z hlediska tvaru. Skelet zajišťuje pozvolné uvolňování léčivé látky v gastrointestinálním traktu a prodloužený účinek léčivé látky. Rychlost uvolňování účinné látky závisí na poróvitosti dané matrice (1) (3).

Rychlost uvolňování lze zvýšit (1) (3):

- vyšší koncentrací léčiva
- vyšší rozpustností léčiva ve vodě
- přidáním hydrofilních excipientů

Naopak rychlost uvolňování může být snížena (1) (3):

- nižší koncentrací léčiva
- nižší rozpustností léčiva ve vodě
- přidáním hydrofobních látek

1.3.1.2 Lipofilní matricové tablety

Jedná se o tablety, které obsahují převážně tuky a vosky. Příkladem využívaných látek jsou mastné alkoholy, estery – glyceroldibehenát, glyceroltribehenát a montanglykolový vosk (1) (3).

Léčivá látka je rozptýlena v nosiči a je uvolňována z tablety erozním mechanismem, který spočívá v uvolňování malých částic z povrchu tablety vlivem hydrolýzy rozpouštění tuků a vosků. Rozpouštění tuků a vosků je iniciováno působením enzymů a změny pH v gastrointestinálním traktu (3).

Příprava lipofilních matric spočívá v granulaci za horka, a to buď stlačením válce, nebo přímou kompresí (13). Naopak léčivé látky jsou do matric zabudovány pomocí sprejového chlazení, termoplastickou granulací nebo přímým lisováním práškové směsi nosiče a léčiva (1).

1.3.1.3 Hydrofilní gelové matricové tablety

Hydrofilní matricové systémy jsou mezi pevnými lékovými formami s řízeným uvolňováním oblíbené z důvodu nízkých výrobních nákladů (14).

Představují nejjednodušší perorální lékovou formu matricového typu. Stěžejní složkou tablety je bobtnající hydrofilní polymer obvykle ze skupiny celulosových derivátů (hydroxypropylmethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa aj.) Využívány jsou také kyselina alginová, želatina a přírodní gummy (1) (3).

Mechanismus uvolňování účinné látky z matricových tablet je založen na přechodu polymeru ze sklovitého do kaučukovitého stavu neboli stavu viskoelastického. Viskoelastický stav nastává po kontaktu matricové tablety s vodným roztokem (disoluční médium, žaludeční šťáva) a tedy interakcí mezi vodným roztokem, polymerem a ÚL (15).

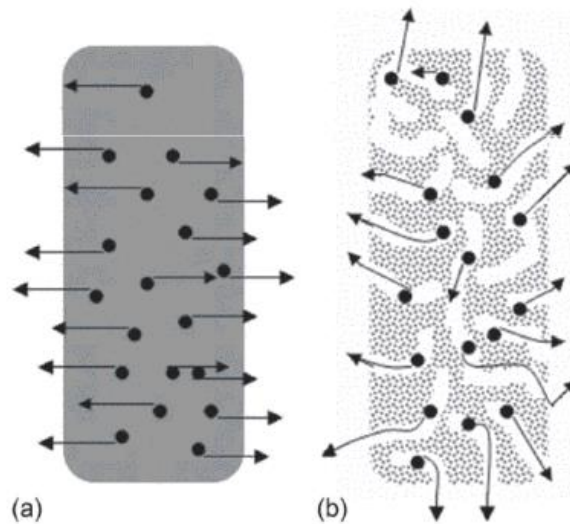
Matrice je nejprve hydratována a zvětšuje svůj objem. Následně dochází k expanzi polymeru, kdy vzniká ochranná gelová vrstva. Tato gelová bariéra chrání tabletu před předčasným rozpadem a zajišťuje pozvolný a šetrný průnik vody do tablety. Narůstající gelová vrstva řídí proces difuze a uvolňování léčiva (1) (14).

Faktory, které výrazně ovlivňují rychlost uvolňování ÚL z tablety jsou rozpustnost léčiva, velikost polymerních částic a jejich zhutnění, tlak při lisování, hmotnostní poměr polymeru a léčiva (15).

Konzistence povrchového gelu závisí na:

- viskozitě
- koncentraci polymeru
- chemické struktury polymeru

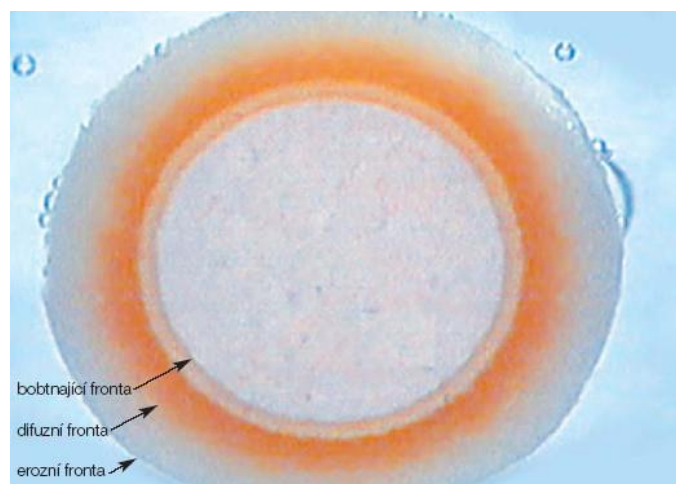
Struktura polymerních matic se liší. Inertní matrice bývají často heterogenní, jejich porézní struktura je udržována strukturou polymeru, zatímco hydrofilní matrice je obvykle homogenní (13). Struktura těchto matic je znázorněna na obr. 5.



Obrázek 5- Homogenní (a) a heterogenní (b) matrice, převzato z (13)

Rozdělení gelové vrstvy (1):

- **bobtnající vrstva** – rozmezí skelného a pružného stavu polymeru
- **difuzní vrstva** – nemusí být přítomna, vytváří hranici mezi léčivou látkou v rozpuštěném nebo nerozpuštěném stavu
- **erozní vrstva** – na hranici okolního média a gelové vrstvy



Obrázek 6- Liberace léčiva z hydrofilní matricové tablety, převzato z (16)

Na obr. 6 jsou znázorněny gelové vrstvy tablety. Tableta při kontaktu s vodou mění svou velikost, polymer se zvětšuje díky bobtnání, následně dochází k posunu do suchého jádra matrice. Tableta se zmenšuje, až úplně zanikne. Difuzní bariéra se posouvá a na konci procesu zbývá gelovitá substance (1).

Hydrofilní gelové matricové tablety mají výhodu v jednoduché výrobě, cena pomocných látek je nízká. Tento typ matricových tablet je hojně využíván pro špatně rozpustné účinné látky, ale používá se také pro látky dobře rozpustné, zejména je-li požadován rychlý nárůst uvolněného množství léčiva ihned po aplikaci (1).

Funkčnost tablety lze ovlivnit obalem. Obal ovlivňuje uvolňování účinné látky a zajišťuje dosažení požadovaného profilu uvolňování (1).

Funkce obalu:

- korekční (chuť, barva, vzhled)
- ochranná (vliv na rychlost uvolňování úč. látky)

2 Excipienty pro řízené uvolňování

2.1 Polymery užívané v hydrofilních matricových tabletách

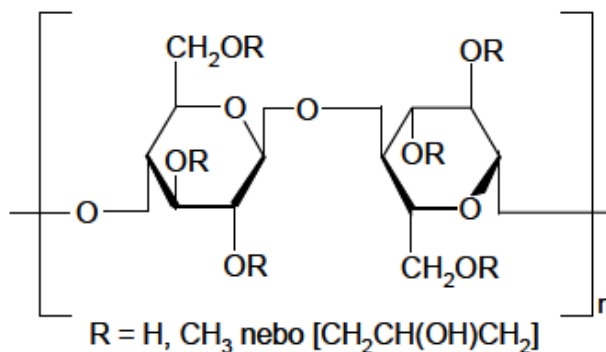
Na polymerní nosiče léčiv jsou kladeny požadavky (17):

- vazba léčiva na nosič musí být stabilní
- uvolňování léčiva z nosiče je řízené (hydrolyza)
- cílený transport léčivé látky na určité místo v organismu
- nosič musí být degradovatelný (vyloučení z těla)

2.1.1 Hydrofilní matricové tablety s hypromelosou

Hypromelosa je nejvíce využívaný polymerní nosič pro hydrofilní gelové matricové tablety. Získává se zpracováním celulosy, z chemického hlediska se jedná o částečně O-methylovanou a O-hydroxypropylovanou celulosu (obr.7). Z hlediska poměru výše uvedených substitucí dělíme hypromelosu na typy K, E a F (18) (19).

Hypromelosa zajišťuje kontrolované uvolňování účinné látky. Její výhodou je schopnost velmi rychle vytvořit gelovou vrstvu (18) (19).



Obrázek 7- Strukturní vzorec hypromelosy (19)

Typy HPMC se dělí na **K**, **F** a **E**.

Typ **K** – obsahuje 19-24 % methoxylových skupin a 7-12 % hydroxypropylových skupin (18) (19)

U tohoto typu je výhodou velmi rychlá hydratace, obsahuje jemné částice a je nejčastěji využíván (18)

Typ **F** – obsahuje 27-30 % methoxylových a 4-7,5 % hydroxypropylových skupin (19)

Typ **E** – obsahuje 28-30 % methoxylových skupin a 7-12 % hydroxypropoxylových skupin (20)

hydroxypropylových skupin (19)

Pro léčkové formy s řízeným uvolňováním jsou využívány přednostně typy K a E (19). Dané typy HPMC jsou vyráběny v několika viskozitních stupních jako: 4M, 15M, 100M (18).

HPMC nalezneme na trhu pod obchodními názvy jako je Methocel®, Metolose®, Pharmacoat®.

Výhody HPMC (18):

- zdravotní nezávadnost
- nedráždivost
- snadná lisovatelnost
- odolnost vůči enzymům
- odolnost v rozmezí pH 3-11

2.1.1.1 Příprava hypromelosity

Hypromelosa obsahuje methylcelulózu a hydroxypropylmethyl celulózu, jejichž základem je kostra celulózy. Výroba hypromelosity je založena na louhování celulózových vláken, která se dále zpracovává za působení methylchloridu, čímž se získá methylester celulózy. Vzniklý produkt je přečištěn a rozemlet do jemného prášku. Methocel K, F, E se vyrábí za použití methylchloridu a propylenoxidu, čímž se získá sekundární hydroxylová skupina na 2. uhlíku a je považována za skupinu tvořící propylenglykolether celulózy.

Hypromelosa je povrchově aktivní polymerní látka, rozpustná v horké i studené vodě (21).

2.1.1.2 Hydratace hypromelosové matrice

Vytvoření gelové vrstvy u hydrofilních matricových tablet je zásadní z důvodu její ochranné funkce – zabraňuje předčasnému rozpadu tablety. Mechanismus hydratace spočívá u tablet s hypromelosou nejprve v kontaktu s roztokem, kdy je hydratován povrch tablety. Následně kapalina proniká do struktury polymeru a dochází rozvolnění hypromelosových

řetězců. Absorpce roztoku hypromelosou je zpomalena vytvořením gelové vrstvy, která vzniká po vstupu dostatečného objemu kapaliny do polymeru (19).

Stupeň viskozity vzniklého gelu lze ovlivnit teplotou. Na teplotě závisí stupeň hydratace polymeru. Při narůstající teplotě se snižuje relativní viskozita gelu, což značně ovlivní jeho propustnost. Při vyšších teplotách se gel sráží (19).

2.1.1.3 Mechanismus uvolňování léčiva

Mechanismus uvolňování léčiva z hypromelosových matric je superpozicí různých transportních mechanismů, dominantními mechanismy jsou difuze a eroze. Matricová tableta je nejprve zvlhčena a účinná látka je difuzním procesem uvolněna do okolí. Poté se tableta rozpadá, léčivá látka se rozpustí a prostoupí do sliznice trávicího traktu a do oběhu. Resorpce léčivé látky je umožněna ze střeva (22).

2.1.1.4 Gelová vrstva matricové tablety

Faktory ovlivňující rychlost a způsob uvolňování léčivé látky z tablety (18) (19):

- typ polymeru
- koncentrace polymeru v matrici
- stupeň viskozity polymeru
- stupeň substituce polymeru
- tvar matrice
- pevnost tablety

Mezi další faktory ovlivňující mechanismus a rychlost uvolňování léčiva jsou jeho fyzikálně-chemické vlastnosti týkající se struktury, rozpustnosti, velikosti částic aj. Také jsou využívána tzv. aditiva, což jsou pomocné látky, které mohou zvyšovat rozpustnost léčiva, měnit pH prostředí tablety, mohou interagovat s polymery, iontoměníči, tedy s ostatními složkami matrice (18) (19).

2.1.1.5 Ovlivnění propustnosti gelové vrstvy

Propustnost gelové vrstvy můžeme ovlivnit rozpustnými, nebo nerozpustnými plnivými. Zvýšení rychlosti uvolňování léčivé látky zajišťují rozpustná plniva - např. laktosa. Naopak zpomalení uvolňování vlivem osmotické aktivity zajišťují nerozpustná plniva - např. fosforečnan vápenatý (18) (19).

Vyšší efekt zajišťují plniva rozpustná, je tomu tak z důvodu, že zpomalení rychlosti uvolňování účinné látky je mnohem náročnější (18).

2.1.1.6 Zvýšení rozpustnosti léčivé látky

Rozpustnost účinné látky ovlivňuje proces difuze přes gelovou vrstvu. Čím lépe je účinná látka rozpustná, tím je rychlejší difuze přes gelovou bariéru. Jednou z možností, která umožňuje zvýšení rozpustnosti léčivé látky, je využití cyklických oligosacharidů-cyklodextrinů (CD). Cyklodextriny uzavírají molekuly jiných látek do své struktury. Další možností zvýšení rozpustnosti je převedení účinné látky na sůl (18).

2.1.1.7 Interakce složek matrice

U léčiv iontové povahy může dojít k interakci se složkami matrice, což vede ke změně disolučního profilu. Výsledný produkt má vyšší molekulovou hmotnost a odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti (např. rozpustnost, stabilita), což se obvykle projeví změnou mechanismu a rychlosti uvolňování léčiva (18).

U hydrofilních matricových tablet spolu může interagovat polymerní nosič a pomocná látka, nebo uvolněné léčivo z matrice s jinou složkou tablety (Nejčastěji se jedná o reakci léčiva s iontovým polymerem, iontoměničím nebo povrchově aktivními látkami.) (18).

2.1.1.8 Změna pH v matrici

Většina léčivých látek má charakter slabých kyselin, slabých bází nebo jejich solí. Hodnoty pH v oblasti GIT se mění (tab. 1). Pro zajištění konstantních hodnot pH v bobtnajících matricích jsou používány tlumivé roztoky - pufrů (18) (19).

Hlavní funkcí pufrů je tedy zajistit konstantní rozpustnost léčiva ve všech částech GIT. Vytvářejí v matricové tabletě mikroblasti s pH, které zajišťuje konstantní rozpustnost léčivé látky bez ohledu na vliv pH prostředí. Jejich účinnost vzrůstá s jeho rostoucí silou, která je charakterizována disociační konstantou kyseliny nebo zásady a klesá s rostoucí rozpustností v disolučním mediu. Nalezení optimálního pufru pro tablety v živém systému je složité (18) (19).

Vliv změny pH v matricové tabletě lze sledovat za podmínek, je-li iontová síla vzorků shodná, čehož lze docílit přidáním NaCl (18).

Pro přípravu zásaditých pufrů se používá: hydrogenfosforečnan sodný, uhličitan vápenatý. Tyto látky zajišťují lepší rozpustnost léčiva v kyselém prostředí - žaludek pH 1,0-

3,5. V kyselém prostředí se lépe rozpouštějí slabé zásady a soli slabých zásad a silných kyselin (18).

Pro přípravu kyselých pufrů se používá: kyselina fumarová, citronová, askorbová atd. Jedná se o pufrы, které docílí zlepšení rozpustnosti v tenkém střevě, kde hodnoty pH dosahují 6,8-8,4. V bazickém prostředí se lépe rozpouštějí slabé kyseliny, soli slabých zásad a silných kyselin (18).

Část GIT	Hodnota pH u zdravých dobrovolníků	Návrh hodnoty pH pro disoluční zkoušku	Pacienti se zánětlivým onemocněním střev pH hodnota	Návrh hodnoty pH pro disoluční zkoušku u pacientů se zánětlivým onemocněním střev
Žaludek	1,2 – 5	1,2 nebo 3,0	1,55 - 4,4	3
doba průchodu	1 – 5 h	-	-	-
Dvanáctník	4,5 - 6,5	5,5	Nestanoveno	5,5
doba průchodu	5 – 60 min	-	-	-
Proximální tenké střevo	6,0 - 7,0	6,8 a 7,5	6,3 - 7,2	6,8
Distální tenké střevo	6,5 - 7,5	-	-	-
doba průchodu v tenkém střevě	3 – 5 h		6,8 - 8,3	7,5
Kolon	5,5 – 8	6,8	-	-
doba průchodu	15 – 72 h	-	4,0 - 6,0	4 a 6

Tabulka 1- Proměnlivost pH v trávicím traktu, doba průchodu a návrhy hodnot pH pro disoluční zkoušku (23)

2.1.2 Hydrofilní matricové tablety s Kollidonem

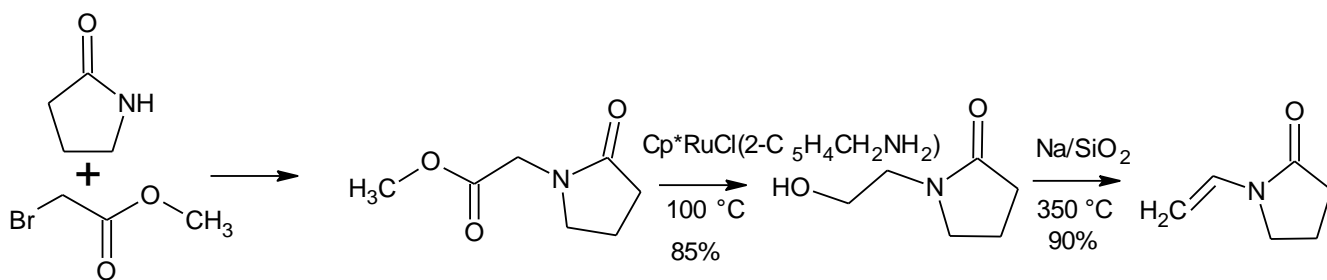
V této diplomové práci byly využívány Kollidon SR[®] a Kollidon 25[®]. Tyto polymery spadají do skupiny polyvinylakrylamových polymerů, konkrétně se jedná o polyvinylpyrrolidony. Mohou být použity jako pojivo při výrobě léčiv, nebo jsou nosnou maticí pro léčivé látky, které jsou ve vodě špatně rozpustné. Jejich hlavní funkcí je okamžité, či pozvolné uvolňování účinné látky z matrice (24).

2.1.2.1 Příprava PVP

Syntéza PVP spočívá v polymeraci N-vinylpyrrolidonu. PVP se vyznačuje dobrou rozpustností ve vodě. Jeho rozpustnost v organických rozpouštědlech je nízká (24).

N-vinylpyrrolidonu vzniká například při reakci pyrrolidin-2-onu s methyl bromacetátem za vzniku methyl(2-oxopyrrolidin-1yl) acetátu (25). Následuje přeměna za

působení chlor (pentamethylcyklopentadienyl)(cyklooktadien)ruthenia na 1 (2-hydroxyethyl) pyrrolidin-2-on (26), přičemž výsledkem syntézy je právě N-vinylpyrrolidon (rov. 1) (27).



Rovnice 1- Příprava N-vinylpyrrolidonu

Kollidon SR[®] a Kollidon 25[®] se od sebe liší tím, že Kollidon 25[®] je čistou formou polyvinylpyrrolidonu, kdežto Kollidon SR[®] je směsí složenou z 80 % z polyvinylacetátu (PVAc), 19 % polyvinylpyrrolidonu a zbytek tvoří stabilizátor laurylsulfát sodný a oxid křemičitý (28).

Výhody, nevýhody a použití Kollidonu SR[®] (29) (30):

- udržuje geometrický tvar tablety během uvolňování účinné látky
- vysoká citlivost na vlhkost
- malá pružnost
- dobrá stlačitelnost při lisování (nízká teplota Tg: 28-31 °C)
- celistvá matrice
- obsah PVAc zajišťuje celistvé matrice i při lisování s nízkým zatížením (31)
- netoxický
- minimální absorpce

2.1.2.2 Mechanismus uvolňování léčiva s Kollidonom SR[®]

Matricová tableta obsahující Kollidon SR[®] je nejprve zvlhčena v prostředí GIT, kde je Kollidon, z důvodu dobré rozpustnosti ve vodě, vyplaven. Jeho vyplavením vznikají póry, kterými se následně difuzí uvolňuje účinná látka (31).

Využití Kollidonu SR[®], jak už bylo výše zmíněno, spočívá v polymerní matrici pro lépe rozpustné léčivé látky. Procentuální zastoupení Kollidonu SR[®] v dané tabletě je závislé právě na její rozpustnosti (29) (30).

1. zastoupení 15-25 % Kollidonu SR[®] v tabletě je vhodné pro špatně rozpustné až nerozpustné léčivé látky
2. zastoupení 25-40 % Kollidonu SR[®] v tabletě je vhodné pro špatně až středně rozpustné léčivé látky
3. zastoupení 40-55 % Kollidonu SR[®] v tabletě je vhodné pro dobře a velmi dobře rozpustné

2.1.3 Hydrofilní matricové tablety s polyvinylalkoholem (Parateck[®] SRP 80)

Parateck SRP 80 je pomocná látka na bázi polyvinylalkoholu. Jedná se o syntetický excipient, vhodný pro využití v oboru farmaceutické technologie pro přípravu pevných lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčiva (32).

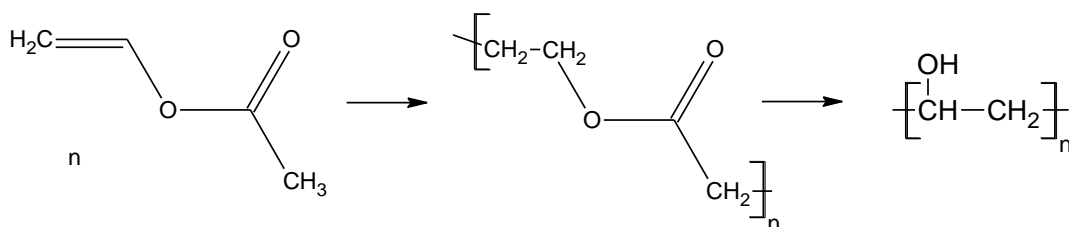
Matricové tablety na bázi polyvinylalkoholu umožňují zvýšení biologické dostupnosti účinné látky, snížení frekvence dávkování léčiva a zároveň snížení nežádoucích účinků (33).

Výhody produktu Parateck[®] SRP 80:

- definované disoluční profily
- výborná konzistence a homogenita díky syntetickému charakteru
- odolnost vůči alkoholu
- tvrdší tablety lisované při nižším tlaku

2.1.3.1 Příprava PVA

Příprava polyvinylalkoholu spočívá v hydrolyze PVAc. Polymerace z monomeru PVA není možná z důvodu jeho nestability a také špatné izolovatelnosti ve vysokých koncentracích (34). Tato příprava je znázorněna rovnicí č. 2.



Rovnice 2- Syntéza PVA

2.1.4 Hydrofilní matricové tablety s chitosanem

Chitosan představuje přírodní hydrofilní polymer bílé až světle červené barvy ve formě krystalického prášku. Jedná se konkrétně o polysacharid, který se získává částečnou

nebo úplnou deacetylací chitinu. Chitin je základem buněčné stěny hub, exoskeletu korýšů a hmyzu. Přírodní polymer chitosan je N-deacetylovaný derivát chitinu. Jedná se o lineární a polykrystalický polysacharid, jehož struktura se skládá z glukosaminových a N-acetylglukosaminových jednotek (počet glukosaminových jednotek je charakterizován stupněm deacetylace.) Tyto jednotky jsou spojeny β (1-4) glykosidickou vazbou. Polymer je nazýván chitosanem právě tehdy, je-li obsah glukosaminové frakce nad 50 % (35).

2.1.4.1 Vlastnosti chitosanu

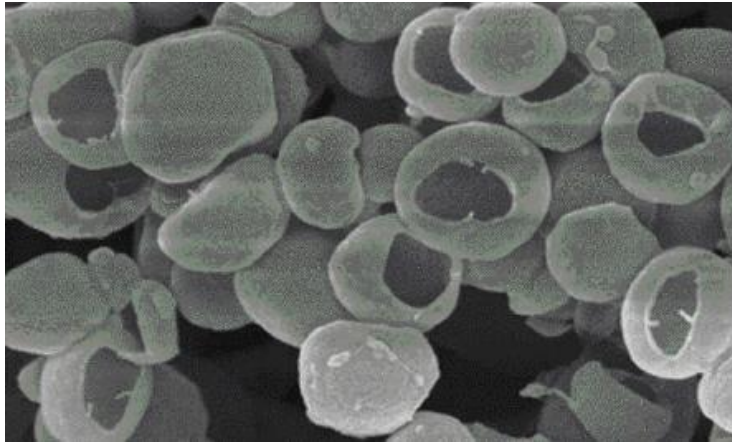
Chitosan je přírodní netoxický polymer velmi blízký celulóze. Je biokompatibilní, biologicky odbouratelný, urychluje tvorbu osteoblastů. Má spermicidní, hemostatické a fungicidní účinky. Je dobře rozpustný ve vodném kyselém prostředí, v zásaditých roztocích je nerozpustný. Má filmotvorné a antimikrobiální vlastnosti. Může být využíván i jako zahušťovadlo (35).

2.1.4.2 Medicinální a farmaceutické využití

Chitosan nachází své uplatnění ve farmaceutickém průmyslu díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem (dobrá rozpustnost ve vodných kyselých roztocích, kladný náboj). Díky jeho kladnému náboji může interagovat se záporně nabitými makromolekulami, např. s mucinem, který chrání žaludeční stěnu a otevírá prostor mezi epiteliálními buňkami, což umožňuje transport léčivé látky. Chitosan snižuje krevní tlak, inhibuje absorpci tuků, snižuje hladinu cholesterolu, podporuje střevní mikroflóru, má protizánětlivé účinky. Své využití nachází také u léčiv s řízeným uvolňováním, při přípravě očkovacích vakcín, v protinádorových přípravcích, v antifungálních a antibakteriálních léčivech aj. (35).

Velkou výhodou chitosanu je jeho výborná biologická odbouratelnost pomocí lyzozomů (35). Lyzozomy jsou útvary buňky, které enzymaticky štěpí makromolekuly a buněčné organely (36).

Chitosan a jeho deriváty jsou v lékových formách ve vodě rozpustné a mají kladný náboj. Polysacharid může reagovat se záporně nabitými polymery v žaludeční sliznici před natrávením (35) (37). Dochází k otevření epiteliálních buněk a tím je umožněn transport léčivé látky (35). Struktura nanočástic chitosanu je znázorněna na obr. 8.

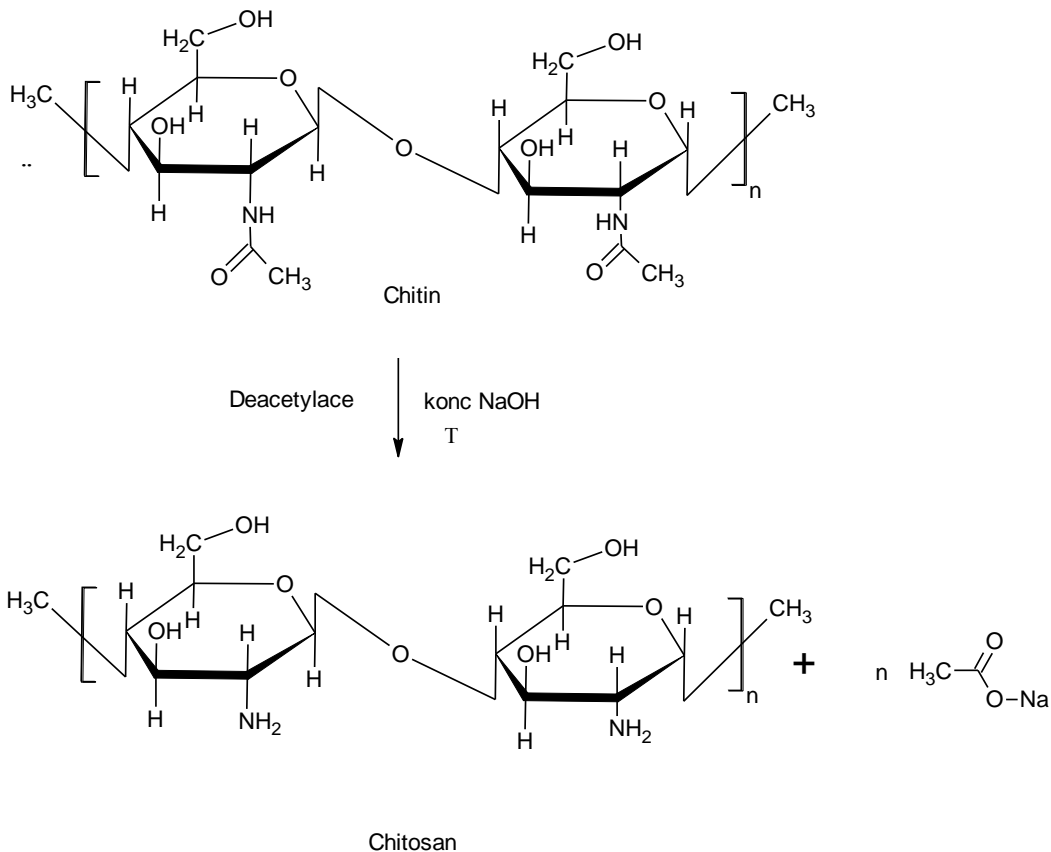


Obrázek 8- Nanočástice chitosanu, převzato z (35)

2.1.4.3 Příprava chitosanu

Syntéza chitosanu je znázorněna rov. 3. Při získávání chitinu a následně chitosanu probíhá nejprve drcení skořápek korýšů, které jsou převedeny do zásaditého roztoku NaOH za účelem deproteinace materiálu. Dále je materiál převeden do kyselého roztoku HCl, který zajistí odstranění uhličitanu vápenatého neboli demineralizaci. Karotenoidy a pigmenty jsou odstraňovány ethanolem nebo acetonem. Vzniklý chitin je podroben deacetylační reakci, kdy jsou odstraněny postranní acetylové skupiny opakujících se N-acetylglukosaminových jednotek, které jsou základem struktury chitosanu. Deacetylace probíhá v silně alkalickém roztoku NaOH nebo KOH při vyšších teplotách a tlaku a vzniká chitosan.

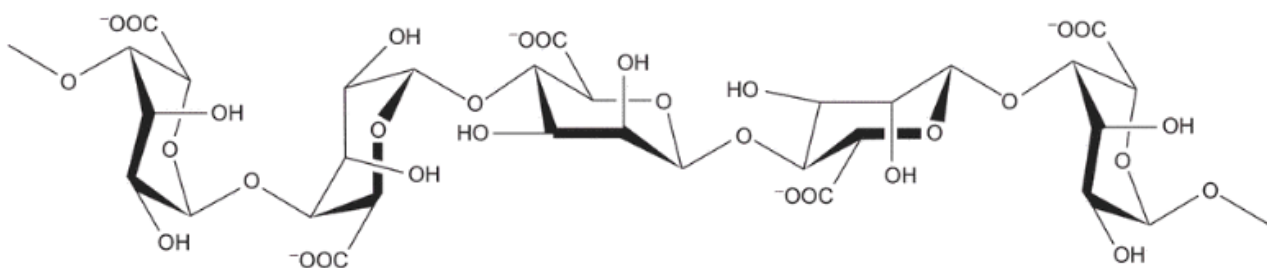
Výsledkem tohoto procesu je chitin, z něhož deacetylací vzniká požadovaný polysacharid - chitosan (35).



Rovnice 3- Příprava chitosanu (35)

2.1.5 Hydrofilní matricové tablety s alginátem

Alginát je přírodní lineární polysacharid znázorněný v obrázku č. 9. Chemická struktura polysacharidu je složena z jednotek kyseliny D-mannurové a L-gulonové, jejichž monomery jsou spojeny β (1-4) glykosidickou vazbou. Jedná se tedy o kopolymer (38) (39).



Obrázek 9- Alginát (39)

Alginát se vyskytuje v buněčných stěnách hnědých řas. Využívá se jeho schopnosti rychle vázat vodu. Je schopen navázat 200-300x větší hmotnost vody, než zaujímá on sám. Výhodou je jeho nízká toxicita, biokompatibilita, nízké náklady a schopnost vytvoření gelové vrstvy se sodnými a vápenatými kationty (39).

2.1.5.1 Příprava alginátu

Příprava kyseliny alginové spočívá v extrakci hnědých řas rodu *Phaeophyceae*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* a *Macrocystis pyrifera*. Řasy jsou ošetřeny roztokem hydroxidu sodného, následně dochází k filtraci extraktu. Výsledný produkt je vysrážen pomocí chloridu sodného nebo vápenatého. Alginátová sůl je za působení zředěné kyseliny chlorovodíkové přeměněna na kyselinu alginovou. Dále je provedeno čištění a vzniká ve vodě rozpustný alginát sodný ve formě prášku (39).

2.1.5.2 Využití alginátu

Alginát se využívá ve farmacii pro přípravu hydrofilních matricových tablet. Je schopný v žaludku vytvářet gel, který chrání žaludeční sliznici. Jedná se o látku vhodnou pro regeneraci tkání, cév, chrupavek a kostí. Své uplatnění nalézá i v kosmetice (39).

2.2 Další pomocné látky v matricových tabletách

2.2.1 Prosolv[®] SMCC 90

Prosolv[®] SMCC 90 je směsné suché pojivo obsahující 98 % mikrokrytalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Jedná se o inertní bílý krystalický prášek, která má výbornou syponost. Oproti standardní mikrokrytalické celuloce má pětinasobně větší povrch, což zajišťuje lepší homogenitu, stabilitu tablet a distribuci účinné látky. Používá se pro přípravu tablet metodou přímého lisování, tablety jsou pevnější než z čisté mikrokrytalické celulosy (40) (41).

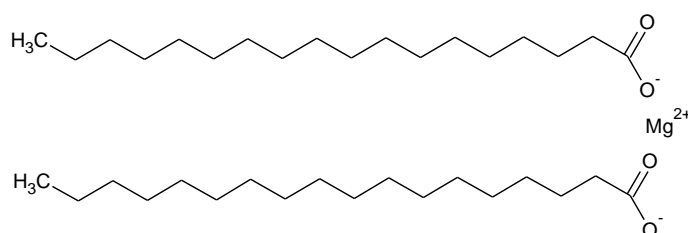
2.2.2 Stearát hořečnatý

Jedná se o hořečnatou sůl kyseliny stearové ve formě bílého prášku. V tabletách má funkci suchého mazadla neboli lubrikantu, díky malým částicím s velkým povrchem (42) (43). Struktura stearátu hořečnatého je zobrazena v obrázku č. 10.

Mezi jeho hlavní funkce patří:

1. zmírnění tření mezi povrchem tablety a stěnou formy během lisování
2. snížení opotřebení tablet
3. snížení tření mezi částicemi
4. snížení tvrdosti tablet
5. zpomalení rozpouštění tablet

Stearát hořečnatý je využíván také v potravinářství a kosmetice (42) (43).



Obrázek 10- Stearát hořečnatý

2.2.3 LubriTose™ MCC

LubriTose™ MCC je směsné suché pojivo obsahující 98 % mikrokrystalické celulosy a 2% glycerylmonostearátu (44). Glycerylmonostearát nahrazuje většinou užívaný stearát hořečnatý. Mikrokrystalická celulóza s obsahem glycerylmonostearátu eliminuje nežádoucí účinky spojené s využitím stearátu (45).

Výhody (46):

- kombinace mazadla s pojivem (excipient vhodný pro přímé lisování)
- eliminace potřeby dalšího (externího) mazadla
- snížení počtu výrobních kroků
- zlepšení sypnosti
- zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti tablet
- nedochází k problémům s lisovatelností (nesnižuje tvrdost tablety)

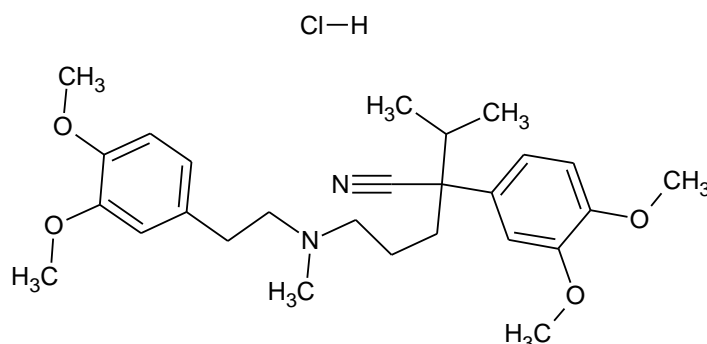
2.3 Účinná látka – verapamil hydrochlorid

Verapamil hydrochlorid je účinnou látkou, která se užívá při ischemických chorobách srdečních, které jsou způsobeny nedostatečným zásobením myokardu kyslíkem př. angina pectoris. Dále je využíván pro léčbu srdečních arytmií a hypertenze. Tablety jsou užívány perorálně, polykány jsou vcelku. Může být také užíván ve formě injekcí (47).

Fyzikální vlastnosti verapamil hydrochloridu jsou shrnuty v tabulce č. 2. Obrázek č. 11 zobrazuje jeho chemickou strukturu.

CAS číslo	23313-68-0
Typ plátky	isocyklická
Molekulová hmotnost	491,071 g/mol
Bot tání	141 - 145 °C
Dynamická viskozita	0,508 Pas
Rozpusnost	H ₂ O, ethanol, methanol...

Tabulka 2- Fyzikální vlastnosti VH



Obrázek 11- Verapamil hydrochlorid

Verapamil hydrochlorid zajišťuje blokaci vápenatého kanálu, který snižuje tok vápenatých iontů přes membránu do buňky, čímž dochází k rozšíření cév a snížení krevního tlaku (48). Běžně užívané dávky verapamil hydrochloridu 5-10 mg způsobují snížení arteriálního tlaku, avšak zvýšení tlaku v levé komoře srdeční (47).

2.3.1 Farmakokinetické vlastnosti verapamil hydrochloridu

Verapamil hydrochlorid představuje racemickou směs s ekvimolárním množstvím S a R- enantiomeru. Po jeho metabolizaci vzniká 12 aktivních metabolitů. Jedním z nich, který je farmakologicky aktivní, je norverapamil hydrochlorid, který obsahuje 10-20 % účinné látky verapamil hydrochloridu a tvoří až 6% vyloučeného přípravku (47).

Při perorálním užití tablet dochází k absorpci více než 90 % verapamil hydrochloridu a rychlému vstřebání z tenkého střeva. Při opakovaném užívání VH je vlivem first-pass efektu biologická dostupnost 33 %, po jedné dávce 22% (47).

Absorpce více než 90 % VH se po perorálním podání rychle vstřebává z tenkého střeva. Střední systémová dostupnost nezměněné sloučeniny po jedné dávce VH je 22 % a SR VH je asi 33 % v důsledku značného first-pass metabolismu (47).

Biologická dostupnost je při opakovaném podání dvakrát vyšší a nejvyšší koncentrace VH v krevní plazmě je docílena po jedné až dvou hodinách po užití (47).

Distribuce VH je zajištěna tkáněmi, přičemž distribuční objem zaujímá hodnoty mezi 1,8 – 6,8 L/kg. VH se velice dobře váže na plazmatické bílkoviny a jeho metabolismus zajišťují sytochromy P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18 (47).

Eliminační poločas VH je 3-7 hodin, kdy je 50 % ÚL vyloučeno ledvinami za 24 hod a 70 % za 5 dní, 16 % dávky je vyloučeno stolicí a 3-4 % jsou vyloučeny v původním stavu. Celková clearance neboli očista krevní plazmy, je téměř shodná s průtokem krve játry v rozmezí 0,7-1,3 L/h/kg (47).

Přípravky registrované v ČR: Isoptin 40 mg nebo 80 mg, nebo také Verogalid, Verahexal, Lekoptin (47).

Dávkování: průměrná denní dávka je mezi 240 mg a 360 mg, avšak neměla by být překročena dávka 480 mg. Léčivo je možné užívat dlouhodobě, ukončení léčby by mělo být pozvolné. U dětí do 6 let: 80 mg až 120 mg, které je nutno rozdělit do dvou až tří denních dávek. Od 6 do 14 let: 80 mg až 360 mg rozdělených do dvou až čtyř denních dávek (47).

3 Disoluce pevných lékových forem

Výsledkem disoluce pevných lékových forem je tzv. disoluční profil léčiva, který vyjadřuje závislost množství uvolněné účinné látky na čase. Disoluční aparatura (obr. 12) a provedení disolučního testu je přesně definováno Českým i Evropským lékopisem (49) (50). Lékopis umožňuje provedení testu v přístroji s košíčky, pádly nebo s průtokovou celou (51).

Disoluční test probíhá v takzvaném disolučním médiu, jehož složení, objem i teplota jsou lékopisem rovněž definovány. Teplota disolučního média je stanovena na $37 \pm 0,5$ °C. Tato hodnota odpovídá teplotě lidského organismu. Rychlost otáček se pohybuje v rozmezí 50 – 125 rpm a průtok 4 – 16 ml/min, celkový průtok musí být v rozmezí 240 – 960 ml/h (51).

Dále je určena minimální frekvence odebrání vzorků a jejich objem. Dle charakteru účinné látky je nutné určit metodu analýzy odebraných vzorků. Disoluční profil léčiva slouží k odhadu chování lékové formy v organismu a je následně kvantitativně vyhodnocen pomocí vhodných matematických modelů (51).

Všechny části přístroje, které přicházejí do styku s přípravkem nebo disolučním roztokem, jsou chemicky inertní. Tudiž nedochází k jejich interakci se vzorkem a nedochází k adsorpci zkoumaných látek (51).

Vzorky, obsahující rozpuštěnou léčivou látku, jsou odebrány v určitých časových intervalech a jejich odebraný objem je kompenzován stejným objemem disolučního média. Funkcí disolučního média je zajistit prostředí, které napodobuje pH trávicích šťáv. Nejčastěji dochází při disoluční zkoušce k simulaci průchodu tablet žaludkem. Kyselé pH v oblasti žaludku zajišťuje kyselina chlorovodíková, která dosahuje hodnot pH 1-3. Potrava může hodnotu pH zvýšit až na rozmezí hodnot pH 3-5. Dále se využívá médií s hodnotami pH 4,5 nebo 6,8. V neposlední řadě je nutné testovat uvolňování léčiva v přítomnosti alkoholu. Disoluční zkoušky lze provádět i v neutrálním pH, přestože jsou pevné lékové formy určeny pro GIT s nižší hodnotou (51).

Hodnota pH je zvolena co nejbližší podmínkám *in vivo*, z disolučních profilů získaných *in vitro* získáme odhad chování léčivé látky v podmínkách *in vivo*. Do disolučního média je možné přidat látky, které odpovídají složkám potravy nebo přírodním tenzidům. Mohou to být například enzymy jako pepsin, lipázy aj. Tyto přidané látky musí být inertní k rozpouštějícím se účinným látkám (51).



Obrázek 12- Disoluční přístroj firmy SOTAX

3.1 Přístrojové vybavení disolučních zkoušek

3.1.1 Pádělková metoda

Přístroj je složený z nádob z průhledného inertního materiálu (př. borosilikátová skla) s kulatým dnem (obr. 13). Objem nádoby je 1 litr. Nádoba je opatřena víkem, aby nedocházelo k vypařování. Víko obsahuje otvory pro hnací hřídel, teploměr a otvor pro odběr a přidávání disolučního média. Z hřídele sestupují lopatky, které jsou umístěny tak, aby jejich okraj procházel spodním koncem hřídele. Lopatky jsou umístěny v přesně definované vzdálenosti ode dna nádoby, míchání musí být plynulé. Disoluční médium je temperováno na 37 °C (51).



Obrázek 13- Nákres - pádělková metoda, převzato z (52)

3.1.2 Košíčková metoda

Přístroj má stejné složení jako při košíčkové metodě. Avšak nevyužívá se zde lopatek, ale hnací hřídel je zakončená košíčkem. Do košíčku se vnáší vzorek, upevnění košíčku musí být stabilní, aby nedocházelo k jeho vychýlení během disolučního testu. Košíček je vyroben z chemicky inertní sítky a umístěn v přesně definované výšce ode dna disoluční nádoby. Disoluční médium je vytemperováno na 37 °C, rotace hřídele musí být plynulá (51).

Košíčkové uspořádání je znázorněno v obrázku č. 15 a je využíváno zejména pro pevné lékové formy, které by při pádélkové metodě plavaly na hladině disolučního média a nebyly by tak rovnoměrně omývány disolučním médiem.



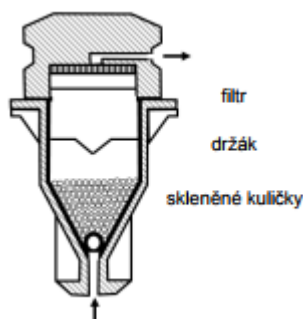
Obrázek 14- Nákres - košíčková metoda, převzato z (52)

3.1.3 Metoda s průtokovou celou

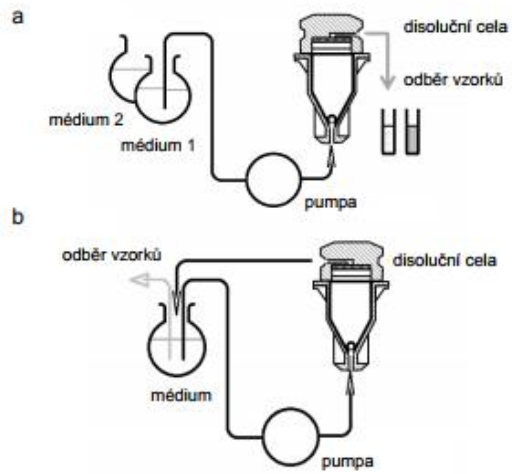
Přístroj obsahuje nádoby na disoluční médium a průtokovou celu, která je umístěna vertikálně s filtračním zařízením. Schéma průtokové cely je uvedeno v obrázku č. 15 a 16. Tato metoda je využívána zejména pro tablety lipofilního charakteru (51).

Přístroj se skládá ze tří hlavních částí, dolní část obsahuje dvě komůrky, které navazují na průtokové zařízení. Disoluční médium protéká přes jednu komůrku, vrchem proudí médium do komůrky druhé. Médium z druhé komůrky stéká do malého otvoru, ze kterého proudí opět vzhůru k filtračnímu zařízení (51).

Průtoková cela obsahuje dutinu sloužící k hromadění lipofilních látek a v její horní části jsou umístěny filtry. Disoluční médium je temperováno na teplotu 37°C. Před spuštěním testu je nutné z média odstranit případné bublinky plynu, které by narušovaly celkový průběh testu a vyhodnocení výsledků (51).



Obrázek 15- Schéma průtokové cely, převzato z (53)



Obrázek 16- Schéma přístroje s průtokovou celou: a) otevřený systém; b) uzavřený systém, převzato z (53)

4 Vyhodnocení disolučních profilů – matematický popis

Výsledkem disoluční zkoušky je disoluční profil, který udává závislost množství uvolněné účinné látky z pevné lékové formy na čase. K výslednému kvantitativnímu vyhodnocení se využívá matematických modelů (54).

Disoluční zkouška slouží nejen k odhadu chování léčivé látky v organismu, ale také porovnává mechanismus a rychlost uvolňování z lékových formulací v případě, že je účinná látka v lékových formulacích shodná (54).

Pro vyhodnocení jsou využívány kinetické, matematické, empirické a semiempirické modely (54).

Nejpoužívanější modely k popisu disolučních dat (54):

- kinetický model I. a 0. řádu
- Higuchi model
- Korsmeyer-Peppas model
- Hixson-Crowell model
- Weibull model

Výsledek disoluční zkoušky lze matematicky vyjádřit vztahem (54):

$$Q = f(t) \quad (1)$$

který udává funkční závislost množství uvolněné účinné látky (Q) z lékové formy na čase t .

4.1 Model I. řádu

Kinetický model I. řádu je využíván pro popis disolučního profilu léčiv s řízeným uvolňováním. Své uplatnění nachází také pro charakterizaci absorpce a eliminace léčiva v organismu (55).

Při vyhodnocování plazmatického profilu léčiva (*in vivo*) je nutné brát zřetel na kinetické parametry týkající se *biologického poločasu* a *celkové clearance*. *Biologický poločas* je doba, během které se zmenší koncentrace léčivé látky v krvi na poloviční hodnotu počáteční koncentrace. *Clearance* vyjadřuje objem krevní plazmy nebo krve, který je „očištěn“ od léčivé látky za jednotku času (56).

U kinetického modelu I. řádu hodnota biologického poločasu nezávisí na počáteční koncentraci léku (56).

Pomocí kinetického modelu I. řádu lze uvolňování účinné látky z lékové formy popsat diferenciální rovnicí (rov. 5), která vyjadřuje rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na množství API v lékové formě v čase t (54):

$$-\frac{dQ_{t(s)}}{dt} = k_1 \cdot Q_{t(s)} \quad (5)$$

$Q_{t(s)}$vyjadřuje množství účinné látky v pevné lékové formě v čase t

k_1rychlostní konstanta I. řádu v jednotkách čas⁻¹

Následnou úpravou a integrací rovnice (5) získáme vztah pro závislost uvolněného množství léčiva na čase ve tvaru (54):

$$Q_{t(l)} = Q_{\infty}(1 - e^{-k_1 t}) \quad (6)$$

$Q_{t(l)}$množství uvolněného léčiva v disolučním médiu v čase t

$Q_{(\infty)}$maximálně uvolnitelné množství léčiva v čase $t = \infty$ (v ideálním případě je rovno počátečnímu množství léčiva inkorporovanému v lékové formulaci)

k_1rychlostní konstanta v jednotkách čas⁻¹

Rovnice (5) a (6) slouží ke stanovení rychlosti a rychlostní konstanty uvolňování léčiva z pevné lékové formy.

Pro celkovou clearance (CL) za předpokladu platnosti modelu 1. řádu platí:

$$CL = k_e \cdot V_d$$

k_erychlostní konstanta eliminace léčiva

CL celková clearance

V_d distribuční objem.

4.2 Weibull model

Weibull model představuje empirický vztah, který je široce využíván v různých vědních oborech. V oblasti farmaceutického výzkumu slouží k popisu výsledků disolučních

profilů. Jedná se o model, který nebyl odvozen z diferenciální rychlostní rovnice popisující závislost množství uvolněné účinné látky z lékové formy na čase a není tedy možné použít tento model pro popis vzájemných vztahů mezi daty *in vitro/in vivo* (54).

Model lze vyjádřit rovnicí (7):

$$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \left[1 - \exp \frac{-(t-T)^n}{a} \right] \quad (7)$$

$Q_{t(l)}$množství uvolněné účinné látky v čase t

$Q_{(\infty)}$maximálně uvolnitelné množství léčiva v čase $t = \infty$ (v ideálním případě je rovno počátečnímu množství léčiva inkorporovanému v lékové formulaci)

aparametr (určuje časovou závislost)

nparametr (určuje tvar křivky)

Je-li parametr $n = 0$, křivka má exponenciální charakter. Pokud je parametr $n < 1$ tvar křivky je sigmoidní s ohraničenými inflexními body a v případě, že je $n > 1$ křivka v počátku rychle narůstá a její průběh je strmý (54).

T*tzv. lag-time* (časový interval na počátku disoluce potřebný např. pro zvhčení tablety)

Pro $T = 0$ a $n = 1$ se model formálně shoduje s modelem I. řádu (54) a převrácená hodnota parametru a odpovídá formálně hodnotě rychlostní konstanty k_1 .

4.3 Higuchi model

Higuchiho model (54) představuje historicky první fyzikálně-chemický model, který se týká kvantitativního popisu uvolňované léčivé látky z tablet s řízeným uvolňováním. Základním pilířem tohoto modelu je představa, že během disoluční zkoušky nedochází ke změnám povrchu tablety a uvolňování API z polymerní matrice je řízeno difuzí (obr. 17).

Model vznikl v roce 1863, nejprve sloužil pouze pro planární systémy, později byl upraven a doplněn pro lékové formy s různou geometrií a pórovitostí matrice. Jeho využití je zejména pro popis uvolňování dobře rozpustné léčivé látky z hydrofilních matricových tablet (54).

Higuchiho vztah je dán:

$$Q_{t(l)} = A \cdot \sqrt{D \cdot (2Q_0 - Q_s) Q_s t} \quad (8)$$

$Q_{t(l)}$kumulativní množství léčiva, které je uvolněno z povrchu tablety o ploše A za čas t

Ddifuzní koeficient léčiva v homogenní matrici

Q_0počáteční koncentrace API v polymeru

Q_s rozpustnost léčiva v polymerní matrici

Nejčastěji je využíváno zjednodušeného vztahu (rovnice č. 9), který vyjadřuje lineární závislost množství uvolněné léčivé látky na druhé odmocnině času. Vztah je možné matematicky vyjádřit ve tvaru:

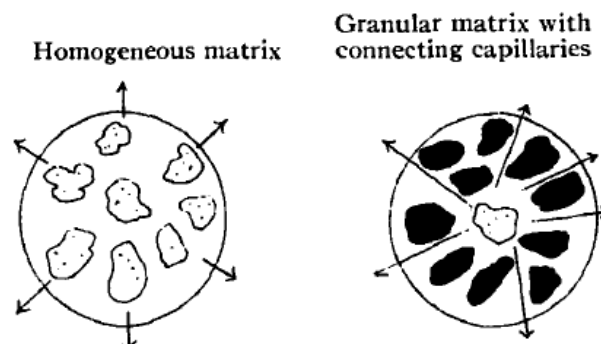
$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (9)$$

K_HHiguchiho konstanta

Q_tmnožství léčiva, které je uvolněno z pevné lékové formy za čas t

Předpoklady Higuchiho modelu (54):

- počáteční koncentrace účinné látky v matrici je vyšší než rozpustnost léku
- difuze probíhá jedním směrem
- velikost molekul léčiva je zanedbatelná vzhledem k tloušťce difuzní vrstvy



Obrázek 17- Higuchi model – uvolňování účinné látky, převzato z (57)

5 Cíl diplomové práce

Cílem této diplomové práce bylo studium využití různých druhů polymerů pro přípravu matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. Jako modelové dobře rozpustné léčivo byl zvolen verapamil hydrochlorid. Byly připravovány tablety s různými retardujícími složkami (hydrofilní polymer). Následně byly provedeny disoluční testy a vyhodnoceny disoluční profily pomocí vhodných matematických modelů s využitím nelineární regresní analýzy. Při porovnávání jednotlivých formulací byl kladen důraz na vliv obsahu a typu retardující složky na rychlost uvolňování léčiva z tablety.

6 Experimentální část

6.1 Laboratorní přístroje a pomůcky

- analytické váhy AA-200 – Denver Instrument Company, Colorado, USA
- homogenizátor Retsch MM 200 – Retsch GmbH, Haan, Německo
- ruční lis H-62 – TRYSTOM spol. s r.o., Olomouc, Česká republika
- lisovací aparatura T1-FRO 50 TH.A1 K Zwick/Roell, Zwick GmbH&Co., Německo
- běžné laboratorní sklo a pomůcky
- disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart – SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko
- Agilent 8453 UV/VIS spektrometr – Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo
- kyvety 5 mm

6.2 Použité chemikálie a roztoky

- Destilovaná a redestilovaná voda
- Kyselina chlorovodíková – Penta s.r.o., Praha, Česká Republika
- Chlorid sodný – LachNer s.r.o., Neratovice, Česká Republika
- Prosolv[®] SMCC 90 – JPS PHARMA GMBH & CO. KG Rosenberg, Německo
- Stearát hořečnatý – Acros Organics, USA
- Methocel K4M, K15M, K100M – Kerry, Irsko
- Parteck[®] SRP 80 – EMD Milipore Corporation, Německo
- Kollidon 25 - SIGMA-ALDRICH Co., Německo
- Kollidon SR - SIGMA-ALDRICH Co., Německo
- Chitosan – SIGMA-ALDRICH Co., Německo
- Alginát - SIGMA-ALDRICH Co., Velká Británie
- Verapamil hydrochlorid – Dr. Kulich Pharma s.r.o, Hradec Králové, Česká republika

6.2.1 Příprava kyselého disolučního média

Kyselé žadudeční médium s úpravou iontové síly bylo připraveno v souladu s Českým a Evropským (49) (50) lékopisem. Příprava média: 2 g NaCl byly rozpuštěny ve zředěné HCl (1M) a celkový objem byl doplněn zř. kyselinou na 1 l. Hodnota pH takto

připraveného roztoku byla kontrolována pH metrem a upravena pomocí 1 M HCl na pH 1,2.

6.3 Příprava tabletoviny

Tablety byly připraveny přímým lisováním. Nejprve bylo naváženo odpovídající množství ratardující složky (Methocel, Parteck[®] SRP 80, Kollidon[®] SR, Kollidon 25, chitosan, alginát), dále lubrikantu (stearát hořečnatý), účinné látky (VH), pojiva (Prosolv SMCC 90). Následně byla vzniklá směs homogenizována v homogenizátoru (Retsch MM200 – Retsch GmbH, Haan). Homogenizace byla provedena ve třech frekvencích: 10 kmitů/s, 13 a 15 kmitů/s vždy po dobu 1 minuty. Tabletovina byla převedena do ručního lisu.

Tablety byly lisovány při zatížení 8 kN po dobu 5 minut. Zatížení bylo zvoleno s ohledem na požadovanou pevnost tablet 0,8 – 0,8 MPa. Hmotnost tablet činila 500 ± 5 mg.

Pro jeden disoluční test bylo připraveno šest tablet s účinnou látkou a jedna tableta bez účinné látky, tzv. blank (slepý vzorek). U slepého vzorku byla ÚL nahrazena stejným množstvím pojiva (Prosolv SMCC 90).

Celková doba disolučního testu byla 24 hodin. Na základě jednotlivých disolučních profilů byla doba pro některé formulace zkrácena. Schéma odběrů disolučního média pro jednotlivé formulace je uvedeno v tab. 3 a 4.

6.4 Disoluční testy

Disoluční testy byly provedeny v souladu s Českým a Evropským lékopisem (49) (50). Metody, vhodné pro jednotlivé formulace, byly voleny na základě předchozích experimentů. Vždy byl volen objem 900 ml disolučního média (AGF roztok, acidic gastric fluid). Disoluční zkouška byla prováděna za teploty $37 \pm 0,5$ °C, přičemž rychlost otáček byla 100 rpm. Vzorky o objemu 3 ml byly odebírány v definovaných časových intervalech (tab. 3 a 4).

Pro formulace F1, F2, F3, F8, F9, F10, F11 byla zvolena metoda s odběry (tab. 7)

Tabulka 3- Časové intervaly odběrů vzorků

Počet odebraných vzorků	Časový interval odběrů [min]
8	15
4	30
8	60
6	120

Pro formulace F4, F5, F6, F7, F8 byla zvolena metoda s odběry (tab. 8)

Tabulka 4- Časové intervaly odběrů vzorků

Počet odebraných vzorků	Časový interval odběrů [min]
24	15
4	60
1	840

Obsah VH ve vzorcích disolučního média byl stanovován pomocí UV/VIS spektroskopie s využitím metody kalibrační přímky. Na základě hodnoty absorbance vzorků byla zjištěna koncentrace účinné látky a přepočtena na procenta uvolněného VH. Výsledkem disolučního testu byl vždy tzv. disoluční profil, charakteristický pro danou lékovou formulaci. Disoluční profil byl proložen vhodným matematickým modelem. Přehled matematických modelů je detailně popsán v kapitole 4.

6.5 Hydrofilní matricové tablety s hypromelosou

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu uvedeného v kap. 6. 3. Složení tablet je uvedeno v tab. 5. Hmotnost tablet byla 500 ± 5 mg.

Tabulka 5 - Složení hydrofilních tablet s hypromelosou v %

Formulace	F1	F2	F3
Prosolv SMCC 90	49	49	49
Methocel K4M	–	30	–
Methocel K15M	30	–	–
Methocel K100M	–	–	30
Verapamil hydrochlorid	20	20	25
Stearát hořečnatý	1	1	1

Bylo připraveno 6 tablet s ÚL a jedna tableta jako blank (slepý vzorek). Disoluční test byl proveden dle lékopisu na základě předchozích experimentů. Celková doba disolučního testu trvala 24 hodin. Vzorky byly odebírány v definovaných intervalech, které jsou uvedeny v tab. 3. Byla zvolena metoda s košíčky.

6.6 Hydrofilní matricové tablety s retardující složkou Kollidon 25, Kollidon[®] SR, Parateck[®] SRP 80

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu uvedeného v kap. 6. 3. Složení tablet je uvedeno v tab. 6. Hmotnost tablet byla 500 ± 5 mg.

Tabulka 6 - Složení hydrofilních tablet (%) s polyvinylpyrrolidonem, polyvinylpyrrolidonem obohaceným o polyvinylacetát a polyvinylalkoholem

Formulace	F4	F5	F6	F7	F8
Prosolv [®] SMCC 90	49	49	49	49	49
Kollidon 25	30	20	10	–	–
Kollidon [®] SR	–	–	–	30	–
Parateck [®] SRP 80	–	–	–	–	30
Verapamil hydrochlorid	20	20	20	20	20
Stearát hořečnatý	1	1	1	1	1

Bylo připraveno 6 tablet s ÚL a jedna tableta jako blank (slepý vzorek). Disoluční test byl proveden dle lékopisu na základě předchozích experimentů. Celková doba disolučního testu byla 24 hodin. U formulací F4 (zkouška stárnutí), F5 a F6 byl disoluční test na základě získaných disolučních profilů zkrácen. Vzorky byly odebírány v definovaných intervalech, které jsou uvedeny v tab. 4. Byla zvolena metoda s pádélky.

6.7 Hydrofilní matricové tablety obsahující LubriTose™ MCC, Methocel K15M nebo Methocel K4M

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu uvedeného v kap. 6. 3. Složení tablet je uvedeno v tab. 7. Hmotnost tablet byla 500 ± 5 mg.

Tabulka 7 - Složení hydrofilních tablet (%) s hypromelosou a mikrokrystalickou celulosou obohacenou o glycerolmonostearát

Formulace	F9	F10
LubriTose™ MCC	50	50
Methocel K15M	30	–
Methocel K4M	–	30
Verapamil hydrochlorid	20	20

Bylo připraveno 6 tablet s ÚL a jedna tableta jako blank (slepý vzorek). Disoluční test byl proveden dle lékopisu na základě předchozích experimentů. Celková doba disolučního testu trvala 24 hodin. Vzorky byly odebírány v definovaných intervalech, které jsou uvedeny v tab. 3. Byla zvolena metoda s košíčky.

6.8 Hydrofilní matricové tablety s alginátem sodným a chitosanem

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu uvedeného v kap. 6. 3. Složení tablet je uvedeno v tab. 8. Hmotnost tablet byla 500 ± 5 mg.

Tabulka 8- Složení hydrofilních tablet s přírodními polymery (%)

Formulace	F11	F12
Prosolv [®] SMCC 90	49	49
Alginát	30	–
Chitosan	–	30
Verapamil hydrochlorid	20	20
Stearát hořečnatý	1	1

Bylo připraveno 6 tablet s ÚL a jedna tableta jako blank (slepý vzorek). Disoluční test byl proveden dle lékopisu na základě předchozích experimentů. Celková doba disolučního testu byla 24 hodin. Vzorky byly odebírány v definovaných intervalech, které jsou uvedeny v tab. 3. Byla zvolena metoda s košíčky.

6.9 UV/VIS spektrometrie

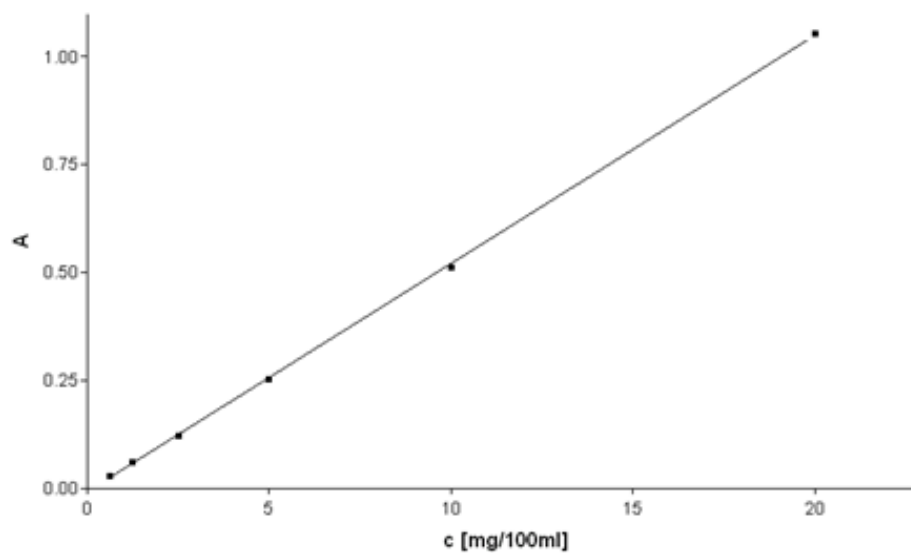
Jedná se o analytickou metodu, která je založena na absorpci UV/VIS vzorkem. Hodnoty absorbancí byly na základě Lambert-Beerova zákona přepočteny na množství uvolněné ÚL. Hodnota absorpance byla měřena proti slepému vzorku při 278 nm, což odpovídá absorpčnímu maximu VH. Absorbance vzorků byly odečteny pomocí metody s fixní vlnovou délkou, využívající tříbodovou korekci pozadí (251 nm a 297 nm). Platnost Lambert-Beerova zákona v očekávaném koncentračním intervalu byla ověřena.

6.9.1 Kalibrační řada

Bylo naváženo 20 mg verapamil hydrochloridu, který byl převeden do 100 ml odměrné baňky a doplněn zásobním roztokem AGF na výsledný objem 100 ml. Z tohoto zásobního roztoku byla připravena kalibrační řada. Následně byly vzorky proměřeny pomocí UV/VIS spektrometru proti čistému AGF roztoku při vlnové délce 278 nm. Na základě

vytvoření kalibrační řady, vzniklé proměřením vzorků, byla získána rovnice kalibrační přímky, která sloužila pro výpočet výsledného množství uvolněné ÚL.

Rovnice kalibrační přímky: $y = 0,05289 x + 0,008059$
 $R^2 = 0,9999$



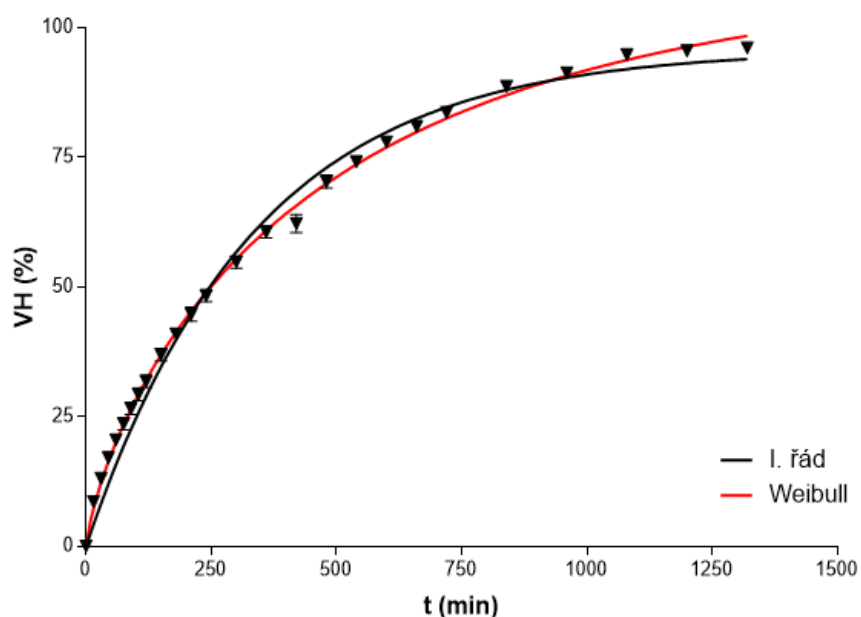
Graf 1- Závislost absorbance (A) na koncentraci VH ve 100 ml AGF

7 Výsledky

7.1 Hydrofilní matricové tablety – hypromelosa

7.1.1 Formulace F1

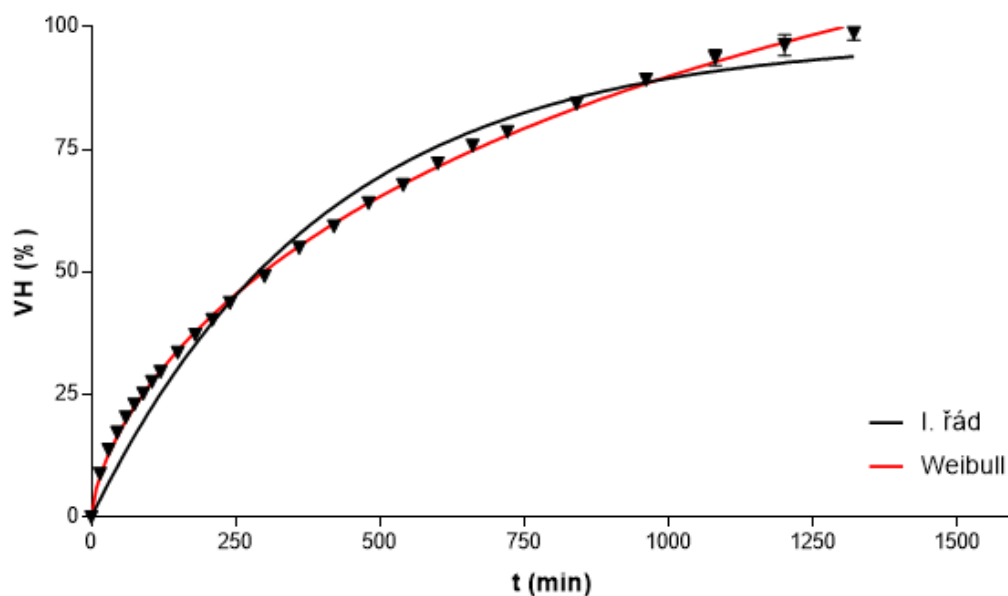
Tablety této formulace obsahovaly 49 % směsného suchého pojiva Prosolv[®] SMCC 90, 30 % retardující složky Methocel K15M, 20 % účinné látky VH, 1 % lubrikantu - stearátu hořečnatého. Graf byl proložen modelem I. řádu a Weibull modelem.



Graf 2- Disoluční profil F1 s hypromelosou v disolučním mediu AGF

7.1.2 Formulace F2

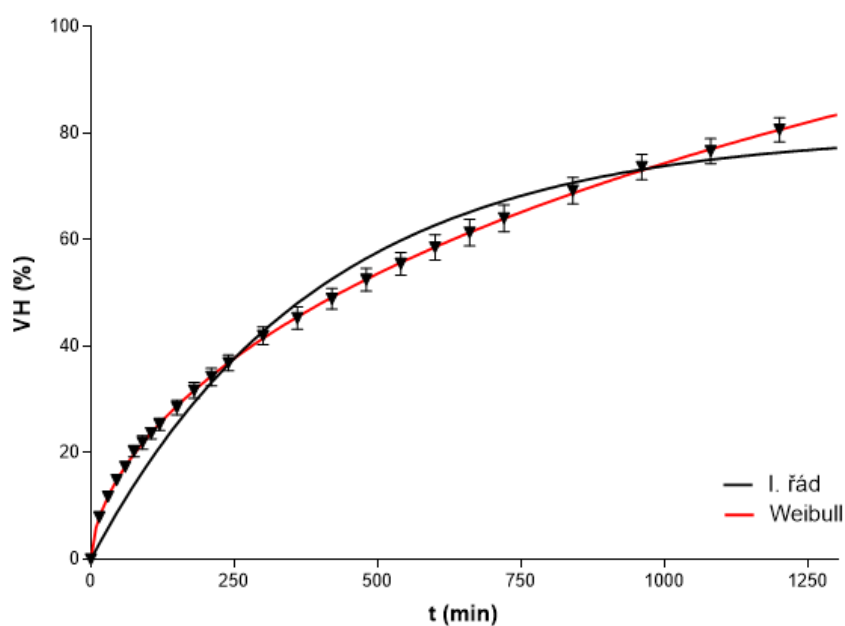
Tabletovina formulace F2 byla složena z 49 % pojiva Prosolv[®] SMCC 90, 30 % retardující složky Methocel K4M, 20 % účinné látky VH, 1 % lubrikační látky - stearátu hořečnatého. Graf byl také proložen modelem I. řádu a modelem Weibull.



Graf 3- Disoluční profil formulace F2 s hypromelósou v disolučním médiu AGF

7.1.3 Formulace F3

Tablety formulace F3 obsahovaly 49 % pojiva Prosolv[®] SMCC 90, 30 % retardující složky Methocel K100M, 20 % účinné látky VH, 1 % lubrikantu - stearátu hořečnatého. Disoluční profil byl proložen modelem I. řádu a modelem Weibull.



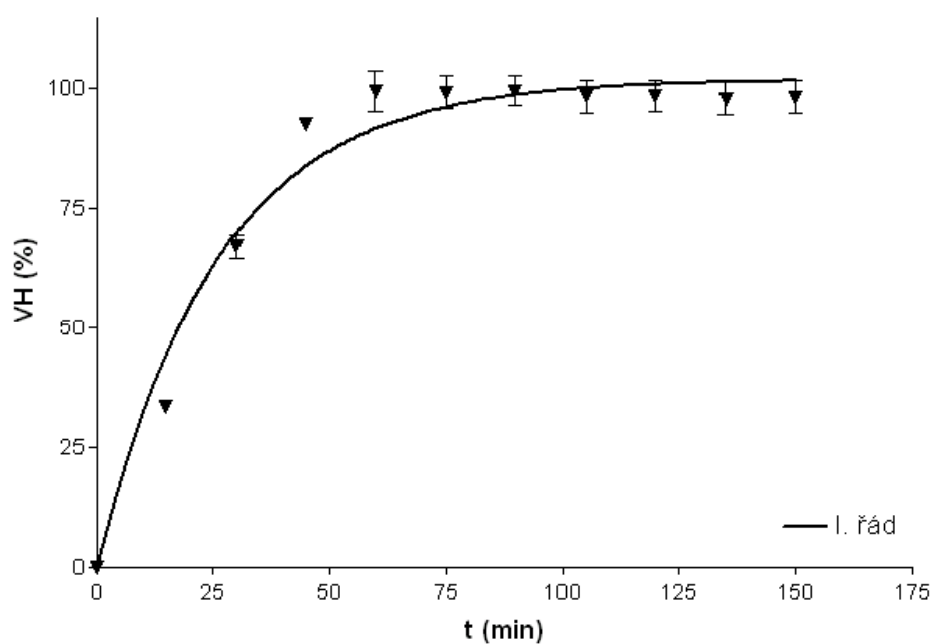
Graf 4- Disoluční profil formulace F3 s hypromelósou v disolučním médiu AGF

7.2 Hydrofilní matricové tablety – Kollidon 25, Kollidon® SR

Do této skupiny spadají formulace F4, F5, F6, F7, F8. Disoluční test byl proveden pádelkovou metodou, frekvence odebírání vzorků je uvedena v tabulce č. 8.

7.2.1 Formulace F4

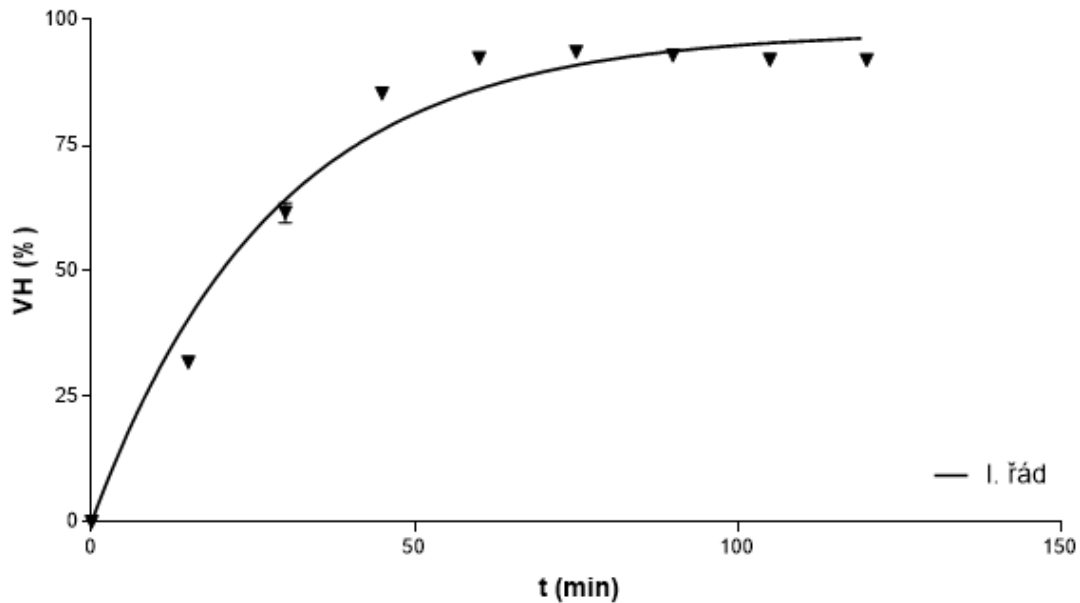
Tabletovina formulace F4 obsahovala 49 % pojiva Prosolv® SMCC 90, 30 % Kollidonu 25 s funkcí retardantu, 20 % účinné látky VH a 1 % lubrikantu – stearátu hořečnatého. Byla provedena také zkouška stárnutí tablet, vyhodnocen vliv stárnutí tabletoviny na pevnost tablety, s čímž souvisí také rychlost uvolnění léčivé látky.



Graf 5- Disoluční profil formulace F4 s Kollidonem 25 v disolučním médiu AGF

7.2.2 Formulace F4 – zkouška stárnutí

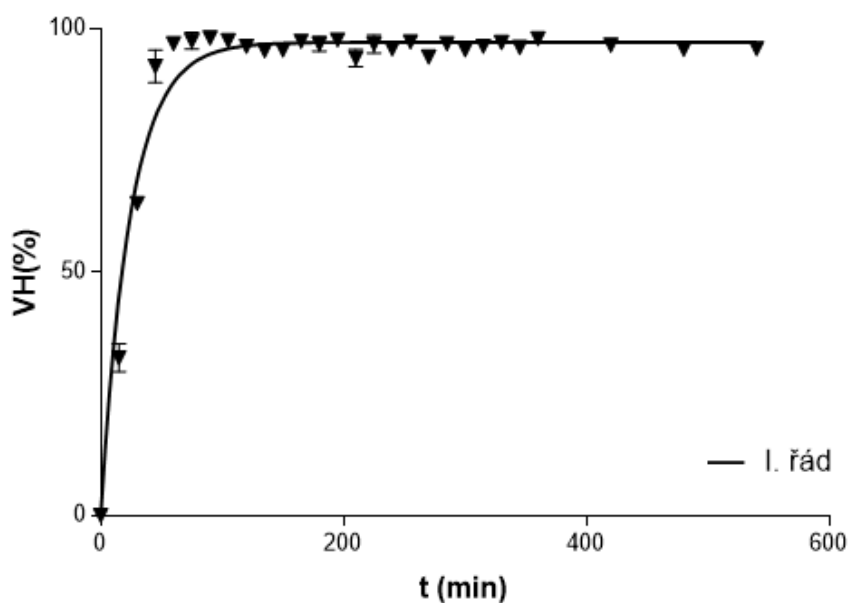
Tablety byly podrobeny disolučnímu testu týden po nalisování. Uchovány byly v suchu a bez přístupu světla.



Graf 6- Disoluční profil zkoušky stárnutí F4 s Kollidonem 25 v disolučním médiu AGF

7.2.3 Formulace F5

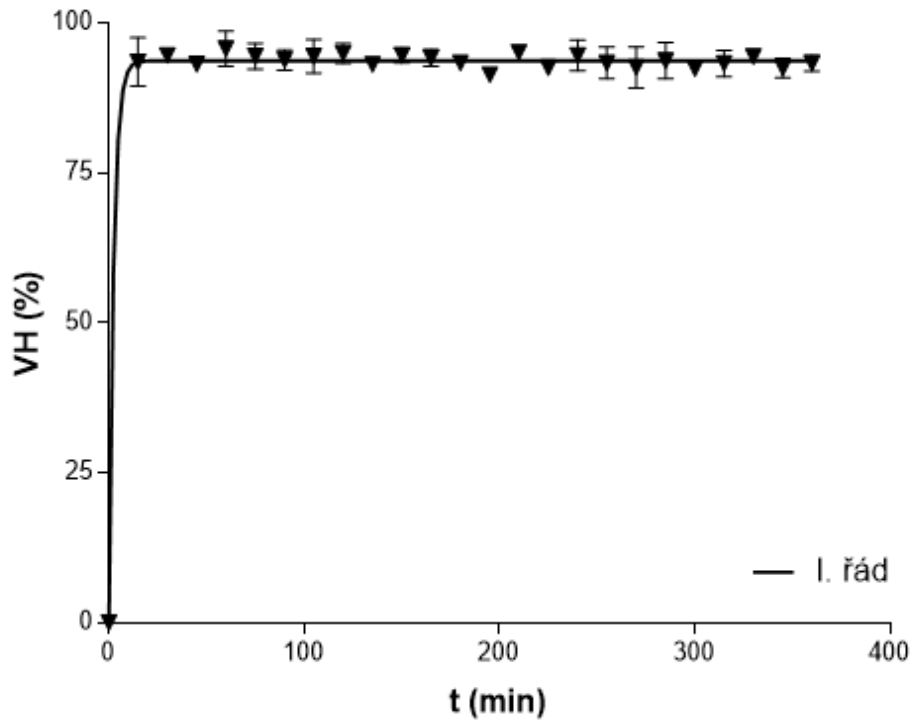
Formulace F5 obsahovala stejné excipienty jako formulace F4, avšak obsah retardující komponenty byl menší (20%). Bylo tedy naváženo o 10 % více pojiva do celkové hmotnosti tablety 500 mg.



Graf 7- Disoluční profil formulace F5 s 20% Kollidonu 25 v disolučním médiu AGF

7.2.4 Formulace F6

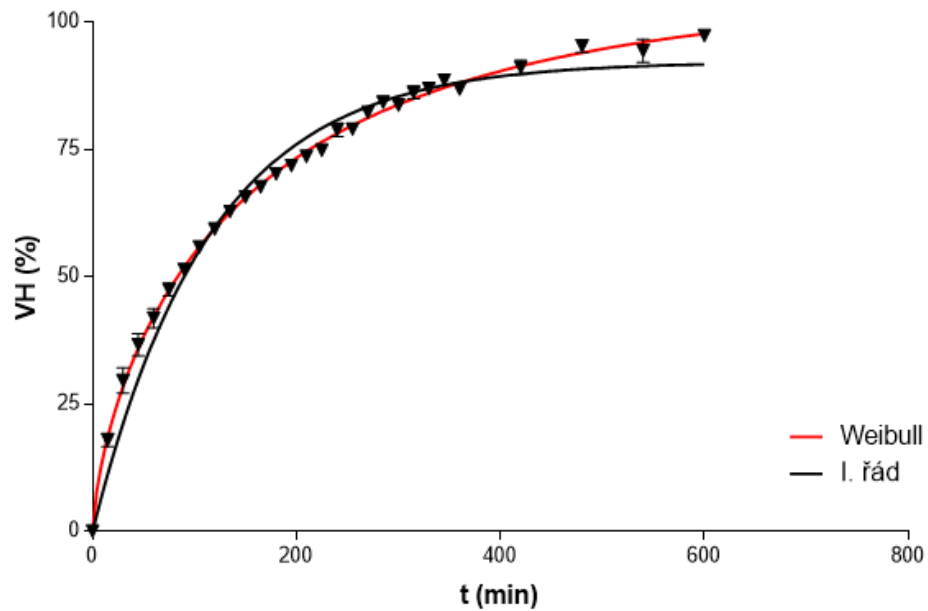
Formulace obsahovala stejné excipienty jako formulace F4 a F5, avšak podíl retardující složky byl pouze 10%.



Graf 8- Disolucní profil formulace F6 s 10 % Kollidonu 25 v disolučním médiu AGF

7.2.5 Formulace F7

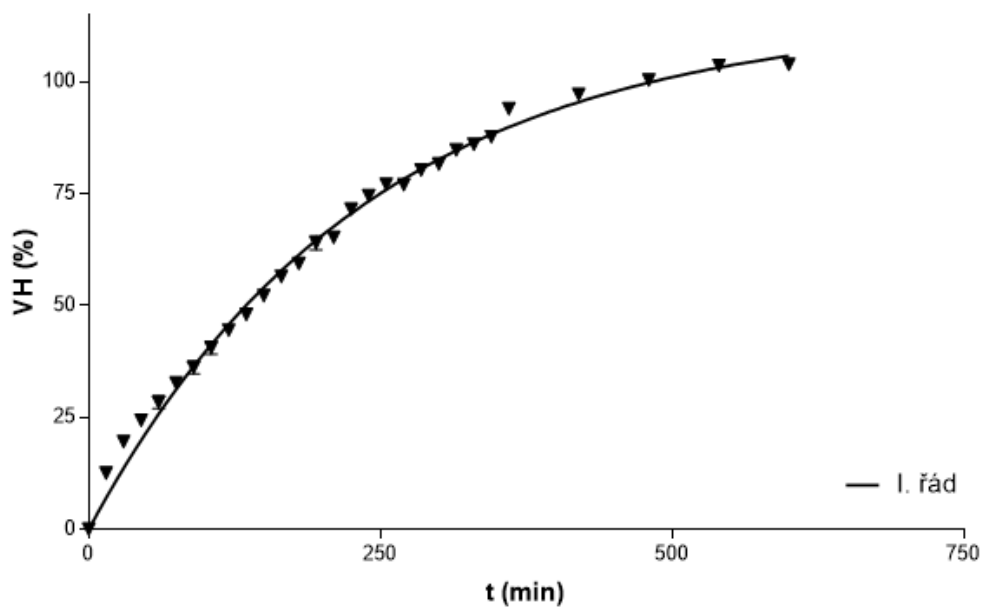
Formulace F7 byla složena ze 49 % suchého směsného pojiva Prosolv[®] SMCC 90, 30 % retardující složky Kollidon[®] SR, 20 % léčivé látky VH a 1 % stearátu hořečnatého.



Graf 9- Disoluční profil formulace F7 s Kollidonem[®] SR v disolučním médiu AGF

7.2.6 Formulace F8

Formulace F8 byla složena ze 49 % suchého směsného pojiva Prosolv[®] SMCC 90, 30 % retardující složky Parteck[®] SRP 80, 20 % léčivé látky VH a 1 % stearátu hořečnatého.



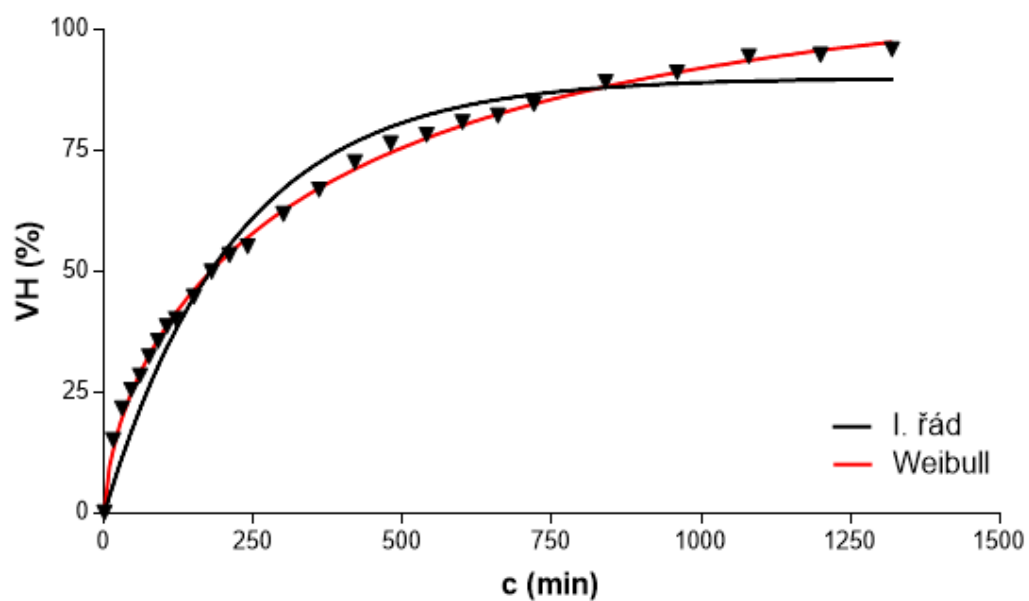
Graf 10- Disoluční profil formulace F8 s Parteckem[®] SRP 80 v disolučním médiu AGF

7.3 Hydrofilní matricové tablety – LubriTose™ MCC

LubriTose™ MCC obsahovaly formulace F9 a F10 ve stejném procentuálním zastoupení. Metoda byla zvolena s četností odběrů podle tab. 7. Disoluční test byl proveden košíčkovou metodou.

7.3.1 Formulace F9

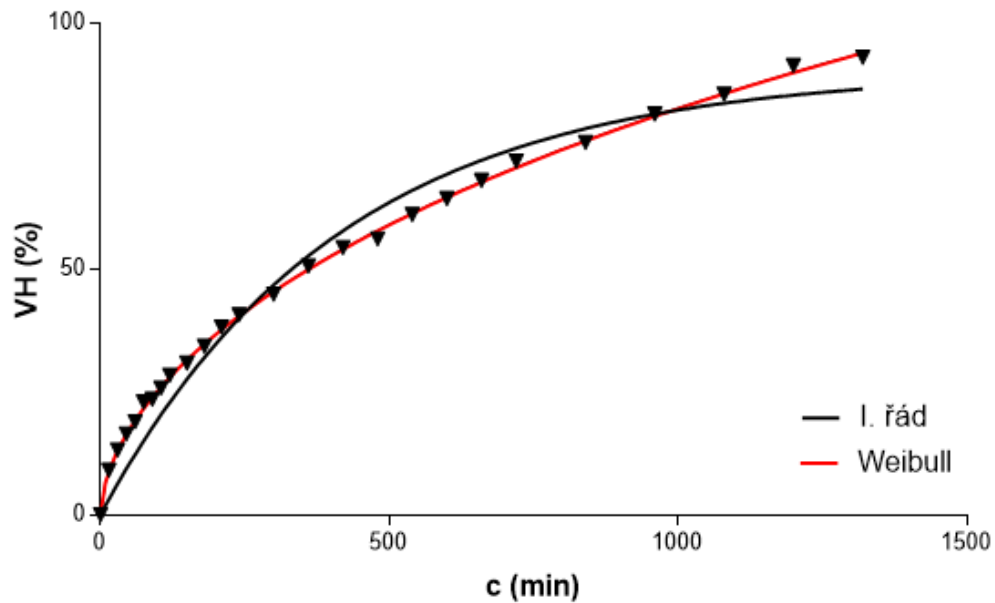
Procentuální zastoupení všech komponent této formulace bylo 50 % LubriTose™ MCC, 30 % Methocel K15M a 20 % léčivé látky VH. Lubrikační látka byla již součástí retardující složky LubriTose™ .



Graf 11- Disoluční profil formulace F9 s LubriTose™ MCC v disolučním médiu AGF

7.3.2 Formulace F10

Formulace F9 byla připravena z 50 % LubriTose™ MCC, 30 % Methocel K4M a 20 % léčivé látky VH. Lubrikační látka byla součástí retardující složky LubriTose™.



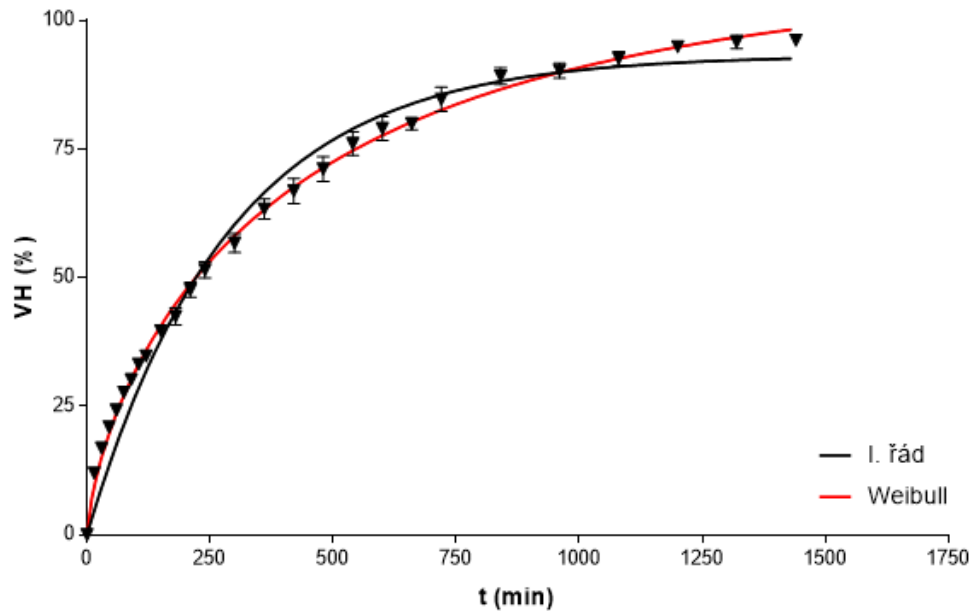
Graf 12- Disoluční profil formulace F10 s LubriTose™ MCC v disolučním médiu AGF

7.4 Hydrofilní matricové tablety – přírodní polymery

Formulace F10 a F11 obsahovaly matrici z přírodního polymeru. Metoda odběrů vzorků byla zvolena dle tabulky č. 7. U formulace F10 byla zvolena košíčková metoda, u F11 byla zvolena pádélka.

7.4.1 Formulace F11

Polymerní matricí ve formulaci F10 byl přírodní polymer alginát (30 % z celkové hmotnosti tablety). Dále tabletovina obsahovala 49 % pojiva Prosolv® SMCC 90, 20 % léčivé látky VH a 1 % stearátu hořečnatého.



Graf 13- Disoluční profil formulace F11 s alginátem v disolučním médiu AGF

7.5 Přehled výsledků regresní analýzy disolučních profilů

Výsledky nelineární regresní analýzy jsou shrnuty v tab. 9–16. K příslušné formulaci je vždy udána hodnota rychlostní konstanty, parametry daného modelu, relativní suma čtverců RSS, koeficient determinace. Weibull model byl použit ve zjednodušeném tvaru

$$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{(-k_w \cdot t)^n}) \quad (10)$$

vzhledem k faktu, že parametr T (lag-time) byl u všech studovaných formulací roven nule. Hodnota k_w je rovna převrácené hodnotě parametru a z rov. 7.

Tabulka 9- Regresní analýza disolučních profilů tablet s hypromelosou v AGF, model I. řádu

Methocel K15M, K4M, K100M		Model I. řádu		
AGF		$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		
Formulace	$k_l \pm SD$ (min ⁻¹)	$Q_{\infty} \pm SD$ (%)	RSS	R^2
F1	0,0029 ± 0,0089	95,81 ± 1,12	885,5	0,9873
F2	0,0030 ± 0,0001	94,92 ± 1,27	1179	0,9826
F3	0,0025 ± 0,0002	80,22 ± 2,16	1018	0,9656

Tabulka 10- Regresní analýza disolučních profilů tablet s hypromelosou v AGF, Weibull model

Methocel K15M, K4M, K100M			Model Weibull		
AGF			$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{(-k_w \cdot t)^n})$		
Formulace	$Q_{\infty} \pm SD$ (%)	$k_w \pm SD$ (min ⁻¹)	$n \pm SD$	RSS	R^2
F1	104,1 ± 2,34	0,0074 ± 0,0005	0,772 ± 0,016	245,4	0,9965
F2	112,1 ± 2,48	0,0091 ± 0,0003	0,655 ± 0,013	57,5	0,9987
F3	107,3 ± 4,31	0,0089 ± 0,0012	0,585 ± 0,028	165,8	0,9944

Tabulka 11- Regresní analýza disolučních profilů tablet s Kollidonem 25, Kollidonem® SR, Parateck® SRP 80 v AGF, model I. řádu

Kollidon 25, Kollidon® SR, Parateck® SRP 80			Model I. řádu	
AGF			$Q_{t(l)} = Q_{0(s)} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$	
Formulace	$k_l \pm SD$ (min ⁻¹)	$Q_\infty \pm SD$ (%)	RSS	R ²
F4	0,0402 ± 0,0031	100,2 ± 1,45	969,4	0,9610
F4 – stárnutí	0,0357 ± 0,0032	76,97 ± 1,42	432,8	0,9765
F5	0,0410 ± 0,0021	62,12 ± 0,92	913,8	0,9653
F6	0,0094 ± 0,3317	60,42 ± 0,88	242,8	0,9858
F7	0,0087 ± 0,0003	92,25 ± 0,94	1255	0,9749
F8	0,0042 ± 0,0001	114,8 ± 1,380	1470	0,9877

Tabulka 12- Regresní analýza disolučních profilů tablet s Parateck® SRP 80 v AGF, Weibull model

Parateck® SRP 80			Model Weibull		
AGF			$Q_{t(l)} = Q_\infty \cdot (1 - e^{-(k_w \cdot t)^n})$		
Formulace	$Q_\infty \pm SD$ (%)	$k_w \pm SD$ (min ⁻¹)	$n \pm SD$	RSS	R ²
F7	106,3 ± 1,94	0,0289 ± 0,0019	0,699 ± 0,018	300,2	0,9940

Tabulka 13- Regresní analýza disolučních profilů tablet s LubriTose™ MCC, hypromelousou v AGF, model I. řádu

LubriTose™ MCC, Methocel K15M, Methocel K4M			Model I. řádu	
AGF			$Q_{t(l)} = Q_{0(s)} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$	
Formulace	$k_l \pm SD$ (min ⁻¹)	$Q_\infty \pm SD$ (%)	RSS	R ²
F9	0,0046 ± 0,0004	89,97 ± 2,26	3137	0,9237
F10	0,0024 ± 0,0002	90,24 ± 3,06	1835	0,9507

Tabulka 14- Regresní analýza disolučních profilů tablet s LubriTose™ MCC, hypromelosou v AGF, Weibull model

LubriTose™ MCC, Methocel K15M, Methocel K4M			Model Weibull		
AGF			$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{(-k_w \cdot t)^n})$		
Formulace	$Q_{\infty} \pm SD$ (%)	$k_w \pm SD$ (min ⁻¹)	$n \pm SD$	RSS	R ²
F9	111 ± 10,67	0,0230 ± 0,0050	0,6282 ± 0,062	1881	0,9543
F10	103,3 ± 5,2	0,0092 ± 0,0001	0,5711 ± 0,054	715,4	0,9808

Tabulka 15 - Regresní analýza disolučních profilů tablet s alginátem v AGF, model I. řádu

Alginát, AGF			Model I. řádu	
			$Q_{t(l)} = Q_{0(s)} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$	
Formulace	$k_1 \pm SD$ (min ⁻¹)	$Q_{\infty} \pm SD$ (%)	RSS	R ²
F11	0,0035 ± 0,0001	93,22 ± 1,21	1702	0,9753

Tabulka 16 - Regresní analýza disolučních profilů tablet s alginátem v AGF, Weibull model

Alginát, AGF			Model Weibull		
			$Q_{t(l)} = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{(-k_w \cdot t)^n})$		
Formulace	$Q_{\infty} \pm SD$ (%)	$k_w \pm SD$ (min ⁻¹)	$n \pm SD$	RSS	R ²
F11	109,2 ± 2,79	0,0134 ± 0,0011	0,708 ± 0,019	487,5	0,9929



Obrázek 18- Tablety s přírodním polymerem alginátem



Obrázek 19- Tablety s alginátem po 24 hodinách v AGF a jejich průřez

Formulace F12 obsahovala přírodní polymer chitosan. Tablety se po prvním kontaktu s médiem AGF rozpadaly. Rozpadavost tablet by se dala upravit změnou složení, nebo zvýšením lisovacího tlaku, které by zajistilo jejich vyšší pevnost. Tablety obsahující chitosan jsou vhodné pro metodu 3D tisku, což bude předmětem dalšího výzkumu.

8 Diskuze

Metodou přímého lisování byly připraveny hydrofilní matricové tablety na bázi hydrofilního polymeru (syntetického nebo přírodního původu) s účinnou látkou verapamil hydrochlorid. Všechny studované formulace byly podrobeny disoluční zkoušce v kyselém disolučním médiu s úpravou iontové síly. Vzorky disolučního média odebírané v daných časových intervalech byly proměřeny pomocí UV/VIS spektroskopie a na základě metody kalibrační křivky bylo vypočteno procentuální množství uvolněné účinné látky. Byla provedena nelineární regresní analýza disolučních profilů pomocí kinetických modelů I. řádu a empirického modelu Weibull. Na základě získaných výsledků byly stanoveny následující závěry:

1. Tablety s obsahem hypromelosity – formulace F1, F2, F3

Formulace F1, F2 a F3 obsahovaly hypromelosu ve třech viskozitních stupních. Na základě teoretického předpokladu by rychlost uvolňování verapamil hydrochloridu měla klesat s rostoucím viskozitním stupněm použité hypromelosity, tedy v pořadí: formulace F2 s hypromelosou K4M, dále formulace F1 s K15M a formulace F3 s K100M. Regresní analýzou experimentálních výsledků získaných na základě disoluční zkoušky byly zjištěny rychlostní konstanty týkající se rychlosti uvolňování VH. Nejrychleji se ÚL uvolňovala z formulace F2, následně z F1 a nejpomaleji z F3. Teoretické předpoklady byly experimentálně doloženy.

Formulace F1: Počátek disolučního profilu je v souladu s kinetickým modelem I. řádu, po 250 min odpovídá daný profil spíše modelu Weibull a po 16 hodinách dochází opět k souladu obou modelů (graf 2). Na základě hodnot R^2 a RSS v tabulkách 9 a 10 vystihuje daný disoluční profil lépe empirický model Weibull (více parametrů ve srovnání s modelem I. řádu), kde bylo dosaženo vyšší hodnoty koeficientu determinace ($R^2= 0,9965$) a nižší hodnoty RSS (tab. 9). Rychlostní konstanta I. řádu má hodnotu ($k_1= 0,0029 \pm 0,0089$) min^{-1} .

Formulace F2: Disoluční profil této formulace byl vyhodnocován pomocí modelu I. řádu a modelu Weibull. Pro empirický model Weibull, který lépe vystihuje rychlý nárůst koncentrace na počátku disolučního profilu (graf 3), bylo dosaženo vyšší hodnoty koeficientu determinace ($R^2= 0,9987$) a výrazně nižší hodnoty RSS (tab. 9).

Formulace F3: Formulace F3 obsahovala hypromelosu s nejvyšším stupněm viskozity oproti předešlým formulacím. Porovnáním rychlostních konstant formulací F2 ($k_1= 0,0030 \pm$

0,0001) min^{-1} a F3 ($k_1 = 0,0025 \pm 0,0002$) min^{-1} (tab. 9) je zřejmé, že ÚL se z pevné lékové formy uvolňovala z formulace F3 nejpomaleji. Rychlost uvolňování ÚL z tablety byla ovlivněna viskozitou gelu hydrofilní polymerní matrice. Čím vyšší byla viskozita gelu, tím pomaleji se ÚL z tablety uvolňovala. Jako u předešlých formulací byl disoluční profil F3 také proložena modelem Weibull a modelem I. řádu. Model Weibull lépe vystihl průběh disolučního profilu (graf 4), o čemž svědčí vysoká hodnota $R^2 = 0,9944$ a nízká hodnota RSS (tab. 10).

2. Tablety obsahující Kollidon 25, Kollidon® SR

Formulace obsahující Kollidon 25, Kollidon® SR byly označeny jako F4, F5, F6 a F7.

Formulace F4: U této formulace docházelo po prvních minutách v kontaktu s disolučním médiem k výrazným změnám povrchu a tvaru tablety. U tablet obsahujících účinnou látku převládala eroze tablety („vločkování“), zatímco u slepého vzorku docházelo k výraznému bobtnání a mechanismus byl kombinací eroze a difuze. Tablety byly zcela degradovány cca po 20 min. v disolučním médiu. Disoluční profil odpovídá na počátku kinetickému modelu nultého řádu (lineární závislost). Mezi 50-90. min. odpovídá závislost spíše kinetice I. řádu, přičemž od odběru v čase 100 min. bylo uvolněno maximální množství ÚL a od tohoto okamžiku je uvolněné množství léčiva téměř konstantní. Disoluční profil je zobrazen v grafu 5, výsledky regresní analýzy jsou shrnuty v tab. 11.

Rozdílnost mechanismů degradace tablet s účinnou látkou a slepého vzorku byla ovlivněna vlastnostmi účinné látky verapamil hydrochloridem, který se vyznačuje velmi dobrou rozpustností.

Tablety byly také podrobeny zkoušce stárnutí. Disoluční test byl spuštěn s tabletami, které byly týden uloženy v suchu a za nepřístupu světla. Bylo zjištěno, že uvolňování VH bylo u těchto tablet pomalejší z důvodu zvýšené tvrdosti tablet vlivem „zrání“ tablety. Disolučnímu profilu odpovídá graf 6, výsledky regresní analýzy jsou shrnuty tab. 11.

Formulace F5 a F6: Formulace obsahovaly jako retardující složku Kollidon 25. Formulace F5 obsahovala 20 % a F6 10 % retardantu. Disoluční profily obou formulací odpovídají v počátku kinetickému modelu nultého řádu z důvodu lineárního nárůstu koncentrace za čas. Účinná látka byla uvolněna u formulace F5 po 60 min. a u formulace F6 během 30 min. po kontaktu s médiem. Závěrem bylo zjištěno, že čím větší je podíl retardantu

v tabletě, tím je rychlost uvolňování VH pomalejší. Rychlostní konstanty uvolňování VH byly u formulace F5 ($k_1 = 0,0410 \pm 0,0021$) min^{-1} a pro F6 ($k_1 = 0,0094 \pm 0,3317$) min^{-1} . Výsledky regresní analýzy jsou shrnuty v tab. 10 a 11. Disolučnímu profily jsou zobrazeny v grafu 7 a 8.

Formulace F7: Formulace F7 obsahovala jako retardující složku Kollidon® SR. Po kontaktu tablety s médiem docházelo k uvolňování různě velkých částic z povrchu tablety neboli vložkování. Disoluční profil byl proložen kinetickým modelem I. řádu s hodnotou $R^2 = 0,9749$ (tab. 11) a také modelem Weibull s hodnotou $R^2 = 0,9940$ (tab. 12). Weibull model lépe vystihuje experimentálně získaný disoluční profil, zejména rychlý nárůst uvolněného množství léčiva na počátku disoluce. Veškeré množství VH bylo z tablety uvolněno cca po 9 hodinách disolučního testu (graf 9). Rychlostní konstanta uvolňování VH podle kinetiky I. řádu byla ($k_1 = 0,0087 \pm 0,0003$) min^{-1} .

Formulace F8: Formulace F8 obsahovala retardující složku Parateck® SRP 80. Při kontaktu tablety s médiem docházelo k uvolňování částic z povrchu tablety (vložkování, eroze). Disoluční profil je proložen modelem I. řádu (graf 10), účinná látka VH byla uvolněna po 540 min (9 hod). V porovnání s předchozími formulacemi F4-F7 byla rychlostní konstanta uvolňování VH nejnižší ($k_1 = 0,0042 \pm 0,0001$) min^{-1} . Přehled výsledků regresní analýzy je uveden v tab. 11.

3. Tablety s obsahem LubriTose™ MCC, Methocel K15M, Methocel K4M

Tyto tablety jsou označeny jako F9 a F10.

Formulace F9: Formulace F9 obsahovala podíl hypromelosy se středním viskozitním stupněm K15M. Disoluční profil byl proložen modelem I. řádu a modelem Weibull (graf 11). Model Weibull lépe popisuje disoluční profil, čemuž odpovídá i vyšší hodnota $R^2 = 0,9543$ (tab. 14). Rychlostní konstanta I. řádu byla ($k_1 = 0,0046 \pm 0,0004$) min^{-1} (tab. 13). Rychlost uvolňování VH je téměř shodná s formulací F8 obsahující Parateck® SRP. Z porovnání s formulací F1 je patrný vliv suchého směsného pojiva na rychlost uvolňování ÚL, rychlostní konstanta uvolňování VH byla u formulace F1 o téměř 1/3 nižší ($k_1 = 0,0029 \pm 0,0089$) min^{-1} (tab. 9).

Formulace F10: V této formulaci byla využita hypromelosa s nižším viskozitním stupněm K4M. Dalo by se tedy předpokládat, že rychlost uvolňování VH vyšší, což se na

základě regresní analýzy pomocí modelu I. řádu (tab. 13) nepotvrdilo. Tento fakt je zřejmě důsledkem malé těsnosti proložení, o čemž svědčí i nízká hodnota R^2 . Model Weibull vystihuje disoluční profil s vyšší hodnotou koeficientu determinace ($R^2 = 0,9808$) a nižší hodnotou RSS (tab. 14, graf 12). Účinná látka VH byla uvolněna po 20 hodinách. V porovnání s formulací F2, která obsahovala stejný viskozitní stupeň hypromelosity, je znatelný vliv suchého směšného pojiva na uvolňování ÚL. Ve formulaci F9 i F10 bylo použito pojivo připravené pomocí „co-processing“, kdy každá částice pojiva obsahuje lubrikant. U formulace F2 je lubrikační látka homogenně rozptýlena ve fyzikální směsi. Porovnáním rychlostních konstant F2 ($k_1 = 0,0030 \pm 0,0001$) min^{-1} (tab. 9) a F10 ($k_1 = 0,0024 \pm 0,0002$) min^{-1} (tab. 13) je zřejmé, že typ použitého pojiva ovlivňuje uvolňování ÚL z tablety.

4. Tablety s obsahem přírodního polymeru

Tyto tablety jsou označeny jako F11 a F12.

Formulace F11: Polymerní matrici této formulace tvoří přírodní polymer alginát. Vzniklý disoluční profil byl proložen modelem I. řádu a modelem Weibull. Z důvodu vyššího počtu parametrů u empirického modelu Weibull, popisuje tento model rychlý počáteční nárůst koncentrace VH (graf 13) a celý profil s vyšší hodnotou R^2 ($R^2 = 0,9929$, tab. 16) ve srovnání s modelem I. řádu. Tablety po prvním kontaktu s médiem začaly velice rychle bobtnat a vytvářet kulovitý tvar. Zvětšily mnohonásobně svůj objem a držely po celých 24 hod. vcelku (obr. 18 a 19). Rychlostní konstanta I. řádu je ($k_1 = 0,0035 \pm 0,0001$) min^{-1} (tab. 15). Účinná látka VH byla uvolněna po 20 hodinách disolučního testu.

Formulace 12: Formulace F12 obsahovala přírodní polymer chitosan. Tablety se však vždy po prvním kontaktu s médiem AGF rozpadly. U těchto tablet by bylo vhodné upravit složení (např. přidat lipofilní složku a vytvořit duální tabletu) nebo zvýšit pevnost tablet zvýšením lisovacího tlaku. Tablety s chitosanem jsou vhodné pro přípravu metodou 3D tisku, což by bylo vhodné u této formulace otestovat v rámci dalšího výzkumu.

9 Závěr

Byly připraveny hydrofilní gelové tablety s polymerní maticí, které byly podrobeny disoluční zkoušce. Disoluční zkouška sloužila k určení mechanismu a rychlosti uvolňované účinné látky z tablety. Mechanismus a následně i rychlost uvolňování VH byla ovlivněna několika faktory – pevnost tablety, viskozitní stupeň gelu, obsah retardující složky a typ použitého pojiva.

U formulací F1, F2, F3 s různým viskozitním obsahem hypromelosy bylo prokázáno, že rychlost uvolňování účinné látky je ovlivněna stupněm viskozity gelu. S rostoucí viskozitou vzniklého gelu se snižuje rychlost uvolňování (difuze) účinné látky. Porovnáním formulací F2 a F3 však nebyl prokázán výrazný rozdíl v hodnotách rychlostních konstant. Disoluční profily byly proloženy kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull, který daný profil vystihl s vyšší hodnotou R^2 .

Tablety formulace F4, F5, F6, F7 obsahovaly polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25) nebo polyvinylpyrrolidon obohacený o polyvinylacetát (Kollidon[®] SR). U těchto typů formulací byl zjištěn značný vliv rozpustnosti účinné látky (VH) na celkový mechanismus jejího uvolňování z tablety. Mechanismus degradace tablety s VH byl již vizuálně zcela odlišný od slepého vzorku. Tablety se poměrně rychle (oproti ostatním formulacím) v médiu rozpadaly a uvolnění VH bylo tedy rychlejší. Rychlost byla také ovlivněna „zráním“ tablet, proto byla provedena týdenní zkouška stárnutí formulace F4. Bylo zjištěno, že uvolňování VH bylo pomalejší z důvodu tvrdnutí tablet. Disoluční profily byly proloženy modelem I. řádu. Disoluční profil F7 byl proložen také modelem Weibull, který byl zvolen jako vhodnější.

Formulace F8 obsahovala polyvinylalkohol (Parteck[®] SRP 80) jako retardující složku. Docházelo k uvolňování částic z povrchu tablety (vločkování) a v porovnání s rychlostními konstantami formulací F4-F7 byla hodnota rychlostní konstanty u formulace F8 nejnižší, což může být způsobeno vyšší pevností tablety.

Formulace F9 a F10 obsahovaly mikrokrytalickou celulózu obohacenou o glycerylmonostearát (LubriTose[™] MCC) a hypromelosu (K4M nebo K15M) jako retardant. Předpoklad, že s rostoucím viskozitním stupněm použité hypromelosy klesá rychlost uvolňování ÚL z tablety, nebyl potvrzen. Tento fakt je zřejmě důsledkem malé těsnosti proložení, o čemž svědčí i nízká hodnoty R^2 . Rychlost uvolňování účinné látky bylo ovlivněno také volbou pojiva, které již obsahovalo lubrikační látku. Disoluční profily byly

vyhodnocovány regresní analýzou s použitím kinetického modelu I. řádu a empirického modelu Weibull.

Formulace F11 a F12 obsahovaly přírodní polymery alginátu nebo chitosan a jejich testování přispělo k možnému využití látek na přírodní bázi u tablet s prodlouženým uvolňováním.

Tablety formulace F11 po prvním kontaktu s médiem začaly velice rychle bobtnat a vytvářet kulovitý tvar, zvětšily mnohonásobně svůj objem a držely po celých 24 hod. vcelku. Disoluční profil byl proložen modelem I. řádu i modelem Weibull. Uvolňování účinné látky bylo velmi pomalé, zřejmě následkem vzniku kompaktního kulovitého útvaru.

Disoluční profil formulace s chitosanem nebyl, z důvodu rychlého rozpadu tablet po kontaktu s médiem, vyhodnocován.

10 Přílohy

	F1	F2	F3
t [min]	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD
15	8,63 ± 0,76	8,23 ± 0,09	7,94 ± 0,48
30	13,09 ± 0,94	13,69 ± 0,27	11,76 ± 0,67
45	17,07 ± 1,14	18,26 ± 0,73	14,88 ± 0,91
60	20,54 ± 1,41	21,50 ± 0,41	17,36 ± 0,98
75	23,63 ± 1,65	25,69 ± 0,77	20,31 ± 1,09
90	26,55 ± 1,68	27,73 ± 0,61	21,97 ± 1,30
105	29,28 ± 1,74	30,36 ± 0,33	23,70 ± 1,09
120	31,81 ± 1,66	32,90 ± 0,39	25,36 ± 1,14
150	36,97 ± 1,66	34,33 ± 0,67	28,53 ± 1,36
180	41,03 ± 1,76	41,27 ± 0,64	31,72 ± 1,50
210	44,90 ± 2,36	45,10 ± 0,79	34,26 ± 1,70
240	48,47 ± 1,95	48,57 ± 0,82	36,91 ± 1,50
300	54,97 ± 2,03	54,79 ± 1,11	41,97 ± 1,68
360	60,84 ± 1,97	59,67 ± 1,69	45,30 ± 2,11
420	61,86 ± 2,99	64,82 ± 1,84	48,94 ± 1,96
480	70,76 ± 2,14	69,51 ± 2,00	52,54 ± 2,16
540	74,21 ± 1,67	73,21 ± 2,31	55,54 ± 2,13
600	78,00 ± 1,19	76,39 ± 2,34	58,61 ± 2,38
660	80,91 ± 0,71	79,59 ± 2,16	61,40 ± 2,50
720	83,49 ± 0,52	82,36 ± 2,17	64,08 ± 2,53
840	88,79 ± 0,23	87,89 ± 2,93	69,24 ± 2,48
960	92,03 ± 0,37	91,05 ± 2,53	73,71 ± 2,40
1080	95,18 ± 1,26	93,51 ± 2,32	76,70 ± 2,37
1200	95,99 ± 1,07	95,85 ± 2,66	80,70 ± 2,26
1320	96,69 ± 1,35	97,20 ± 2,55	83,82 ± 1,65
1440	96,55 ± 1,93	98,42 ± 2,20	86,19 ± 1,85

Příloha 1 - Tabulární přehled disolučních profilů s retardantem Methocel K4M, K15M, K100M, disoluční médium AGF

	F4	F4*	F5	F6	F7	F8
t [min]	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD
15	26,55 ± 2,40	31,80 ± 0,88	32,41 ± 2,85	93,48 ± 4,04	17,97 ± 1,91	12,56 ± 1,24
30	48,94 ± 2,51	61,60 ± 1,99	64,13 ± 1,25	94,62 ± 0,81	29,63 ± 3,60	19,59 ± 2,12
45	71,24 ± 7,29	85,33 ± 0,30	92,32 ± 3,40	93,09 ± 1,15	36,66 ± 3,16	24,36 ± 2,35
60	85,67 ± 6,97	92,40 ± 0,83	96,96 ± 0,11	95,70 ± 2,92	41,92 ± 2,76	28,42 ± 2,80
75	91,69 ± 6,29	93,65 ± 0,55	97,55 ± 1,76	94,44 ± 2,16	47,51 ± 1,80	32,71 ± 2,54
90	89,81 ± 5,80	92,94 ± 0,22	98,13 ± 0,33	93,81 ± 1,68	51,42 ± 1,44	36,15 ± 2,75
105	92,60 ± 6,33	92,10 ± 0,28	97,52 ± 0,09	94,42 ± 2,78	55,92 ± 0,51	40,54 ± 2,79
120	91,49 ± 4,63	92,05 ± 0,34	96,43 ± 0,40	94,92 ± 1,67	59,41 ± 0,33	44,55 ± 2,58
135	91,40 ± 5,88	-	95,50 ± 0,03	93,05 ± 0,53	62,85 ± 0,61	48,02 ± 2,41
150	90,81 ± 4,87	-	95,66 ± 1,14	94,62 ± 1,26	65,67 ± 0,75	52,23 ± 1,95
165	91,91 ± 3,25	-	97,40 ± 0,23	94,20 ± 1,41	67,68 ± 1,06	56,52 ± 2,51
180	90,57 ± 5,81	-	96,86 ± 1,53	93,35 ± 0,49	70,23 ± 0,74	59,40 ± 2,17
195	92,76 ± 5,37	-	97,70 ± 0,97	91,40 ± 0,86	71,86 ± 1,04	64,06 ± 3,12
210	92,35 ± 4,95	-	94,01 ± 1,84	95,09 ± 1,01	73,65 ± 1,08	65,22 ± 2,56
225	92,95 ± 4,75	-	96,89 ± 1,85	92,51 ± 1,22	74,85 ± 1,36	71,56 ± 2,41
240	90,79 ± 5,09	-	95,90 ± 1,23	94,62 ± 2,58	78,88 ± 1,93	74,58 ± 2,09
255	94,49 ± 3,77	-	97,28 ± 0,09	93,33 ± 2,66	79,04 ± 0,43	77,10 ± 1,72
270	93,98 ± 3,93	-	94,23 ± 1,15	92,57 ± 3,46	82,30 ± 1,24	77,01 ± 1,70
285	93,76 ± 4,67	-	96,94 ± 0,37	93,72 ± 3,04	84,30 ± 0,62	80,35 ± 1,72
300	92,77 ± 4,84	-	95,72 ± 0,25	92,40 ± 0,21	83,76 ± 0,90	81,64 ± 2,70
315	92,41 ± 2,59	-	96,41 ± 0,19	93,25 ± 2,25	86,24 ± 1,83	84,81 ± 2,41
330	91,43 ± 3,50	-	97,17 ± 0,06	94,36 ± 0,55	86,95 ± 0,21	86,07 ± 1,69
345	92,26 ± 5,33	-	96,16 ± 0,02	92,46 ± 1,66	88,63 ± 0,94	87,75 ± 1,70
360	90,65 ± 3,63	-	97,93 ± 0,37	93,30 ± 1,34	86,92 ± 1,11	94,00 ± 1,70
420	92,64 ± 4,87	-	96,66 ± 0,18	90,75 ± 0,72	91,13 ± 1,97	97,22 ± 2,40
480	90,97 ± 5,75	-	95,73 ± 0,61	92,93 ± 2,74	95,35 ± 1,74	100,43 ± 2,50
540	91,61 ± 6,02	-	95,93 ± 0,56	96,63 ± 1,99	94,44 ± 3,18	103,61 ± 2,47
600	93,27 ± 6,13	-	-	-	97,41 ± 1,19	103,93 ± 2,31
1440	90,31 ± 3,07	-	-	-	97,58 ± 1,89	102,92 ± 1,75

F* - formulace F4 při zkoušce stárnutí

Příloha 2 - Tabulární přehled disolučních profilů s retardantem Kollidon 25, Kollidon® SR, Parteck® SRP 80, disoluční médium AGF

	F9	F10	F11
t [min]	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD	Q [%] ± SD
15	15,08 ± 2,93	9,06 ± 0,66	11,97 ± 0,64
30	21,64 ± 4,71	13,21 ± 1,57	16,85 ± 0,65
45	25,42 ± 4,88	16,48 ± 1,82	20,94 ± 0,68
60	28,40 ± 6,01	18,97 ± 2,09	24,23 ± 0,73
75	32,34 ± 5,35	22,98 ± 0,73	27,71 ± 1,19
90	35,56 ± 5,57	23,56 ± 2,78	30,13 ± 1,36
105	38,59 ± 5,82	25,78 ± 3,37	33,15 ± 1,16
120	40,12 ± 5,58	28,40 ± 3,61	34,76 ± 1,53
150	44,74 ± 5,57	30,86 ± 3,54	39,65 ± 1,53
180	49,90 ± 5,79	34,31 ± 4,53	42,42 ± 2,32
210	53,36 ± 5,43	38,18 ± 4,55	47,64 ± 2,04
240	55,17 ± 5,29	40,68 ± 4,39	51,50 ± 2,27
300	61,84 ± 5,10	44,89 ± 3,98	56,72 ± 2,62
360	66,10 ± 5,63	50,62 ± 4,26	63,31 ± 2,75
420	71,18 ± 6,00	54,32 ± 5,44	66,82 ± 3,47
480	76,43 ± 3,89	56,11 ± 4,08	71,13 ± 3,40
540	78,23 ± 5,94	61,10 ± 5,61	76,06 ± 3,26
600	80,86 ± 3,20	64,34 ± 7,35	79,01 ± 3,27
660	82,20 ± 4,23	67,97 ± 4,91	79,90 ± 1,65
720	84,61 ± 2,40	71,96 ± 4,87	84,65 ± 3,31
840	89,17 ± 3,28	75,73 ± 2,80	89,17 ± 2,09
960	91,12 ± 1,85	81,53 ± 1,81	90,20 ± 2,09
1080	94,44 ± 1,97	85,57 ± 2,13	92,60 ± 1,99
91200	94,79 ± 1,64	91,38 ± 0,29	94,87 ± 0,93
1320	95,91 ± 1,41	93,03 ± 0,40	95,81 ± 1,85
1440	95,22 ± 1,67	94,82 ± 1,28	96,15 ± 1,28

Příloha 3 - Tabulární přehled disolučních profilů s retardantem LubriTose™ MCC, alginát, disoluční médium AGF

Bibliografie

1. **RABIŠKOVÁ, Miloslava.** *Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva.* Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno : 17.2. 2007. stránky 188–192. Sv. 17(2). ISSN 0862-8947.
2. **DOSTÁLEK, Miroslav a kolektiv.** *Farmakokinetika.* Praha : Grada Publishing a.s, 17.7. 2006. str. 16. 80-247-1464-7.
3. **RABIŠKOVÁ, Miloslava a FRIČOVÁ, Vítězslava.** *Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv.* Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno : SOLEN MEDICAL EDUCATION, 2008. stránky 186-189. Sv. 4(4). ISSN 1801-2434.
4. **Toxnet.** *VERAPAMIL HYDROCHLORIDE.* Dostupné z: m.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~nab91C:3. CASRN: 152-11-4.
5. **RABIŠKOVÁ, Miloslava.** Lékové formy. *Remedia.* červenec 2006, Sv. 4, stránky 427-431.
6. **LINCOVÁ, Dagmar a FARGHALI, Hassan.** *Základní a aplikovaná farmakologie.* Praha : Galén, 2002. str. 601 . ISBN 80-246-0538-4.
7. **CHALABALA, M.** *Technologie léků.* místo neznámé : Galén, 2001.
8. **LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. a SCHWARTZ, J.B.** *Pharmaceutical dosage forms-tablets.* M. Dekker, 1990.
9. **RABIŠKOVÁ, Miloslava.** Pelety-moderní léková forma. *Remedia.* 2006, stránky 605-608.
10. **BANKER, G.S. a RHODES, C.T.** *Modern Pharmaceutics.* 2002. M. Dekker.
11. **MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR.** *Český lékopis.* Praha : Grada Publishing a.s, 2009-Doplněk 2013. Sv. 1. ISBN: 978-80-247-4679-1.
12. **KOMÁREK, Pavel a RABIŠKOVÁ, Miloslava.** *Technologie léků.* Praha : Galén, 2006. ISBN: 80-7262-423-7.
13. **BRUSCHI, Marcos Luciano.** Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. 2015, stránky 87-94. Dostupné z:

<http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpSMDRPS02/strategies-modify-drug/strategies-modify-drug>.

14. **NOKHODCHI, Ali a další.** The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *Bioimpacts*. 2012, 2(4), stránky 175-187. Dostupné z doi:10.5681/bi.2012.027.

15. **COLOMBO, P., BETTINI, R. a SANTI, P.** Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water. *Journal of controlled release*. 39, 1995, stránky 231-237.

16. **COLOMBO, Paolo, BETTINI, Ruggero a Nikolaos, PEPPAS A.** Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). *Department of Pharmacy*. 14. duben 1999, stránky 83-91. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00104-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00104-2).

17. **ULBRICH, Karel.** *Možnosti využití syntetických polymerů při vývoji léčiv: od protinádorové ke genové terapii.* 2007. Dostupné z: http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/9801/trunk%C3%A1tov%C3%A1_2009_bp.pdf?sequence=1.

18. **DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina.** Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chemické listy*. 2009, Sv. 103, stránky 66-72. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf.

19. **LI, Chi, MARTINI, L. a FORD, J.** The use of hypromellose in oral drug delivery. *Pharmacy and Pharmacology*. 2005, Sv. 57,5, stránky 533-46.

20. **CAVENDER, Finis L.** Synthetic Polymers—Cellulosics, Other Polysaccharides, Polyamides, and Polyimides. *Patty's Toxicology*. 2012, Sv. 4, 6, stránky 945-946. Dostupné z:

https://app.knovel.com/web/view/pdf/show.v/rcid:kpPTEV0011/cid:kt00A6P251/viewerType:pdf/root_slug:pattys-toxicology

[6th/url_slug:cellulosics?cid=kt00A6P251&q=production%20of%20hypromellose&b-q=production%20of%20hypromellose&sort_on=default&b-](https://app.knovel.com/web/view/pdf/show.v/rcid:kpPTEV0011/cid:kt00A6P251/viewerType:pdf/root_slug:pattys-toxicology)

21. **The Dow Chemical Company.** *Methocel*. Dostupné z: https://dowac.custhelp.com/app/answers/detail/a_id/1178.

22. **LÜLLMANN, Heinz, MOHR, Klaus a WEHLING, Martin.** *Barevný atlas farmakologie přepracované vydání.* Praha : GRADA Publishing, a.s., 2012. ISBN: 978-80-247-3908-3.
23. **DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina, BAUTZOVÁ, Tereza a RABIŠKOVÁ, Miloslava.** Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy.* 2011, Sv. 105, stránky 50-54.
24. **KOLTER, K.** Properties and Applications of Polyvinylactam Polymers. *Melt Extrusion.* 2013, stránky 83-105. Dostupné z : https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8432-5_3.
25. **Aktiengesellschaft, Bayer.** *US5922881* 1999. A1.
26. **ITO, Masato, OOTSUKA, Takashi a WATARI, Ryo a další.** Journal of the American Society. 2011, 133, stránky 4240-4242.
27. **Xi'an Origin Chemical Technologies Co., Ltd. PAN, Xiqiang; WANG; Rui; GAO, Yana a další.** Chinese, 2016.
28. **ZIMMER, L., KASPEREK, R. a POLESZAK, E.** Modern Polymers in Matrix Tablets Technology. *Polim.Med.* 2014, Sv. 44, 3, stránky 189-196.
29. **SKOUG, J.W., BORIN, M.T. a FLEISHAKER, J.C. a další.** In vitro and in vivo evaluation of whole and half tablets of sustained release a dinazolam mesylate. *Pharm.Res.* 1991, Sv. 12, 8, stránky 1482-1488. Dostupné z : <https://doi.org/10.1023/A:1015834114359>.
30. **ROWE, R.C., SHESKEY, P.J. a QUINN, M.E.** Handbook of pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.* 2009, str. 622.
31. **REYNOLS, T.D, MITCHELL, S.A. a BALWINSKI, K.M.** Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets. *Drug.Dev.Ind.Pharm.* 2002, Sv. 28, stránky 457-466.
32. **HUGHES, E.** Merck Millipore introduces excipient for oral formulations. *epm connecting pharma.* [Online] 2015. Dostupné z : <http://www.epmmagazine.com/news/merck-millipore-introduces-excipient-for-oral-formulations/>.
33. **Excipient, Parateck® SRP 80 (Polyvinyl Alcohol).** Merck Millipore. [Online] 2017. Dostupné z: 1. Parateck® SRP 80 (Polyvinyl Alcohol) Excipient [online]; Merck Millipore

Dostupné z: <http://www.merckmillipore.com/CZ/cs/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/partec>.

34. **EICHHORN, S.J. a další.** Handbook of Textile Fibre Structure, Volume 1 - Fundamentals and Manufactured Polymer Fibres. 2009. Dostupné z: <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpHTFSVFMQ/handbook-textile-fibre/handbook-textile-fibre>.

35. **JENNINGS, J.** *Chitosan Based Biomaterials*. US : Elsevier, 2017. Dostupné z : <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpCBBVF005/chitosan-based-biomaterials/chitosan-based-biomaterials>. ISBN: 978-0-08-100257-5.

36. **KOOLMAN, Jan a RÖHM, Klaus-Heinrich.** *Barevný atlas biochemie*. Praha : Grada Publishing a.s, 2012. ISBN: 978-80-247-2977-0.

37. **NOVÁKOVÁ, Iva.** *Zdravotní nauka 1. vydání*. Praha : Grada Publishing a.s, 2011. ISBN: 978-80-247-3708-9.

38. **MSAGATI, Titus A. M.** *Chemistry of Food Additives and Preservatives*. US : John Wiley & Sons, 2013. Dostupné z: [:http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpCFAP000C/chemistry-food-additives/chemistry-food-additives](http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpCFAP000C/chemistry-food-additives/chemistry-food-additives). ISBN: 978-1-5231-1111-4.

39. **KUMBAR, Sangamesh G., LAURENCIN, Cato T. a DENG, Meng.** *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. US : Elsevier, 2014. Dostupné z: <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpNSBP0002/natural-synthetic-biomedical/natural-synthetic-biomedical>. ISBN: 978-0-12397-290-3.

40. **SMCC, PROSOLV®.** JRS PHARMA. [Online] Dostupné z: http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-smcc.php.

41. **PROSOLV® SMCC.** JRS PHARMA. [Online] Dostupné z: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf>.

42. **PRESSER, LFA TABLET.** Magnesium-stearate. [Online] Dostupné z: <https://www.lfatabletpresses.com/cs/magnesium-stearat>.

43. **SWORBRICK, James, BOYLAN James C.** *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York : Marcel Dekker, 2002. str. 2274. ISBN: 0824728246.

44. **LubriTose MCC.** Dostupné z: http://www.sheffieldbioscience.com/lubritose_mcc/.
45. **Pharmaceutical Business Review.** *LubriTose MCC.* Dostupné z: <http://www.pharmaceutical-business-review.com/suppliers/sheffield-bio-science-cell-nutrition-and-excipient-market-solutions/products/lubritose-mcc>.
46. **LubriTose™.** Dostupné z: <https://kerrydotcomcdn.azureedge.net/cdprod/Media/documents/pdfs/lubritose-brochure-june2015..>
47. **SÚKL.** *Státní ústav pro kontrolu léčiv.* Dostupné z : sp.zn.sukls10834/2016.
48. **MARTÍNKOVÁ, Jiřina, MIČUDA, Stanislav a CERMANOVÁ, Jolana.** *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium: Kardiovaskulární systém.* 2000. Dostupné z: <<http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/kardio-bak.ppt>.
49. **SÚKL.** *Český lékopis.* Praha :Grada Publishing a.s, 2017. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/obsah-ceskeho-lekopisu-2017>.
50. **European Pharmacopoeia, 9,** Štrasburk : Council of Europe, 2017. Dostupné z: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>.
51. **MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR.** *Zkouška disoluce pevných lékových forem.* Praha : Grada Publishing a.s., Český lékopis 2009 a Doplnky 2010-2016. stránky 11199-11204. ISBN: 978-80-247-2994-7.
52. **Apparatus, Dissolution.** [Online] Dostupné z: <http://www.keyword-suggestions.com/NiBkaXNzb2x1dGlvbiBhcHBhcmF0dXM/>.
53. **JIRÁSKOVÁ, Johana, ONDREJČEK, Pavel a WOLASCHKA.** Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy.* 2015, Sv. 105, stránky 34-40.
54. **COSTA, P. a SOUSA LOBO, J.M.** Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2001, Sv. 13, stránky 123-133.
55. **GIBALDI, M. a D., PERRIER.** *Pharmacokinetics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences* 2nd Edition. 1982.
56. **KOMERS, Karel, ČEGAN, Alexander a KOMERSOVÁ, Alena.** *Základy farmakokinetiky.* 2011. ISBN: 978-80-7395-437-6.

57. **HIGUCHI, T.** Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs in solid matrices. *J. Pharm.Sci.* 84, 1963, str. 1464.
58. **MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR.** *Český lékopis*. Praha : Grada Publishing a.s., 2009-Doplněk 2012.