

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Studium matricových tablet s prodlouženým uvolňováním pentoxifylinu

Bc. Barbora Slezáková

Diplomová práce

2018

UNIVERSITY OF PARDUBICE

FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Study of matrix tablets with extended release of Pentoxifylline

Bc. Barbora Slezáková

Thesis

2018

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Barbora Slezáková**  
Osobní číslo: **C16535**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Technická fyzikální chemie**  
Název tématu: **Studium matricových tablet s prodlouženým uvolňováním pentoxifylinu**  
Zadávací katedra: **Katedra fyzikální chemie**

### 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 "Excipienty používané pro přípravu tablet s prodlouženým uvolňováním pentoxifylinu".
2. Připravte duální matricové tablety s pentoxifylinem a směsným suchým pojivem.
3. Proveďte disoluční test připravených matricových tablet v kyselém disolučním médiu bez/s přídavkem alkoholu.
4. Získané disoluční profily zpracujte pomocí vhodných matematických modelů a vyhodnoťte vliv alkoholu na uvolňování pentoxifylinu ze studovaných tablet.

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

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2018**

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



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Libor Čapek, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

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

**MŠMT**  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

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 České Třebové dne 10. 5. 2018

.....

Bc. Barbora Slezáková

Ráda bych poděkovala paní Ing. Aleně Komersové, Ph.D., za příležitost, kterou mi dala na počátku mého navazujícího studia, za její vedení a cenné rady, které významně ovlivnily vypracování této diplomové práce a také za její přístup k výuce a vedení laboratoře, které probudilo můj zájem o danou problematiku. Dále bych také ráda poděkovala mé rodině a přáteli, kteří mě během mého studia velmi podporovali a pomáhali mi.

## **Anotace**

Tato diplomová práce je zaměřena na studium duálních matricových tablet, používaných pro prodloužené uvolňování účinné látky Pentoxifylinu. Tyto matricové tablety obsahují lipofilní a hydrofilní retardující složky. Při studiu byl jako hydrofilní retardující složka využit Parateck<sup>®</sup> SRP 80 a Methocel<sup>™</sup> K4M, K15M a K100M. Jako lipofilní retardující složka byl použit Compritol<sup>®</sup> 888 ATO. Matricové tablety byly připravovány metodou přímého lisování, s použitím Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 jako pojiva a stearanu hořečnatého jako lubrikantu. Následně byly provedeny disoluční testy, ze kterých byly získány disoluční profily. Disoluční profily byly dále vyhodnocovány pomocí příslušných matematických modelů.

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit možnost použití duálních matricových tablet s hydrofilní a lipofilní retardující složkou pro prodloužené uvolňování pentoxifylinu. Také byl zkoumán vliv alkoholu na mechanismus a rychlost uvolňování pentoxifylinu ze studovaných formulací.

## **Klíčová slova**

Duální matricové tablety, řízené uvolňování léčiva, retardující složky, dose dumping, disoluční kinetika, Pentoxifylin



## **Annotation**

This thesis is focused on the study of dual matrix tablets used for prolonged release of active substance pentoxifylline. These matrix tablets contain lipophilic and hydrophilic retardants. Parreck® SRP 80 and Methocel™K4M, K15M a K100M are the components, which were used as hydrophilic retardants in the study. Compritol® 888 ATO was used as a lipophilic retardant. Matrix tablets were prepared by direct compression method using Prosolv® SMCC 90 as a binder and magnesium stearate as a lubricant. Subsequently, dissolution tests were performed and dissolution profiles were obtained. evaluated subsequently using appropriate mathematical models.

The aim of this diploma thesis was to evaluate possibilities of using of dual matrix tablets, containing hydrophilic and lipophilic retardant, for prolonged release of pentoxifylline. The alcohol-induced dose dumping effect was also tested.

## **Keywords**

Dual matrix tablets, controlled drug release, retarding components, dose dumping, dissolution kinetics, Pentoxifylline

## Obsah

Úvod.....	18
1 Teoretická část.....	19
1.1 Léčiva.....	19
1.1.1 Dělení pevných lékových forem.....	21
1.1.2 Lékové formy s řízeným uvolňováním.....	23
1.1.3 Nevýhody lékových forem s proslouženým uvolňováním – dumping efekt.....	25
1.2 Rozdělení matricových tablet.....	26
1.2.1 Hydrofilní matrice.....	27
1.2.2 Polymerní nerozpustné matrice.....	28
1.2.3 Lipofilní matrice.....	29
1.2.4 Směsné matricové tablety.....	29
1.3 Farmakologické excipienty.....	30
1.3.1 Pojiva.....	31
1.3.1.1 Přírodní pojiva.....	32
1.3.1.2 Syntetická pojiva.....	33
1.3.1.3 Směsná pojiva.....	35
1.3.2 Lubrikanty.....	37
1.3.2.1 Kyselina stearová.....	37
1.3.2.2 Stearát hořečnatý.....	38
1.3.3 Retardující složky.....	39
1.3.3.1 Methocel.....	39
1.3.3.2 Compritol® 888 ATO.....	40
1.3.3.3 Parteck® SRP 80.....	40
1.3.4 Účinná látka – Pentoxifylin.....	41
1.4 Disoluční studie.....	42
1.4.1 Disoluční metoda s košíčkem.....	44
1.4.2 Disoluční metoda s pádélkem.....	45
1.4.3 Disoluční metoda s průtokovou celou.....	46
1.4.4 Disoluční metoda s vratným válcem.....	46
1.5 Matematické modely použité k vyhodnocení.....	46

1.5.1	Model I. řádu.....	47
1.5.2	Model Weibull.....	47
1.5.3	Korsmeyer-Peppas model.....	48
1.5.4	Higuchi model.....	49
2	Experimetální část.....	51
2.1	Laboratorní vybavení.....	51
2.2	Použité chemikálie.....	51
2.3	Složení studovaných matricových tablet.....	52
2.3.1	Lipofilní matricové tablety.....	52
2.3.2	Hydrofilní matricové tablety.....	52
2.3.3	Směsné matricové tablety.....	53
2.3.4	Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu.....	53
2.4	Provedené disoluční testy.....	54
2.4.1	Disoluční testy s použitím disolučního média o pH = 1,2.....	54
2.4.2	Disoluční testy s použitím hydro-alkoholického disolučního média.....	54
2.5	UV-VIS spektroskopie.....	54
3	Výsledky.....	56
3.1	Sestavení kalibrační závislosti pro disoluční medium s pH = 1,2.....	56
3.2	Sestavení kalibrační závislosti pro hydro-alkoholické disoluční medium.....	57
3.3	Lipofilní matricové tablety.....	58
3.3.1	Formulace F1.....	58
3.3.2	Formulace F2.....	59
3.4	Hydrofilní matricové tablety.....	61
3.4.1	Formulace F3.....	61
3.4.2	Formulace F4.....	62
3.4.3	Formulace F5.....	64
3.4.4	Formulace F6.....	65
3.4.5	Formulace F7.....	67
3.5	Směsné matricové tablety.....	68
3.5.1	Formulace F8.....	68
3.5.2	Formulace F9.....	70
3.5.3	Formulace F10.....	71
3.5.4	Formulace F11.....	73

3.5.5	Formulace F12 .....	74
3.6	Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu .....	76
3.6.1	Formulace F1 .....	76
3.6.2	Formulace F3 .....	76
3.6.3	Formulace F7 .....	77
3.6.4	Formulace F11 .....	78
3.6.5	Formulace F12 .....	79
3.6.6	Formulace F13 .....	80
3.6.7	Formulace F14 .....	81
3.7	Ověření difuzního mechanismu pomocí Huguchi modelu.....	82
3.7.1	Formulace F1 .....	82
3.7.2	Formulace F2 .....	82
3.7.3	Formulace F4 .....	83
3.7.4	Formulace F9 .....	83
3.7.5	Formulace F12 .....	84
3.8	Regresní analýza disolučních profilů .....	84
3.8.1	Lipofilní matricové tablety .....	84
3.8.2	Hydrofilní matricové tablety.....	85
3.8.3	Směsné matricové tablety .....	86
3.8.4	Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu.....	87
3.8.5	Kontrola mechanismu uvolňování účinné látky pomocí modelu Higuchi .....	88
3.9	Vliv složení na změnu vzhledu matricových tablet při disolučním testu v hydro-alkoholickém médiu .....	88
3.9.1	Lipofilní matricové tablety .....	89
3.9.1.1	Disoluční test v kyselém disolučním médiu .....	89
3.9.1.2	Disoluční test v hydro-alkoholickém disolučním médiu.....	90
3.9.2	Hydrofilní matricové tablety.....	91
3.9.2.1	Disoluční test v kyselém disolučním médiu .....	91
3.9.2.2	Disoluční test v hydro-alkoholickém disolučním médiu.....	92
4	Diskuze .....	93
5	Závěr.....	101

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Prodloužené uvolňování léčivé látky <i>in vivo</i> <sup>[9]</sup> . (pozn. $c_{opt}$ je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě).....	24
Obrázek 2: Zpožděné uvolňování léčivé látky <i>in vivo</i> <sup>[9]</sup> . (pozn. $c_{opt}$ je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě).....	25
Obrázek 3: Pulzní uvolňování léčivé látky <i>in vivo</i> <sup>[9]</sup> . (pozn. $c_{opt}$ je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě).....	25
Obrázek 4: Schéma rozdělení matricových tablet <sup>[22]</sup> .....	27
Obrázek 5: Průřez tablety s hydrofilní matricí <sup>[46]</sup> .....	28
Obrázek 6: Strukturní vzorec Škrobu. <sup>[26]</sup> .....	32
Obrázek 7: Strukturní vzorec Mikrokrystalické celulózy. <sup>[26]</sup> .....	33
Obrázek 8: Strukturní vzorec Hydroxypropylcelulózy. <sup>[26]</sup> .....	34
Obrázek 9: Strukturní vzorec Methylcelulózy <sup>[26]</sup> .....	35
Obrázek 10: Strukturní vzorec kyseliny stearové. <sup>[27]</sup> .....	38
Obrázek 11: Strukturní vzorec stearátu hořečnatého. <sup>[32]</sup> .....	39
Obrázek 12: Fotografie Methocel z elektronového mikroskopu <sup>[70]</sup> .....	39
Obrázek 13: Fotografie Compritol <sup>®</sup> 888 ATO z elektronového mikroskopu <sup>[71]</sup> .....	40
Obrázek 14: Fotografie Parteck <sup>®</sup> SRP 80 z elektronového mikroskopu <sup>[72]</sup> .....	41
Obrázek 15: Strukturní vzorec Pentoxifylinu <sup>[53]</sup> .....	42
Obrázek 16: Disoluční přístroj využívaný pro disoluční testy na Katedře Fyzikální chemie. .43	
Obrázek 17: Košíčková disoluční metoda (foto pořízeno při disolučním testu). .....	45
Obrázek 18: Pádélková disoluční metoda (foto pořízeno při disolučním testu). .....	45
Obrázek 19: Směsná matricová tableta před disolučním testem. ....	89
Obrázek 20: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v kyselém disolučním médiu.....	89
Obrázek 21: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v hydro-alkoholickém disolučním médiu .....	90
Obrázek 22: Směsná matricová tableta před disolučním testem. ....	91
Obrázek 23: Směsná matricová tableta po disolučním testu (24h) v kyselém disolučním médiu. ....	91
Obrázek 24: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v hydro-alkoholickém disolučním médiu. ....	92

## Seznam tabulek:

Tabulka 1: Příklad směsných excipientů a jejich složení <sup>[22, 43, 44]</sup> .....	35
Tabulka 2: Znárodnění změny pH v GIT, doba průchodu a návrh pH pro disoluční zkoušky (* - hodnoty při přítomnosti potravy v GIT) <sup>[51]</sup> .....	44
Tabulka 3: Hodnoty parametru n, pro stanovení mechanismu uvolňování účinné látky <sup>[46, 48]</sup> .....	48
Tabulka 4: Složení formulací s lipofilní retardující látkou (uvedeno v %) .....	52
Tabulka 5: Složení formulací s hydrofilní retardující látkou (uvedeno v %) .....	53
Tabulka 6: Složení formulací se směsí retardujících látek (uvedeno v %) .....	53
Tabulka 7: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu .....	84
Tabulka 8: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu. ....	85
Tabulka 9: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického Korsmeyer-Peppas modelu .....	85
Tabulka 10: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu .....	85
Tabulka 11: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu. ....	86
Tabulka 12: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického Korsmeyer-Peppas modelu .....	86
Tabulka 13: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu .....	86
Tabulka 14: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu. ....	87
Tabulka 15: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického Korsmeyer-Peppas modelu .....	87
Tabulka 16: Vyhodnocení disolučních profilů pro matricové tablety testované v hydroalkoholickém disolučním médiu pomocí matematického modelu I. řádu. ....	87
Tabulka 17: Vyhodnocení disolučních profilů pro matricové tablety testované v hydroalkoholickém disolučním médiu pomocí matematického Weibull modelu .....	88
Tabulka 18: Vyhodnocení disolučních profilů matricových tablet a ověření difuzního mechanismu uvolňování účinné látky pomocí Higuchi modelu .....	88

## Seznam grafů:

Graf 1: Závislost absorpance na koncentraci pentoxifylinu v disolučním médiu o pH = 1,2. .56	56
Graf 2: Závislost absorpance na koncentraci pentoxifylinu v hydro-ethanolovém disolučním médiu. ....57	57
Graf 3: Disoluční profil formulace F1 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....58	58
Graf 4: Disoluční profil formulace F1 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....59	59
Graf 5: Disoluční profil formulace F2 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....60	60
Graf 6: Disoluční profil formulace F2 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....60	60
Graf 7: Disoluční profil formulace F3 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....61	61
Graf 8: Disoluční profil formulace F3 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....62	62
Graf 9: Disoluční profil formulace F4 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem .....63	63
Graf 10: Disoluční profil formulace F4 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....63	63
Graf 11: Disoluční profil formulace F5 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....64	64
Graf 12: Disoluční profil formulace F5 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....65	65
Graf 13: Disoluční profil formulace F6 proložený Weibull modelem. ....66	66
Graf 14: Disoluční profil formulace F6 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....66	66
Graf 15: Disoluční profil formulace F7 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....67	67
Graf 16: Disoluční profil formulace F7 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....68	68
Graf 17: Disoluční profil formulace F8 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....69	69
Graf 18: Disoluční profil formulace F8 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....69	69
Graf 19: Disoluční profil formulace F9 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....70	70
Graf 20: Disoluční profil formulace F9 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....71	71
Graf 21: Disoluční profil formulace F10 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....72	72
Graf 22: Disoluční profil formulace F10 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....72	72
Graf 23: Disoluční profil formulace F11 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....73	73
Graf 24: Disoluční profil formulace F11 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....74	74
Graf 25: Disoluční profil formulace F12 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem. ....75	75
Graf 26: Disoluční profil formulace F12 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.....75	75
Graf 27: Disoluční profil formulace F1 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....76	76
Graf 28: Disoluční profil formulace F3 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....77	77

Graf 29: Disoluční profil formulace F7 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....	78
Graf 30: Disoluční profil formulace F11 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....	79
Graf 31: Disoluční profil formulace F12 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....	80
Graf 32: Disoluční profil formulace F13 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....	81
Graf 33: Disoluční profil formulace F14 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.....	81
Graf 34: Proložení experimentálních dat formulace F1 modelem Huguchi. ....	82
Graf 35: Proložení experimentálních dat formulace F2 modelem Huguchi. ....	82
Graf 36: Proložení experimentálních dat formulace F4 modelem Huguchi. ....	83
Graf 37: Proložení experimentálních dat formulace F9 modelem Huguchi. ....	83
Graf 38: Proložení experimentálních dat formulace F12 modelem Huguchi. ....	84



## **Seznam zkratek**

AAS – Absolutní suma čtverců

CSD – Koloidní oxid křemičitý

EC – Ethylcelulóza

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

GIT – Gastrointestinální trakt

HPC – Hydroxypropylcelulóza

HPMC – Hydroxypropylmethylcelulóza (Hypromelóza)

MC – Methylcelulóza

MCC – Mikrokrystalická celulóza

PTX – Pentoxifylin

PVA – Polyvinylalkohol

PVP – Povidon

$R^2$  – Koeficient determinace

SH – stearát hořečnatý

SMCC – Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

## Úvod

Poprvé se v českém lékopise objevuje pojem řízeného uvolňování v roce 1997. V lékopise z roku 2002 došlo k rozdělení řízeného uvolňování na několik typů (prodloužené, zpožděné a pulzní). Perorální lékové formy s řízeným uvolňováním jsou středem zájmu farmaceutického průmyslu již řadu let. Jsou nejvýhodnější cestou pro podávání léků, kvůli mnoha jejich vlastnostem. Mezi tyto vlastnosti patří především udržení trvalého terapeutického působení, udržení koncentrace léčiva v terapeutickém okně po delší dobu, čímž se snižuje frekvence dávkování léčiva <sup>[9–13, 16, 17]</sup>.

Podle charakteru excipientů využívaných pro výrobu matricových tablet se tyto tablety dělí na hydrofilní gelové, lipofilní směsné, které vznikají po smísení různých typů excipientů, jako je například hydrofilní polymer a lipofilní vosk. Výběrem a poměrem smísení jednotlivých typů excipientů je možné efektivně ovlivnit uvolňování účinné látky z matricové tablety <sup>[66]</sup>.

Předmětem této diplomové práce je studium možností použití duálních matricových tablet pro prodloužené uvolňování Pentoxifylinu. Pentoxifylin byl registrován v 70. letech, jedná se o xantinový derivát s řadou účinků. Mezi účinky Pentoxifylinu patří zvýšení deformovatelnosti erytrocytů, blokáda cytokinů (TNF alfa) a zlepšování reologických vlastností tím, že snižuje viskozitu krve. Mezi další účinky patří urychlování hojení žilních vředů (až o 41 %). Pentoxifylin je v současné době nejpoužívanější vazoaktivní látkou při léčbě pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. <sup>[67, 68, 69]</sup>.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Léčiva

Léčiva jsou chemická individua s definovanou strukturou částice (např. molekuly), která je nositelkou daných vlastností, jako je schopnost vyvolat při interakci se složkami živých systémů účinek závislý na dávce. Dříve se používaly především upravené přírodní a z nich získané látky, většinou oleje, silice a další. Dnes se používají převážně chemická individua přírodního nebo syntetického původu. Takováto léčiva nazýváme chemická léčiva<sup>[1, 2, 3]</sup>.

Léčivé přípravky (*farmaka preparata*) jsou produkty získané technologickým zpracováním léčiva a pomocných látek do určité lékové formy individuálním nebo hromadným zpracováním. Průmyslová výroba léčivých přípravků se začala rozvíjet na počátku 20. století a v letech 1934-1937 se již více než polovina z celkového množství léků vyráběla průmyslově. Dnes je převážná většina léčivých přípravků vyráběna farmaceutickým průmyslem, jedná se tedy a hromadně vyráběné léčivé přípravky. Tyto přípravky jsou ve vhodných obalech a náležitě označeny, s vyznačením čísla výrobní šarže a data expirace. Součástí balení je také příbalová informace obsahující základní informace o daném léčivém přípravku. Individuálně zpracované léčivé přípravky (*magistraliter*) jsou vyráběny v lékárnách, například různé masti. Využívají se k účelům diagnostickým, preventivním a léčebným, popřípadě k ovlivnění fyziologických funkcí. Pokud se za tímto účelem podávají lidem nebo zvířatům jsou tyto přípravky nazývány lékem<sup>[1 - 4, 14, 20]</sup>.

Léková forma je konečná úprava léčivého přípravku do formy vhodné pro léčebné použití. Léková forma určuje tvar a vlastnosti léčivého přípravku, musí být svým složením a tvarem přizpůsobena místu a cíli podání (tableta, injekce, čípek, mast) a musí respektovat jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Léková forma ovlivňuje chování léčivého přípravku v organismu a rozhoduje o farmaceutické dostupnosti, tedy o tom, jak velké množství účinné látky z podané dávky bude dostupné pro absorpci. Lékové formy dělíme do tří generací<sup>[1,2, 3,5]</sup>.

- Lékové formy **první generace** jsou takové, u kterých se zvýšené odpovědi organismu na léčbu dosahuje zvýšením dávky a zkrácením intervalů mezi jednotlivými dávkami <sup>[1,3,5]</sup>.
- Lékové formy **druhé generace**, jsou léky s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním účinné látky. Uvolňují účinnou látku tak, aby bylo po určitou dobu dosaženo účinné plazmatické koncentrace. Po podání se může uvolnit nárazová dávka, pro rychlé navození potřebné plazmatické koncentrace (efektivní terapeutické rozmezí). Výhodou této lékové formy je minimální fluktuace koncentrace účinné látky v krvi <sup>[1,3,5]</sup>.
- Lékové formy **třetí generace**, jsou léky s cílenou distribucí. Jejich úkolem je dopravit molekulu léčiva do blízkosti cílového receptoru, čímž lze dosáhnout menší dávkou zvýšené biologické dostupnosti a omezení vedlejších účinků. Pro zajištění této funkce léku se používají vhodné farmaceutické pomocné látky. Tato oblast farmakologie a farmaceutické technologie je dále studována a předpokládá se pokrok především v oblasti genové terapie <sup>[1,3,5]</sup>.

Podle způsobu podání dělíme lékové formy na:

- **Enterální**, které se podávají pomocí trávicí trubice. Dělíme je na:
  1. Perorální – nástup jejich účinku závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech léčivých a pomocných látek.
  2. Perrektální – mají nižší biologickou dostupnost, ale kratší nástup účinku než léky podané perorálně <sup>[2,5,6,7]</sup>.
- **Parenterální**, které se podávají mimo trávicí trubici. Dostávají se do organismu po překonání kožní bariéry, nejběžnější je propíchnutí injekční jehlou. Injekční aplikace jsou rozlišovány podle místa aplikace, která může být svalová (intramuskulární), žilní (intra venózní) nebo podkožní (subkutánní). Patří mezi ně injekce (menší objem kapaliny) nebo infuze (větší objem kapaliny) <sup>[2,5,6,7]</sup>.
- **Topické**, které jsou aplikovány lokálně na místa většinou dostupná z povrchu organismu. Většina topicky aplikovaných léků obsahuje léčiva s místním účinkem. Největší část z nich jsou léky působící na kůži (dermální). Patří sem

také léky ušní, nosní, oční, rektální a vaginální. Dále potom i léky aplikované do dýchacích cest a plic <sup>[2,5,6,7]</sup>.

Z hlediska fyzikálně-chemických vlastností dělíme lékové formy na:

- **Tuhé (pevné) lékové formy** dělíme na tvarově specifické a nespecifické:
  1. Tvarově specifické – tablety, čípky, vaginální globulky, tobolky, kapsle
  2. Tvarově nespecifické – zásypy (topické prášky)
  
- **Kapalné lékové formy** dělíme na látky pro užití vnitřní nebo zevní:
  1. Pro vnitřní užití:
    - Perorální – roztoky, suspenze, emulze, kapky, sirupy
    - Parenterální – injekce, infuze
  2. Pro zevní užití: oční, ušní a nosní kapky, výplachy, kloktadla, přípravky k aplikaci na kůži <sup>[2,5,6,7]</sup>
  
- **Polotuhé lékové formy** se aplikují na kůži nebo sliznice. Mají místní (dermatologika) nebo celkový (náplasti s léčivý) účinek. Řadíme mezi ně masti, krémy, gely, pasty nebo náplasti s léčivý. <sup>[2,5,6,7]</sup>
  
- **Plynné lékové formy** (aerodisperze) jsou tvořeny pomocí stlačeného (zkapalněného) plynu. Patří mezi ně ušní, nosní, orální sublingvální a kožní spreje, prášky pro inhalaci. <sup>[2,5,6,7]</sup>

### 1.1.1 Dělení pevných lékových forem

Oproti roztoku, z něhož se může účinná látka resorbovat mnohem rychleji, se při použití pevných lékových forem musí tableta nejprve rozpadnout nebo tobolka otevřít (dezintegrace), následně se léčivo uvolní, rozpustí a desorbuje se do krevního řečiště. Uvolňování účinné látky se dá ovlivnit a regulovat vhodnou volbou výrobních postupů, jako je využití matricových nebo potahovaných tablet <sup>[2,8]</sup>.

Tablety jsou často využívané lékové formy, cylindrického nebo čochkovitého tvaru. Jsou vyráběny lisováním práškových směsí nebo granulátů připravených z účinných látek a excipientů. Jsou rozděleny na tablety určené pro polknutí a tablety rozpustné a šumivé, ze kterých se připravuje vodný roztok. Jedním z druhů tablet jsou tablety potahované, které jsou potaženy ochrannou vrstvou, například voskem. Tento potah chrání účinnou látku před rozkladem, zajišťuje jeho stálost, ale také ochraňuje před vnímáním nepříjemné chuti či zápachu, usnadňuje polykání nebo slouží jako barevné označení léku. Tloušťka a vlastnosti potahu se mohou zvolit tak, aby se rozpustil až na potřebném místě, v trávícím traktu. Dalším důležitým druhem tablet jsou tablety matricové, které obsahují účinnou látku zabudovanou do matricové struktury, ze které se po zvlhčení (kontaktu s žaludečním a střevním sekretem) uvolňuje účinná látka difuzí nebo jiným druhem mechanismu do okolí, následně se resorbuje, ale zevní tvar tablety zůstává nezměněný. Těmito způsoby výroby lze dosáhnout prodlouženého uvolňování účinných látek. <sup>[2,8, 24]</sup>

Tobolky mají obvykle podlouhlý tvar tvořený želatinovým obalem, který je plněn práškovou směsí. Obsah je tvořen práškem, granulátem nebo roztokem. <sup>[8]</sup> Dělíme je na:

1. **Tvrde želatinové tobolky** jsou označovány jako lékové mikroformy. Jsou to dvoudílná pouzdra naplněná práškovou směsí nebo granulátem připraveným z účinných látek. Tobolky jsou připravovány tak, aby bylo zajištěno řízené uvolňování účinných látek <sup>[2,6]</sup>.
2. **Měkké želatinové tobolky** jsou plněny roztokem, popřípadě emulzí či suspenzí účinných látek v nevodném rozpouštědle, nejčastěji oleji. Vzniklé tobolky jsou stabilní, představují dvoufázový systém. Skládají se z lipofilního roztoku (olej), který je uzavřen do hydrofilního obalu (želatina) <sup>[2,6]</sup>.

**Čípky** jsou tělíška podlouhlého tvaru, který usnadňuje jejich zavádění do tělních dutin (konečníku, pochvy). Hlavní složkou mezi excipienty je nejčastěji tuk. Jedná se potom o ve vodě nerozpustné čípky, které se vyrábějí odléváním z taveniny. Nebo jsou excipienty vhodně modifikované polyethylenglykoly nebo směsí nabobtnalé želatiny s glycerolem. Jedná se potom o ve vodě rozpustné čípky, které se vyrábějí lisováním <sup>[2,6]</sup>.

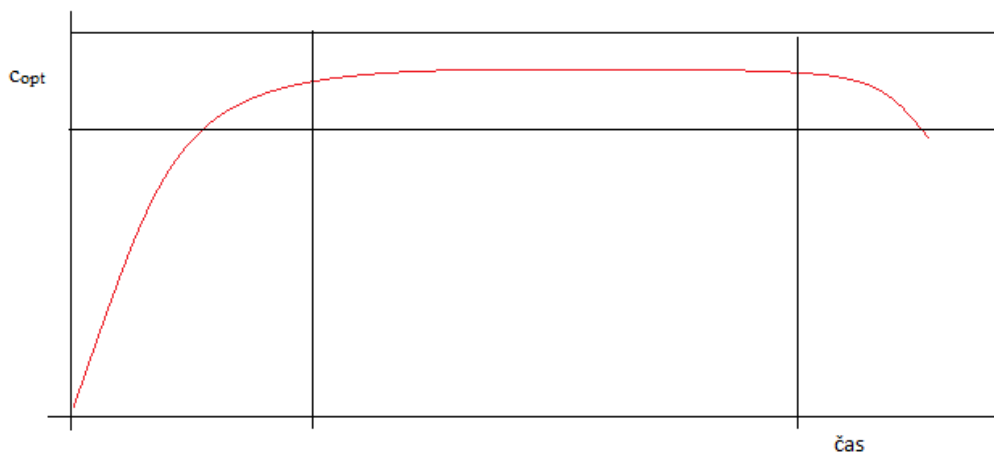
### 1.1.2 Lékové formy s řízeným uvolňováním

Perorální aplikace léků je v současné době preferovaným způsobem léčby a umožňuje vysokou complianci pacienta. Biologická dostupnost léčiv pro perorální aplikaci může být ovlivněna několika faktory, jako je typ dávkované lékové formy, obsah žaludku, doba průchodu gastrointestinálním traktem (GIT) a místo absorpce léčiva. Biologická dostupnost perorálních lékových forem je nižší než u intravenózních forem. Lékové formy s řízeným uvolňováním umožňují vyšší efektivitu při uvolňování účinné látky, protože umožňují podávání léku na správné místo s požadovanou rychlostí a časem uvolnění. Mezi tyto techniky patří systémy dodávání léků přímo až na místo působení, které byly navrženy tak, aby zlepšily biologickou dostupnost léčiva a dosáhly optimální koncentrace léčivé látky v krevní plazmě [10,14,15,16,19, 21].

U nás se pojem řízené uvolňování uvádí poprvé v lékopise z roku 1997. V lékopise z roku 2002 je řízené uvolňování rozlišeno na několik typů: prodloužené, zpožděné a pulzní. Mezi lékové formy s řízeným uvolňováním se řadí např. matricové tablety, obalené tablety a lékové mikroformy [4, 9, 10, 11, 12, 13].

Perorální systémy s řízeným uvolňováním jsou středem zájmu farmaceutického průmyslu již řadu let. Kvůli mnoha jejich výhodám oproti konvenčním lékům jsou nejvýhodnější cestou pro podávání léků. Vykazují typický vzorec uvolňování léčiva, ve kterém je koncentrace léčiva udržována v terapeutickém okně po delší dobu, čímž je zajištěno trvalé terapeutické působení. [13, 16, 17].

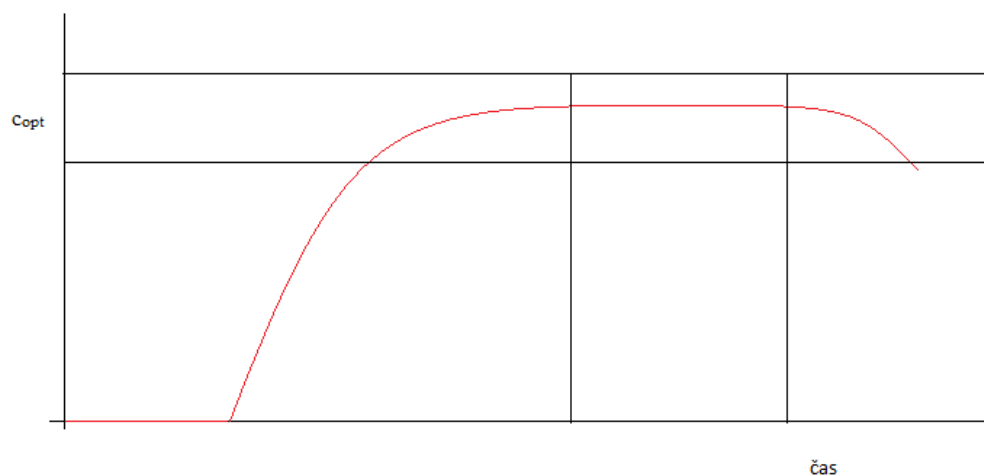
Prodloužené uvolňování léčiva patří mezi kontinuálně řízené uvolňování léčiva a znamená zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po dobu delší, než by nastala při aplikaci jednotlivé dávky léčiva bez prodlouženého uvolňování. Působení léčivé látky je dáno jejími farmakokinetickými vlastnostmi, jako je vazba na bílkoviny, metabolismus a eliminace. Prodloužené působení léčivé látky (obr. 1) je umožněno použitím farmaceutických pomocných látek (excipientů), anebo použitím speciálních technologických postupů, tedy lékovou formou. Takto upravené přípravky jsou označovány RETARD. Existuje několik typů systémů s prodlouženým uvolňováním, které jsou navrženy a rozděleny podle mechanismu, který využívají. Mohou to být systémy řízené difúzí, rozpouštěním nebo erozí. Nejčastěji používanými technologiemi z řady léčiv s řízeným uvolňováním jsou matricové tablety s prodlouženým uvolňováním [4, 9 - 13, 21].



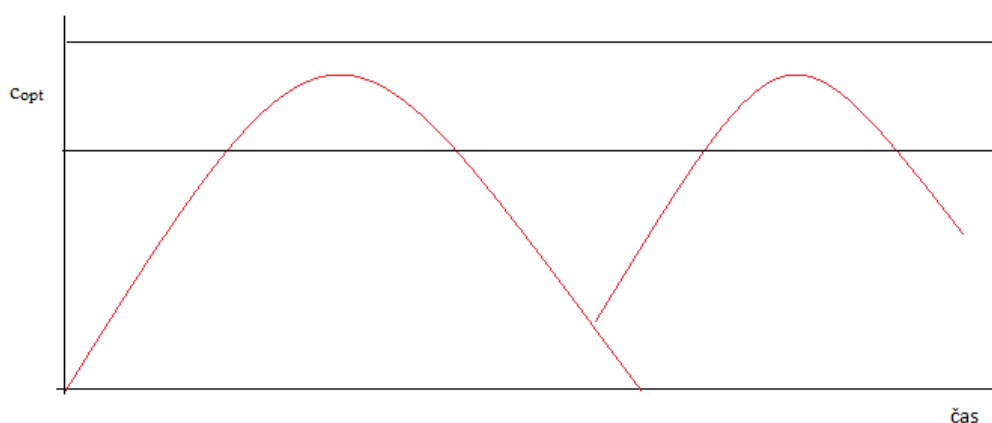
Obrázek 1: Prodloužené uvolňování léčivé látky *in vivo*<sup>[9]</sup>. (pozn.  $c_{opt}$  je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě)

Zpožděné a pulzní uvolňování léčivé látky (obr. 2 a 3) patří mezi diskontinuálně řízené uvolňování léčiva. Tento způsob uvolňování léčiva je spojen se znalostmi vlivu denních a nočních biorytmů na fyziologické funkce, popřípadě na průběh některých onemocnění. Dochází k uvolnění léčiva po určité době od aplikace léku. Využívá se například u léků, u kterých je nutná noční aplikace, jako jsou například léky na astma. Pulzní dávkování je využíváno pro jeho výhody oproti běžným dávkovacím formám. Snižuje frekvenci dávky a velikost dávky, čímž jsou sníženo riziko vedlejších účinků cíleně působí na určité místo. Pulzní dávkování lze využít při nutnosti opakované denní aplikace léčiva například u pacientů léčících se inzulínem. Zpožděné uvolňování léčivé látky je nezbytné pro léčiva, která procházejí degradací v kyselém prostředí žaludku a dráždí žaludeční sliznici nebo vyvolávají nevolnost a zvracení. Cílení léků na distální část GIT, vyžaduje, aby bylo zabráněno uvolnění léčivé látky ve dvou třetinách GIT. Zpožděné uvolňování je také vhodné pro léky, podléhající first-pass efektu, což vede ke snížení biologické dostupnosti nebo u léků s možnými interakcemi s potravinami [4, 9-13, 21].





Obrázek 2: Zpožděné uvolňování léčivé látky *in vivo*<sup>[9]</sup>. (pozn.  $c_{opt}$  je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě)



Obrázek 3: Pulzní uvolňování léčivé látky *in vivo*<sup>[9]</sup>. (pozn.  $c_{opt}$  je optimální koncentrace léčivé látky v plazmě)

### 1.1.3 Nevýhody lékových forem s proslouženým uvolňováním – dumping efekt

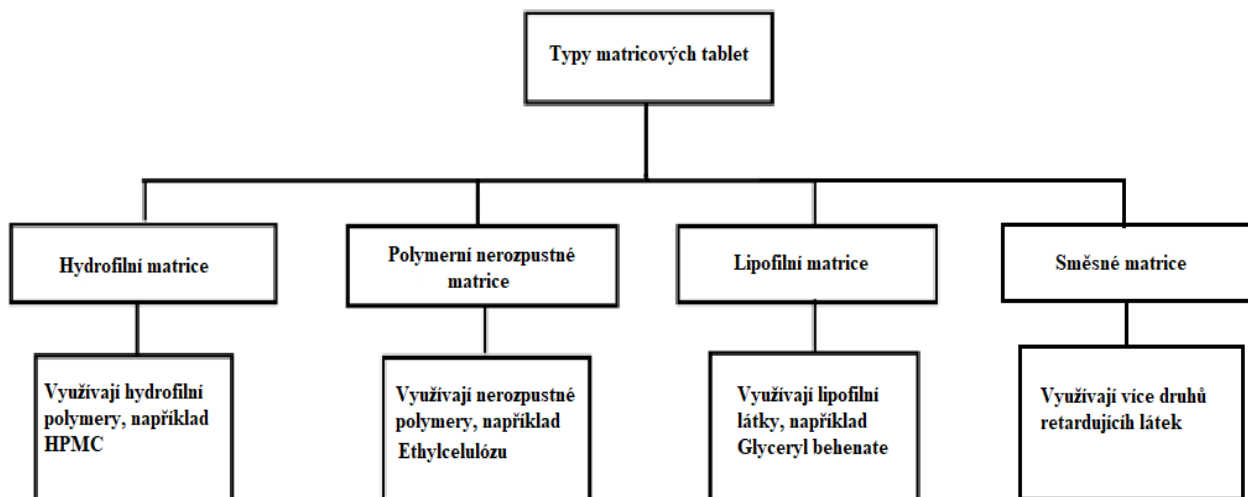
Mezi nevýhody lékových forem s prodlouženým uvolňováním patří náklady na vývoj, protože pro některé formulace s řízeným uvolňováním může být potřeba drahého specializovaného zařízení. Léčiva s prodlouženým uvolňováním, které jsou dávkována jednou denně, obsahují významné množství účinné látky, které by při náhlém uvolnění způsobilo velmi závažné nežádoucí účinky. Míra uvolňování léčiva může být změněna fyziologickými podmínkami, jako je motilita, ionty, pH a enzymy. Dále je uvolňování účinné látky ovlivněno jídlem, průchodem žaludku a v neposlední řadě alkoholem, v důsledku toho mohou vznikat rozdíly v rychlosti uvolňování. Zvýšený zájem o vliv účinků alkoholu na uvolňování léčiva

z formulací s řízeným uvolňováním vznikl v roce 2005, kdy byl lék Palladone, vyráběný ve formulacích s prodlouženým uvolňováním, stažen v USA z trhu. Jeho užívání společně s alkoholem vedlo k drastickému až šesti násobnému zvýšení jeho plazmatické koncentrace v krvi. Alkohol může způsobit selhání mechanismu řízeného uvolňování účinné látky a změnit regulaci rychlosti uvolňování, což může k uvolnění nadměrné (dumpingové) dávky. Dumpingová dávka je definována jako neúmyslné, okamžité a nekontrolovatelné uvolnění účinné látky z formulace s prodlouženým uvolňováním v krátkém časovém úseku, kdy dojde k uvolnění celého nebo velmi významného množství účinné látky. Tento jev se nazývá dumping efekt, který může být vyvolán např. alkoholem. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) nyní doporučuje provést *in vitro* studie o uvolňování účinných látek z lékových forem v ethanolovém médiu s přidavkem až 40 % ethanolu <sup>[16- 18, 58- 61]</sup>.

Dumping efekt může být způsoben také vlivem některých potravin <sup>[16- 18, 58- 61]</sup>.

## 1.2 Rozdělení matricových tablet

Matricové tablety jsou jednoduchými lékovými formami, které neobsahují částice. Umožňují prodloužené, zpožděné nebo pulzní uvolňování. Mohou být ve formě neobalené nebo obalené. Vlastnosti matricových tablet závisí především na vlastnostech excipientů do nich přidávaných. Matricové tablety se dělí na polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové a tablety směsné (obr. 4). U každého z těchto typů matricových tablet dochází k rozdílnému uvolňování účinné látky. <sup>[10-13,16-18, 46]</sup>



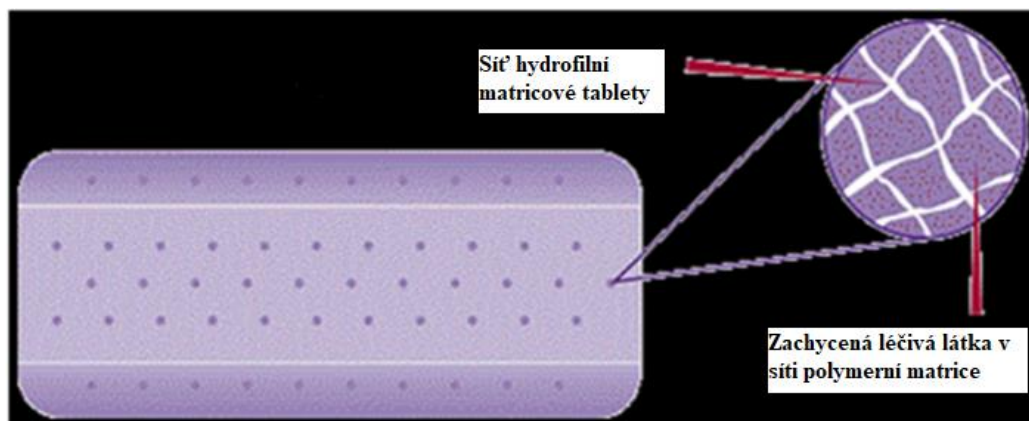
Obrázek 4: Schéma rozdělení matricových tablet <sup>[22]</sup>.

### 1.2.1 Hydrofilní matrice

Za poslední čtyři desetiletí zaznamenalo použití hydrofilních polymerů významný rozvoj použití, protože hydrofilní matrice umožňují prodloužit uvolňování různých léčivých látek a s jejich použitím vznikají robustní pevné lékové formy. V současnosti jsou tablety s hydrofilním polymerem nejčastěji užívané perorální lékové formy s řízeným uvolňováním. Hydrofilní matricová tableta je tvořena sítí, ve které je zachycena účinná látka (obr. 5), obvykle jsou tablety připravovány přímou kompresí práškové směsi léčiva s retardantem a dalšími přísadami, které napomáhají zpracování tablety. Hydrofilní matrice mají schopnost uvolňovat lék po určitou dobu, protože nedochází k jejich okamžité dezintegraci <sup>[22, 46- 48, 50]</sup>.

Uvolňování léčiva z tablet hydrofilní matrice dochází bobtnáním, rozpouštěním účinné látky a erozí matrice, buď na makroskopické, nebo mikroskopické úrovni. Pokud jsou hydrofilní matrice vystaveny působení rozpouštědla, dochází k tvorbě gradientu mezi povrchem tablety a rozpouštědlem. Tím dochází ke vstřebávání rozpouštědla do sítě uvnitř hydrofilní matrice, a to způsobí vznik gelovité vrstvy na povrchu tablety. Tato gelová vrstva rozděluje matricovou tabletu na tři vrstvy. Vnější vrstva obsahuje největší množství molekul rozpouštědla, je mechanicky slabá, ale působí jako difuzní bariéra zabraňující dalšímu pronikání rozpouštědla do dalších vrstev tablety. Střední vrstva je méně gelovitá než vrstva vnější a je relativně silnější. Vnitřní vrstva, tzv. jádro matricové tablety zůstává suché. V průběhu disolučního testu proniká do matricové tablety čím dál více rozpouštědla, po úplné

hydrataci vnější vrstvy dochází k jejímu uvolňování. Po fázi bobtnání dochází k erozi matrice. Eroze polymeru závisí na viskozitě použitého retardantu. Uvolňování léčiva z hydrofilní matricové tablety je kombinací difuze a eroze (superpozice transportních dějů). Nejčastěji používaným retardantem pro přípravu hydrofilních matricových tablet je Hypromellosa (HPMC) neboli Methocel [22, 46-48, 50].



Obrázek 5: Průřez tablety s hydrofilní matricí [46]

### 1.2.2 Polymerní nerozpustné matrice

Polymerní nerozpustné matrice byly patentovány v roce 1960. Jsou to matrice tvořené z účinné látky rozptýlené v nerozpustných polymerech. Polymerní nerozpustné matrice mohou být připraveny přímou kompresí léčiva s nerozpustným polymerem a dalšími pomocnými látkami. Nerozpustný polymer díky své porozitě zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva. Lék difunduje sítí kanálů (tzv. skelet – proto se jim také říká skeletové), které existují mezi zhutněnými polymerními řetězci. Tablety připravené s nerozpustným polymerem zůstávají nedotčené a jejich celistvost je udržována po delší časový úsek. Jako nerozpustný polymer se používají polyakryláty, polyvinylchlorid nebo Ethylcelulóza (EC). Hlavní využití EC je v perorálních lékových formách jako součást matrice nebo jako hydrofobní potahovací činidlo. EC slouží k tvorbě tablet s řízeným uvolňováním [10, 22, 26, 49, 51].

### 1.2.3 Lipofilní matrice

Lipofilní excipienty jsou v současnosti středem zájmu farmaceutických technologií díky svým vlastnostem, snadnosti použití a univerzálnosti. Umožňují výrobu matricových tablet s řízeným uvolňováním. Lipofilní excipienty byly odvozeny z potravinářského průmyslu, kde jsou využívány především jako přísady pro emulgaci, solubilitaci, stabilizaci a mazání. Lipofilní excipienty jsou chemicky inertní, hydrofobní materiály, které byly původně vyvinuty jako mazadla k výrobě pevných lékových forem. Lipidové excipienty vznikly chemickou modifikací přirozeně se vyskytujících triglyceridů <sup>[22, 26, 52]</sup>.

Uvolňování účinné látky z matric s lipofilními excipienty probíhá z téměř neporušené tablety bez tvorby gelové vrstvy. Uvolňování léčiva je řízeno difuzí na základě Fickových zákonů. Voda proniká do matrice, zaplňuje póry vzniklé difuzí rozpuštěného léčiva a vytváří se kanály naplněné vodou, což zvyšuje poréznost matrice. Uvolňování účinné látky z lipofilní matrice ovlivněno použitým tlakem při lisování tablety. Čím vyšší je síla komprese, tím pomaleji se uvolňuje účinná látka, což je pravděpodobně způsobeno menší počáteční pórovitostí <sup>[22, 26, 52]</sup>.

Nejčastěji používaným retardantem pro tvorbu lipofilních matricových tablet je Glyceryl behenate neboli Compritol <sup>[52]</sup>.

### 1.2.4 Směsné matricové tablety

Směsné matricové tablety obsahují jak hydrofilní, tak i lipofilní retardující látky. Účinná látka je uvolňována pomocí více různých mechanismů, které vzájemně ovlivňují pozitivně nebo negativně <sup>[22]</sup>.

### 1.3 Farmakologické excipienty

Farmaceutické lékové formy neobsahují pouze farmakologicky účinné látky. Účinná látka je součástí formulace v kombinaci s jednou nebo více inertních neléčivých složek, které mají různé specifické funkce. Selektivní použití těchto neléčivých látek, označovaných jako farmaceutické složky nebo excipienty slouží k produkci různých typů dávkových forem. Excipienty mají technologický význam a jejich účelem je usnadňovat přetváření léčiv na léčivé přípravky. Musí být kompatibilní s ostatními složkami přípravku a používají se v takových množstvích, aby neměly vlastní farmakologické účinky. Mohou ale ovlivnit farmakokinetické vlastnosti (biologickou dostupnost) účinných látek. Jejich přítomnost v daném přípravku musí být prokazatelná analytickou metodou. Tyto excipienty zahrnují pojiva, rozvolňovadla, lubrikanty, kluzné látky a povlaky atd <sup>[1, 2, 14, 20, 21, 22, 24, 42]</sup>.

V některých fázích výrobního procesu se používají také technické pomocné látky, jako jsou rozpouštědla nebo jiná chemická činidla. Na rozdíl od farmaceutických pomocných látek nesmí být v hotovém přípravku analyticky prokazatelná ve větším množství, než je přípustné pro danou nečistotu, což je stanoveno lékopisem <sup>[1,2]</sup>.

Farmaceutické pomocné látky, které jsou nedílnou součástí jakékoliv lékové formulace, jsou odvozeny z přírodních, syntetických nebo polosyntetických zdrojů. V současné době farmaceutický průmysl dává přednost použití rostlinných materiálů místo chemických a syntetických excipientů, protože mnoho z nich je toxických, což následně představuje problém pro schválení léčivých přípravků Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Přírodní polymery jsou oproti syntetickým polymerům biologicky odbouratelné, levnější, patří mezi obnovitelné zdroje a je s nimi spojeno menší množství nežádoucích účinků. Každý rok je uvedeno na trh velké množství nově objevených a využívaných excipientů. Jejich výzkum je nutný pro vývoj optimálních formulací s požadovanými terapeutickými účinky. <sup>[14, 20- 22]</sup>

Excipienty se využívají především pro metody přípravy tablet suchou granulací, vlhkou granulací a přímou kompresí. Přímá komprese je v posledních letech hojně využívanou technikou, a to především pro svou jednoduchost. Metoda zahrnuje méně jednotlivých operací), což znamená méně vybavení, nižší spotřeba energie, potřeba méně času a práce, čímž se snižují celkové náklady na daný proces přípravy tablety <sup>[42, 43]</sup>.

Některé excipienty ovlivňují stabilitu léčiva a jsou využívány jako ochrana léčivé látky před nežádoucími vlivy atmosférického kyslíku nebo vlhkosti (potahované tablety nebo kapsle), před účinky žaludečních kyselin (enterické potažené tablety). Zajišťují optimální konzistenci pro specifické místo podání léčivé látky (masti, krémy, náplasti, roztoky, suspenze, čípky, injekce, inhalanty). Excipienty mohou být použity k potlačení nepříjemné chuti nebo k vytvoření lepší barvy. Také umožňují tvorbu léčiv s prodlouženým uvolňováním<sup>[14, 20-22, 24]</sup>.

Farmaceutické pomocné látky jsou již dlouhou dobu studovány, aby bylo zjištěno, co nejvíce podrobných informací o jejich vlastnostech a funkcích, které souvisí s jejich použitím ve formulacích pevných lékových formách. Excipienty mohou ovlivňovat účinek léčivé látky regulováním způsobu a rychlosti jejího uvolňování z lékové formy pro okamžitý nebo prodloužený účinek. Excipienty mohou být použity v různých formulacích pro různé funkce, které jsou dány jejich fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Mezi excipienty vhodné pro použití v pevných lékových formách pro orální použití patří plniva a pojiva, rozvolňovadla, retardanty a mazadla<sup>[22, 25]</sup>.

### **1.3.1 Pojiva**

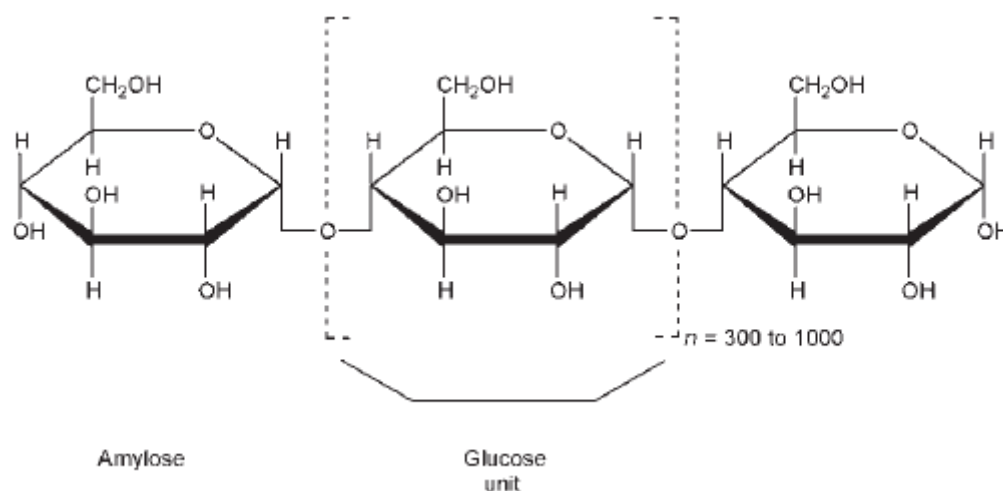
Pojiva jsou pomocné látky, které se přidávají do lékových formulací, aby upravovaly kohezivní vlastnosti práškového materiálu při výrobě tablet. Zajišťují soudržnost tabletové formulace, aby zůstala po kompresi neporušená. Materiály používané jako pojiva mohou mít povahu celulóзовých materiálů nebo cukrů, jako je sorbitol, sacharóza a glukóza. Používají se také přírodní polymery jako je škrob, přírodní gummy a želatina, dále polosyntetické a syntetické polymery jako je povidon (PVP), hydroxypropylcelulóza (HPC), methylcelulóza (MC), ethylcelulóza (EC) a hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), která se jako pojivo používá pouze ve velmi nízkých koncentracích. Mezi řadou polymerů, které jsou v současné době k dispozici jako pojiva, jsou upřednostňovány syntetické polymery oproti přírodním zdrojům, z důvodu minimalizace variability mezi dávkami a snížení rizika kontaminace z přírodních zdrojů. Typ a koncentrace pojiva použitého ve formulaci má přímý vliv na pevnost tablet v tahu, rozpadavost tablety (dezintegrace) a disoluční chování. Pro každou pevnou lékovou formu pro perorální podání lze použít pojivo jednoho druhu nebo lze druhy

kombinovat, nesmí ale ovlivňovat mechanismus uvolňování léčiva. Některá pojiva slouží současně i jako plniva (látky zvětšující objem tablety) [22, 25, 42].

### 1.3.1.1 Přírodní pojiva

#### Škrob

Mezi přírodní pojiva se řadí škrob (obr. 6). Škrob je směs amylosy a rozvětveného amylopetinu, jedná se o polysacharid založený na  $\alpha$ -D-glukóze. Je to univerzální excipient používaný pro perorální lékové formy, kde se využívá jako pojivo, ředidlo a dezintegrační činidlo. V minulosti byl především hojně využívaným pojivem, ale použití škrobu jako pojiva se v posledních letech omezuje, protože jeho použití může vést ke snížení pevnosti tablet a vyšší rozpadavosti. Škrobová pasta má vysokou viskozitu, která vede k nerovnoměrnému rozložení v tabletě. Více než samotný škrob se používá škrob předželatinovaný, který lze použít na rozdíl od samotného škrobu jako suchý prášek. Samotný škrob je nutné nejprve zpracovat na škrobovou pastu. Předželatinovaný škrob je škrob chemicky a mechanicky upravený. Používá se pro granulaci za vlhka v koncentracích 5-10 hm. % a pro přímou kompresi v rozmezí do 20 hm. %. Škrob se vyrábí extrakcí z rostlinných zdrojů specifickými procesy, podle toho, z jaké rostliny se extrahuje. Použitými metodami je mletí za vlhka, za sucha, prosévání nebo fyzikální separace pomocí hydrocyklonů [22, 26].



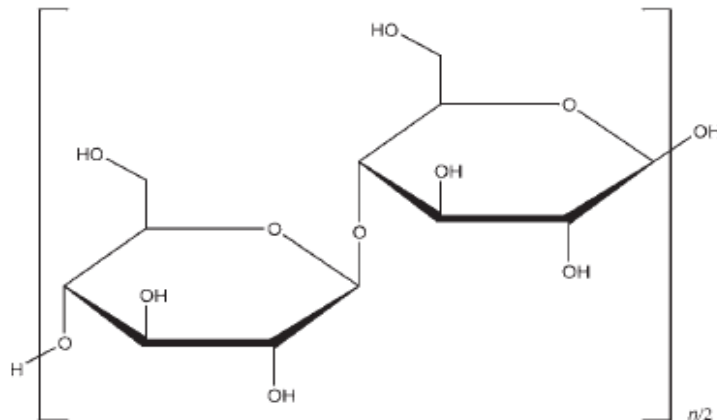
Obrázek 6: Strukturální vzorec Škrobu. [26]



### 1.3.1.2 Syntetická pojiva

#### *Mikrokrystalická celulóza*

Mikrokrystalická celulóza (MCC, obr. 7) byla objevena v roce 1955, je to čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza získaná z  $\alpha$ -celulózy, která se vyskytuje jako bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu složený z porézních částic. Komerčně je dostupná v různých velikostech částic a stupních viskozity, které se liší svými vlastnostmi a možnostmi aplikace. MCC se vyrábí řízenou hydrolýzou se zředěnými roztoky  $\alpha$ -celulózy získané ve formě buničiny z vláknitých rostlinných materiálů. Po hydrolýze se hydrocelulóza čistí filtrací a vodná suspenze se rozstříkuje tak, aby vznikaly suché, porézní částice. MCC je široce využíván univerzální excipient, který se využívá jako plnivo a pojivo pro vlhkou granulaci i přímé lisování, také se používá jako plnivo pro tvrdé želatinové kapsle. Má však špatné tokové vlastnosti. Vyskytuje se v různých velikostech a hustotách částic. Větší velikost částic pomáhá ke zlepšení tokových vlastností, ale snižuje se kompaktnost tablety. MCC má hygroskopický charakter, a proto je důležité regulovat obsah vlhkosti. MCC se používá také v kosmetice a potravinářských produktech [ 22, 26, 33, 37-40].

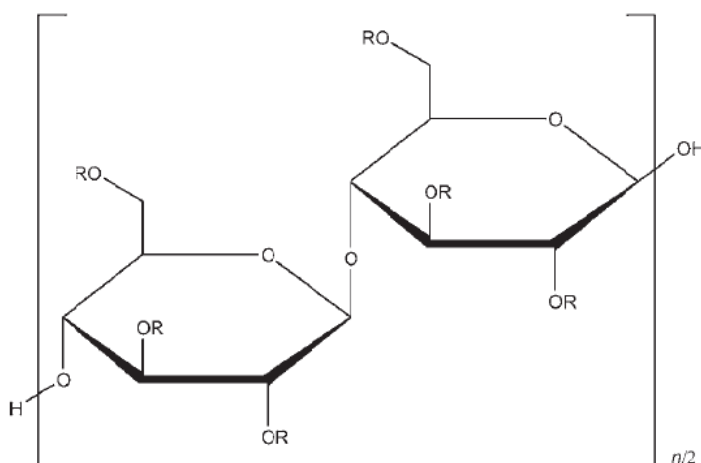


Obrázek 7: Strukturální vzorec Mikrokrystalické celulózy. [26]

#### *Hydroxypropylcelulóza*

Hydroxypropylcelulóza (HPC), (obr. 8) je neiontový, ve vodě i polárním organickém rozpouštědle rozpustný práškový polymer bílé až světle žluté barvy, bez zápachu a chuti, patřící mezi syntetická pojiva. Jedná se o hydroxypropylovanou substituovanou ether

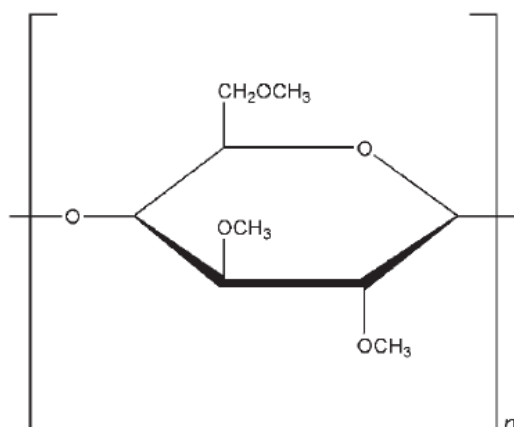
celulózu, má hydrofilní a bioadhezivní vlastnosti, pro které se používá hlavně v orálních farmaceutických formulacích jako pojivo, pro potahované tablety a také pro matrice s prodlouženým uvolňováním. Jako pojivo se používá při vlhké granulaci nebo pro přímou kompresi v koncentracích 2-6 hm. %. Při vyšších koncentracích 15-35 hm. % se používá pro výrobu formulací s prodlouženým uvolňováním léčiva. HPC se vyskytuje v různých formách lišících se viskozitou. Čím nižší viskozita, tím rychlejší uvolňování léčiva a naopak. Používají se také směsi HPC s jinými polymery celulóзовých materiálů [22, 26, 44, 45].



Obrázek 8: Strukturální vzorec Hydroxypropylcelulózy. [26]

### ***Methylcelulóza***

Methylcelulóza (MC), (obr. 9) je substituovaná celulóza s dlouhým řetězcem, ve kterém je 27-32 % hydroxylových skupin ve formě methyletheru. MC je bílý prášek nebo granule, bez zápachu a chuti, nerozpustný v horké vodě a ve studené vodě tvoří viskózní koloidní disperze. Vyrábí se z celulózy reakcí s alkalickým činidlem a následnou methylací alkalické celulózy s methylchloridem. Následně se čistí a rozemele na prášek. Je možné ji používat v různých molekulových hmotnostech, což vede k tvorbě roztoků různých viskozit. S nízkou a střední viskozitou se používá jako pojivo ve formě suchých prášků nebo pojivového roztoku, v koncentracích 1-5 hm. %. Jednou z výhod použití MC je, že nezpůsobuje tvrdnutí tablet při skladování. Používá se pro výrobu orálně dávkovaných formulací jako potahovací činidlo, emulgační činidlo, rozvolňovadlo, tabletové pojivo nebo pro přípravu tablet s prodlouženým uvolňováním léčivé látky. [22, 26]



Obrázek 9: Strukturní vzorec Methylcelulózy <sup>[26]</sup>

### 1.3.1.3 Směsná pojiva

Jedná se o společné zpracování dvou či více různých pojiv do jednoho produktu, čímž dochází ke vzniku lepších fyzikálně-chemických a mechanických vlastností, než mají jednotlivé složky samotné. Hlavním cílem tvorby směsných pojiv je získání produktu s výhodným poměrem funkčnosti a ceny. Jednotlivé excipienty jsou propojeny beze změny chemické struktury. Toto propojení má za následek zlepšení kvality tablety ve všech ohledech od tvrdosti až po rozpouštění nebo stabilitu. Směsné excipienty jsou velmi užitečné, jednodušší a zároveň cenově výhodnější alternativy, které také snižují náklady pacientům a jejich výzkum má v budoucnosti velký potenciál. V tabulce č. 1 je znázorněn příklad některých směsných excipientů, které jsou již dostupné na trhu <sup>[24, 43, 44]</sup>.

Tabulka 1: Příklad směsných excipientů a jejich složení <sup>[22, 43, 44]</sup>.

Komerční název	Složení
Cellactose	MCC (25 %), $\alpha$ -laktóza monohydrát (75 %)
Starlac	$\alpha$ -laktóza (85 %), kukuřičný škrob (15 %)
Microcelac	Laktóza (75 %), MCC (25 %)
PROSOLV® SMCC 90	MCC (98 %), koloidní oxid křemičitý (2 %)

### ***Cellactosa***

Cellactosa (tab. 1) je směsný excipient zavedený v roce 1990, složený z kombinace celulózy a monohydrátu  $\alpha$ -laktózy (tab. 1). Mezi její výhody patří zlepšení kompaktnosti, průtoku, adherence a snížení segregace. Zlepšení kompatibility je dáno tím, že laktóza pokrývá celulózová vlákna a sorpce vlhkosti je mnohem nižší než samotné MCC [43, 44].

### ***StarLac®***

StarLac® (tab. 1) je jeden z novějších směsných excipientů, vzniklý spojením monohydrátu laktózy a kukuřičného škrobu (viz. tab. 1), vyrobeného sušením rozprašováním. StarLac® je bílý prášek bez zápachu a chuti. Částice škrobu jsou zakomponovány do matrice z monohydrátu laktózy, čímž se vyvažují elastické a křehké vlastnosti, které jsou vhodné pro tvorbu tablet. Použitím tohoto směsného pojiva je zlepšena stlačitelnost, syponost a dezintegrační vlastnosti. Je to jedna z nejvhodnějších směsí pro výrobu tablet přímou kompresí [22, 26, 43, 44].

### ***MicroceLac®***

MicroceLac® (tab. 1) je směsné pojivo tvořené přírodními látkami, monohydrátem laktózy a MCC vytvořené pro přímou kompresi. Vyskytuje se jako bílý prášek bez zápachu. Pro výrobu obou excipientů byla použita výroba pomocí rozprašování, aby bylo možné jejich správné spojení. Tím se zlepšila adhezenční kapacita, díky které může být MicroceLac® použit i při velmi nízkých dávkách a jeho tvrdost, která zase umožňuje použití při vysokých dávkách. Výsledné tablety jsou velmi hladké, což umožňuje snadné a ekonomicky výhodné potahování tablet [26, 44, 45].

### ***PROSOLV® SMCC 90***

PROSOLV® SMCC 90 (tab. 1) neboli silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (SMCC) byla zavedena v roce 1996, je to směs mikrokrytalické celulózy a koloidního oxidu křemičitého (CSD). SMCC obsahuje 2 % CSD. Používá se jako směsné plnivo a pojivo ve

formulacích tablet a kapslí. Jedná se o bílou, sypkou a chemicky inertní látku s vynikající kompaktilitou ve formě prášku, který je nerozpustný ve vodě, acetonu a bezvodém ethanolu. Je to multifunkční excipient, který poskytuje jak optimální kompozici i tokové vlastnosti, má vynikající vazebné vlastnosti. Výrobní proces SMCC vede k homogenní a mnohem jemnější distribuci CSD, což má za následek pětinasobný nárůst specifického povrchu a také nárůst zhutnění o 30-50 % oproti samotné mikrokrystalické celulóze při granulaci za vlhka i při přímém lisování. Má větší pevnost v tahu a vyžaduje nižší kompresní tlaky. SMCC bylo vyvinuto právě pro zlepšení těchto vlastností oproti MCC. Při použití pro přímou kompresi může PROSOLV® SMCC významně snížit počet potřebných excipientů. SMCC se vyrábí společným sušením suspenze částic MCC a CSD [22, 26, 35, 36, 38, 40, 41].

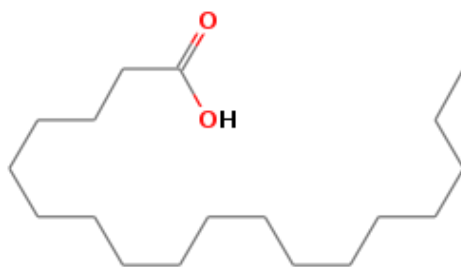
### 1.3.2 Lubrikanty

Lubrikanty neboli mazadla jsou přidané látky, které jsou nezbytnou součástí každé tablety nebo kapsle. Mazadla jsou důležitá ve farmaceutickém průmyslu při výrobě převážně pevných lékových forem. Jsou to činidla přidávaná do tablet nebo tobolkových formulací ve velmi malém množství (obvykle se přidává 0,25 % - 5,0 %) ke zlepšení vlastností práškové směsi při zpracování. Jejich hlavní funkcí je snížení tření mezi kovovými částmi lisovacích přístrojů, které přicházejí do přímého styku s práškovou směsí během tabletování nebo plnění kapslí. Mechanismus snížení tření je dán fyzikálně – chemickými vlastnostmi lubrikantu. Jsou to často materiály hydrofobního charakteru, ve kterých převládají Londonovy interakce. V historii se používaly živočišné tuky, dnes mezi materiály používané jako mazadla patří mastné kyseliny, jejich soli a estery a anorganické materiály. Nejčastěji používaná je kyselina stearová, která je mastnou kyselinou a její sůl stearat hořečnatý. Nevýhodou jsou jejich negativní účinky způsobené jejich hydrofobním charakterem, mezi které patří snížení pevnosti v tahu a zpomalení uvolňování účinné látky. [22, 23, 26, 34]

#### 1.3.2.1 Kyselina stearová

Kyselina stearová (obr. 10) je nasycená mastná kyselina, tvořená uhlíkovým řetězcem s osmnácti uhlíky. Je to tvrdá, bílá nebo nažloutlá lesklá, krystalická látka s mírným

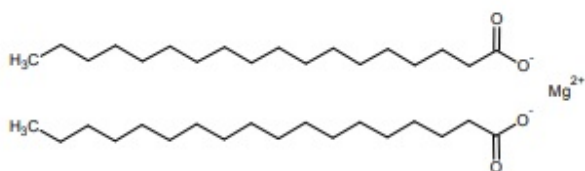
zápachem. Vyrábí se hydrolýzou živočišného tuku nebo hydrogenací bavlníkového a dalších rostlinných olejů. Komerčně dostupným přípravkem je směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové. Kyselina stearová je široce využívána ve farmaceutických přípravcích, především v perorálních formulacích jako jsou tablety a kapsle, kde je využívána jako mazadlo. Dále je také součástí mastí a krémů, kde se používá po částečné neutralizaci alkalickými činidly. V kombinaci s dalšími látkami slouží pro výrobu potahovaných tablet nebo se využívá jako vytvrzovací činidlo v glycerinových čípcích. Kyselina stearová je také široce využívána v kosmetice a potravinářském průmyslu. [22, 23, 26, 28]



Obrázek 10: Strukturální vzorec kyseliny stearové. [27]

### 1.3.2.2 Stearát hořečnatý

Stearát hořečnatý (SH), (obr. 11) je velmi jemný, světle bílý prášek s nízkou sypnou hustotou, se slabým zápachem kyseliny stearové. Prášek je mastný a při doteku snadno přilne k pokožce. SH absorbuje velké množství vzdušné vlhkosti, proto by měl být uchováván v uzavřených nádobách. Připravuje se pomocí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearátem sodným nebo reakcí oxidu hořečnatého, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšených teplotách. SH je využíván především ve farmaceutickém průmyslu jako pomocná látka, dále potom v kosmetice a potravinářském průmyslu. Používá se především jako lubrikant při výrobě perorálních tablet a kapslí. SH je hydrofobní a vytváří na částicích ve směsi hydrofobní povlak, který narušuje „zvlhčení“, čímž může docházet k jeho nežádoucím účinkům, jako je nedostatečná tvrdost a následný rozpad tablet, špatná dezintegrace a prodloužení uvolňování účinné látky z tablety. Dále může ovlivňovat i pevnost tablet. Tyto nežádoucí účinky lze potlačit použitím minimálního množství standardizovaného SH, nejčastěji se používá v koncentracích 0,5 – 2,0 hm. %. SH nelze použít ve formulacích obsahujících aspirin a některé vitamíny. [22, 26, 29, 30, 31]



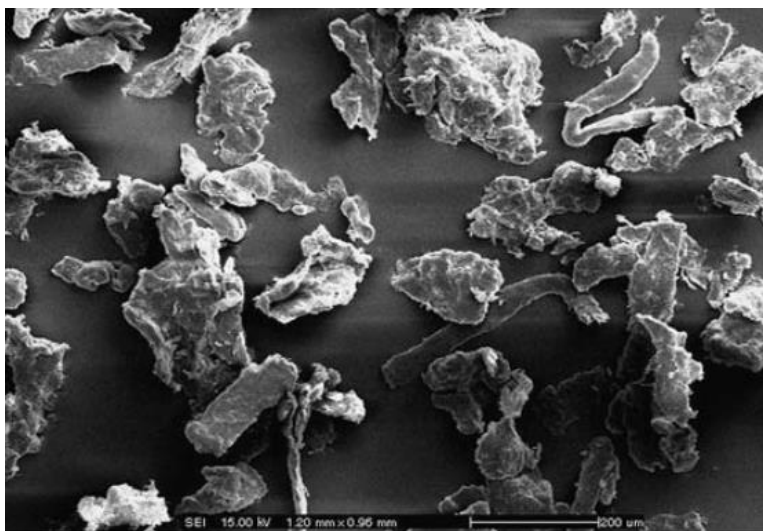
Obrázek 11: Strukturální vzorec stearátu hořečnatého. [32]

### 1.3.3 Retardující složky

Retardující složky jsou látky ovlivňující rychlost uvolňování a rozpouštění účinné látky z pevné lékové formy.

#### 1.3.3.1 Methocel

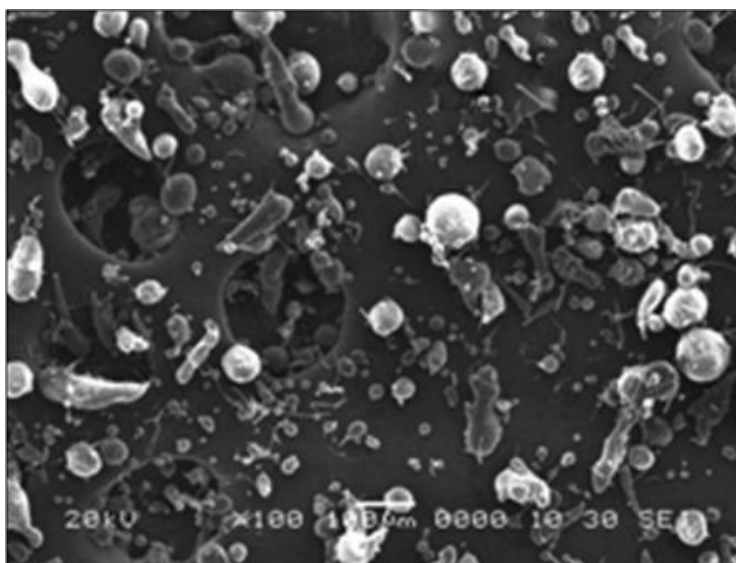
Methocel (obr. 12) neboli hypromelóza či hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) je jedním z nejčastěji používaných excipientů používaných při výrobě hydrofilních matricových tablet. Methocel zajišťuje řízené uvolňování léčiva a účinně zvyšuje dobu uvolňování léku k prodloužení jeho terapeutického účinku. Je to ve vodě rozpustný hydrofilní, neiontový éter celulózy, který je stabilní při pH v rozmezí hodnot 3–11 a odolný vůči enzymům. Hydrofilní matrice s HPMC účinně prodlužují dobu uvolňování účinné látky a jeho terapeutický účinek [26, 54]



Obrázek 12: Fotografie Methocel z elektronového mikroskopu [70].

### 1.3.3.2 Compritol<sup>®</sup> 888 ATO

Compritol<sup>®</sup> 888 ATO (obr.13) je obchodní název pro glyceryl dibehenate, je to lipidový excipient, chemicky složený ze směsi různých esterů kyseliny behenové a glycerolu s nízkým bodem tání. Vyrábí se esterifikací glycerinu pomocí kyseliny behenové bez použití katalyzátorů. Používá se jako retardující látka pro tvorbu lipofilních matric pro formulace s prodlouženým uvolňováním. Při tvorbě matricových tablet kompresí vytváří Compritol<sup>®</sup> ATO 888 nerozpustnou síťovou strukturu, což umožňuje rozpouštědlu postupně pronikat do tablety a následně dochází k difuznímu řízenému uvolňování léčiva [26, 55, 56].



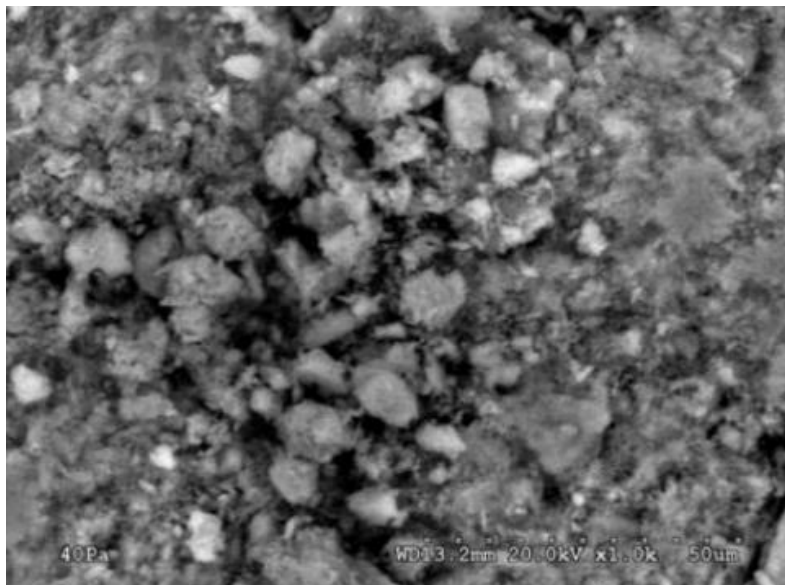
Obrázek 13: Fotografie Compritol<sup>®</sup> 888 ATO z elektronového mikroskopu [71].

### 1.3.3.3 Parateck<sup>®</sup> SRP 80

Parateck<sup>®</sup> SRP 80 (obr. 14) je obchodní název pro polyvinylalkohol (PVA), což je ve vodě rozpustný zcela syntetický polymer. Ve farmaceutickém průmyslu se používá pro výrobu topických farmaceutických přípravků, jako jsou oční přípravky (umělé slzy, roztoky pro kontaktní čočky) nebo pro výrobu tablet s řízeným uvolňováním léčiva. PVA se vyrábí hydrolýzou polyvinylchlorid acetátu. Hydrolýza probíhá rychle v methanolu, ethanolu nebo směsi alkoholu a methyl acetátu, za použití alkalických látek nebo minerálních kyselin jako katalyzátorů. Parateck<sup>®</sup> SRP 80 byl vyvinut speciálně pro výrobu matricových tablet s řízeným uvolňováním, zlepšuje farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti a



biologickou dostupnost léčiva. Je vhodný pro metody přímé komprese a vykazuje vysokou lisovatelnost v rozmezí (5-30 kN) [26, 57].



Obrázek 14: Fotografie Parateck® SRP 80 z elektronového mikroskopu [72].

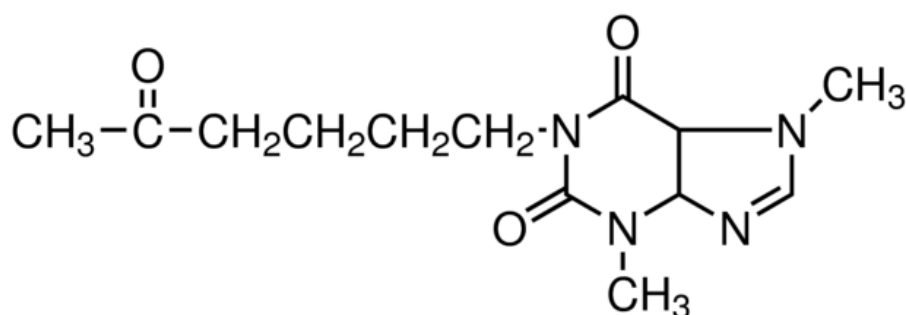
### 1.3.4 Účinná látka – Pentoxifylin

Pentoxifylin (PTX - obr. 15) neboli 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. PTX je dobře rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v dichlormethanu, mírně rozpustný v 96% lihu a velmi těžce rozpustný v etheru. Jeho teplota tání je 103 – 107 °C. PTX je jedním z derivátů xantinového vazodilatačního činidla [53].

PTX a jeho deriváty působí primárně zvýšením deformovatelnosti červených krvinek, snížením viskozity krve, čímž dochází ke zlepšení průtoku krve a snížení potenciálu agregace trombocytů a tvorby trombů. Studie *ex vivo* ukázaly, že PTX významně snižuje viskozitu plné krve a viskozitu plazmy snížením koncentrací fibrinogenu v plazmě. K silné inhibici spontánní a indukované agregace krevních destiček dochází *in vitro* a *in vivo* prostřednictvím inhibice fosfodiesterázy s vazbou na membránu, syntézy tromboxanu a zvýšené syntézy prostacyklinu [53, 62 - 65].

Používá se k léčbě poruch prokrvení v periferním i centrálním oběhu, jako je například chronické arteriální onemocnění. U pacientů s chronickým onemocněním periferních arterií

zvyšuje průtok krve a mikrocirkulaci do postižené tkáně a zvyšuje její okysličení. PTX je pacienty obvykle dobře snášen, jestliže je podáván jako konvenční formulace s řízeným uvolňováním, nejčastějšími nežádoucími účinky jsou GIT obtíže, závratě nebo návaly krve do hlavy. PTX se rychle vstřebává z GIT traktu u zvířat i lidí. Lze ho podávat perorálně formou matricových tablet s řízeným uvolňováním, popřípadě formou bez řízeného uvolňování nebo parenterální formou. Dávkování závisí na potřebách pacienta a také na použité cestě podání a pohybuje se ve stovkách mg<sup>[53, 62 - 65]</sup>.



Obrázek 15: Strukturální vzorec Pentoxifylinu <sup>[73]</sup>.

## 1.4 Disoluční studie

Nejčastěji se pojem disoluce spojuje s uvolňováním účinné látky z pevné lékové formy do prostředí GIT. Rozsah a rychlost uvolňování účinné látky se stanovuje *in vitro* pomocí metody disolučních testů. Disoluční studie jsou jednou z hlavních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním účinné látky. Pomocí těchto testů se stanovuje uvolňování účinné látky z pevné lékové formy (tablety, čípky, tobolky) do okolní kapaliny. Studie se provádějí v předepsané kapalině tzv. disolučním médiu a v předepsaném čase. Disoluční testy jsou velmi důležité především, pokud je rychlost rozpouštění účinné látky limitujícím faktorem pro její absorpci. Disoluční testy se využívají jako významná lékopisná kontrolní metoda a jsou nezbytnou součástí registrační dokumentace léku <sup>[50, 51, 52]</sup>.

Disoluce perorálních léků se stanovuje v jednom ze čtyř lékopisem předepsaných přístrojů <sup>[53]</sup>. Jsou to přístroje s košíčkem, pádlem, vratným válcem a průtokovou celou. Přístroj s košíčkem nebo míchadlem (obr. 16) je ve farmaceutickém průmyslu běžně využíván pro optimalizaci lékových formulací během jejich vývoje a také pro kontrolu kvality, zajišťující reprodukovatelnost šarží <sup>[53]</sup>. Pro tyto rutinní testy je vhodný jednoduchý přístroj,

ten má ale omezenou použitelnost pro přesnou simulaci *in vivo* podmínek, které se využívají pro testování nové lékové formy. Úkolem disolučního přístroje potřebného pro testování nových lékových forem je co nejpřesněji napodobit fyziologické podmínky GIT. Pro správnou simulaci *in vivo* podmínek v prostředí *in vitro* je potřeba dostatečná znalost všech faktorů ovlivňujících lékovou formulaci v GIT, včetně fyziologických hodnot sekrece a motility (objem a složení žaludečních a střevních šťáv, doba setrvání lékové formy v žaludku nebo tenkém střevě, frekvence a tlak žaludečních kontrakcí a střevní peristaltiky) [50, 51, 52, 53].



Obrázek 16: Disoluční přístroj využívaný pro disoluční testy na Katedře Fyzikální chemie.

Při disolučním testu dané účinné látky je třeba specifikovat použitý přístroj, složení, objem a teplotu disolučního média, použitou metodu a dobu disolučního testu. Všechny části přístroje, které přicházejí do styku s disolučním médiem nebo testovanou matricí musí být vyrobeny z chemicky inertního materiálu, to znamená, že žádným způsobem neabsorbují testované látky a nijak s nimi nereagují. Všechny kovové části přístroje jsou vyrobeny z nerezové oceli, anebo jsou chráněny vhodným inertním materiálem. Podle použité metody jsou v daných časových intervalech odebírány vzorky disolučního média s rozpuštěnou účinnou látkou. Odebíraný objem je nahrazován stejným objemem čerstvého disolučního média ohřátého na 37 °C (nejčastěji používanou teplotou pro disoluční testy je 37 °C), popřípadě je počítáno s úbytkem disolučního média. V případě použití automatického zařízení pro odběr vzorků se disoluční médium vrací zpět do nádoby a nemusí se doplňovat [50, 51, 52, 53].

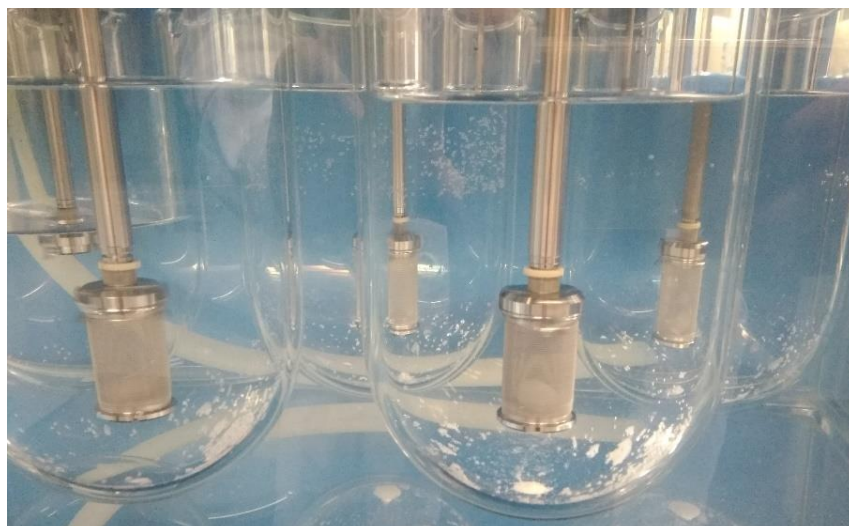
Perorálně podané léky procházejí *in vivo* GIT, kde dochází ke změně pH v jeho různých částech (tabulka č. 2). Hodnoty pH pro testování pomocí disolučních testů je dáno lékopisem. Ideální disoluční médium má napodobovat pH trávících šťáv. Pro napodobení pH žaludku se používá například 0,1 M HCl (pH = 1-3) <sup>[50, 51, 52]</sup>.

Tabulka 2: Znárodnění změny pH v GIT, doba průchodu a návrh pH pro disoluční zkoušky (\* - hodnoty v přítomnosti potravy v GIT) <sup>[51]</sup>

část GIT	doba průchodu	pH hodnota <i>in vivo</i>	pH pro disoluční test
Žaludek	1-5* h	1,2-5	1,2 nebo 3,0*
Dvanáctník	5-60* min	4,5*-6,5	5,5
Proximální tenké střevo	3-5 h (celé tenké střevo)	6-7	6,8
Distální tenké střevo		6,5-7,5	6,8 a 7,5
Kolon	15-72* h	5,5-8*	6,8

#### 1.4.1 Disoluční metoda s košíčkem

Přístroj pro tuto metodu se skládá z válcovité nádoby (o objemu 1l) s kulatým dnem, vyrobené z borosilikátového skla nebo jiného inertního, průhledného materiálu. Nádoba je kryta víkem, aby bylo zamezeno odpařování disolučního média. Ve víku je umístěná hnací hřídel a otvor pro teploměr. Na konci hnací hřídele je umístěn košíček, do kterého se umísťuje testovaná pevná léková forma (viz. obr. 17). Tato metoda je vhodná pro testování tablet, které by mohly plavat nebo se lepit na dno disoluční nádoby. <sup>[53]</sup>



Obrázek 17: Košíčková disoluční metoda (foto pořízeno při disolučním testu prováděném pro tuto diplomovou práci).

#### 1.4.2 Disoluční metoda s pádélkem

Při použití metody s pádlem (obr. 18) se využívá stejného přístroje jako pro metodu s košíkem. Liší se pouze v míchadle, kde není přítomen košík. Na konci hřídele je umístěno míchadlo ve tvaru pádla. Tableta se při této metodě vhadzuje volně do disoluční nádoby naplněné disolučním médiem. Je to metoda vhodná pro pevné lékové formy, které se nelepí na dno nebo neplavou u hladiny. <sup>[53]</sup>



Obrázek 18: Pádélková disoluční metoda (foto pořízeno při disolučním testu prováděném pro tuto diplomovou práci).

### 1.4.3 Disoluční metoda s průtokovou celou

Disoluční systém se skládá z rezervoáru obsahujícího disoluční médium a peristaltické nebo pulzní pístonové pumpy. Pumpa vhání médium do vertikálně umístěné průtokové cely s účinnou látkou nebo lékovou formou za standardních teplotních podmínek. Metoda s průtokovou celou je navržena pro špatně rozpustná léčiva a pro perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva, u kterých je důležité zachování „sink“ podmínek při disoluci. „Sink“ podmínky zohledňují nulovou nebo nízkou koncentraci léčivé látky v disolučním médiu v průběhu experimentu, tak by nedocházelo ke změně koncentračního gradientu a ovlivnění procesu disoluce. Vzorek je při této metodě umístěn v průtočné cele, která je tvořená z průhledného materiálu a přes něj proudí disoluční médium, které je vháněno pomocí pumpy. Při použití vhodné analytické metody není potřeba odebírat vzorky a lze provádět kontinuální analýzu <sup>[52, 53]</sup>.

### 1.4.4 Disoluční metoda s vratným válcem

Disoluční přístroj je tvořen soustavou skleněných nádob, které jsou umístěné v temperační lázni, předehřáté na požadovanou teplotu. V jednom válci, pohybujícím se vertikálním směrem je umístěna pevná léková forma. <sup>[53]</sup>

## 1.5 Matematické modely použité k vyhodnocení

V posledních letech bylo předmětem zkoumání uvolňování a rozpouštění léků. Rozpouštění pevné lékové formy je předpokladem pro následnou účinnou funkci v lidském těle. Vždy, když je vyvinut nová pevná léková forma lék musí projít systémem testů, aby bylo zajištěno správné rozpouštění a uvolňování účinné látky. K tomuto účelu se používají matematické modely odvozené z teoretické analýzy probíhajících procesů, které umožňují lépe porozumět tomu, jaký konkrétní typ uvolňování byl použit. K popisu se používají kinetické modely a mnoho dalších. <sup>[46, 47]</sup>

### 1.5.1 Model I. řádu

První aplikace matematického modelu I. řádu proběhla v roce 1967. Tento kinetický model slouží k popisu rychlosti uvolňování léčiva v závislosti množství léčiva v tabletě nebo v závislosti na uvolněném množství. Tento kinetický model se používá pro popis uvolňování účinné látky z hydrofilních matricových tablet. Kinetický model I. řádu lze napsat pomocí diferencilání rovnice (1), která popisuje rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na množství účinné látky v tabletě  $A_{t(s)}$  v čase  $t$ .<sup>[46, 47]</sup>

$$-\frac{A_{t(s)}}{dt} = k \cdot A_{t(s)} \quad (1)$$

Po úpravách rovnice (1) získáme lineární závislost (2):

$$\ln A_{t(s)} = \ln A_{\infty} - k \cdot t \quad (2)$$

$A_{\infty}$  . . . počáteční množství účinné látky v tabletě (což je také maximální uvolnitelné množství)

$k$  . . . rychlostní konstanta

$t$  . . . čas

Hodnotu rychlostní konstanty lze získat pomocí lineární regrese ze závislosti  $\ln Q_{t(s)}$  na čase, která odpovídá směrnici, úsek dané závislosti odpovídá (po odlogaritmování) počáteční koncentraci.<sup>[46]</sup>

Dále můžeme rovnici (2) převést na rovnici (3) popisující rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na množství již uvolněné účinné látky v disolučním médiu  $Q_{t(l)}$ , která je vyjádřena v exponenciálním tvaru

$$A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t}) \quad (3)$$

Tato rovnice (3) byla využita pro vyhodnocení experimentálních dat.<sup>[46, 47]</sup>

## 1.5.2 Model Weibull

Model Weibull představuje obecnou empirickou rovnici, přizpůsobenou procesu rozpouštění a uvolňování. Tento model může být aplikován na téměř všechny druhy rozpouštěcích křivek a je běžně používanou metodou pro vyhodnocování. Matematickým vyjádřením Weibull modelu je následující rovnice (4): <sup>[46, 48]</sup>

$$A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t^n}) \quad (4)$$

$A_{t(l)}$  . . . kumulativní množství léčiva v čase t

$A_{\infty}$  . . . maximální uvolnitelné množství v čase  $t = \infty$

k . . . kinetická Weibullova konstanta

n . . . parametr, charakterizující tvar disoluční křivky <sup>[46, 48]</sup>

## 1.5.3 Korsmeyer-Peppas model

Matematický model Korsmeyer-Peppas byl odvozen v roce 1983, je to vztah popisující uvolňování účinné látky z polymerních materiálů. Pro zjištění mechanismu uvolňování účinné látky z matrice musíme znát data uvolnění účinné látky z 60 %. <sup>[46, 48]</sup>

$$\frac{A_{t(l)}}{A_{\infty}} = a \cdot t^N \quad (5)$$

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

$A_{\infty}$  . . . maximální uvolnitelné množství účinné látky

N . . . parametr, charakterizující mechanismus uvolňování léku (tab. č. 3)

a . . . konstanta, popisující strukturní a geometrické vlastnosti dané lékové formy <sup>[46, 48]</sup>



Tabulka 3: Hodnoty parametru n, pro stanovení mechanismu uvolňování účinné látky [46, 48].

N	Mechanismus uvolňování účinné látky	Rychlost jako funkce času
0,5	Fickova difuze	$t^{-0,5}$
$0,5 < N < 1,0$	Anomální transport	$t^{N-1}$
1,0	Case II transport	Kinetika nultého řádu
$N > 1$	Super case II transport	$t^{N-1}$

#### 1.5.4 Higuchi model

Higuchi model byl navržen v roce 1961 a byl prvním matematickým modelem, který slouží k popisu uvolňování účinné látky z matricové tablety. Nejprve byl určen pro planární systémy, ale následně byl rozšířen také na geometrické a porézní systémy. Higuchi model popisuje uvolňování účinné látky jako difuzní proces založený na Fickových difuzních zákonech, používá se pro prvních 60 % celkového uvolněného množství účinné látky.

Model byl odvozen na základě následujících předpokladů:

- počáteční koncentrace účinné látky v matrici je mnohem vyšší, než je rozpustnost léčiva
- difuze účinné látky probíhá pouze v jednom rozměru
- zanedbána velikost částic vzhledem k tloušťce difuzní vrstvy
- bobtnání matrice a její rozpouštění je zanedbáno
- difuzní koeficient aktivní farmaceutické složky je konstantní
- předpokládá existenci pseudostacionárního stavu [46, 48, 49]

Model lze vyjádřit pomocí následující rovnice (rovnice 6):

$$A_{t(t)} = A \cdot \sqrt{D \cdot (2 \cdot A_0 - A_s) \cdot A_s \cdot t} \quad (6)$$

$A_{t(t)}$  . . . množství uvolněné účinné látky v čase t z plochy A

D . . . difuzní koeficient léčiva v homogenní matrici

$A_0$  . . . počáteční koncentrace účinné látky obsažené v disolučním médiu

$A_s$  . . . rozpustnost účinné látky obsažené v matrici

Rovnici (6) můžeme přepsat na zjednodušený tvar (rovnice 7):

$$A_t = K_H \cdot \sqrt{t} \quad (7)$$

$K_H$  . . . je Higuchiho konstanta (charakteristická pro danou látku a daný systém) <sup>[46, 48]</sup>

## 2 Experimentální část

### 2.1 Laboratorní vybavení

- Analytické váhy AA-200- Denver Instrument Company, Colorado USA
- Homogenizátor RETSCH MM200 - Retsch, Haan, Německo
- Ruční lis H-62- TRYSTOM spol. s.r.o., Olomouc, Česká republika
- Sušárna – Memmert 600 (Memmert, Schwabach, Německo)
- Disoluční aparatura – SOTAX AT 7 Smart - SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o, Allschwil, Švýcarsko
- UV-VIS spektrofotometr – Agilent 8453- Agilent Technologies Deutschland, Waldbronn, Německo
- Poloautomatická pipeta – Ependorf, Německo
- Kyvety 5 mm
- Běžné laboratorní sklo

### 2.2 Použité chemikálie

- Destilovaná a redestilovaná voda
- Kyselina chlorovodíková – Penta s.r.o. – Praha, Česká republika
- Chlorid sodný - Lach-Ner s.r.o., Neratovice, Česká republika
- PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90 – JPS PHARMA GMBH & CO.KG Rosenberg, Německo
- Compritol<sup>®</sup> 888 ATO – GATTEFOSÉ, Francie
- Hypromelosa Methocel<sup>™</sup>K4MPremium CR – Colorcon GmbH, Německo
- Hypromelosa Methocel<sup>™</sup>K15MPremium CR – Colorcon GmbH, Německo
- Hypromelosa Methocel<sup>™</sup>K100MPremium CR – Colorcon GmbH, Německo
- Parateck<sup>®</sup> SRP 80 - Merck KGaA, Německo
- Stearát hořečnatý – Acros Organics, USA
- Pentoxifylline – SIGMA-ALDRICH, Německo

## 2.3 Složení studovaných matricových tablet

Pro každý disoluční test bylo připraveno 6 tablet obsahujících účinnou látku Pentoxifylin a jednu tabletu tzv. slepého vzorku (blank sample), kde byla účinná látka nahrazena odpovídajícím množstvím PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90. Složení studovaných formulací je uvedeno v tab. č. 4-6. V testech pro diplomovou práci byly použity retardující látky, vytvářející tablety lipofilní, hydrofilní a směsné.

### 2.3.1 Lipofilní matricové tablety

Pro přípravu lipofilních matricových tablet byla použita lipofilní retardující látka Compritol<sup>®</sup> 888 ATO. Tablety byly testovány v disolučním médiu o pH = 1,2. Složení jednotlivých formulací je uvedeno v tabulce č. 4 (koncentrace jsou uvedeny v %).

Tabulka 4: Složení formulací s lipofilní retardující látkou (uvedeno v %)

Formulace	F1	F2
PROSOLV <sup>®</sup> SMCC 90	49	39
Compritol <sup>®</sup> 888 ATO	30	40
Pentoxifylin	20	20
Stearát hořečnatý	1	1

### 2.3.2 Hydrofilní matricové tablety

Pro přípravu hydrofilních matricových tablety byly použity hydrofilní retardující látky Parteck<sup>®</sup> SRP 80 a Methocel<sup>™</sup>K4M. Tablety byly testovány v disolučním médiu o pH = 1,2. Složení jednotlivých formulací je uvedeno v tabulce č. 5 (koncentrace jsou uvedeny v %).

Tabulka 5: Složení formulací s hydrofilní retardující látkou (uvedeno v %)

Formulace	F3	F4	F5	F6	F7
PROSOLV® SMCC 90	49	39	49	49	49
Methocel™K4M	30	40	-	-	-
Methocel™K15M	-	-	30	-	-
Methocel™K100M	-	-	-	30	-
Parreck®SRP 80	-	-	-	-	30
Pentoxifylin	20	20	20	20	20
Stearát hořečnatý	1	1	1	1	1

### 2.3.3 Směsné matricové tablety

Pro přípravu směsných matricových tablet byly použity hydrofilní a lipofilní retardující látky Compritol® 888 ATO, Parreck® SRP a Methocel™K4M. Tablety byly testovány v disolučním médiu o pH = 1,2. Složení jednotlivých formulací je uvedeno v tabulce č. 6 (koncentrace jsou uvedeny v %).

Tabulka 6: Složení formulací se směsí retardujících látek (uvedeno v %)

Formulace	F8	F9	F10	F11	F12
PROSOLV® SMCC 90	49	49	39	39	39
Compritol® 888 ATO	10	20	20	30	10
Methocel™K4M	20	10	20	10	30
Pentoxifylin	20	20	20	20	20
Stearát hořečnatý	1	1	1	1	1

### 2.3.4 Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu

Vybrané formulace lisovaných tablet (F1, F5, F11, F12, F13, F14) byly použity na testování vlivu alkoholu na uvolňování účinné látky z matricové tablety s prodlouženým uvolňováním a následného vzniku dose dumping efektu. Pro testy byly použity hydrofilní i lipofilní formulace.

## **2.4 Provedené disoluční testy**

### **2.4.1 Disoluční testy s použitím disolučního média o pH = 1,2**

Pro disoluční testy bylo použito disoluční médium s pH = 1,2 o objemu 900 ml. Byla použita padélková metoda a teplota byla udržována na hodnotě  $37 \pm 0,5$  °C. Celková doba trvání disolučního testu byla 24 hod. Rychlost míchání byla 100 ot. / min. Během testu bylo odebráno 29 vzorků v přesně daných časových intervalech, při každém odběru byl odebrán vzorek o objemu 3 ml. Odebrané vzorky byly analyzovány pomocí metody UV/VIS spektroskopie a naměřené hodnoty absorbance byly přepočítány pomocí rovnice kalibrační přímky na procenta uvolněného množství účinné látky za matricové tablety. Následně byly sestrojeny grafy závislosti uvolněného množství PTX (%) na čase (min), čímž byl získán disoluční profil daného léčiva. Data byla dále vyhodnocována pomocí matematických modelů.

### **2.4.2 Disoluční testy s použitím hydro-alkoholického disolučního média**

Pro disoluční testy bylo použito hydro-alkoholické disoluční médium o objemu 500 ml, obsahující 40 obj.% ethanolu. Pro test byla použita košíčková metoda a teplota byla udržována při hodnotě  $37 \pm 0,5$  °C. Začátek disolučního testu probíhal v hydro-alkoholickém disolučním médiu (2 hod), Zbytek disolučního testu (10 hod) probíhal v kyselém médiu (pH 1,2). Rychlost otáčení košíčku byla 100 otáček za minutu. Během testu bylo odebráno 29 vzorků v přesně daných časových intervalech, při každém odběru byl odebrán vzorek o objemu 3 ml. Odebrané vzorky byly analyzovány pomocí metody UV/VIS spektroskopie a naměřené hodnoty absorbance byly přepočítány pomocí rovnice kalibrační přímky na procenta uvolněného množství účinné látky za matricové tablety. Následně byly sestrojeny grafy závislosti uvolněného množství PTX (%) na čase (min), čímž byl získán disoluční profil daného léčiva. Data byla dále vyhodnocována pomocí matematických modelů.

## **2.5 UV-VIS spektroskopie**

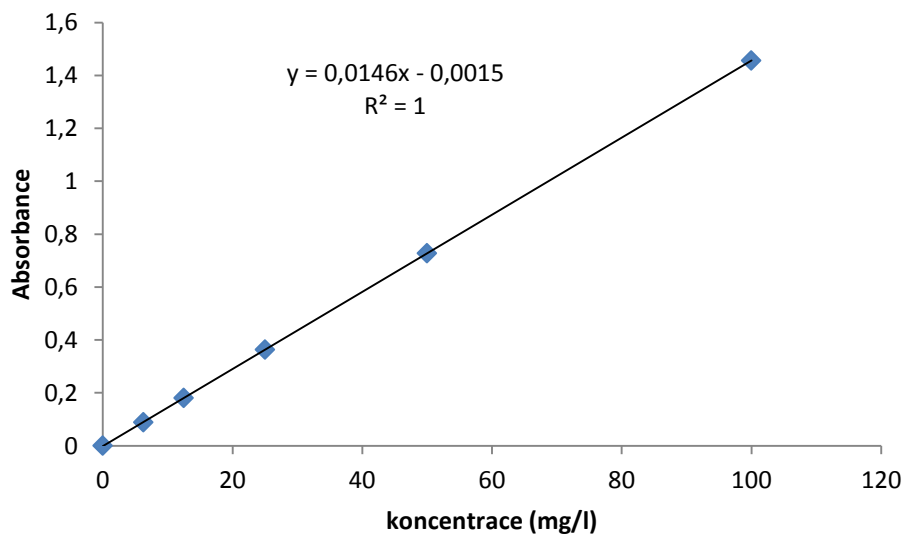
Pro vyhodnocování disolučních testů a stanovení obsahu uvolněného množství účinné látky byla použita analytická metoda UV-VIS spektroskopie. Hodnota absorbance byla měřena oproti blankovému vzorku. Blankový vzorek (slepý vzorek) byl odebírán při disolučním testu rozpouštění matricové tablety bez účinné látky. Hodnota absorbance byla odečítána metodou fixní vlnové délky (274 nm) s třibodovou korekcí pozadí v rozmezí

246 – 305 nm, Použitá vlnová délka odpovídá absorpčnímu maximu pro účinnou látku - Pentoxifylin. Planost Lambert-Beerova zákona byla ověřena v očekávaném rozmezí koncentrace PTX. Absorbance byla pro další vyhodnocení dále přepočítávána na koncentraci pomocí metody kalibrační křivky a následně na uvolněné množství léčiva.

### 3 Výsledky

#### 3.1 Sestavení kalibrační závislosti pro disoluční medium s pH = 1,2

Disoluční médium o objemu 1 l bylo připraveno ze 7 g NaCl a 7 ml zředěné 36% HCl a doplněno destilovanou vodou po risku. Pro stanovení kalibrační závislosti bylo připraveno 100 ml zásobního roztoku, obsahujícího 10 mg pentoxifylinu rozpuštěného v disolučním médiu o pH = 1,2 (koncentrace 100 mg/l), což je maximální uvolnitelné množství pentoxifylinu z připravovaných matricových tablet. Takto připravený zásobní roztok byl měřen při vlnové délce 274 nm, v kyvetě s optickou dráhou 5 mm. Jednotlivé vzorky kalibrační řady byly připraveny dvojkovým ředěním. Byl sestrojen graf č. 1, který uvádí závislost absorbance na koncentraci (mg/l). Z grafu byla získána rovnice kalibrační přímky, která byla použita pro výpočet uvolněného množství pentoxifylinu z připravovaných matricových tablet.

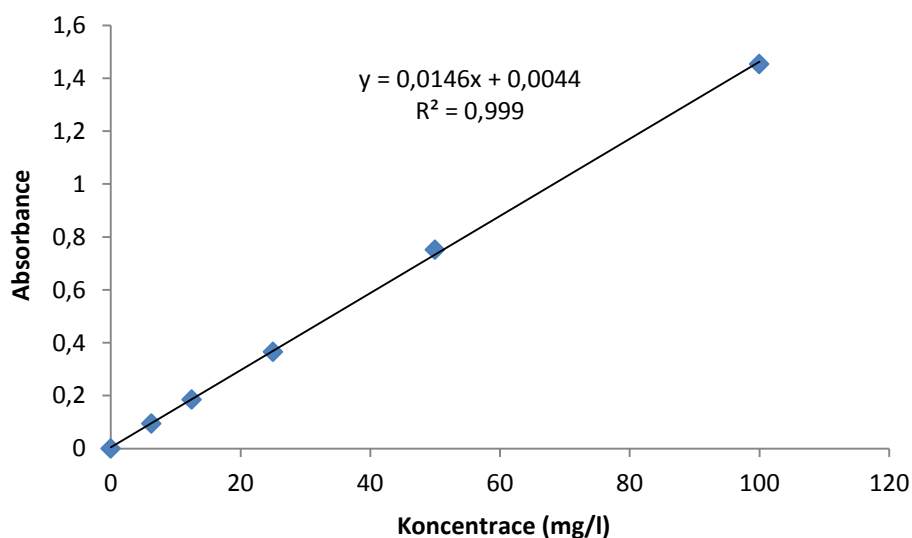


Graf 1: Závislost absorbance na koncentraci pentoxifylinu v disolučním médiu o pH = 1,2.



### 3.2 Sestavení kalibrační závislosti pro hydro-alkoholické disoluční médium

Bylo připraveno hydro-alkoholické disoluční médium o objemu 500ml s obsahem 40 obj. % ethanolu.. Pro stanovení kalibrační závislosti bylo připraveno 100 ml zásobního roztoku, obsahujícího 10 mg pentoxifylinu rozpuštěného v disolučním médiu (koncentrace 100 mg/l), což je maximální uvolnitelné množství pentoxyfilinu z připravovaných matricových tablet. Takto připravený zásobní roztok byl měřen při vlnové délce 274 nm, v kyvetě s optickou dráhou 5 mm. Jednotlivé vzorky kalibrační řady byly připraveny dvojkovým ředěním. Byl sestrojen graf č. 2, který uvádí závislost absorbance na koncentraci (mg/l). Z grafu byla získána rovnice kalibrační přímky, která byla použita pro výpočet uvolněného množství pentoxifylinu z připravovaných matricových tablet.



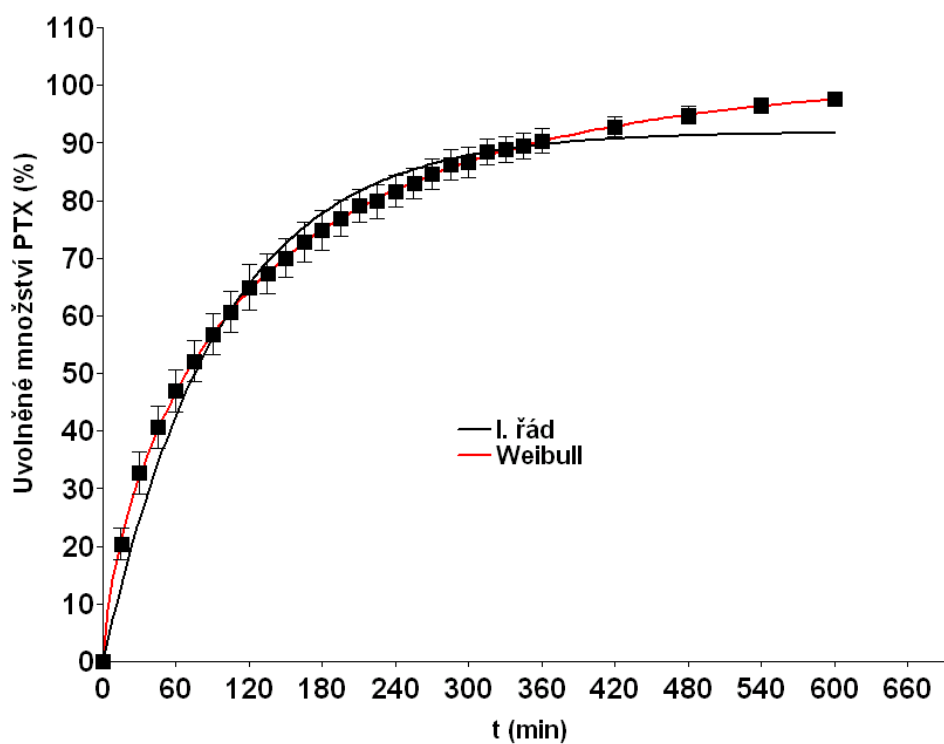
Graf 2: Závislost absorbance na koncentraci pentoxifylinu v hydro-ethanolovém disolučním médiu.

### 3.3 Lipofilní matricové tablety

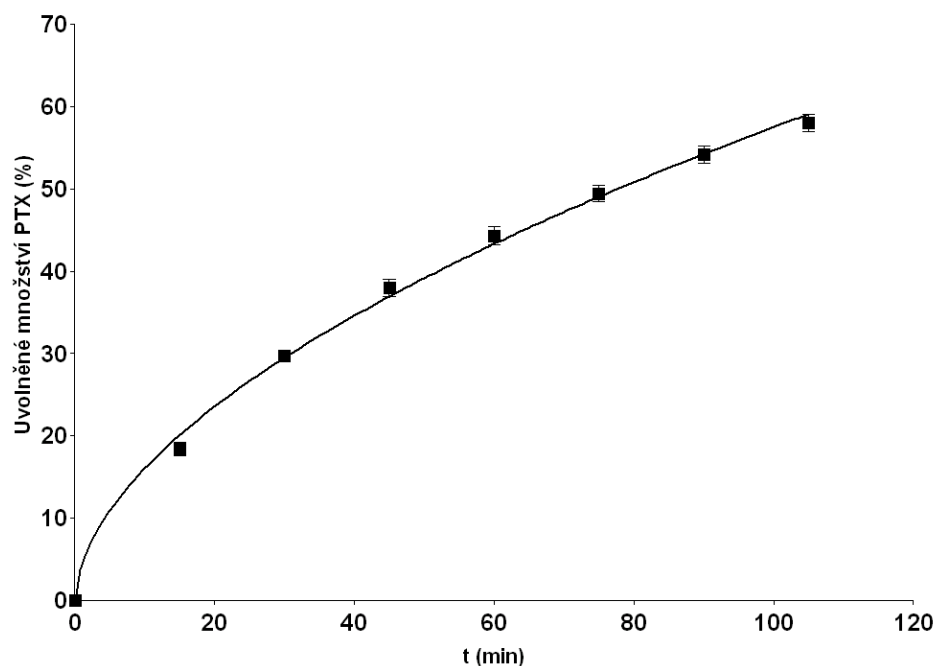
#### 3.3.1 Formulace F1

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Compritol® 888 ATO jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 3 znázorňuje disoluční profil formulace 1, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 4 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 3: Disoluční profil formulace F1 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

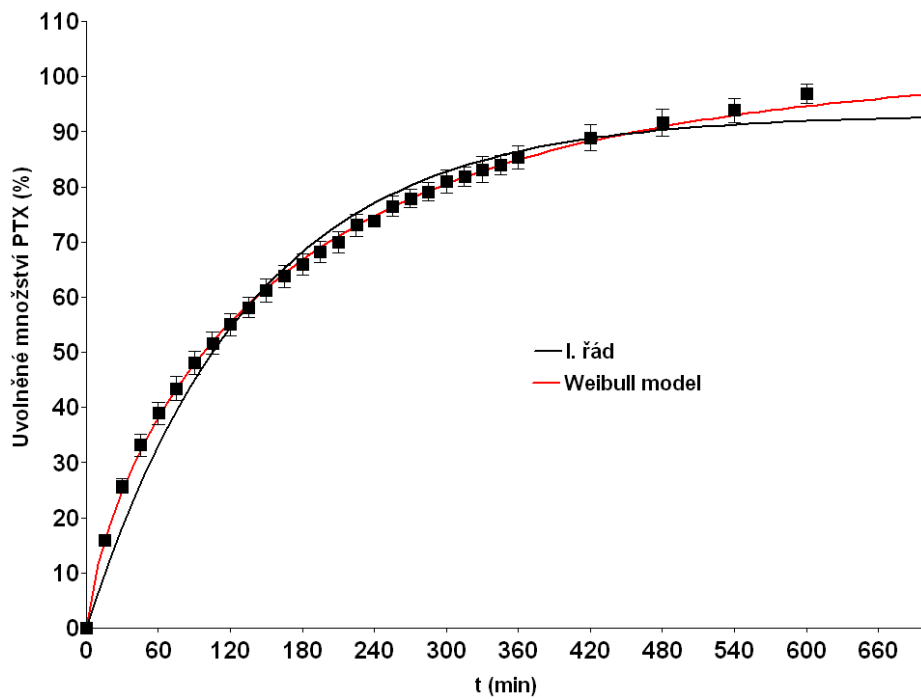


Graf 4: Disoluční profil formulace F1 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

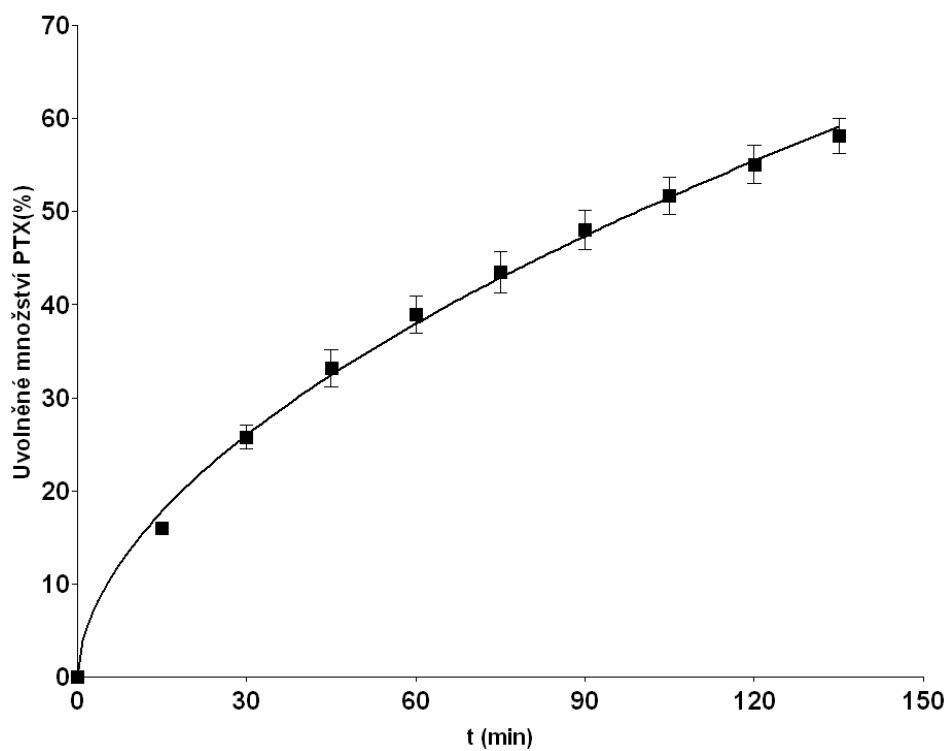
### 3.3.2 Formulace F2

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 40 % Compritol® 888 ATO jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 5 znázorňuje disoluční profil formulace 2, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 6 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeier-Peppas.



Graf 5: Disolucní profil formulace F2 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.



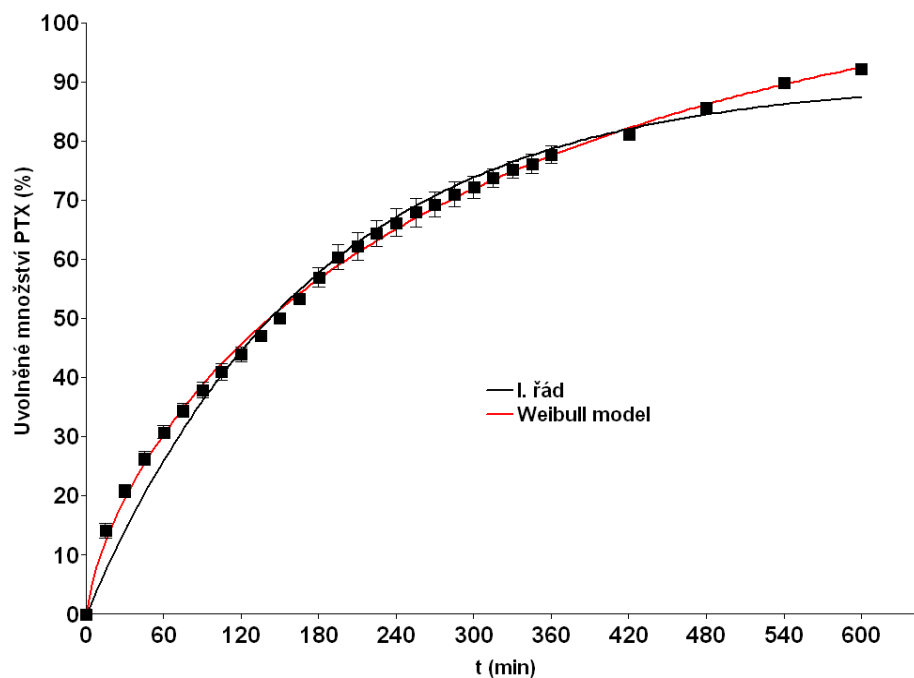
Graf 6: Disolucní profil formulace F2 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

## 3.4 Hydrofilní matricové tablety

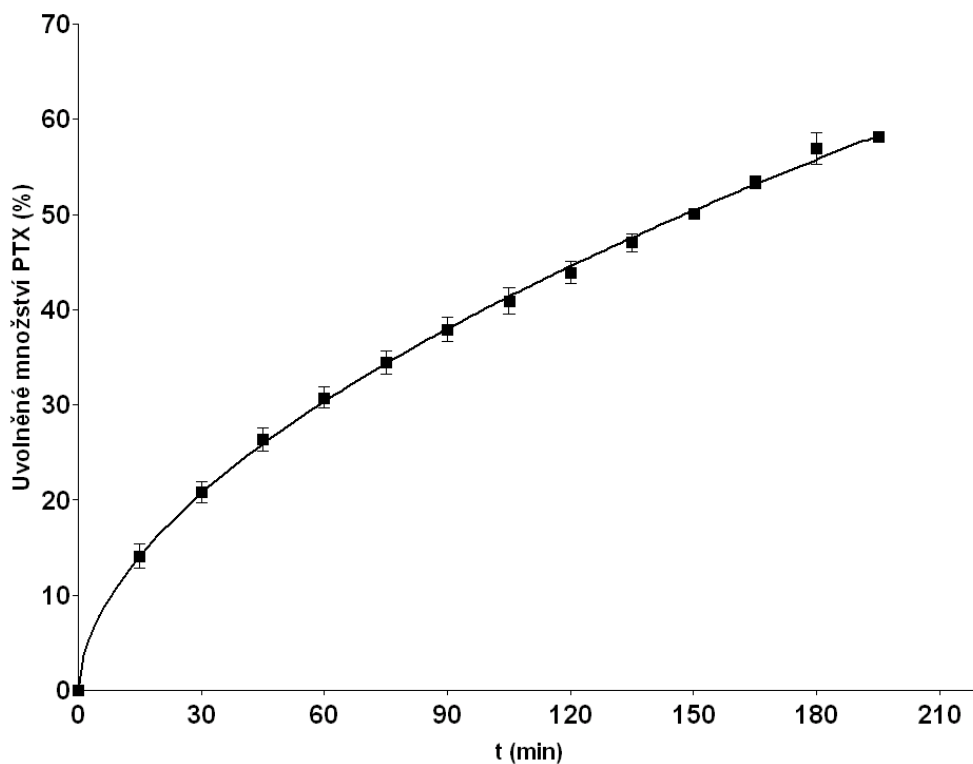
### 3.4.1 Formulace F3

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Methocel™K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 7 znázorňuje disoluční profil formulace 3, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 8 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 7: Disoluční profil formulace F3 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

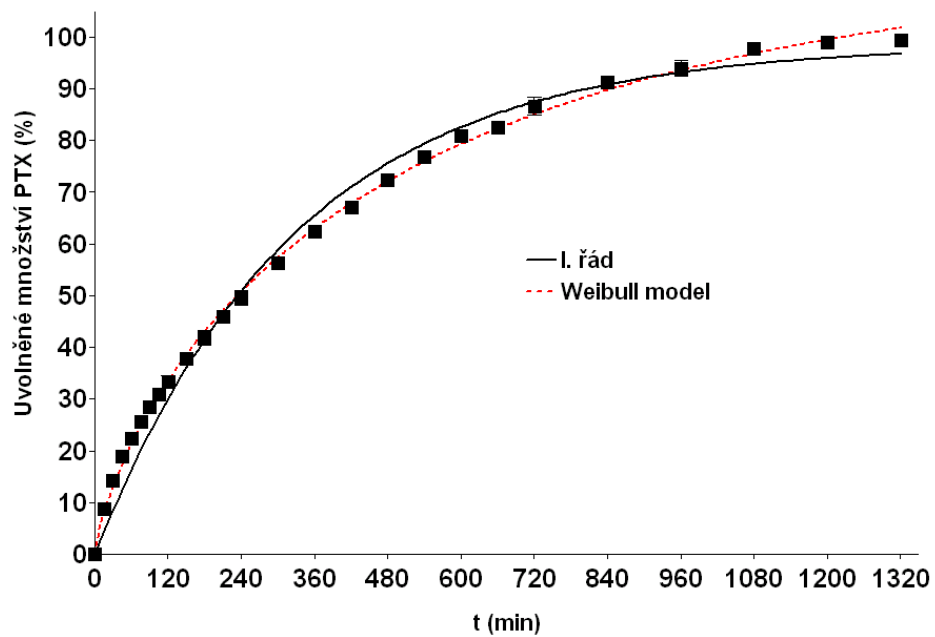


Graf 8: Disoluční profil formulace F3 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.

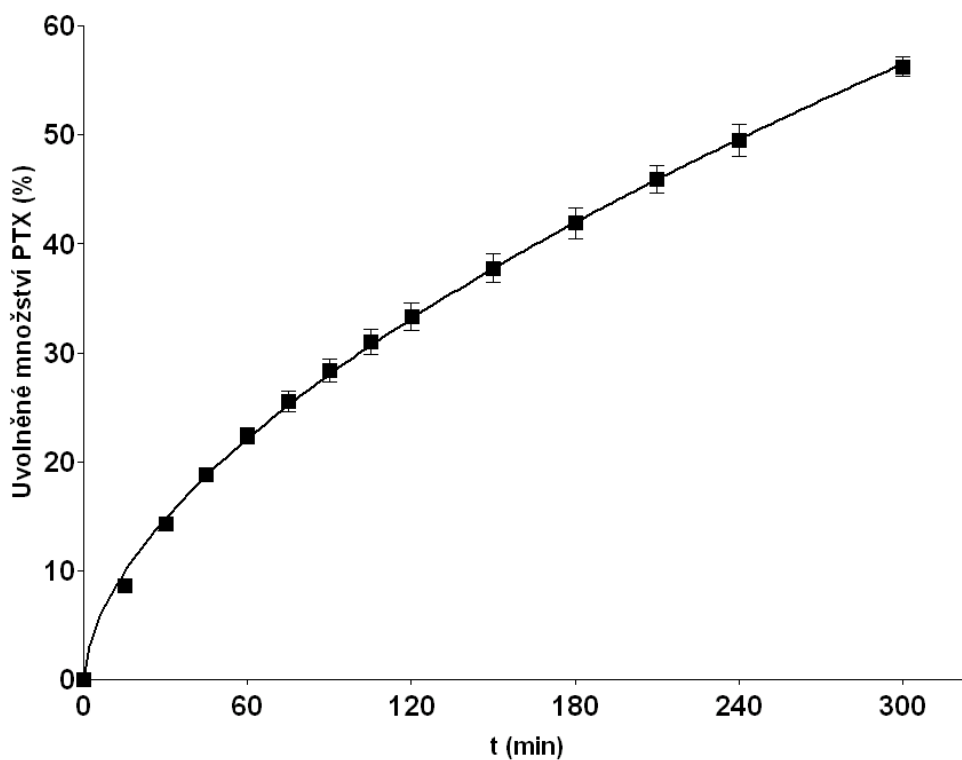
### 3.4.2 Formulace F4

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 40 % Methocel™K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 9 znázorňuje disoluční profil formulace 4, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 10 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 9: Disoluční profil formulace F4 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem

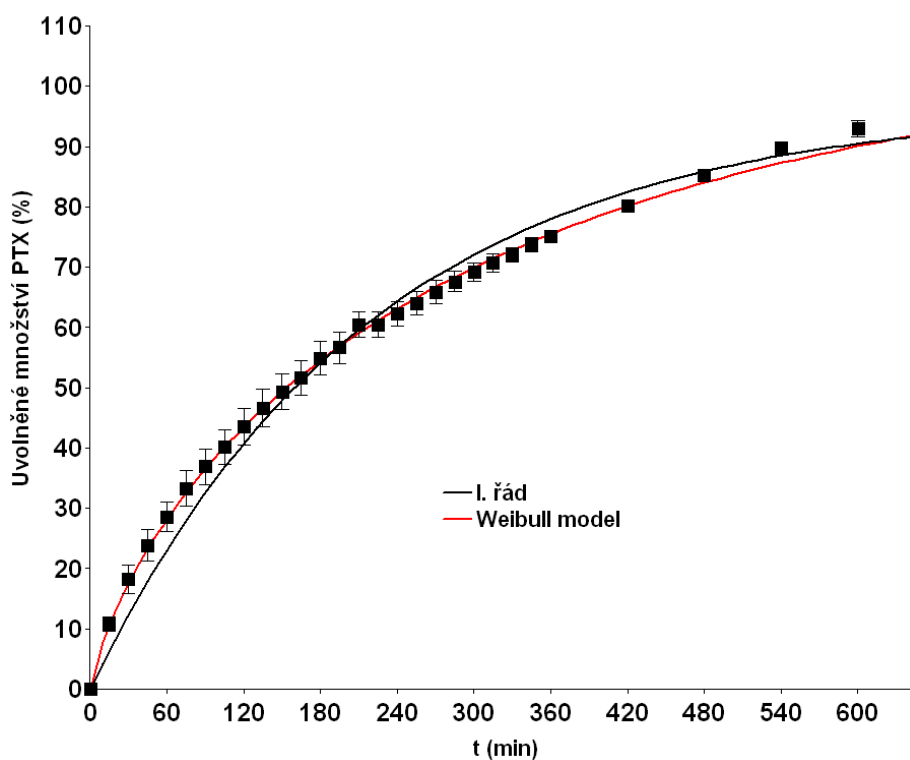


Graf 10: Disoluční profil formulace F4 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

### 3.4.3 Formulace F5

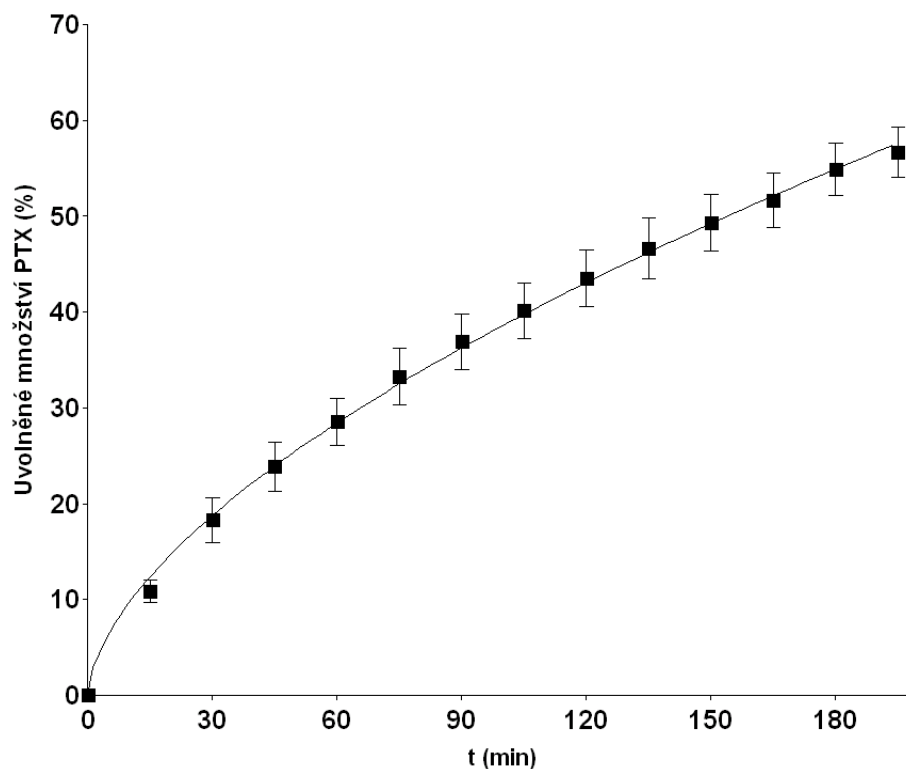
Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Methocel™ K15M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 11 znázorňuje disoluční profil formulace 5, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 12 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 11: Disoluční profil formulace F5 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.



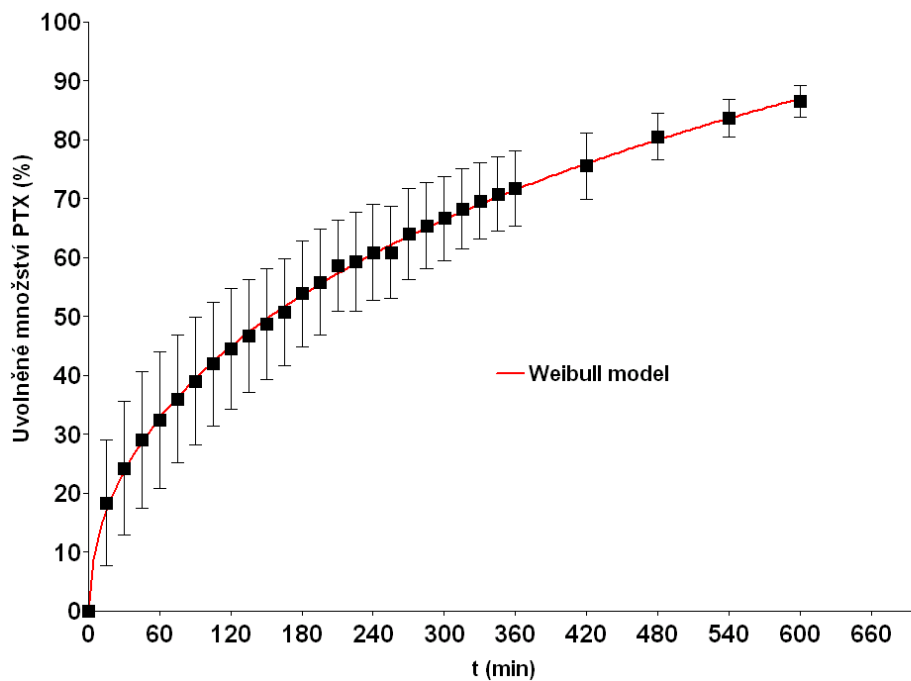


Graf 12: Disoluční profil formulace F5 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

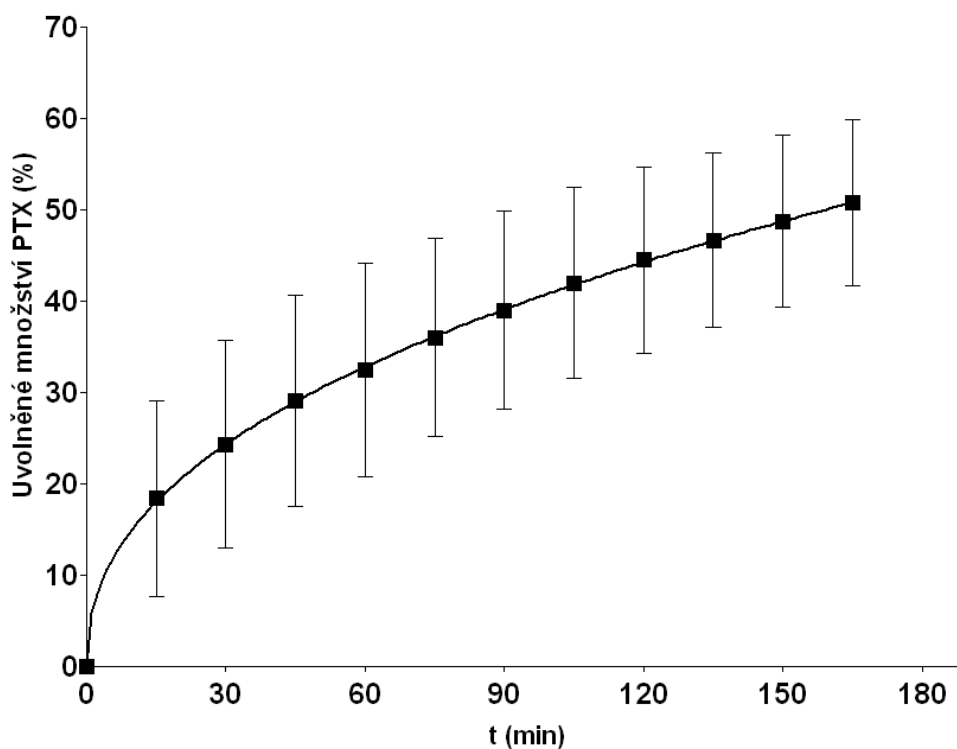
### 3.4.4 Formulace F6

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Methocel™K100M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 13 znázorňuje disoluční profil formulace 6, proložený empirickým modelem Weibull. Graf č. 14 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeier-Peppas.



Graf 13: Disoluční profil formulace F6 proložený Weibull modelem.

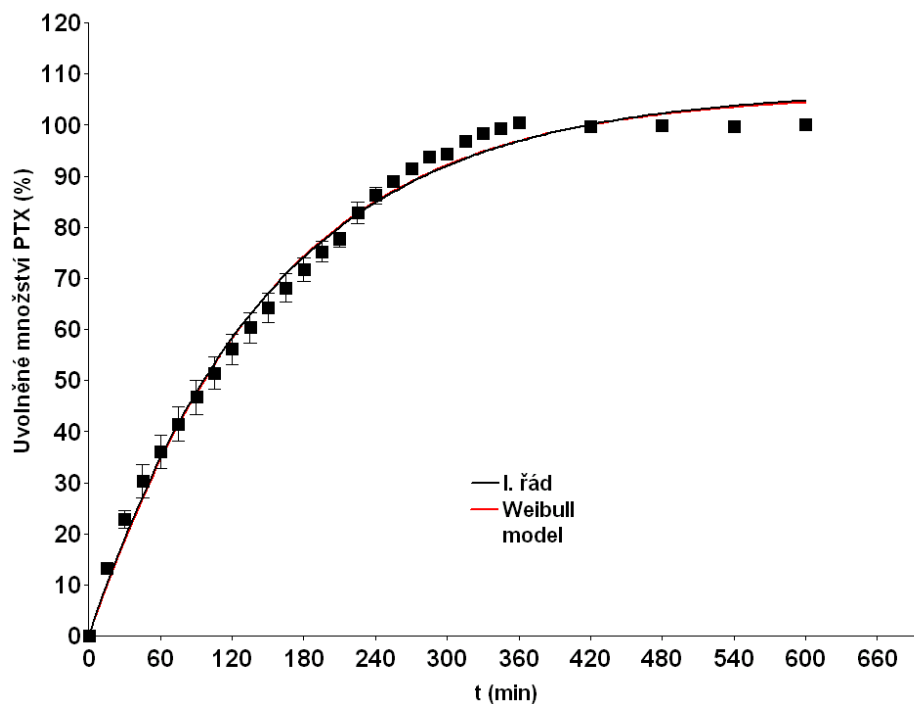


Graf 14: Disoluční profil formulace F6 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

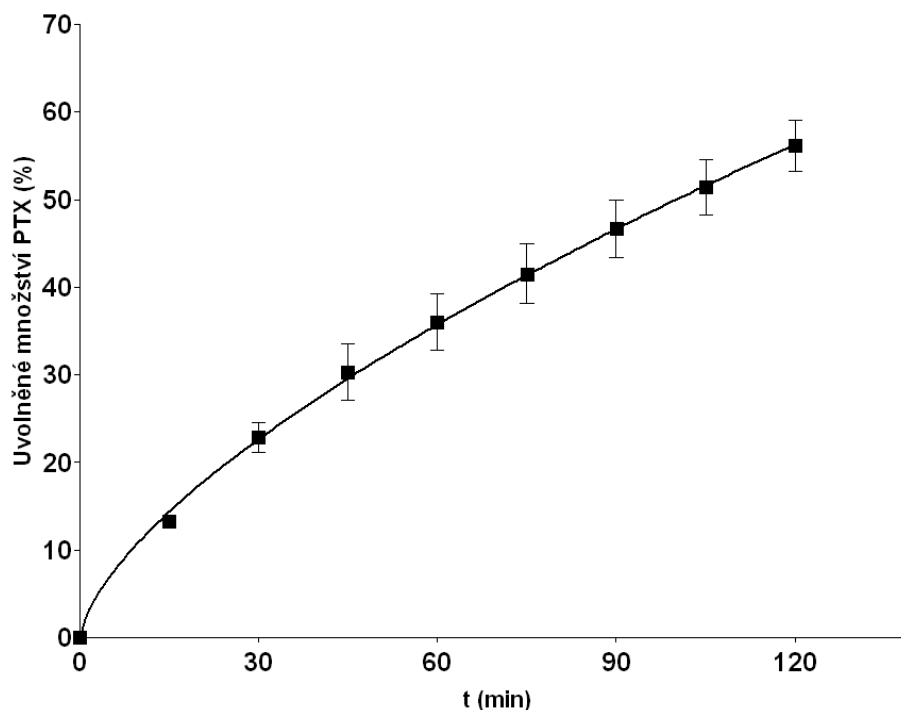
### 3.4.5 Formulace F7

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Parateck SRP 80 jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 15 znázorňuje disoluční profil formulace 7, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 16 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 15: Disoluční profil formulace F7 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.



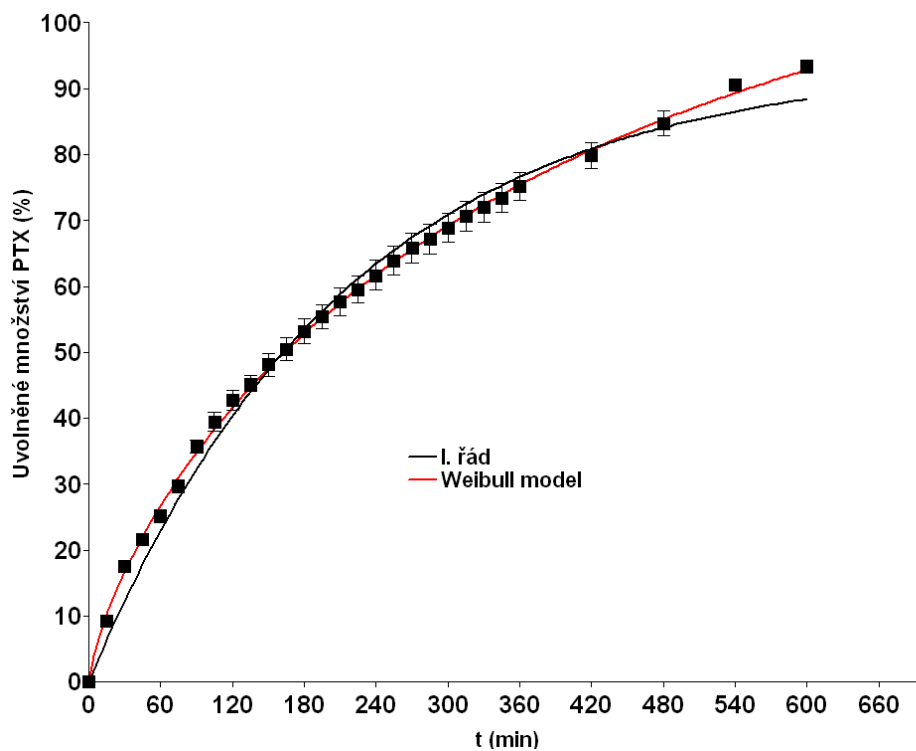
Graf 16: Disoluční profil formulace F7 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.

## 3.5 Směsné matricové tablety

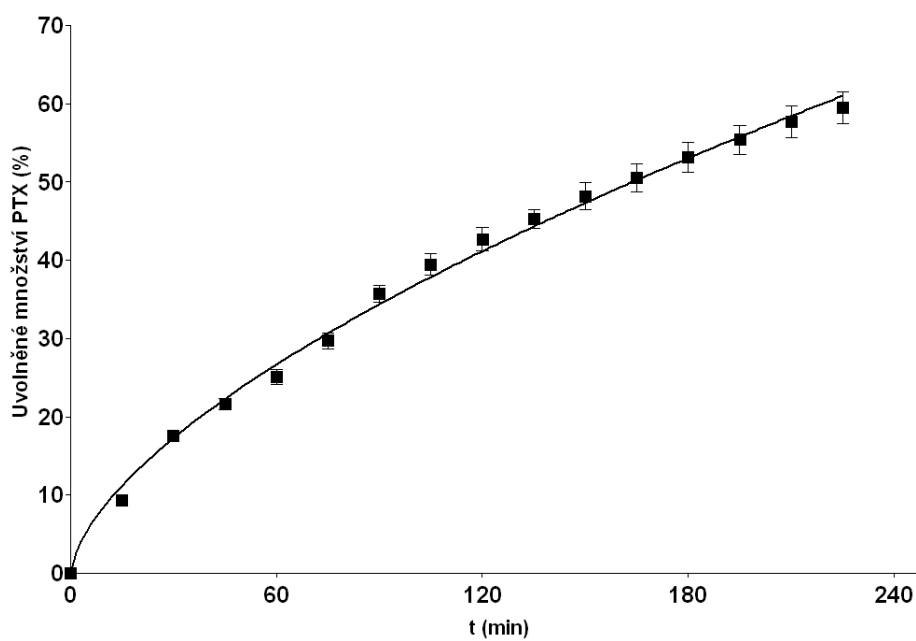
### 3.5.1 Formulace F8

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 10 % Compritol® 888 ATO a 20 % Methocel™K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 17 znázorňuje disoluční profil formulace 8, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 18 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 17: Disoluční profil formulace F8 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

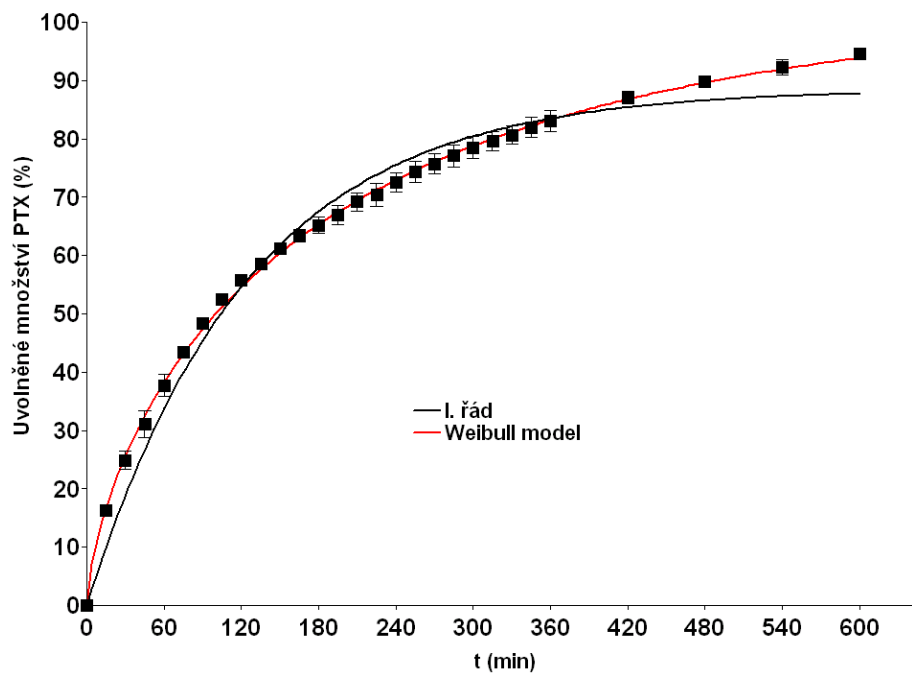


Graf 18: Disoluční profil formulace F8 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.

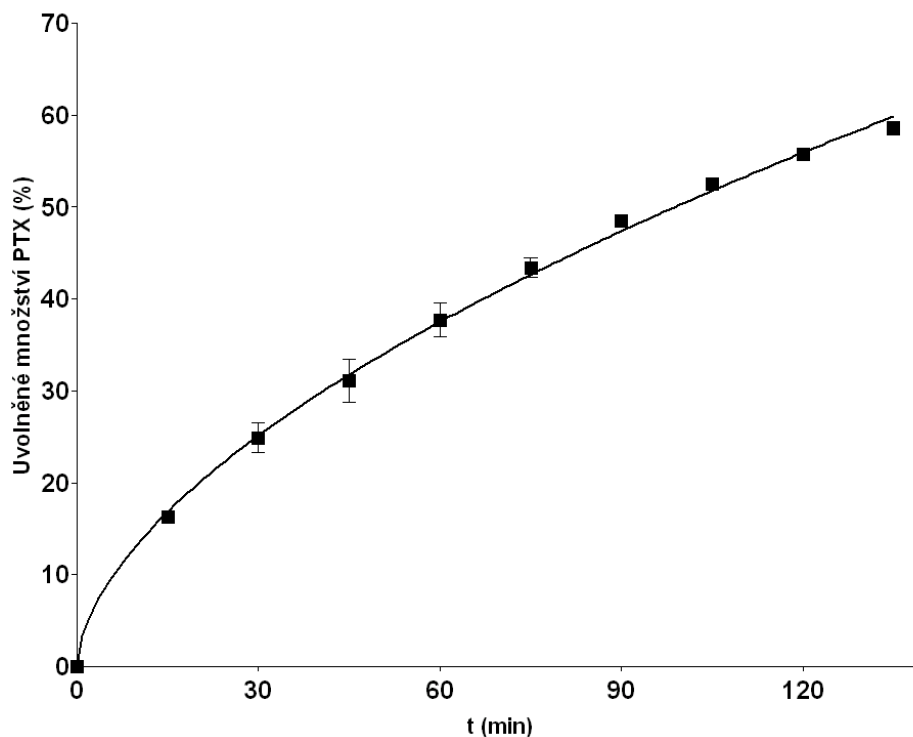
### 3.5.2 Formulace F9

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 20 % Compritol® 888 ATO a 10 % Methocel™ K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 19 znázorňuje disoluční profil formulace 9, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 20 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 19: Disoluční profil formulace F9 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

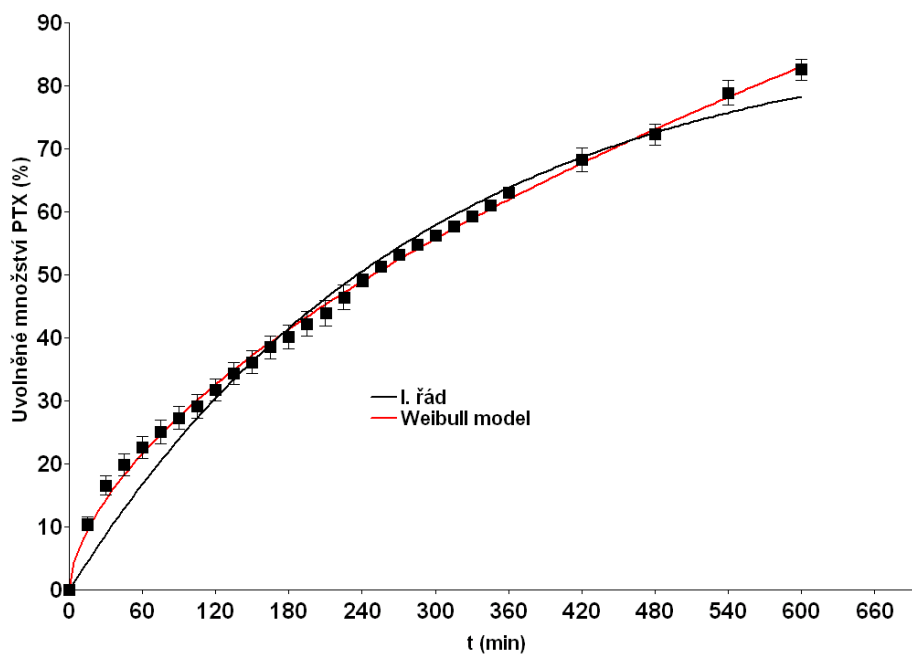


Graf 20: Disoluční profil formulace F9 proložený modelem Korsmeyer-Peppas.

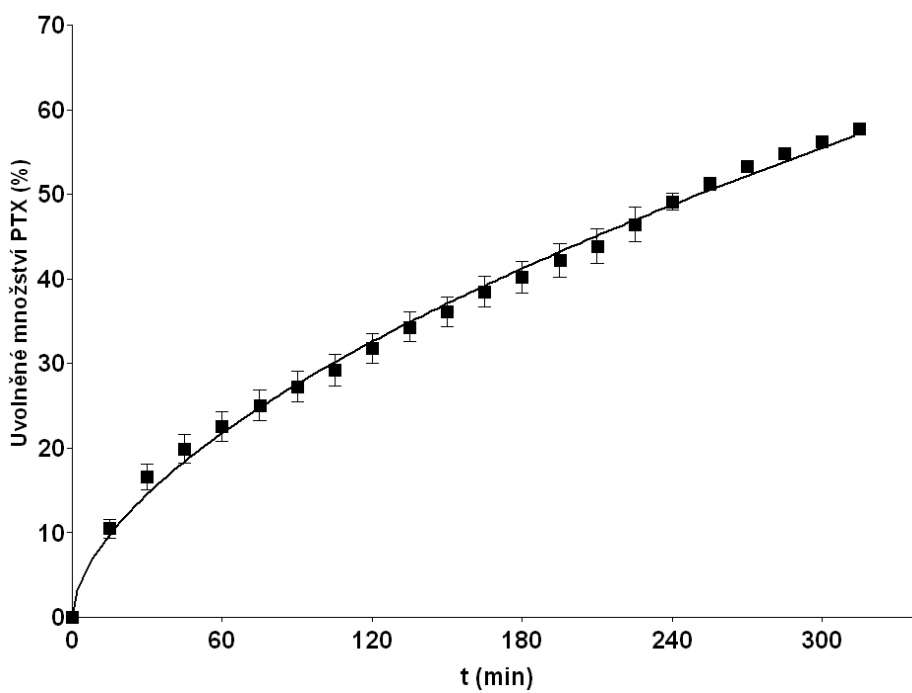
### 3.5.3 Formulace F10

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 20 % Compritol® 888 ATO a 20 % Methocel™K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 21 znázorňuje disoluční profil formulace 10, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 22 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 21: Disoluční profil formulace F10 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.



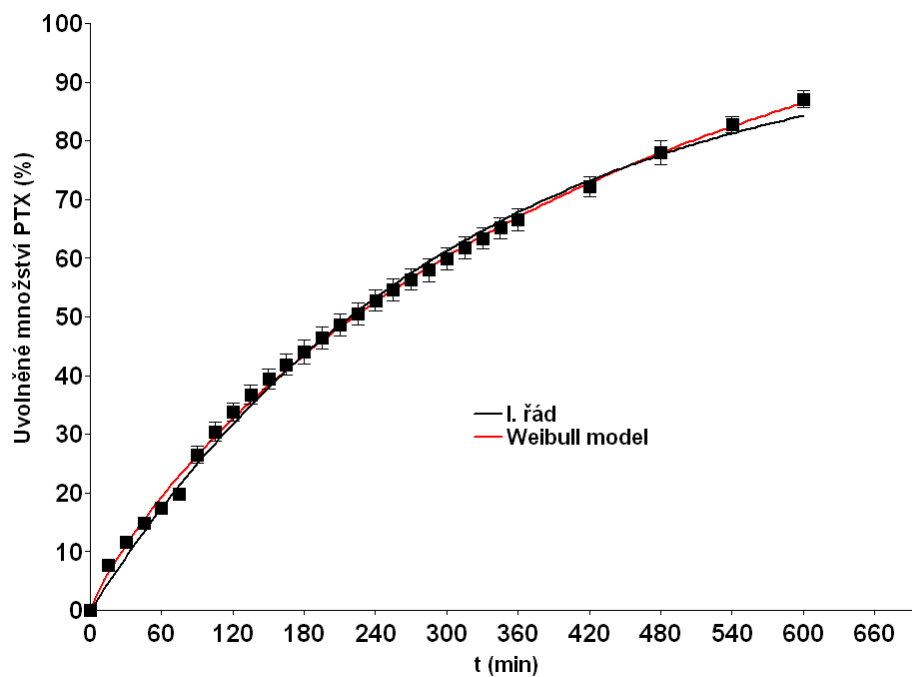
Graf 22: Disoluční profil formulace F10 proložený modelem Korsmeier-Peppas.



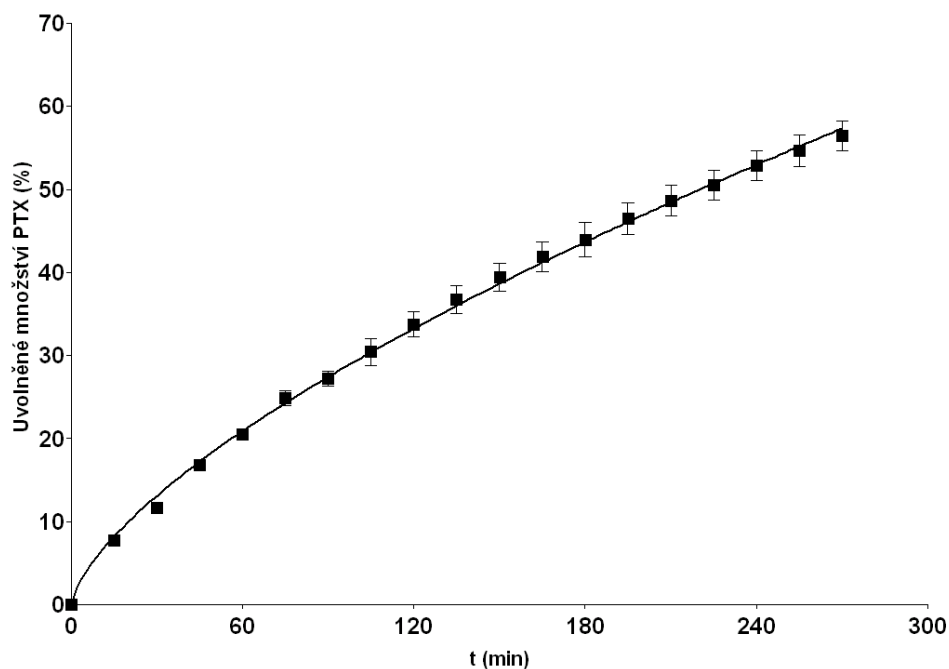
### 3.5.4 Formulace F11

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 10 % Compritol® 888 ATO a 30 % Methocel™ K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 23 znázorňuje disoluční profil formulace 4, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 24 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeyer-Peppas.



Graf 23: Disoluční profil formulace F11 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

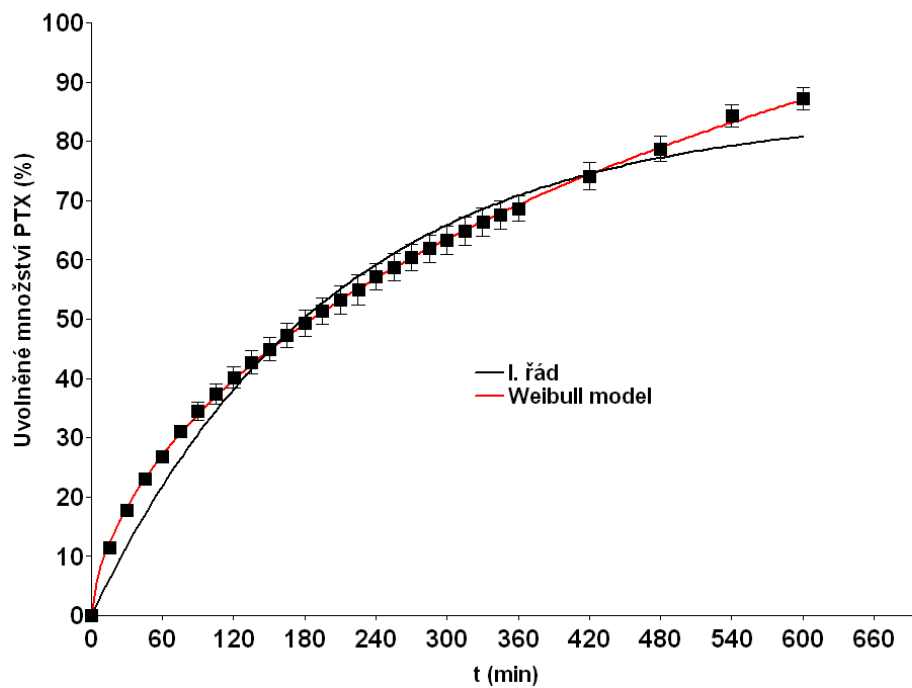


Graf 24: Disoluční profil formulace F11 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

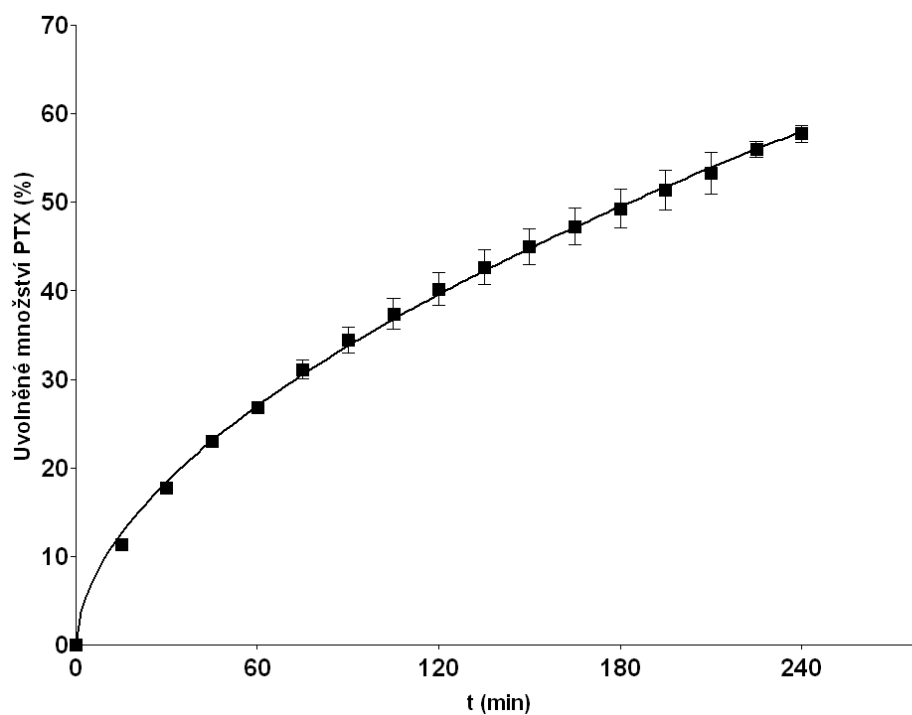
### 3.5.5 Formulace F12

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a 10 % Methocel<sup>™</sup>K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 25 znázorňuje disoluční profil formulace 5, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull. Graf č. 26 znázorňuje proložení disolučního profilu matematickým modelem Korsmeier-Peppas.



Graf 25: Disoluční profil formulace F12 proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.



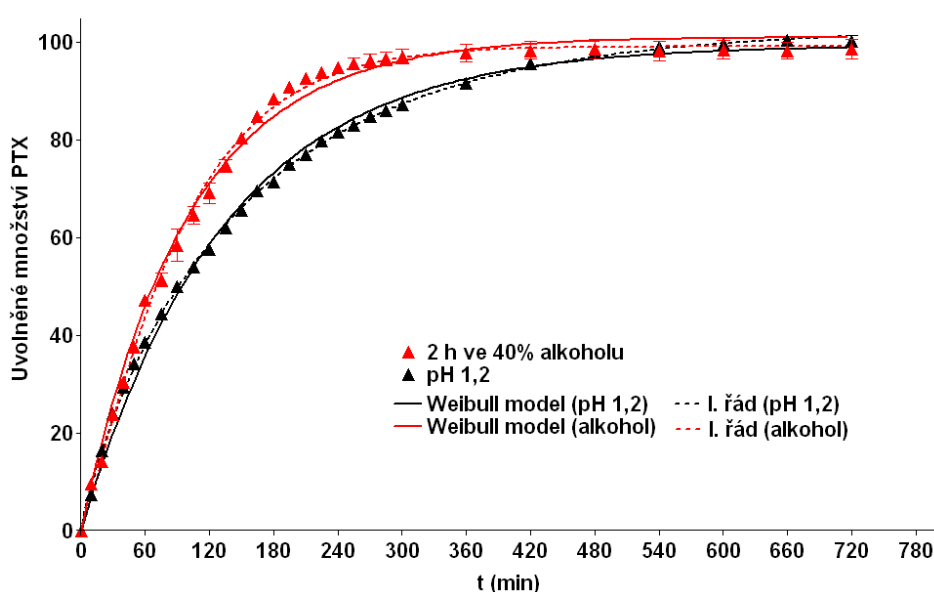
Graf 26: Disoluční profil formulace F12 proložený modelem Korsmeier-Peppas.

## 3.6 Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu

### 3.6.1 Formulace F1

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Compritol® 888 ATO jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 27 znázorňuje disoluční profil formulace 1, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.

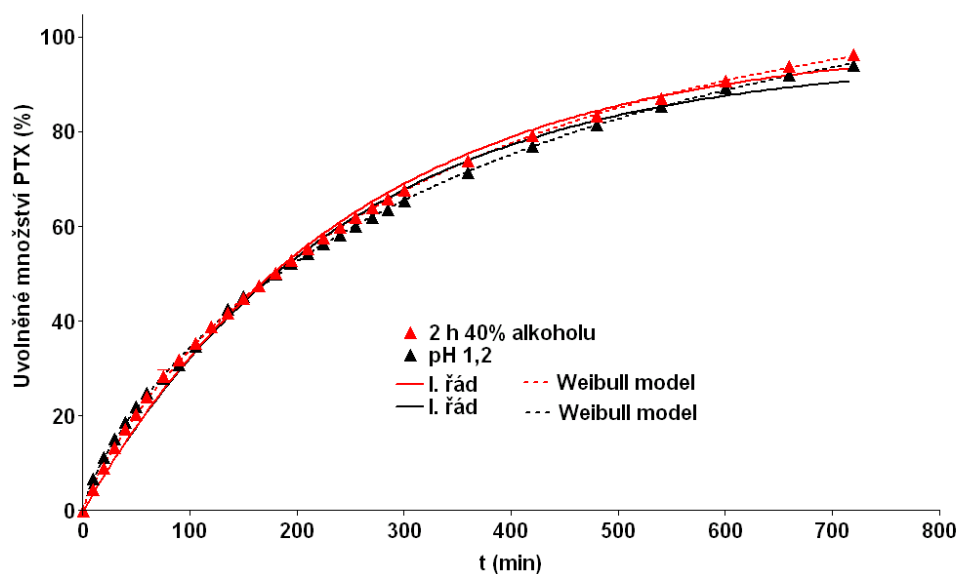


Graf 27: Disoluční profil formulace F1 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.2 Formulace F3

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Methocel™ K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 28 znázorňuje disoluční profil formulace 3, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.

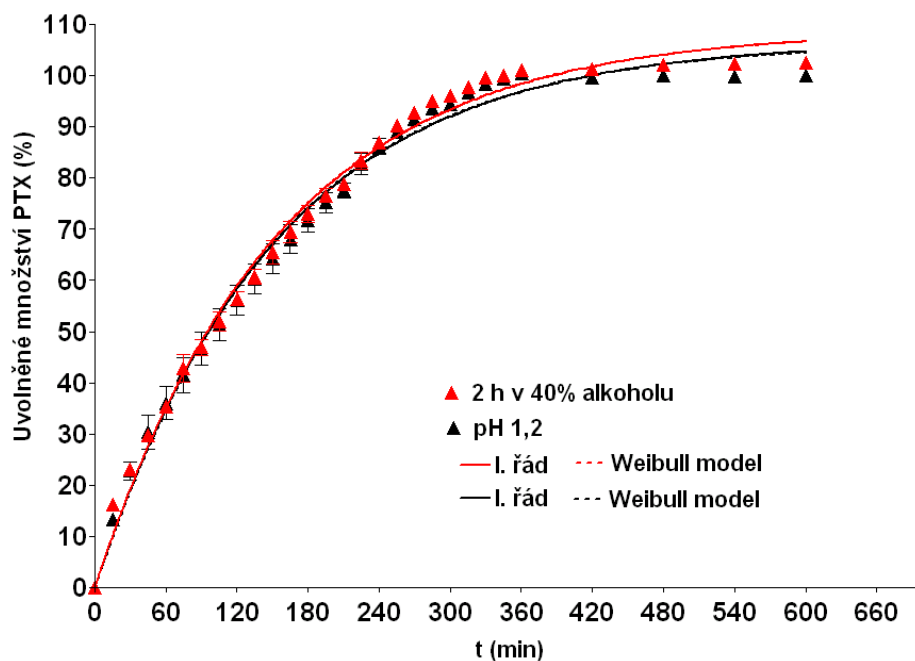


Graf 28: Disoluční profil formulace F3 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.3 Formulace F7

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 49 % z PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Parteck SRP 80 jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 29 znázorňuje disoluční profil formulace 7, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.

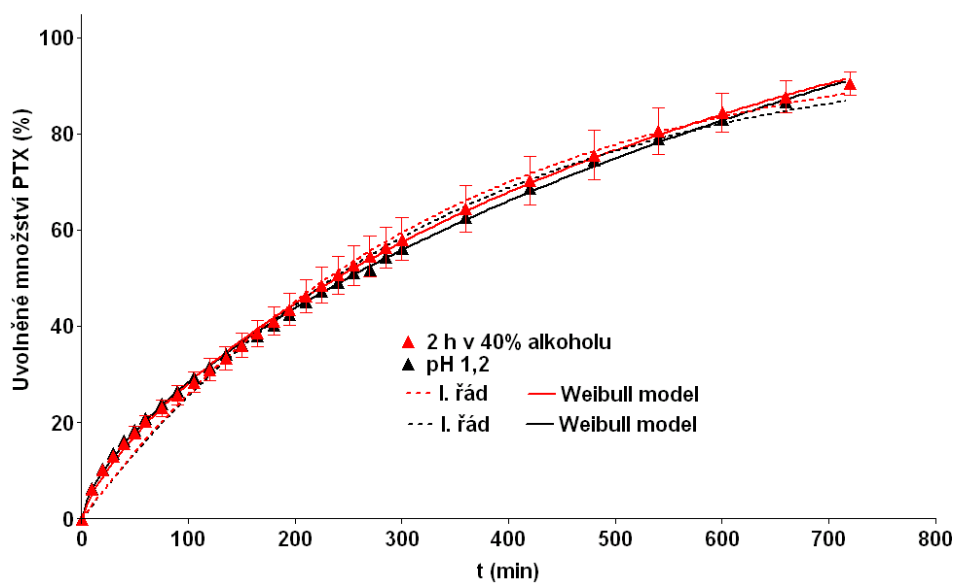


Graf 29: Disoluční profil formulace F7 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.4 Formulace F11

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 10 % Compritol® 888 ATO a 30 % Methocel™ K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 30 znázorňuje disoluční profil formulace 3, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.

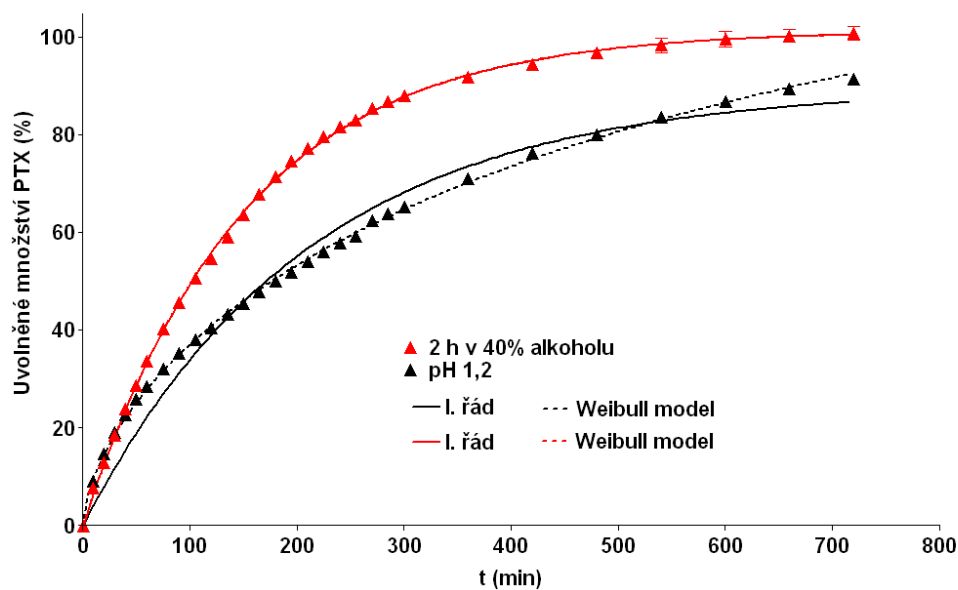


Graf 30: Disoluční profil formulace F11 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.5 Formulace F12

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Compritol® 888 ATO a 10 % Methocel™ K4M jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 31 znázorňuje disoluční profil formulace 4, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.



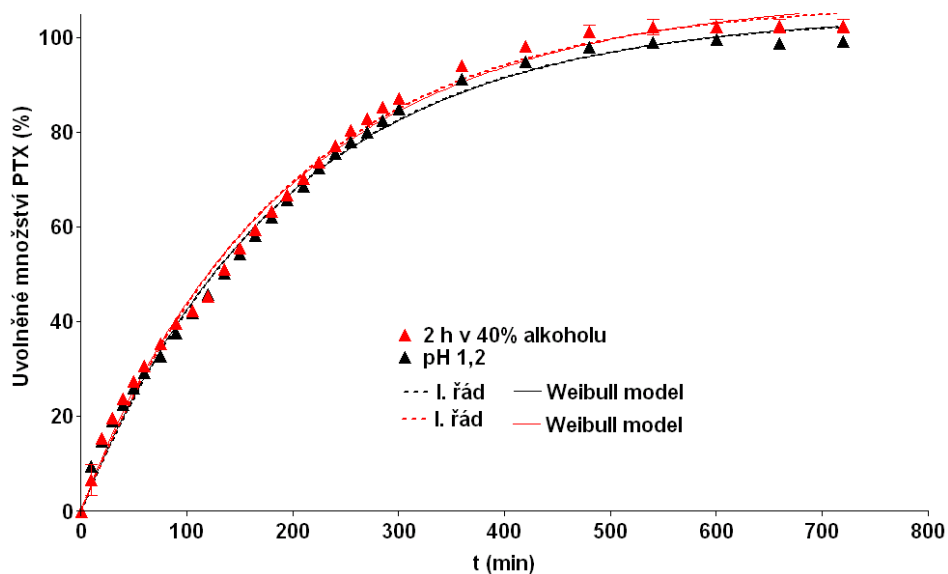
Graf 31: Disoluční profil formulace F12 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.6 Formulace F13

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 10 % Compritol® 888 ATO a 30 % Parteck SRP 80 jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 32 znázorňuje disoluční profil formulace 5, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.



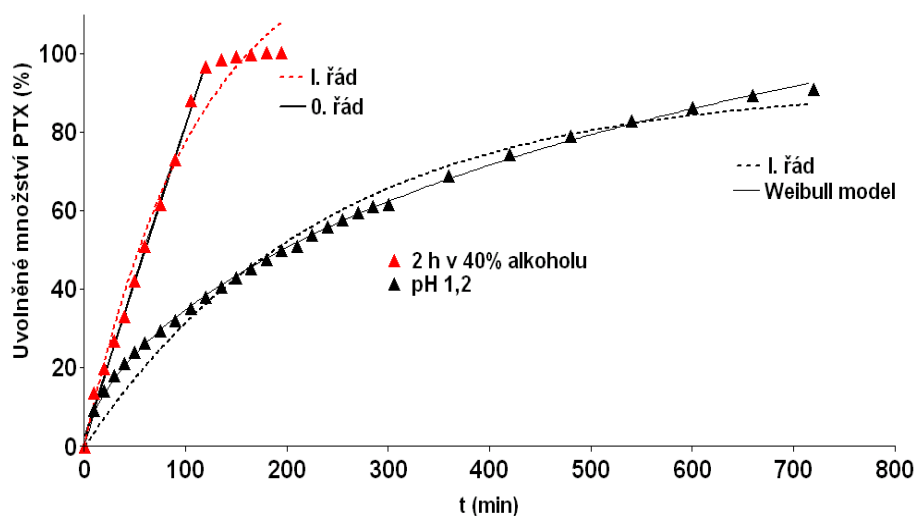


Graf 32: Disoluční profil formulace F13 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.6.7 Formulace F14

Tablety byly tvořeny směsí excipientů složených z 39 % z PROSOLV® SMCC 90 jako pojiva, z 30 % Compritol® 888 ATO a 10 % Parteck SRP 80 jako retardující látky, z 20 % Pentoxifylinu jako účinné látky a z 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu.

Graf č. 33 znázorňuje disoluční profil formulace 6, proložený matematickým modelem I. řádu a matematickým modelem Weibull.

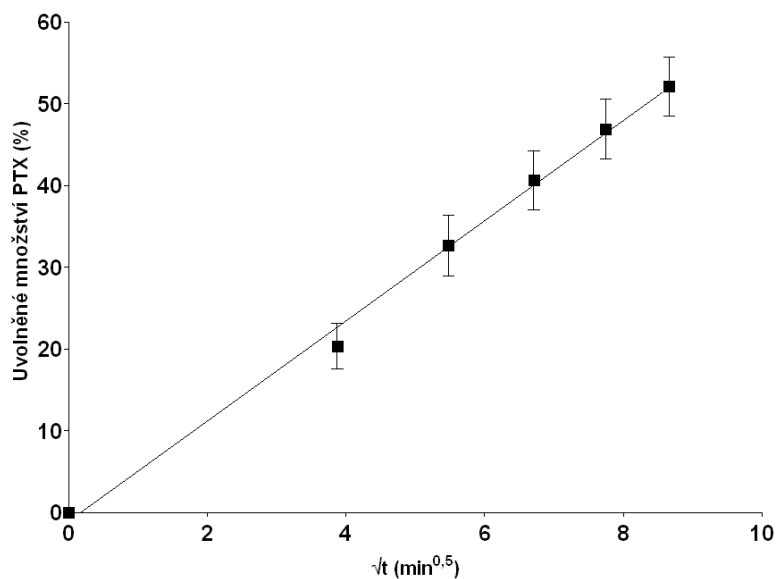


Graf 33: Disoluční profil formulace F14 testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu proložený modelem I. řádu a Weibull modelem.

### 3.7 Ověření difuzního mechanismu pomocí Huguchi modelu

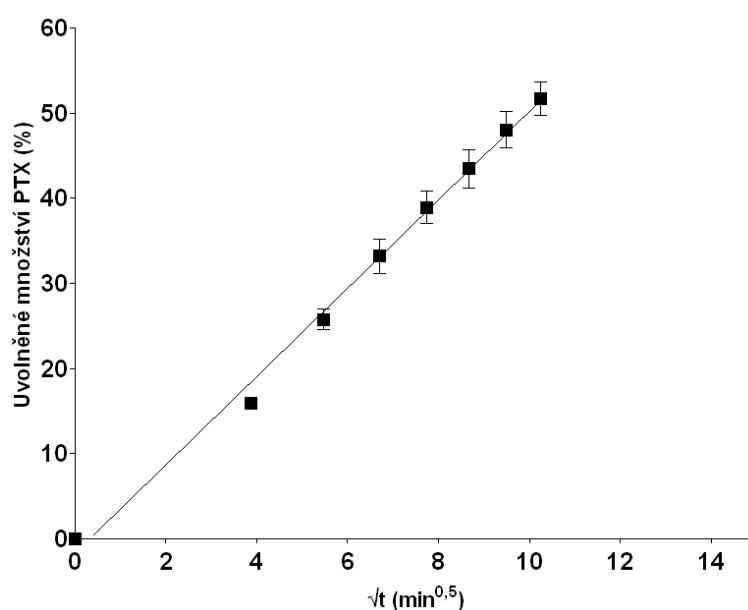
Formulace, u kterých koeficient uvolnění podle modelu Korsmeyer-Peppas odpovídal difuznímu mechanismu uvolňování účinné látky, bylo k ověření difuzního mechanismu provedeno proložení experimentálních dat modelem Huguchi (graf č. 34 – 38).

#### 3.7.1 Formulace F1



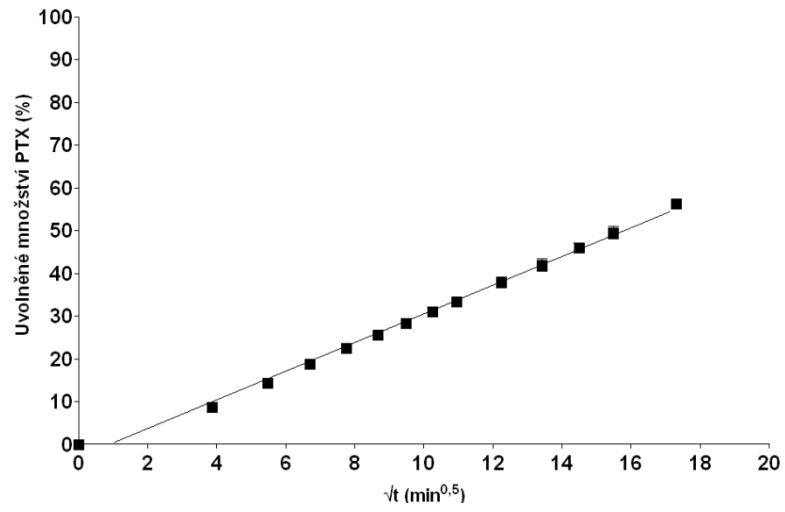
Graf 34: Proložení experimentálních dat formulace F1 modelem Huguchi.

#### 3.7.2 Formulace F2



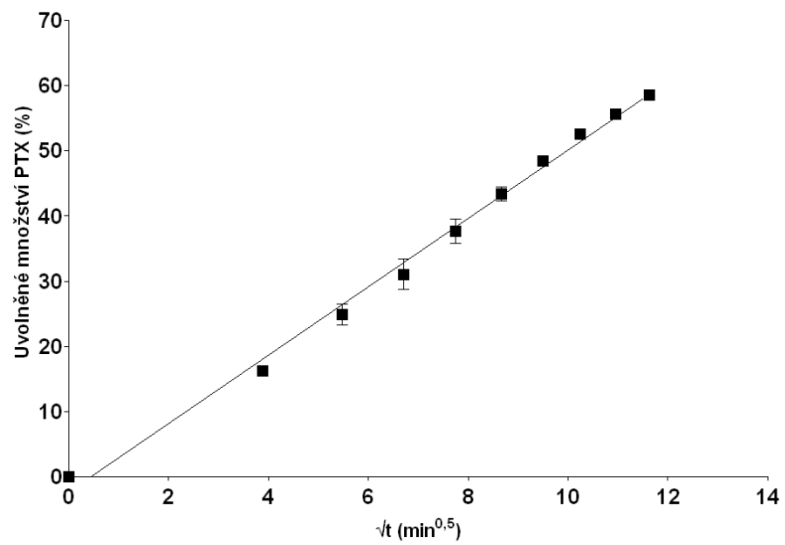
Graf 35: Proložení experimentálních dat formulace F2 modelem Huguchi.

### 3.7.3 Formulace F4



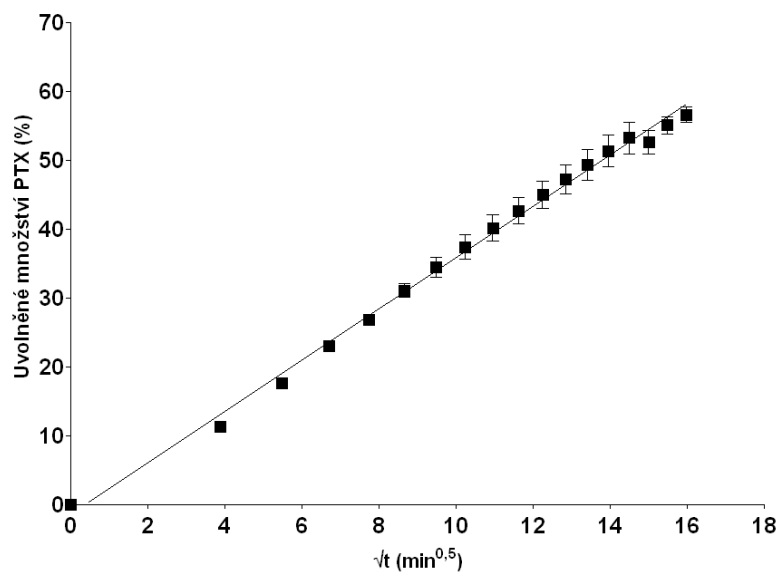
Graf 36: Proložení experimentálních dat formulace F4 modelem Huguchi.

### 3.7.4 Formulace F9



Graf 37: Proložení experimentálních dat formulace F9 modelem Huguchi.

### 3.7.5 Formulace F12



Graf 38: Proložení experimentálních dat formulace F12 modelem Huguchi.

## 3.8 Regresní analýza disolučních profilů

V následujících tabulkách (tab. 7-18) jsou shrnuty výsledky vyhodnocení naměřených dat pomocí matematických modelů, čímž byly získány parametry příslušného modelu, absolutní suma čtverců (AAS) a koeficient determinace  $R^2$ .

### 3.8.1 Lipofilní matricové tablety

Tabulka 7: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu.

Formulace	I. řád: $A_t(t) = A_\infty \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$			
	$(k_1 \pm SD) \times 10^3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$A_\infty \pm SD$ (%)	AAS	$R^2$
F1	$10,43 \pm 0,44$	$91,91 \pm 1,11$	2412	0,9516
F2	$7,329 \pm 0,27$	$93,08 \pm 1,25$	914,3	0,9741

Tabulka 8: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu.

Formulace	Weibull model: $A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t^n})$				
	$(k \pm \text{SD}) \times 10^3$	$A_{\infty} \pm \text{SD} (\%)$	$n \pm \text{SD}$	ASS	$R^2$
F1	$34,98 \pm 4,9$	$102,5 \pm 3,01$	$0,69 \pm 0,04$	1446	0,9710
F2	$22,10 \pm 1,8$	$102,3 \pm 1,43$	$0,74 \pm 0,02$	254,6	0,9928

Tabulka 9: Vyhodnocení disolučních profilů pro lipofilní matricové tablety pomocí matematického Korsmeyer-Peppas modelu.

Formulace	Korsmeyer-Peppas model: $\frac{A_{t(l)}}{A_{\infty}} = a \cdot t^N$			
	$N \pm \text{SD}$	$a \pm \text{SD}$	ASS	$R^2$
F1	$0,55 \pm 0,02$	$4,48 \pm 0,35$	59,89	0,9927
F2	$0,55 \pm 0,02$	$4,06 \pm 0,44$	74,89	0,9881

### 3.8.2 Hydrofilní matricové tablety

Tabulka 10: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu.

Formulace	I. řád: $A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$			
	$(k_1 \pm \text{SD}) \times 10^3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$A_{\infty} \pm \text{SD} (\%)$	ASS	$R^2$
F3	$5,65 \pm 0,19$	$90,49 \pm 1,36$	1064	0,9772
F4	$3,04 \pm 0,11$	$98,51 \pm 1,42$	646,4	0,9867
F5	$4,56 \pm 0,19$	$96,77 \pm 1,08$	930,2	0,974
F6	-	-	-	-
F7	$6,59 \pm 0,20$	$103,8 \pm 1,27$	1320	0,9822

Tabulka 11: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu.

Formulace	Weibull model: $A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t^n})$				
	$(k \pm SD) \times 10^3$	$A_{\infty} \pm SD$ (%)	$n \pm SD$	ASS	$R^2$
F3	$16,08 \pm 1,27$	$104,4 \pm 1,08$	$0,72 \pm 0,03$	469,0	0,9900
F4	$9,31 \pm 0,56$	$103,6 \pm 1,55$	$0,75 \pm 0,02$	105,1	0,9978
F5	$13,02 \pm 1,19$	$102,4 \pm 1,38$	$0,76 \pm 0,02$	317,1	0,9911
F6	-	-	-	-	-
F7	$6,06 \pm 1,01$	$103,2 \pm 1,81$	$1,02 \pm 0,04$	1315	0,9822

Tabulka 12: Vyhodnocení disolučních profilů pro hydrofilní matricové tablety pomocí matematického Korsmeier-Peppas modelu.

Formulace	Korsmeier-Peppas model: $\frac{A_t(l)}{A_{\infty}} = a \cdot t^N$			
	$N \pm SD$	$a \pm SD$	ASS	$R^2$
F3	$0,73 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,19$	368,9	0,9717
F4	$0,58 \pm 0,01$	$2,04 \pm 0,12$	33,10	0,9951
F5	$0,59 \pm 0,03$	$2,45 \pm 0,36$	201,6	0,9744
F6	-	-	-	-
F7	$0,66 \pm 0,01$	$2,44 \pm 0,53$	398,7	0,9535

### 3.8.3 Směsné matricové tablety

Tabulka 13: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického modelu I. řádu.

Formulace	I. řád: $A_t(l) = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$			
	$(k_1 \pm SD) \times 10^3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$A_{\infty} \pm SD$ (%)	ASS	$R^2$
F8	$4,67 \pm 0,17$	$94,15 \pm 1,68$	1002	0,9796
F9	$8,00 \pm 0,30$	$88,51 \pm 1,15$	711,2	0,9771
F10	$3,47 \pm 0,19$	$89,54 \pm 2,79$	1218	0,9656
F11	$3,42 \pm 0,14$	$95,99 \pm 2,18$	702	0,9858
F12	$4,97 \pm 0,23$	$85,13 \pm 1,84$	2519	0,9525

Tabulka 14: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického Weibull modelu.

Formulace	Weibull model: $A_{t(t)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t^n})$				
	$(k \pm SD) \times 10^3$	$A_{\infty} \pm SD$ (%)	$n \pm SD$	ASS	$R^2$
F8	11,20 ± 0,94	104,6 ± 3,14	0,75 ± 0,03	554	0,9887
F9	26,26 ± 1,77	104,0 ± 2,49	0,69 ± 0,02	138,7	0,9955
F10	2,39 ± 4,27	103,8 ± 2,94	0,60 ± 0,04	462,3	0,9869
F11	6,53 ± 0,45	102,8 ± 1,07	0,77 ± 0,03	444,1	0,9897
F12	13,99 ± 1,69	102,8 ± 1,49	0,61 ± 0,04	1325	0,9750

Tabulka 15: Vyhodnocení disolučních profilů pro směsné matricové tablety pomocí matematického Korsmeyer-Peppas modelu.

Formulace	Korsmeyer-Peppas model: $\frac{A_t(t)}{A_{\infty}} = a \cdot t^N$			
	$N \pm SD$	$a \pm SD$	ASS	$R^2$
F8	0,63 ± 0,002	2,06 ± 0,19	245,9	0,8350
F9	0,58 ± 0,02	3,54 ± 0,28	37,16	0,9942
F10	0,58 ± 0,02	1,99 ± 0,16	359,8	0,9794
F11	0,66 ± 0,02	1,41 ± 0,12	315,3	0,9834
F12	0,55 ± 0,02	2,83 ± 0,24	495,4	0,9735

### 3.8.4 Matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu

Tabulka 16: Vyhodnocení disolučních profilů pro matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu pomocí matematického modelu I. řádu.

Formulace	I. řád: $A_t(t) = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$			
	$(k_1 \pm SD) \times 10^3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$A_{\infty} \pm SD$ (%)	ASS	$R^2$
F1	10,16 ± 0,23	101,1 ± 0,69	465,1	0,9920
F3	3,97 ± 7,59	99,28 ± 0,93	163,0	0,9963
F7	6,51 ± 0,15	108,9 ± 1,01	817,5	0,9892
F11	3,02 ± 0,17	99,87 ± 3,09	880,0	0,9768
F12	6,69 ± 0,06	101,4 ± 0,32	53,83	0,9990
F13	5,20 ± 0,14	104,6 ± 1,17	347,4	0,9936
F14	9,02 ± 0,88	103,4 ± 1,78	850,6	0,9783

Tabulka 17: Vyhodnocení disolučních profilů pro matricové tablety testované v hydro-alkoholickém disolučním médiu pomocí matematického Weibull modelu.

Formulace	Weibull model: $A_{t(t)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t^n})$				
	$(k \pm SD) \times 10^3$	$A_{\infty} \pm SD$ (%)	$n \pm SD$	ASS	$R^2$
F1	5,05 ± 0,53	99,2 ± 0,52	1,16 ± 0,02	234,7	0,9959
F3	7,15 ± 0,22	101,6 ± 1,21	0,85 ± 0,01	24,88	0,9994
F7	6,38 ± 0,82	101,7 ± 1,51	1,01 ± 0,03	817,3	0,9892
F11	6,16 ± 0,66	103,7 ± 2,40	0,77 ± 0,05	647,6	0,9829
F12	6,55 ± 0,29	101,3 ± 0,41	1,01 ± 0,01	53,6	0,9990
F13	6,22 ± 0,83	104,3 ± 1,93	0,96 ± 0,31	334,5	0,9939
F14	-	-	-	-	-

### 3.8.5 Kontrola mechanismu uvolňování účinné látky pomocí modelu Higuchi

Tabulka 18: Vyhodnocení disolučních profilů matricových tablet a ověření difuzního mechanismu uvolňování účinné látky pomocí Higuchi modelu.

Formulace	Higuchi model: $A_t = K_H \cdot \sqrt{t}$	
	$K_H \pm SD$	$R^2$
F1	6,13 ± 0,40	0,9350
F2	5,19 ± 0,17	0,9847
F4	3,35 ± 0,06	0,9912
F9	5,25 ± 0,12	0,9906
F12	3,73 ± 0,08	0,9683

## 3.9 Vliv složení na změnu vzhledu matricových tablet při disolučním testu v hydro-alkoholickém médiu

Během této diplomové práce byly pořízeny fotografie směsných matricových tablet s převahou lipofilní (Compritol® 888 ATO) nebo hydrofilní (Methocel™K4M) retardující komponenty. Tyto fotografie (obr. 19-24) slouží k posouzení vlivu složení disolučního média u matricových tablet s převahou lipofilní nebo hydrofilní retardující komponenty na změnu vzhledu tablety po disolučním testu. Disoluční test probíhal košíčkovou metodou.



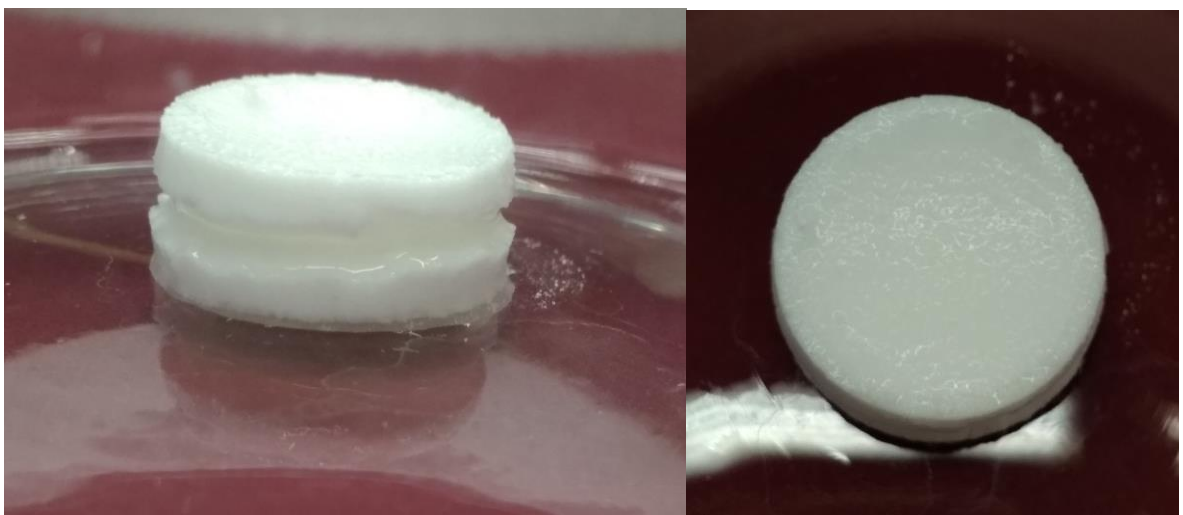
### 3.9.1 Lipofilní matricové tablety

Složení retardujících složek v matricové tabletě: 30% Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a 10% Methocel<sup>™</sup> K4M.



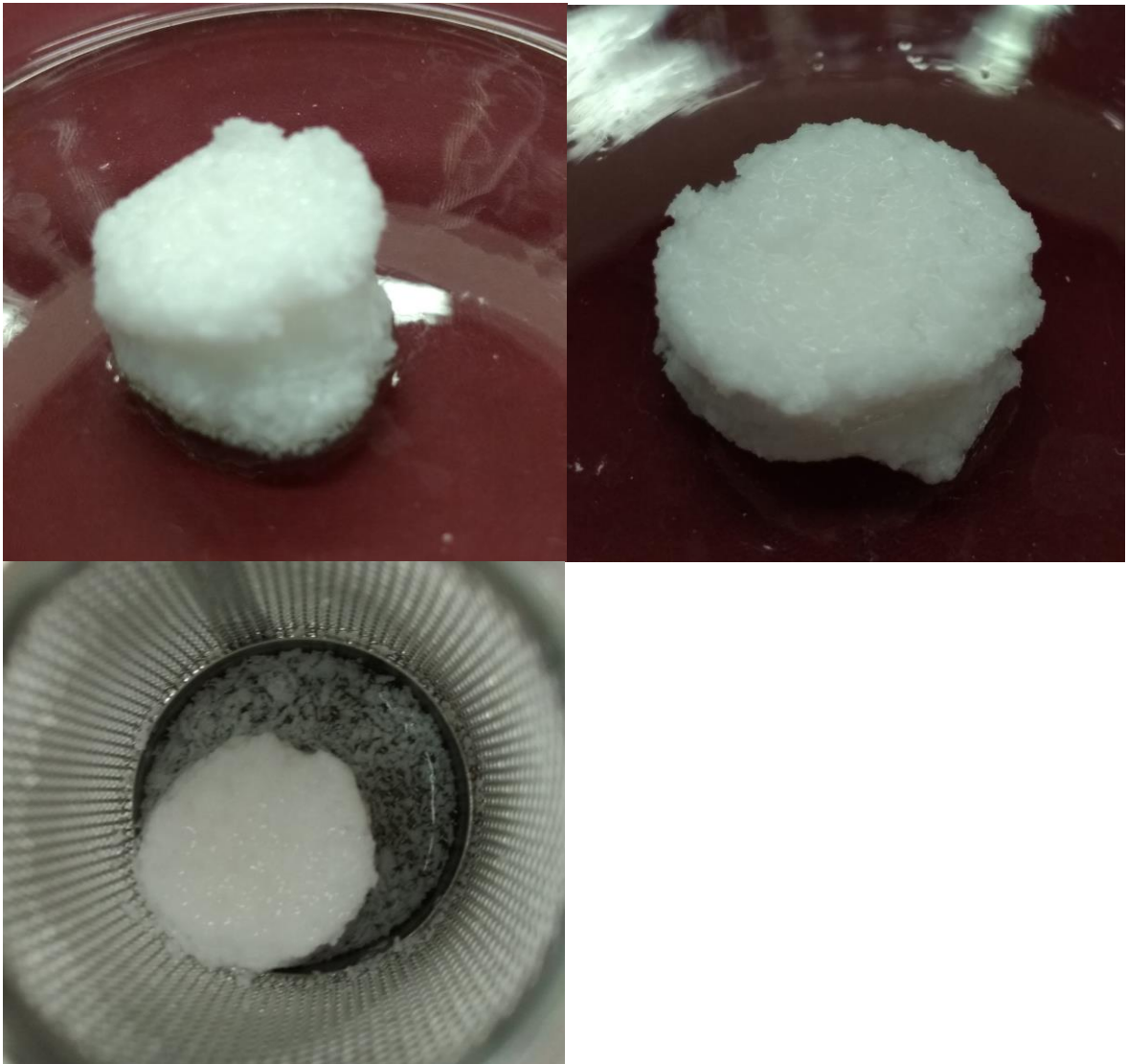
Obrázek 19: Směsná matricová tableta před disolučním testem.

#### 3.9.1.1 Disoluční test v kyselém disolučním médiu



Obrázek 20: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v kyselém disolučním médiu

### 3.9.1.2 Disoluční test v hydro-alkoholickém disolučním médiu



Obrázek 21: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v hydro-alkoholickém disolučním médiu

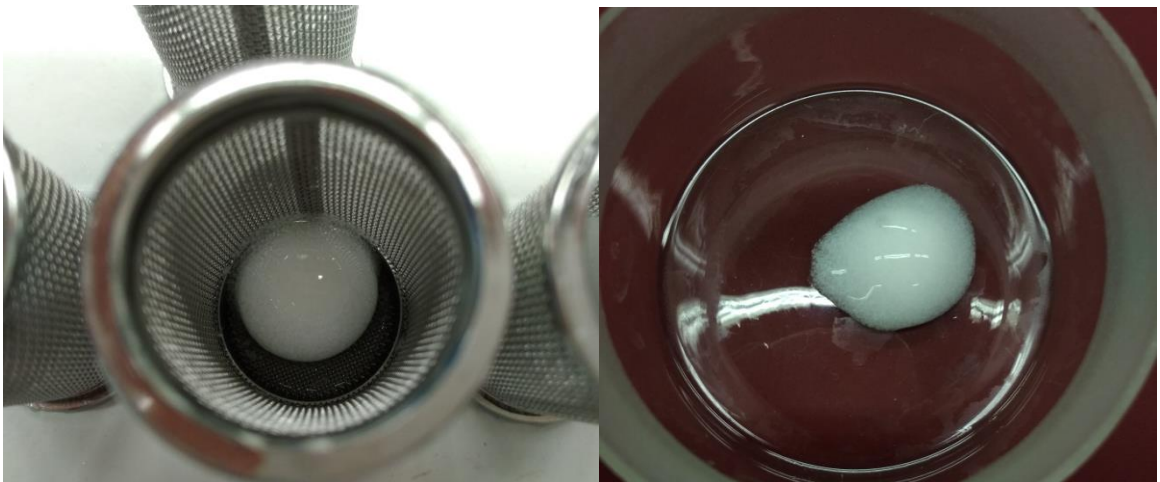
### 3.9.2 Hydrofilní matricové tablety

Složení retardujících složek v matricové tabletě: 10% Compritol® 888 ATO a 30% Methocel™K4M.



Obrázek 22: Směsná matricová tableta před disolučním testem.

#### 3.9.2.1 Disoluční test v kyselém disolučním médiu



Obrázek 23: Směsná matricová tableta po disolučním testu (24h) v kyselém disolučním médiu.

### 3.9.2.2 *Disoluční test v hydro-alkoholickém disolučním médiu*



Obrázek 24: Matricová tableta po disolučním testu (24h) v hydro-alkoholickém disolučním médiu.

## 4 Diskuze

Metodou přímého lisování byly připraveny formulace matricových tablet s účinnou látkou pentoxifylinem a různými retardujícími komponentami (hydrofilní, lipofilní a směsné). U připravených formulací matricových tablet byla provedena disoluční zkouška v disolučním médiu o  $\text{pH} = 1,2$  a vybrané formulace matricových tablet byly testovány v hydroalkoholickém disolučním médiu s 40 obj.% ethanolu. U odebraných vzorků byla pomocí metody UV-VIS spektroskopie stanovena hodnota absorbance, která byla následně přepočítána pomocí kalibrační křivky na koncentraci (mg/l). Následně byla sestavena závislost koncentrace uvolněného množství PTX na čase. Tato závislost byla proložena a vyhodnocena pomocí matematických modelů (I. řád, Weibull model, Korsmeyer-Peppas model, popřípadě Higuchi model).

***Po vyhodnocení těchto dat byly vyvozeny následující závěry:***

U **formulací F1 a F2**, které obsahovaly pouze lipofilní retardující složku Compritol<sup>®</sup> 888 ATO (F1 – 30 %, F2 – 40 %) došlo zpočátku (1,5 h) k rychlejšímu průběhu uvolňování, než odpovídá modelu I. řádu, následně až do 6h od začátku disolučního testu probíhalo uvolňování pomaleji a od 6h zase rychleji než odpovídá modelu prvního řádu. Podle hodnot koeficientu determinace bylo určeno, že rychlost uvolňování obou formulací odpovídá empirickému Weibull modelu. Rychlost uvolňování by měla být u formulace 2 ve srovnání s formulací 1 teoreticky mírně nižší, ale při disolučním testu bylo zjištěno, že se účinná látka uvolňuje stejnou rychlostí. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že se u obou formulací účinná látka uvolňuje mechanismem difuze. Difuzní mechanismus byl ověřován proložením experimentálních dat Higuchiho modelem. Podle hodnot koeficientu determinace bylo zjištěno, že difuzní mechanismus uvolňování účinné látky nebyl potvrzen (F1 = 0,9350, F2 = 0,9847). Formulace F1 byla také testována v disolučním médiu s přidavkem ethanolu. Mechanismus uvolňování se nezměnil, ale po 3h od začátku disolučního testu došlo ke vzniku dumping efektu, což způsobilo rychlejší uvolňování účinné látky ve srovnání s kyselým disolučním médiem.

U **formulace F3**, která obsahovala 30 % hydrofilní retardující látky Methocel™K4M, probíhalo uvolňování účinné látky ve srovnání s matricí na bázi Compritol® 888 ATO pomaleji. První 3 hod disolučního testu a následně od 7. hod disolučního testu se účinná látka PTX uvolňovala rychleji než by odpovídalo modelu I. řádu, v intervalu 3-7 hod se účinná látka uvolňovala pomaleji ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu. Tyto odchylky od modelu I. řádu dobře vystihuje empirický Weibull model, o čemž svědčí vysoká hodnota koeficientu determinace ( $R^2 = 0,9900$ ). Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá anomálnímu transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů. Formulace F3 byla testována také v disolučním médiu s přídavkem ethanolu. Dumpingový efekt se neprojevil, rychlost uvolnění účinné látky a rychlostní konstanta se nezměnily. Je tedy zřejmý rozdíl mezi lipofilními a hydrofilními matricemi testovanými v disolučním médiu s přídavkem ethanolu. U lipofilních formulací se dumping efekt projevil a u hydrofilních zaznamenán nebyl.

U **formulace F4**, která obsahovala 40 % hydrofilní retardující látky Methocel™K4M, bylo uvolňování účinné látky do 180 min od začátku disolučního testu rychlejší, od 180 min do 960 min bylo uvolňování pomalejší a následně od 960 min zase rychlejší než odpovídá modelu I. řádu. Podle vysoké hodnoty koeficientu determinace bylo stanoveno, že rychlost uvolňování odpovídá empirickému Weibull modelu. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá difuznímu mechanismu. Difuzní mechanismus byl ověřován proložením experimentálních dat matematickým Higuchiho modelem. Podle hodnot koeficientu determinace byl difuzní mechanismus uvolňování účinné látky potvrzen ( $R^2 = 0,9912$ ).

U **formulace F5**, která obsahovala 30 % hydrofilní retardující látky Methocel™K15M, došlo zpočátku (3,5 h) k rychlejšímu průběhu uvolňování, než odpovídá modelu I. řádu, následně až do 10. h od začátku disolučního testu probíhalo uvolňování pomaleji a od 6. h zase rychleji než odpovídá modelu prvního řádu. Podle hodnot koeficientu determinace bylo určeno, že rychlost uvolňování odpovídá empirickému Weibull modelu. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že se účinná látka se uvolňuje mechanismem

anomálního transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů.

U *formulace F6* byl zjištěn vysoký rozptyl dat i po opakované přípravě matricových tablet, proto data nebyla dále vyhodnocována. Pro další výzkumy by bylo vhodné upravit jednotlivé fáze homogenizačního procesu.

U *formulace F7*, která obsahovala 30 % hydrofilní retardující látky Parateck® SRP 80, je z hodnoty koeficientu determinace ( $R^2 = 0,9822$ ) u modelu I. řádu a Weibull modelu zřejmé, že empirický model Weibull formálně odpovídá kinetickému modelu I. řádu. Hodnoty rychlostních konstant se rovnají. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování odpovídá anomálnímu transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů. Formulace F7 byla také testována v disolučním médiu s přídavkem ethanolu. Mechanismus uvolňování se nezměnil, k dumpingovému efektu nedošlo.

*Formulace F8* patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 10 % Compritol® 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka 20 % Methocel™K4M. Uvolňování účinné látky bylo do 150 min od začátku disolučního testu rychlejší a od 150min do 450 min bylo uvolňování pomalejší, než odpovídá modelu I. řádu. Podle hodnoty koeficientu determinace experimentální data lépe odpovídají empirickému Weibull modelu. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá anomálnímu transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů.

*Formulace F9* patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 20 % Compritol® 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 10 % Methocel™K4M. Po proložení dat získaných z disolučního testu matematickými modely bylo zjištěno, že experimentálními datům lépe odpovídá Weibull model s vysokým koeficientem determinace

( $R^2 = 0,9955$ ). V prvních dvou hodinách je uvolňování účinné látky rychlejší, do 6,5 h pomalejší a dále rychlejší než odpovídá kinetickému modelu prvního řádu. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá difuznímu mechanismu. Difuzní mechanismus byl ověřován proložením experimentálních dat matematickým Higuchiho modelem. Podle hodnot koeficientu determinace byl difuzní mechanismus uvolňování účinné látky potvrzen ( $R^2 = 0,9906$ ).

**Formulace F10** patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 10 % Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 30 % Methocel<sup>™</sup> K4M. Po proložení dat získaných z disolučního testu matematickými modely bylo pomocí hodnoty koeficientu determinace zjištěno, že experimentálním datům lépe odpovídá Weibull model. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá anomálnímu transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů.

**Formulace F11** patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 10 % Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 30 % Methocel<sup>™</sup> K4M. Po proložení dat získaných z disolučního testu matematickými modely bylo zjištěno, že je uvolňování účinné látky do 150 min od začátku disolučního testu rychlejší a od 150min do 450 min je pomalejší než odpovídá modelu I. řádu. Po porovnání hodnot koeficientů determinace pro experimentální data bylo zjištěno, že jim lépe odpovídá Weibull model. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá anomálnímu transportu, tedy je kombinací difuze a dalších dějů, jedná se o superpozici více transportních mechanismů. Formulace F11 byla testována také v disolučním médiu s přídavkem ethanolu. Nedošlo ke vzniku dumpingového efektu a bylo zjištěno, že přídavek ethanolu nemá vliv na rychlost ani mechanismus uvolňování účinné látky.



**Formulace F12** patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 30 % Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 10 % Methocel<sup>™</sup> K4M. Po proložení dat získaných z disolučního testu matematickými modely bylo zjištěno, že první 2 hod disolučního testu a následně od 9. hod disolučního testu se účinná látka PTX uvolňovala rychleji než by odpovídalo modelu I. řádu, v intervalu 2-9 hod se účinná látka uvolňovala pomaleji ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu. Pomocí Korsmeyer-Peppas modelu bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá difuznímu mechanismu. Difuzní mechanismus byl ověřován proložením experimentálních dat matematickým Higuchiho modelem. Podle hodnot koeficientu determinace nebyl difuzní mechanismus uvolňování účinné látky potvrzen ( $R^2 = 0,9683$ ).

Formulace F12 byla testována také v disolučním médiu s přídavkem ethanolu. Došlo k silnému dumpingovému efektu a masivnímu nárůstu uvolnění účinné látky v prvních třech hodinách od počátku disolučního testu. Po dvou hodinách rozpouštění matricové tablety v médiu s přídavkem alkoholu, byl košík s tabletou přemístěn do disolučního média o pH = 1,2. Po přemístění došlo k regeneraci gelové vrstvy, uvolněné množství léčiva již nenarůstá (veškeré léčivo je již uvolněno) a křivka je nezměněna. Uvolňování účinné látky při použití ethanolu je dáno modelem I. řádu i modelem Weibull s vysokou hodnotou koeficientu determinace ( $R = 0,9990$ ). Došlo ke změně mechanismu i rychlosti uvolňování účinné látky v důsledku přítomnosti ethanolu v disolučním médiu.

**Formulace F13** patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 10 % Compritol<sup>®</sup> 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 30 % Parteck<sup>®</sup> SRP 80. Disoluční test probíhal v hydro-alkoholickém disolučním médiu s kontrolním vzorkem v disolučním médiu s pH = 1,2. Vzniklé profily jsou téměř identické a mechanismus uvolnění účinné látky se vlivem ethanolu nezměnil, nedošlo ke vzniku dumpingového efektu. V porovnání s formulací F11, kde byla použita hydrofilní retardující složka Methocel<sup>™</sup> K4M bylo uvolnění účinné látky z formulace F11 rychlejší.

**Formulace F14** patří mezi směsné matricové tablety, kdy byla použita lipofilní i hydrofilní retardující složka. Jako lipofilní retardující složka bylo použito 30 % Compritol® 888 ATO a jako hydrofilní retardující složka bylo použito 10 % Pardeck® SRP 80. Disoluční test probíhal v hydro-alkoholickém disolučním médiu s kontrolním vzorkem v disolučním médiu s pH = 1,2. Po proložení dat získaných z disolučního testu matematickými modely bylo zjištěno, že první 3 hod disolučního testu a následně od 9. hod disolučního testu se účinná látka PTX uvolňovala rychleji než by odpovídalo modelu I. řádu, v intervalu 3-9 hod se účinná látka uvolňovala pomaleji ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu. Podle hodnot experimentálních dat lépe odpovídá Weibull model s vysokým koeficientem determinace ( $R^2 = 0,9993$ ). Při disolučním testu s použitím ethanolu došlo k výrazné změně mechanismu uvolňování účinné látky a silnému dumpingovému efektu. Zpočátku došlo k lineárnímu nárůstu uvolněného léčiva na čase a po dvou hodinách došlo k úplnému uvolnění účinné látky. V porovnání s formulací F12, kde byla použita hydrofilní retardující složka Methocel™ K4M bylo uvolnění účinné látky z formulace F 14 mnohem rychlejší.

V průběhu této diplomové práce byly pořízeny fotografie matricových tablet ukazující vliv složení disolučního média na vzhled směsné lipofilní nebo směsné hydrofilní tablety. Byly porovnány fotografie směsné lipofilní tablety s použitím kyselého nebo hydro-alkoholického disolučního média a bylo zjištěno, že v hydro-alkoholickém disolučním médiu dochází k vyššímu narušení tablety a následnému rychlejšímu uvolňování účinné látky než v kyselém disolučním médiu. Při porovnání směsných hydrofilních tablet v kyselém a hydro-alkoholickém disolučním médiu nedošlo k výrazné změně vzhledu matricové tablety

## 5 Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na testování hydrofilních, lipofilních a duálních matricových tablet s prodlouženým uvolňováním s účinnou látkou Pentoxifylin. Metodou disolučního testu byly získány jednotlivé disoluční profily, které byly proloženy matematickými modely.

U většiny formulací experimentální data lépe odpovídají empirickému Weibull modelu. Weibull model je však pouze empirický, nevychází z kinetického základu, a tudíž získané výsledky nelze použít pro predikci uvolňování léčiva v podmínkách *in vivo*. Na počátku disolučního testu docházelo k nárůstu uvolněného množství účinné látky. Bylo zjištěno, že v porovnání jednoduchých hydrofilních a lipofilních tablet se stejným obsahem retardující složky se účinná látka uvolňuje rychleji z lipofilních matric, což platí i pro matrice směsné. Také byl zkoumán mechanismus uvolňování účinné látky z matricové tablety pomocí Korsmeyer-Peppas modelu. Většina formulací vykazovala mechanismus uvolňování pomocí anomálního transportu, tedy kombinací difuze a dalších dějů, jednalo se o superpozici více transportních mechanismů. U formulací, které vykazovaly difuzní mechanismus uvolňování, byla pro ověření difuzního mechanismu experimentální data proložena Higuchiho modelem. Difuzní mechanismus uvolňování byl potvrzen pouze u formulací F4 a F9.

U vybraných formulací byl zjišťován vliv alkoholu na rychlost uvolňování účinné látky a riziko vzniku tzv. dumpingového efektu způsobeného přítomností alkoholu. Při disolučních studiích bylo zjištěno, že riziko vzniku dumpingového efektu roste s rostoucím podílem lipofilní retardující složky.

## Zdroje

1. MELICHAR, Bohuslav a kolektiv. Chemická léčiva. 3. vydání. Praha: Avicenum zdravotnické nakladatelství, 1987.
2. HAMPL, František, Stanislav RÁDL a Jaroslav PALEČEK. Farmakochemie. 2., rozš. vyd. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2007. ISBN 978-80-7080-639-5.
3. MARTÍNKOVÁ, Jiřina. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
4. RABIŠKOVÁ M. Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia* 2006; 16: 427–431.
5. MERHAUTOVÁ, J.; Přehled lékových forem a aplikačních způsobů; is.muni.cz [online]. 2015 [cit. 2018-03-05]; Dostupné z: [https://is.muni.cz/el/1411/podzim2015/BVZF0321p/um/LF\\_AZ\\_factory\\_NUT\\_student.pdf](https://is.muni.cz/el/1411/podzim2015/BVZF0321p/um/LF_AZ_factory_NUT_student.pdf)
6. MAJEROVÁ D.; Lékové formy; vscht.cz [online]. 2014 [cit. 2018-03-05]; Dostupné z: <https://www.vscht.cz/files/uzel/0005766/L%C3%A9kov%C3%A9+formy.pdf?redirected>
7. CHALABALA, Milan. Technologie léků: galenika. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-128-9.
8. LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. Barevný atlas farmakologie. Vyd. 4., české. Ilustroval Jürgen WIRTH, přeložil Maxmilián WENKE. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3908-3.
9. RABIŠKOVÁ, M. Pellets–modern oral dosage form. *Remedia*, 2006, 16: 605-608.
10. RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*, 2007, 2: 188-192.
11. RABIŠKOVÁ, M.; FRÍČOVÁ, Vítězslava. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství*, 2008, 4.4: 186-190.
12. OBEIDAT, Wasfy M.; NOKHODCHI, Ali; ALKHATIB, Hatim. Evaluation of matrix tablets based on Eudragit® E100/Carbopol® 971P combinations for controlled release and improved compaction properties of water soluble model drug paracetamol. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16.5: 1169-1179.
13. JAIN, Deepika, et al. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter*, 2011, 1.1: 57-65.

14. RAZAVI, Mahboubeh, et al. Gamma scintigraphic study of the hydrodynamically balanced matrix tablets of metformin HCl in rabbits. *Drug design, development and therapy*, 2015, 9: 3125.
15. SHAH, Kifayat Ullah; KHAN, Gul Majid. Regulating drug release behavior and kinetics from matrix tablets based on fine particle-sized ethyl cellulose ether derivatives: an in vitro and in vivo evaluation. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012.
16. NOKHODCHI, Ali, et al. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts: BI*, 2012, 2.4: 175.
17. KOJIMA, Hiroyuki, et al. Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 70.2: 556-562.
18. MADERUELO, Cristina; ZARZUELO, Aránzazu; LANAO, José M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of controlled release*, 2011, 154.1: 2-19.
19. COLOMBO, Paolo, et al. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical science & technology today*, 2000, 3.6: 198-204.
20. LOYD V. ALLEN, JR, PHD a HOWARD C. ANSEL. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Tenth edition. Philadelphia, PA: Wolter Kluwer Health, 2014. ISBN 1469855682.
21. RAZAVI, Mahboubeh, et al. Gamma scintigraphic study of the hydrodynamically balanced matrix tablets of metformin HCl in rabbits. *Drug design, development and therapy*, 2015, 9: 3125.
22. KOO, Otilia M. Y. *Pharmaceutical excipients: properties, functionality, and applications in research and industry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2017. ISBN 9781118992418.
23. LI, Jinjiang; WU, Yongmei. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants*, 2014, 2.1: 21-43.
24. NACHAEGARI, Satish K.; BANSAL, Arvind K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical technology*, 2004, 28.1: 52-65.
25. MARCZYNSKI, Z.; ZGODA, MARIAN MIKOŁAJ; JAMBOR, JERZY. Application of silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) as a polymer carrier of Epilobium

- parviflorum Schreb. extract in oral solid drug form. *POLYMERS IN MEDICINE*, 2007, 37.2: 21.
26. EDITED BY RAYMOND C. ROWE, PAUL J. SHESKEY a MARIAN E. QUINN. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 9780853697923.
  27. Octadecanoic acid. *NIST* [online]. Gaithersburg: Natinal Institution of Standards and Technology, 2017 [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=stearic+acid&Units=SI#Notes>.
  28. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=11177, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11177> (accessed May 8, 2018).
  29. CLOSS, Stephen, et al. EFFECT OF MAGNESIUM STEARATE ON A PHARMACEUTICAL BLEND USING THERMAL EFFUSIVITY.
  30. KATO, H., et al. The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation. *Journal of drug delivery science and technology*, 2005, 15.6: 475-480.
  31. FRATTINI, C.; SIMIONI, L. Should magnesium stearate be assessed in the formulation of solid dosage forms by weight or by surface area?. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1984, 10.7: 1117-1130.
  32. ONDREJČEK, P., et al. Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. Listy*, 2014, 108: 687-693.
  33. NAKAI, Yoshinobu, et al. Crystallinity and physical characteristics of microcrystalline cellulose. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1977, 25.1: 96-101.
  34. N'DIAYE, A., et al. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *International journal of pharmaceutics*, 2003, 254.2: 263-269.
  35. PROSOLV SMCC: Silicified Microcrystalline Cellulose. In: *JRS Pharma* [online]. Rosenberg: JRS Family, 2018 [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf>.
  36. PROSOLV® SMCC. *JRS Pharma* [online]. Rosenberg: JRS Family, 2018 [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: [http://www.jrspharma.com/pharma\\_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-smcc.php](http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-smcc.php).

37. THOORENS, Gregory, et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 473.1-2: 64-72.
38. TOBYN, Michael J., et al. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International journal of pharmaceutics*, 1998, 169.2: 183-194.
39. THOORENS, Gregory, et al. Understanding the impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tableability. *International journal of pharmaceutics*, 2015, 490.1-2: 47-54.
40. EDGE, Stephen, et al. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International journal of pharmaceutics*, 2000, 200.1: 67-72.
41. VAN VEEN, B., et al. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2005, 59.1: 133-138.
42. MSHELIA, J. G.; APEJI, Y. E.; OLAYEMI, O. J. Powder, compaction and tableting properties of co-processed silicified starch. *Methodology*, 2013.
43. GOHEL, M. C.; JOGANI, Pranav D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci*, 2005, 8.1: 76-93.
44. SAHA, Sumit; SHAHIWALA, Aliasgar F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert opinion on drug delivery*, 2009, 6.2: 197-208.
45. MicroceLac® 100. *Meggle Excipients & Technology* [online]. Wasserburg: Meggle, 2018 [cit. 2018-03-23]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>
46. COSTA, Paulo; LOBO, Jose Manuel Sousa. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2001, 13.2: 123-133.
47. SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *International journal of pharmaceutics*, 2013, 453.1: 12-24.
48. DASH, Suvakanta, et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67.3: 217-23.
49. KOMERSOVÁ, Alena, et al. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 95: 36-45.

50. GRUBEROVÁ, L.; KRATOCHVÍL, B. Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chemické listy*, 2015, 109: 908.
51. DVOŘÁČKOVÁ, K.; BAUTZOVÁ, T.; RABIŠKOVÁ, M.. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chem. listy*, 2011, 105.1: 50-54.
52. JIRÁSKOVÁ, J., et al. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chem. Listy*, 2015, 109.1: 34-40.
53. Český lékopis: Pharmacopoea bohemica, Praha: Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-2994-7.
54. LI, Chi L., et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2005, 57.5: 533-546.
55. ROBERTS, Matthew, et al. Development and evaluation of sustained-release Compritol® 888 ATO matrix mini-tablets. *Drug development and industrial pharmacy*, 2012, 38.9: 1068-1076.
56. LI, Feng-Qian, et al. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *International journal of pharmaceutics*, 2006, 324.2: 152-157.
57. MODDELMOG, G., et al. PVA in Compressed Sustained Release Dosage Forms for the Prevention of Dose Dumping Effects.
58. TRAYNOR, M. J., et al. Influence of alcohol on the release of tramadol from 24-h controlled-release formulations during in vitro dissolution experiments. *Drug development and industrial pharmacy*, 2008, 34.8: 885-889.
59. JEDINGER, N., et al. Alcohol dose dumping: the influence of ethanol on hot-melt extruded pellets comprising solid lipids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, 92: 83-95.
60. JEDINGER, N.; KHINAST, J.; ROBLEGG, E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping—a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2014, 87.2: 217-226.
61. D'SOUZA, Susan; MAYOCK, Stephen; SALT, Alger. A review of in vivo and in vitro aspects of alcohol-induced dose dumping. *AAPS Open*, 2017, 3.1: 5.
62. HYNIE, Sixtus. *Speciální farmakologie*. 2., zcela přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2001. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0237-7.



63. HUSSAIN, Ahmed H.; KHALIL, Yehia I. Some variables affecting the formulation of pentoxifylline (PTX) as a solid sustained release dosage form. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* (ISSN: 1683-3597, ESSN: 2521-3512), 2017, 17.1: 1-6.
64. FAN, Huan, et al. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials research*, 2014, 18.1: 13.
65. WARD, Alan a Stephen P. CLISSOLD. Pentoxifylline. *Drugs* [online]. 1987, **34**(1), 50-97 [cit. 2018-03-27]. DOI: 10.2165/00003495-198734010-00003. ISSN 0012-6667
66. PĚČEK, DANIEL, et al. Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. *Chem List*, 2014, 108: 483-7.
67. MUSIL, Dalibor. Ischemická choroba dolních končetin. *Interní medicína pro praxi*, 2007, 9.4: 170-174.
68. SUCHÝ, David; HROMÁDKA, Milan. Pentoxifylin v léčbě symptomatické ischemické choroby tepen dolních končetin.
69. MUSIL, D. Chronické žilní onemocnění dolních končetin–diagnostika a konzervativní léčba.
70. AKKARAMONGKOLPORN, Prasert, et al. Effect of a pharmaceutical cationic exchange resin on the properties of controlled release diphenhydramine hydrochloride matrices using Methocel K4M or Ethocel 7cP as matrix formers. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9.3: 899-908.
71. PHATAK, Atul Anand; CHAUDHARI, Praveen Digambar. Development and evaluation of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) based topical delivery of an anti-inflammatory drug. *Journal of Pharmacy Research*, 2013, 7.8: 677-685.
72. WINNICKA, Katarzyna, et al. Effect of the type of disintegrant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using new ready-to-use excipients (Ludiflash or Pardeck) by direct compression method. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, 6.31: 2359-2367.
73. SIGMA-ALDRICH[online]. Darmstadt, Germany: Merck KGaA, 2018 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p1784?lang=en&region=CZ>