

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

**VLIV TEPLoty NA UVOLŇOVÁNÍ VERAPAMIL
HYDROCHLORIDU Z LIPOFILNÍCH MATRICOVÝCH
TABLET**

Aneta Nekovaříková

Bakalářská práce

2020

UNIVERSITY OF PARDUBICE

Faculty of Chemical Technology

**THE EFFECT OF TEMPERATURE ON THE RELEASE OF
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE FROM LIPOPHILIC
MATRIX TABLETS**

Aneta Nekovaříková

Bachelor thesis

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Aneta Nekovaříková**
Osobní číslo: **C17397**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Vliv teploty na uvolňování verapamil hydrochloridu z lipofilních matricových tablet**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma „Excipienty pro prodloužené uvolňování verapamil hydrochloridu“.
2. Připravte matricové tablety obsahující léčivo verapamil hydrochlorid a různá množství glyceryl dibehenátu jako retardující komponenty.
3. Proveďte disoluční test připravených tablet v kyselém žaludečním médiu při různých teplotách a kvantitativně vyhodnoťte získané disoluční profily.
4. Na základě experimentálních dat zhodnoťte rychlost uvolňování účinné látky z připravených tablet zejména s ohledem na vliv teploty a množství retardující komponenty v tabletě.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Alena Komersová, Ph.D.**
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlášení autora

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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4. 7. 2020

Aneta Nekovaříková

Tato bakalářská práce vznikla za podpory projektu Rozvoj kvality vzdělávání, hodnocení a strategického řízení na Univerzitě Pardubice, registrační číslo CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002320 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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D za vedení, ochotu a rady při zpracování práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině a přáteli za podporou během mého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je věnována problematice vlivu teploty na uvolňování verapamil hydrochloridu z lipofilních matricových tablet. Matricové tablety obsahující kromě verapamil hydrochloridu také lipofilní retardant Compritol[®] 888 ATO, suché směsné pojivo Prosolv[®] SMMC 90 a lubrikant stearát hořečnatý byly připraveny metodou přímého lisování. Poté byly provedeny disoluční testy při teplotách 35, 37 a 40°C a disoluční profily byly kvantitativně vyhodnoceny na základě nelineární regrese.

Cílem práce je vyhodnotit vliv teploty na mechanismus a rychlost uvolňování verapamil hydrochloridu z lipofilních matricových tablet obsahujících různé množství retardující komponenty.

KLÍČOVÁ SLOVA

Verapamil hydrochlorid, Compritol[®] 888 ATO, excipienty pro řízené uvolňování, disoluční test

ANNOTATION

This bachelor thesis is devoted to problematic of the effect of temperature on the release of verapamil hydrochloride from lipophilic matrix tablets. Matrix tablets containing verapamil hydrochloride, a lipophilic retardant Compritol[®] 888 ATO, a binder Prosolv[®] SMMC 90 and a lubricant magnesium stearate were prepared by direct compression method. Dissolution tests were performed at temperature 35, 37 and 40°C and dissolution profiles were quantified evaluated based on non-linear regression.

The aim of the work is evaluated the effect of temperature on the mechanism and rate of release of verapamil hydrochloride from lipophilic matrix tablets containing various amounts of retarding components.

KEY WORDS

Verapamil hydrochloride, Compritol[®] 888 ATO, excipients for controlled release, dissolution test

OBSAH

	SEZNAM ZKRATEK	12
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	13
	SEZNAM TABULEK	14
	ÚVOD.....	15
1	TEORETICKÁ ČÁST	16
1.1	Účinná látka verapamil hydrochlorid	16
1.1.1	Indikace.....	17
1.1.2	Dávkování	19
1.1.3	Nežádoucí účinky	19
1.1.4	Mechanismus účinku	20
1.2	Farmakokinetika	21
1.2.1	Absorpce	22
1.2.2	Distribuce	22
1.2.3	Eliminace	23
1.2.4	Farmakokinetické vlastnosti verapamil hydrochloridu.....	23
1.3	Matricové tablety.....	24
1.3.1	Lipofilní matricové tablety.....	24
1.3.2	Hydrofilní gelové matricové tablety.....	24
1.3.3	Polymerní nerozpustné matricové tablety.....	25
1.3.4	Směsné matricové tablety	25
1.4	Excipienty pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu.....	26
1.4.1	Lipofilní látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu.....	28
1.4.2	Hydrofilní gelující látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu.....	29
1.4.3	Polymerní nerozpustné látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu.....	30
1.5	Disoluční studie.....	30
1.5.1	Disoluční přístroj s míchadlem (pádlem).....	31
1.5.2	Disoluční přístroj s košíčkem.....	31
1.5.3	Disoluční přístroj s vratným válcem.....	31
1.5.4	Disoluční přístroj s průtokovou celou.....	31

1.6	Matematické modely použité k vyhodnocení disolučního profilu	32
1.6.1	Kinetika I. řádu.....	32
1.6.2	Weibullův model	33
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	34
2.1	Použité laboratorní vybavení.....	34
2.2	Použité chemikálie.....	34
2.3	Použité programy.....	34
2.4	Příprava tablet.....	35
2.5	Disoluční test.....	37
2.5.1	Příprava disolučního média.....	37
2.5.2	Disoluční zkouška.....	37
2.6	Stanovení uvolněného množství léčiva.....	37
2.7	Vyhodnocení disolučního profilu	38
3	VÝSLEDKY A DISKUZE	39
3.1	Sestavení kalibrační přímky	39
3.2	Formulace F1.....	39
3.3	Formulace F2.....	41
	ZÁVĚR	44
	PŘÍLOHY	45
	POUŽITÁ LITERATURA.....	48

SEZNAM ZKRATEK

VH	verapamil hydrochlorid
API	Active Pharmaceutical Ingredient
CAS	Chemical Abstracts Service
AP	Angina Pectoris
AUC	Area Under the Curve
SR	sustained release
GIT	gastrointestinální (žaludečně střevní) trakt
GMS	glycerylmonostearát
KS	kyselina stearová
HPMC	hydroxypropylmethylcelulóza
MC	methylcelulóza
CMC	karboxymethylcelulóza
EC	ethylcelulóza
F	formulace
SD	standard deviation (standardní odchylka)

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.1 – Verapamil hydrochlorid.....	16
Obrázek 1.2 – Rozdíl mezi jednotlivými formami AP.....	18
Obrázek 1.3 – Osud léčiva v organismu.....	21
Obrázek 1.4 – Teoretický časový profil léčiva po perorálním podání (převzato z [19] a upraveno).....	22
Obrázek 1.5 – Norverapamil hydrochlorid.....	24
Obrázek 1.6 – Tableta s hydrofilní nosnou pomocnou látkou.....	25
Obrázek 1.7 – Tableta s nerozpustným polymerem ^[21]	25
Obrázek 1.8 – Časový profil po perorálním podání léčiva s okamžitým a řízeným uvolňováním (převzato z [21] a upraveno).....	27
Obrázek 1.9 – Strukturní vzorec glyceryl monostearátu a glyceryl monopalmitátu.....	28
Obrázek 1.10 – Struktura vzorec kyseliny stearové a palmitové.....	28
Obrázek 1.11 – Strukturní vzorec glyceryl dibehenátu.....	29
Obrázek 1.12 – Disoluční přístroj s míchadlem.....	31
Obrázek 1.13 – Disoluční přístroj s košíčkem.....	31
Obrázek 2.1 – Homogenizátor RETSCH MM200.....	36
Obrázek 2.2 – Manuální pevnostroj MT50.....	36
Obrázek 2.3 – Disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart.....	37
Obrázek 2.4 – Vzorové spektrum VH.....	38
Obrázek 3.1 – Kalibrační přímka (Závislost absorbance na koncentraci VH ve vzorku).....	39
Obrázek 3.2 – Disoluční profily formulace F1 pro teploty 35, 37 a 40°C.....	40
Obrázek 3.3 – Disoluční profily formulace F2 pro teploty 35, 37 a 40°C.....	42

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1.1 – Přehled komerčních léčiv s API verapamil hydrochlorid dostupných v ČR.....	17
Tabulka 1.2 – Nežádoucí účinky VH ^[9, 11-13]	20
Tabulka 2.1 – Vlastnosti a složení jednotlivých formulací	35
Tabulka 3.1 – Parametry modelu kinetiky I. řádu pro formulaci F1	40
Tabulka 3.2 – Parametry Weibullova modelu pro formulaci F1	41
Tabulka 3.3 – Parametry modelu kinetiky I. řádu pro formulaci F2.....	42
Tabulka 3.4 – Parametry Weibullova modelu pro formulaci F2	43

ÚVOD

Už v dávných dobách byli lidé schopni vypozerovat účinky látek rostlinného či živočišného původu a vědomě je využívat pro léčbu nemocí. Pravěký člověk si však nedokázal vysvětlit příčiny chorob, a tudíž léčbu často doprovázely různé magické rituály či předměty. ^[1]

Kvalita a účinnost léčivých přípravků však roste společně s rozvojem lidské populace. Nejstarší známou sbírkou lékařských předpisů je mezopotámská hliněná tabulka, která uvádí soupis léčivých látek rostlinného, živočišného či minerálního původu a způsoby jejich zpracování. Tyto látky byly poté podávány s různými pomocnými látkami upravující vůni či chuť, mezi tyto látky patřil například med, voda či víno. ^[1]

Dalším významným historickým pramenem je Ebersův papyrus, který je přibližně z období 1900 let před našim letopočtem a pochází z Egypta. Opět obsahuje soupis předpisů, které ale už obsahují i údaje o používaném množství. Léky se podávaly v různých formách jako roztoky, masti, zásypy, čípky apod. ^[1]

Stejně jako v Mezopotámii či v Egyptě se o léčivé látky zajímali i v dalších zemích jako je Indie, Čína, Řecko, kde se za nejvýznamnějšího představitele řeckého léčitelství považuje Hippokrates. Na starořecké léčitelství navazuje římské, kde měl pro rozvoj farmacie význam Galenos z Pergamu. K praktickému a teoretickému zlomu došlo v období renesance, kdy lékař a alchymista Paracelsus využil poznatků z chemie k vysvětlení podstaty života, zdraví a chorob. ^[1, 2]

S rozvojem společnosti se vyvíjely i technologické postupy a rozšiřovaly možnosti lékových forem. Rozmach výroby léků a rozmanitost látek různých původů nám umožňuje vytvářet léky, jak je známe dnes, a přesto se stále vzdáleně podobají původnímu schématu. Léky máme v různých podobách od pevných lékových forem přes různé masti, sirupy či náplasti až po injekční roztoky a také kromě aktivní farmaceutické substance lék obsahuje pomocné látky kupříkladu na úpravu chuti, ale i další, díky kterým jsme například schopni dosáhnout řízeného uvolňování léčivé látky v těle člověka. Díky moderním technologiím jsme schopni přibližně předpovědět chování léků v lidském organismu, jeho množství v určitém čase, biologický poločas atd. Pohybem a osudem léků v organismu se zabývá obor farmakokinetika, která je známá od roku 1943. ^[1, 2]

Cílem této práce je zjištění vlivu teploty na uvolňování verapamil hydrochloridu z matricových tablet obsahujících glyceroldibehenát jako retardující komponentu.

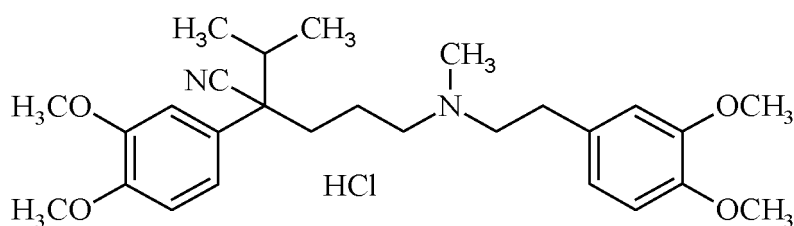
1 TEORETICKÁ ČÁST

Pevná léková forma, například matricová tableta, neobsahuje pouze látku, která má daný terapeutický účinek, ale i mnoho dalších látek. Hlavní složkou léku je aktivní farmaceutická substance (API), což je látka, která má požadovaný terapeutický účinek. Dále se ale v léku nacházejí pomocné látky tzv. excipienty, například to mohou být lubrikanty, pojiva, povrchově aktivní látky či různé modifikátory. [3-6]

Mezi excipienty se řadí také nosné pomocné látky tzv. retardanty, které mohou být různého charakteru (nerozpustné polymery, hydrofilní polymery nebo látky lipofilní povahy). Tyto látky ovlivňují uvolňování aktivní farmaceutické substance z pevné lékové formy a umožňují tak výrobu léků s řízeným uvolňováním. [7]

1.1 Účinná látka verapamil hydrochlorid

Verapamil hydrochlorid je aktivní farmaceutická substance používaná převážně jako antihypertenzivum a antiarytmikum. Její registrační číslo CAS, neboli mezinárodně uznávaný číselný kód, pod kterým lze tuto chemickou látku vyhledat, je 152-11-4. Chemický název sloučeniny vycházející z její struktury je 5-[(3,4-dimethoxyfenylethyl)methylamin]-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril hydrochlorid. Chemická struktura této látky je zobrazena na obrázku 1.1. [8, 9]



Obrázek 1.1 – Verapamil hydrochlorid

Na českém trhu se s touto účinnou látkou prodávají pod rozmanitými komerčními názvy přípravky různých farmaceutických firem. Tyto přípravky se liší obsahem verapamil hydrochloridu, pomocnými látkami a lékovou formou. Všechny tyto komerčně dostupné přípravky obsahují stejnou API, a tudíž mají stejný terapeutický účinek a všechna tato léčiva jsou vázána na lékařský předpis. V následující tabulce 1.1 je zobrazen přehled léků s uvedeným množstvím účinné látky VH a typem lékové formy. [10]

Tabulka 1.1 – Přehled komerčních léčiv s API verapamil hydrochlorid dostupných v ČR

Komerční název	Množství VH	Léková forma
Isoptin	40 mg	Potahované tablety
	80 mg	
Isoptin SR	240 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
Isocor	2,5 mg/ml	Injekční roztok
Lekoptin retard	240 mg	Tablety s řízeným uvolňováním
Lekoptin	40 mg	Obalené tablety
	80 mg	
	120 mg	
	2,5 mg/ml	Injekční roztok
Tarka	180 mg	Tablety s řízeným uvolňováním
	240 mg	
Verogalid ER	240 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
Verapamil AR retard	240 mg	Tablety s řízeným uvolňováním
Verahexal RR	240 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním

1.1.1 Indikace

Léky obsahující aktivní farmaceutickou substanci verapamil hydrochlorid se využívají k léčbě kardiovaskulárních onemocnění jako je hypertenze, angina pectoris nebo srdeční arytmie. [11-13]

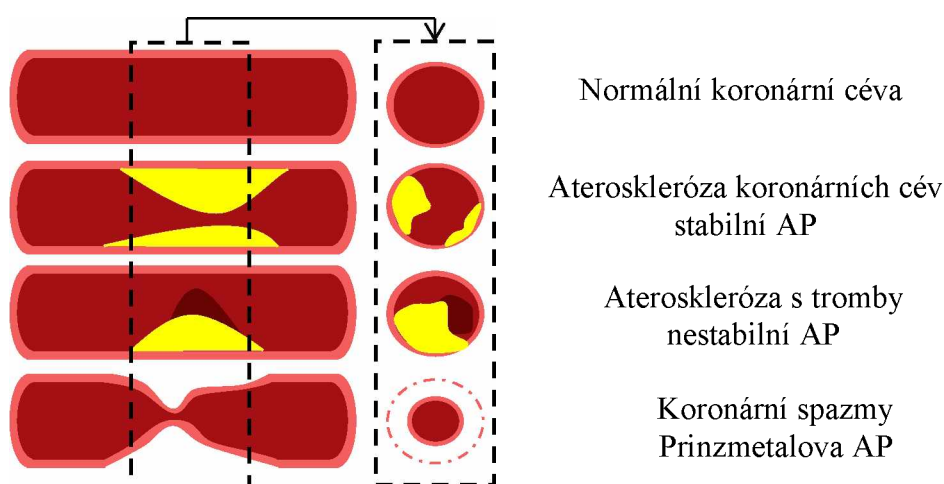
Hypertenze

Hypertenze neboli dlouhodobě zvýšený krevní tlak je důležitý faktor, který onemocněním srdce často předchází. Optimální krevní tlak je okolo hodnot 120/80 a vysoký krevní tlak je definován okolo hodnot 140/90. [14-16]

Angina Pectoris

Angina pectoris (AP) patří do skupiny ischemických srdečních chorob a je popisována jako svíravá bolest na hrudi způsobená nedostatečným zásobením srdeční svaloviny kyslíkem. [15, 16] Mezi faktory způsobující tuto nemoc patří vysoký cholesterol, kouření, hypertenze či cukrovka. [14]

VH se používá k léčbě stabilní AP způsobené kornatěním (aterosklerózou) koronárních cév, nestabilní AP (stupňování intenzity bolesti) způsobené kornatěním cév a jejich ucpáním tromby a Prinzmetalovy AP způsobené koronárními spazmy, viz obrázek 1.2. [11-13, 15]



Obrázek 1.2 – Rozdíl mezi jednotlivými formami AP

Srdeční arytmie

Srdeční arytmie je porucha srdečního rytmu (změna tepové frekvence) a může způsobovat bolest na hrudi, dušnost, bušení srdce či jeho selhání. [14] Verapamil se používá k léčbě paroxysmální supraventrikulární tachykardie a také flutter a/nebo fibrilace síní s rychlým vedením vzruchu v atrioventrikulárním uzlu. [11-13]

1.1.2 Dávkování

Dávka léčiva je základní faktor pro ovlivnění terapeutického účinku. Její velikost se může pohybovat od hodnot minimální efektivní dávky po maximální koncentraci, což je takové podané množství, které nevyvolá toxický účinek léčiva. Kromě dodržování tohoto rozmezí záleží také na individualitě pacienta jako je hmotnost, věk, pohlaví či možná přítomnost dalších onemocnění. [17]

Dávka verapamil hydrochloridu se musí stanovit každému pacientovi individuálně, přesto by však při dlouhodobém užívání měla být průměrná dávka mezi 240 až 360 mg za den a neměla by být překročena dávka 480 mg za den. Při krátkodobé léčbě je však možné tuto hranici překročit. [11-13]

Děti s poruchou srdečního rytmu do šesti let pak mohou užívat 80 až 120 mg za den ve dvou až třech dávkách a ve věku od šesti do čtrnácti let je to pak 80 až 360 mg za den ve dvou až čtyřech dávkách. [11-13]

Dospělí a dospívající nad 50 kg užívají při léčbě tachykardie a hypertenze 120 až 480 mg za den ve dvou až čtyřech dávkách. Léky s prodlouženým uvolňováním stačí brát jednou až dvakrát denně. [11-13]

Omezení nastává při poruše jater, kdy dochází ke zpomalení odbourávání verapamil hydrochloridu, a tudíž je zesílen a prodloužen jeho účinek. Léčba pak začíná na nižších dávkách odpovídající 80 až 120 mg za den ve dvou až třech dávkách. [11-13]

Délka užívání léků s API verapamil hydrochloridem není nijak omezena, ovšem po dlouhodobém užívání nesmí být podávání ukončeno náhle, ale doporučuje se snižovat dávku postupně. [11-13]

1.1.3 Nežádoucí účinky

Každý lék má kromě požadovaného terapeutického účinku i spoustu dalších nežádoucích účinků, se kterými je potřeba během užívání daného léku počítat. Problém obvykle může nastat, pokud léčivo ovlivňuje schopnost obsluhovat těžké stroje, komplikace způsobené jiným onemocněním či užívání jiných léků anebo teratogenní účinek v případě, kdy by lék měla užívat těhotná žena. Přehled nežádoucích účinků je zobrazen v tabulce 1.2. [11-13]

Léky uvedené v tabulce 1.1 by se neměly užívat v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, přestože studie na zvířatech neukázaly žádné teratogenní účinky. Studie také ukázaly, že verapamil hydrochlorid se dostává do mateřského mléka, avšak dávka podaná dítěti odpovídá

0,1-1 % množství dávky, kterou matka užila perorálně, tudíž je užívání léků během kojení možné, ale z důvodů možných nežádoucích účinků se to nedoporučuje. [11-13]

V důsledku antihypertenzního efektu verapamilu a individualitě pacienta může dojít k ovlivnění schopnosti řízení dopravních prostředků, obsluhy těžkých strojů či práce za zvýšených bezpečnostních podmínek, a to zejména z počátku léčby nebo při změně dávky VH. Při souběžné konzumaci těchto léků s touto účinnou složkou a alkoholických nápojů může dojít ke zvýšení hladiny alkoholu v krvi, což je způsobeno sníženou schopností jeho eliminace. [11-13]

Tabulka 1.2 – Nežádoucí účinky VH [9, 11-13]

Časté	Méně časté	Vzácné
Bolesti hlavy, závratě, bradykardie, hypotenze, zčervenání kůže, nausea, zácpa, periferní edém	Palpitace tachykardie, bolesti břicha, únava	Třes, parestézie, somnolence, tinnitus, zvracení, hyperhidróza

1.1.4 Mechanismus účinku

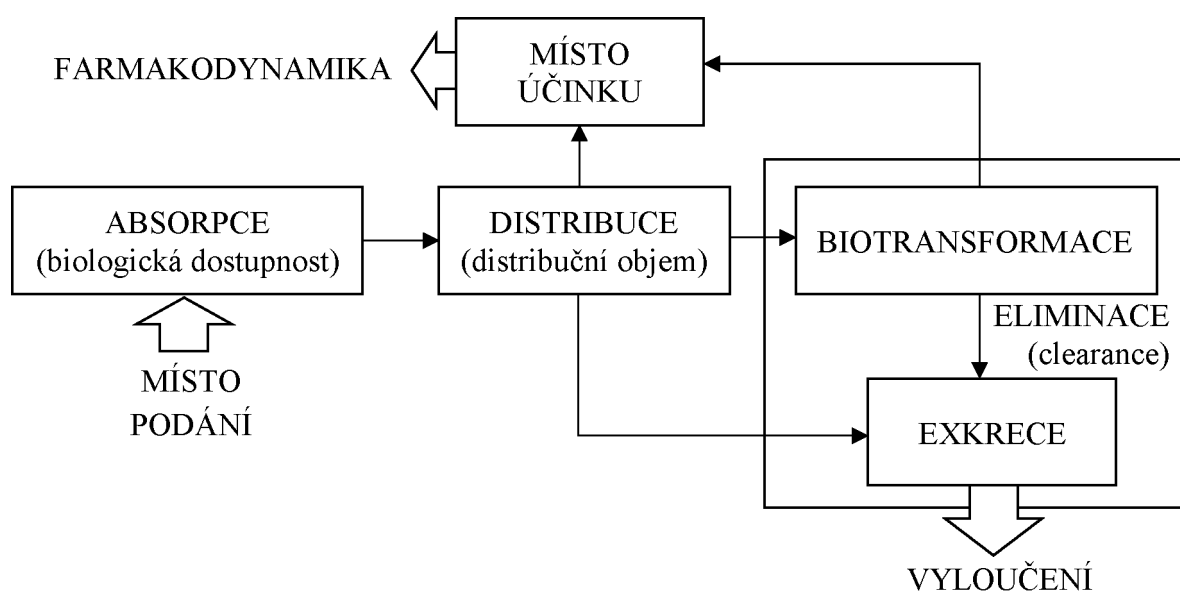
Verapamil hydrochlorid patří do skupiny blokátorů vápníkových kanálů, je to tedy antagonist a těchto kanálů. [11-13]

Léčiva obsahující tuto aktivní farmaceutickou substanci působí primárně na srdeční sval, srdeční převodní systém a na hladké svalstvo cév. Jako antagonist kalciových kanálů snižuje průnik Ca^{2+} iontů do cytoplazmy a tím dochází také k oslabení kontrakcí hladkého svalstva. Na myokard má obdobné účinky, snížením vápenatých iontů dochází ke snížení srdečních kontrakcí a tím i k poklesu srdeční frekvence. [15]

Snížení kontrakcí arteriálního hladkého svalstva způsobuje jejich relaxaci a vazodilataci (rozšíření cév), což vede ke zvýšení průtoku krve a tím snížení krevního tlaku a zátěže myokardu. VH má také přímé účinky na srdce, které redukuje požadavky srdce na kyslík. Jako blokátor vápníkových kanálů snižuje koncentraci Ca^{2+} iontů v cytoplazmě a tím dochází ke zpomalení vzniku depolarizace v sinoatriálním uzlu a také dochází ke zpomalení vedení vzruchu v atrioventrikulárním uzlu. [15]

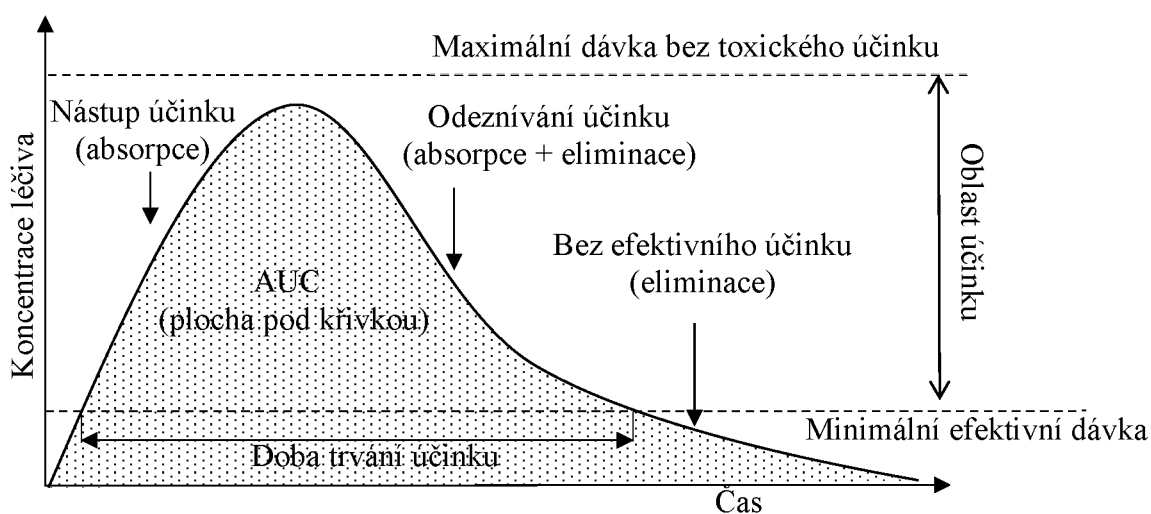
1.2 Farmakokinetika

Farmakokinetika je jedním ze dvou základních odvětví vědního oboru farmakologie a zkoumá, „co dělá organismus s lékem“. Tato oblast farmakologie se zabývá fyziologickými procesy ovlivňujícími množství léčiva v organismu od absorpce přes distribuci až po eliminaci léčiva. Tyto procesy jsou popsány vhodnými farmakokinetickými parametry jako biologická dostupnost, distribuční objem či clearance.^[6, 18, 19] Na obrázku 1.3 je zobrazeno schéma osudu léčiva v organismu.



Obrázek 1.3 – Osud léčiva v organismu

Na obrázku 1.4 je teoretický časový profil léčiva po perorálním podání, jedná se o závislost koncentrace léčiva v organismu na čase (cylindrická křivka). Tento obrázek také zobrazuje, jak farmakokinetické procesy tuto křivku ovlivňují. AUC je celková plocha koncentrace léčiva pod časovou křivkou a její hodnota se využívá k výpočtu farmakokinetických parametrů (biologická dostupnost, clearance a distribuční objem).^[19]



Obrázek 1.4 – Teoretický časový profil léčiva po perorálním podání (převzato z [19] a upraveno)

1.2.1 Absorpce

Absorpce neboli vstřebávání léčiva je dáno rychlostí, kterou se léčivo dostane z místa podání do krevního oběhu a závisí na absorpční konstantě. Rychlost absorpce ovlivňuje rychlost nástupu terapeutického účinku.^[18, 19]

Důležitým parametrem je tzv. biologická dostupnost, která udává, kolik léčiva se dostane do krevního oběhu. Mimo jiné je závislá na místě, kde dochází k absorpci léčiva, proto je důležitý výběr způsobu podání léčiva (perorální, intravenózní, inhalační, rektální atd.)^[6, 18, 19]

1.2.2 Distribuce

Absorbované léčivo se v těle rozděluje nerovnoměrně do různých tkání a tekutin. Distribuce je ovlivněna vazbou léčiva na proteiny, lokálním pH či propustností membrán. Z celkové počáteční dávky léčiva se jistá část vyloučí v nezměněné formě nebo ve formě metabolitů a k místu účinku tak nikdy nedojde sto procent dávky.^[6, 19]

Důležitým farmakokinetickým parametrem pro posuzování distribuce léčiva v organismu je distribuční objem. Je to teoretický objem, ve kterém by se musela rozpustit celková dávka léčiva, aby bylo dosaženo stejné koncentrace jako v krvi či v plazmě. Tento objem může mít i větší hodnotu než je objem tělesné vody jedince. Jeho klinický význam je v umožnění stanovení počáteční nárazové dávky léčiva nebo ke stanovení strategie dávkování.^[18, 19]

1.2.3 Eliminace

Eliminace je děj zahrnující vylučování léčiv ať už v nezměněné formě nebo jako metabolity léčiv, jedná se tedy o dva procesy, biotransformace a eliminace.^[18, 19]

Při biotransformaci dochází různými chemickými reakcemi nebo pomocí různých enzymů k přeměně léčiva na jeho metabolit. Z farmakologického hlediska může dojít ke dvěma typům přeměny:^[6, 18]

- bioaktivace – metabolit má původní, nebo toxický účinek,
- biodekativace – metabolit nemá farmakologický účinek, nebo ho má pouze nepatrný.

Pro eliminaci je podstatný farmakokinetický parametr zvaný clearance, který udává, jaký objem tělních tekutin (krev nebo plazma) bude mít nulovou koncentraci léčiva za jednotku času. Tento parametr závisí na rychlosti eliminace, která je dána eliminační konstantou. Clearance lze rozdělit podle různých kritérií, například podle exkretčních orgánů (játra, ledviny, plíce atd.), druhu eliminace (metabolit nebo exkrece) nebo podle referenční tekutiny (krev nebo plazma). Tato veličina je aditivní, což znamená, že celková (totální) clearance je dána součtem všech druhů eliminace.^[18, 19]

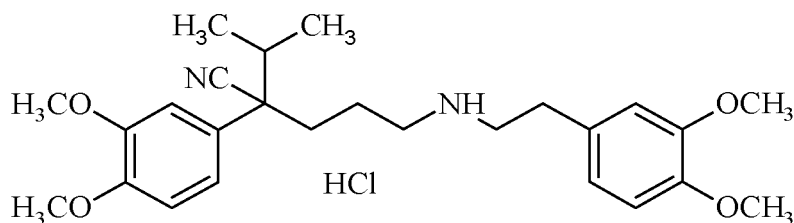
1.2.4 Farmakokinetické vlastnosti verapamil hydrochloridu

Po perorálním podání se verapamil z více než 90 % celkem rychle absorbuje v tenkém střevě, přičemž při opakovaném podání se biologická dostupnost zdvojnásobí. Maximální hladiny koncentrace VH v plazmě se dosáhne za jednu až dvě hodiny po podání léčiva.^[11-13]

Verapamil je značně distribuován do tkání a jeho vazba na plazmatické bílkoviny je asi 90%. Distribuční objem se pohybuje okolo hodnot 1,8 – 6,8 L/kg. Tato látka se metabolizuje převážně v játrech pomocí několika cytochromů P450 na dvanáct metabolitů, z nichž má význam norverapamil, který má asi 20% účinek původní látky. Maximální koncentrace tohoto metabolitu v plazmě se dosáhne asi čtyři hodiny po podání léčiva a u léčiva s prodloužením uvolňováním až po pěti hodinách.^[11-13] Z obrázku 1.5, kde je zobrazena chemická struktura norverapamilu vyplývá, že má téměř totožnou strukturu jako verapamil hydrochlorid, který je znázorněn na obrázku 1.1.

Po intravenózním podání je poločas eliminace dvě až pět hodin, po perorálním podání pak tři až sedm hodin. Asi 50 % podaného množství léčiva se vyloučí během 24 hodin ledvinami a po pěti dnech je to asi 70 % dávky. Přibližně 16 % se vyloučí stolicí a 3–4 % se

vyloučí v nezměněné formě. Celková clearance VH je 0,7 – 1,3 L/h/kg, což odpovídá rychlosti průtoku krve játry. [11-13]



Obrázek 1.5 – Norverapamil hydrochlorid

1.3 Matricové tablety

Základem matricových tablet je API a nosná pomocná látka, jedná se o nejjednodušší formu pevných lékových forem pro řízené uvolňování léčiva. Vlastnosti těchto tablet jsou dány především nosnou a léčivou látkou. Všechny látky, které tableta obsahuje, musí být homogenizovány, aby tableta fungovala jako jeden celek. Matricové tablety mohou být buď obalené nebo neobalené a můžeme je rozdělit dle typu nosné pomocné látky (retardantu) na: [4, 20-23]

- lipofilní,
- hydrofilní gelové,
- polymerní nerozpustné
- směsné.

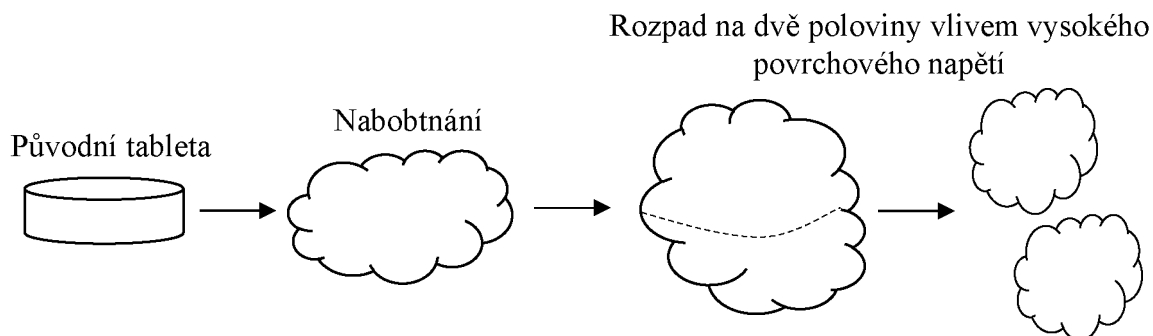
1.3.1 Lipofilní matricové tablety

U tohoto typu matricových tablet jsou retardující látky lipofilního charakteru, mohou to být tuky nebo vosky, jako například estery, cetylalkoholy nebo montaglykolový vosk. U těchto typů matricových tablet dochází k uvolňování léčiva na základě eroze, postupného zmenšování tablety způsobené obroušováním tablety způsobené peristaltikou střev a proudem žaludečních šťáv nebo rozpouštěním tuků a vosků vlivem enzymů a změnou pH v GIT. [4, 20-22, 24, 25]

1.3.2 Hydrofilní gelové matricové tablety

Nosná pomocná látka tohoto typu tablet je hydrofilního charakteru, například celulóзовые deriváty nebo přírodní polysacharidy. Tyto látky při kontaktu s vodným prostředím začínají bobtnat a vytvoří tak na svém povrchu vrstvu gelu, která umožňuje nepřetržitý vstup

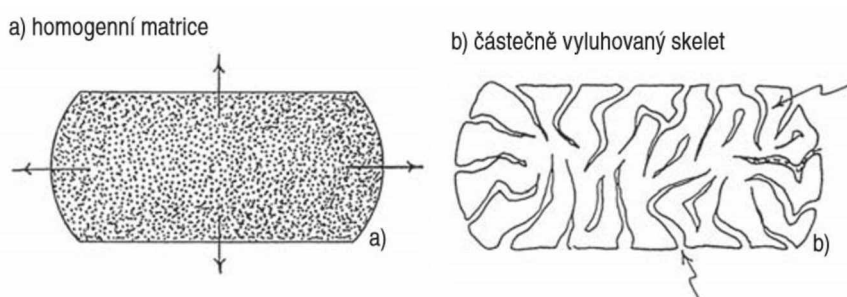
vody do tablety a také zaručuje, že se tableta nerozpadne. V případě, že je účinná látka dobře rozpustná ve vodě, uvolňuje se přes gelovitou vrstvu difúzí, v opačném případě se API uvolňuje erozí, tedy postupným rozpouštěním gelu na povrchu.^[20-25] Vlivem bobtnání dojde také ke zvětšení povrchu na uvolňování léčiva a při dostatečné velikosti se tableta vlivem povrchového napětí rozštípne na dvě poloviny, čímž dojde ke zvětšení povrchu, viz obrázek 1.6.^[4]



Obrázek 1.6 – Tableta s hydrofilní nosnou pomocnou látkou

1.3.3 Polymerní nerozpustné matricové tablety

Do této skupiny polymerů patří aminoalkylmethakrylátové kopolymery nebo etylcelulóza. Základem pro vytvoření tablety je homogenizovaná směs, kde nerozpustný polymer vytvoří skelet (pevná pórovitá struktura), ze kterého se difúzí postupně uvolňuje léčivo. Tato tablety projdou organismem v takřka nezměněné podobě a z těla pak vyházejí vyluhovaný skelet, viz obrázek 1.7.^[4, 20-22, 24, 25]



Obrázek 1.7 – Tableta s nerozpustným polymerem^[21]

1.3.4 Směsné matricové tablety

Směsné matricové tablety kombinují typy pomocných nosných látek, které jsou uvedeny v kap. 1.3.1-1.3.3. K uvolňování léčiva pak dochází také kombinací efektů uvolňování těchto pomocných látek.^[4]

1.4 Excipienty pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu

Tablety s řízeným uvolňováním léčiva mají oproti běžným lékům řadu výhod jako možnost posunutí uvolňování léčiva nebo uvolňování léčiva po delší dobu a snížení frekvence dávkování. Mezi výhody patří také snížení výkyvů plazmatické koncentrace léčiva a snížení výskytu nežádoucích účinků. Hlavním důvodem pro vývoj lékových forem s řízeným uvolňováním je tedy zvýšení pohodlí pacienta.^[4, 21, 26-28]

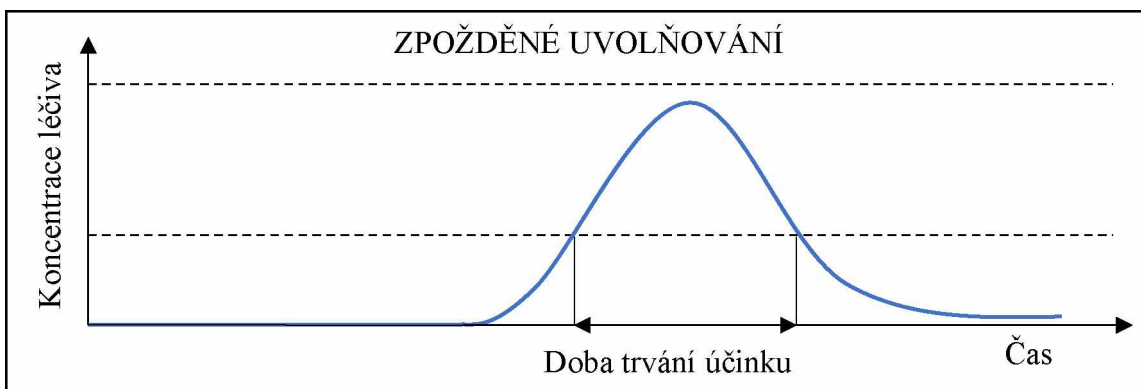
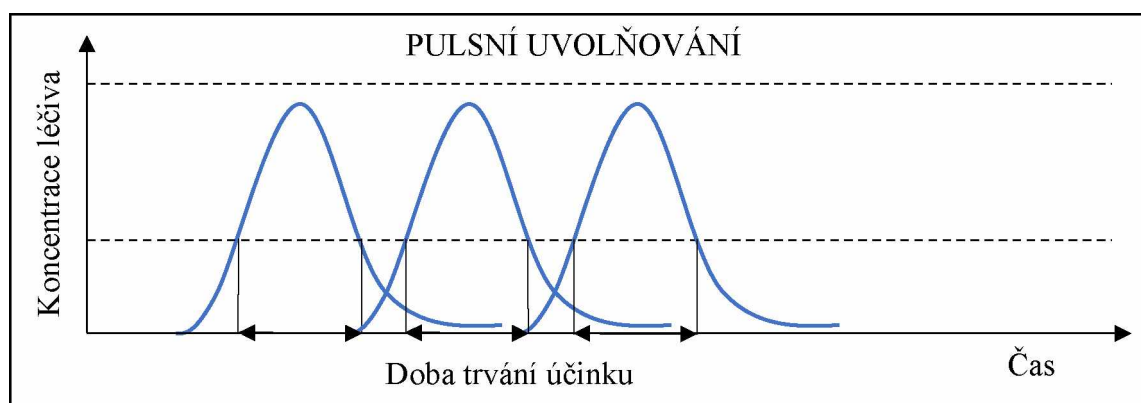
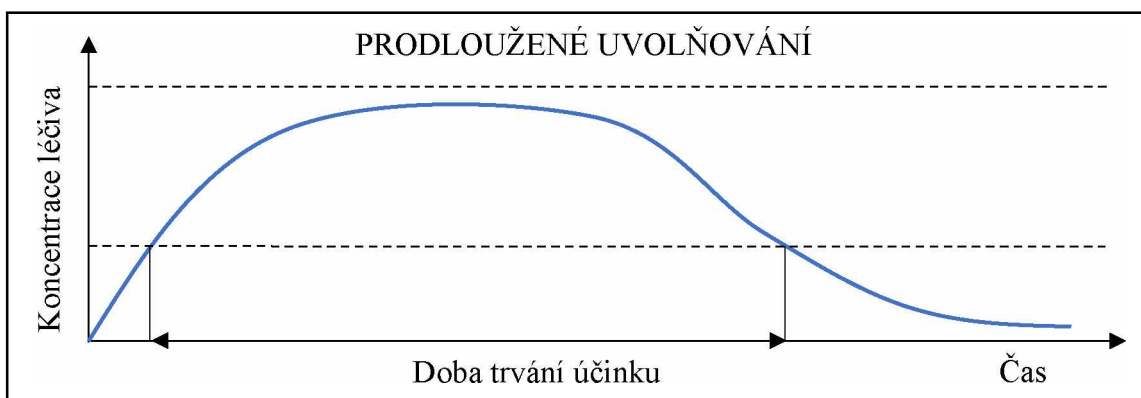
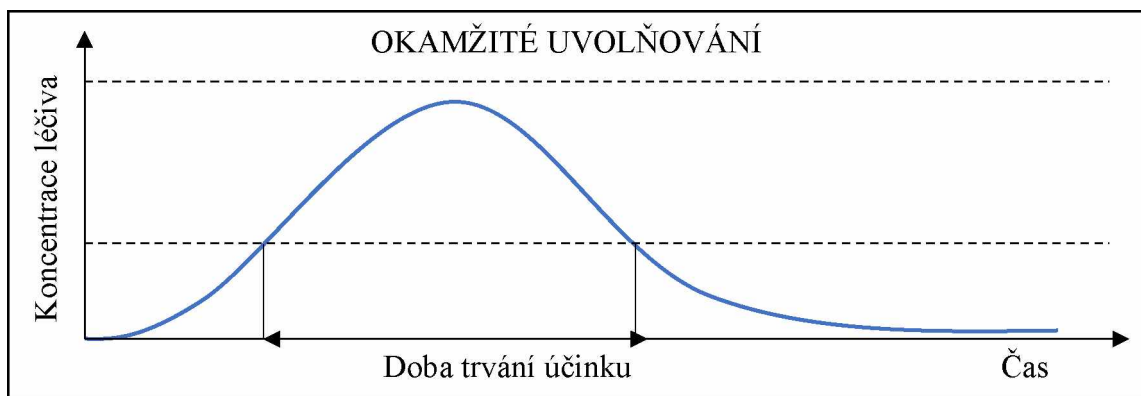
Lékové formy s řízeným uvolňováním určené pro perorální podání mají také několik nevýhod jako náklady na vývoj těchto léků, rychlost uvolňování může být ovlivněna např. jídlem a tím se tak změní rychlost uvolňování léčiva mezi jednotlivými dávkami a takto připravené tablety nesmějí být žvýkány ani drceny, protože by v takovém případě došlo k poruše mechanismu řízeného uvolňování a případně i toxicitě vyvolané náhlým uvolněním celkovým množstvím léčiva.^[25,26]

Řízené uvolňování můžeme rozdělit podle časového profilu plazmatické koncentrace na zpožděné, prodloužené anebo pulsní uvolňování. Hlavní rozdíl mezi jednotlivými typy je tedy v době uvolňování a účinku aktivní farmaceutické substance. Časové profily jednotlivých druhů uvolňování jsou zobrazeny na obrázku 1.8.^[21, 28]

Způsoby značení léčiv s řízeným (zejména prodlouženým) uvolňováním mohou mít různou podobu a většinou již z názvu vyplývá, že jde o přípravek s řízeným uvolňováním. Součástí názvů pak může být jedna z následujících čtyř nejčastějších možností:^[4]

- LONG EFFECT – prodloužené uvolňování,
- RETARD – prodloužené uvolňování,
- SR – prodloužené uvolňování (sustained release),
- s prodlouženým/řízeným uvolňováním.

Nejčastější lékovou formou s řízeným uvolňováním je matricová tableta obsahující retardanty hydrofilního nebo lipofilního charakteru, příp. oba typy retardantů.^[4, 20]

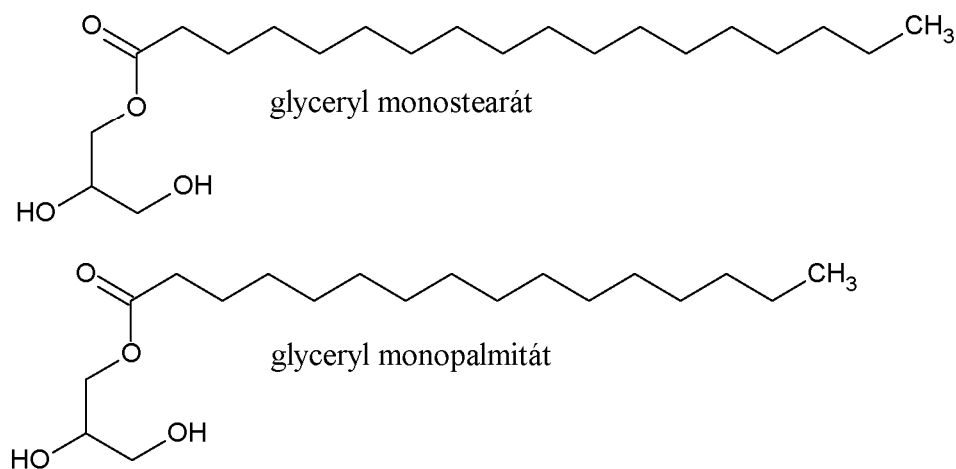


Obrázek 1.8 – Časový profil po perorálním podání léčiva s okamžitým a řízeným uvolňováním (převzato z [21] a upraveno)

1.4.1 Lipofilní látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu

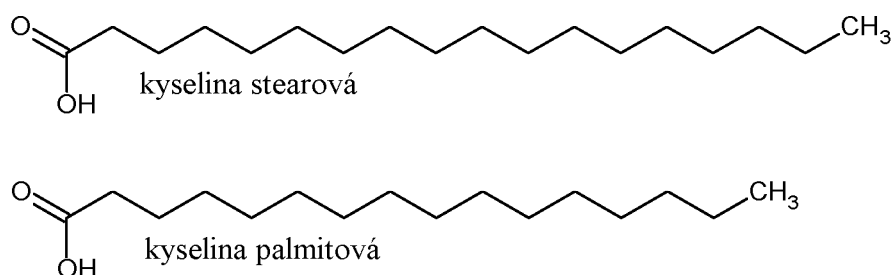
Příkladem lipofilních retardantů používaných pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu je glycerylmonostearát (GMS) nebo kyselina stearová (KS).^[29]

GMS je složen asi z 90 % z monoglyceridů, hlavně z glyceryl monostearátu ($C_{21}H_{42}O_4$) a glyceryl monopalmitátu ($C_{19}H_{38}O_4$), strukturní vzorce těchto látek jsou zobrazeny na obrázku 1.9. Je to bílá až krémová voskovitá pevná látka ve formě kuliček, vloček anebo prášku. GMS je lubrikant ale může být použit jako matrice pro tablety s prodlouženým uvolňováním.^[29]



Obrázek 1.9 – Strukturní vzorec glyceryl monostearátu a glyceryl monopalmitátu

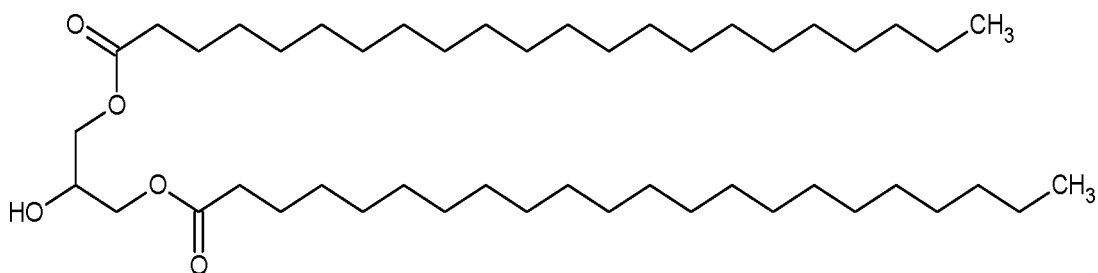
Použitá KS je směs kyseliny stearové ($C_{18}H_{36}O_2$) a palmitové ($C_{16}H_{32}O_2$), jejich strukturní vzorce jsou zobrazeny na obrázku 1.10, je používána hlavně v perorálních formách (tobolky, tablety) jako lubrikant, ale může být použita i jako nosič léčiva s prodlouženým uvolňováním.^[29]



Obrázek 1.10 – Struktura vzorec kyseliny stearové a palmitové

Bhagwat a kol. ([29]) studovali disoluční chování tablet na bázi GMS a KS, které byly připraveny metodou termoplastické granulace (granulace tavením) v různých poměrech a kombinacích s VH. Nejslibnější formulace byla kombinace VH a GMS v poměru 1:2, kde uvolňování léčiva je ekvivalentní přípravku na trhu. Kombinací GMS a KS se dosáhlo větší retardace nežli při použití jednotlivých nosičů samostatně, což může být způsobeno vyšší lipofilitou způsobenou kombinací vosků.^[29]

V experimentální části práce byl použit Compritol[®] ATO 888 (Gattefossé, France). Compritol ATO[®] 888 je jemný bílý prášek složený z glyceryl mono-, di- a tri- behenátu, přičemž převažuje glyceryl dibehenát (40-60 %), jehož strukturní vzorec je zobrazen na obrázku 1.11. Glyceryl dibehenát je používán v pevných lékových formách v množství 1–3 % jako lubrikant a v množství 10 % a větším jako lipofilní nosná pomocná látka v matricových tabletách pro řízené uvolňování (SR).^[30, 31]



Obrázek 1.11 – Strukturní vzorec glyceryl dibehenátu

1.4.2 Hydrofilní gelující látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu

Příkladem hydrofilních nosných látek používaných pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu je hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), methylcelulóza (MC) nebo karboxymethylcelulóza (CMC).^[32]

Mathur a kol. ([32]) studovali disoluční chování tablet na bázi HPMC, MC a CMC, které byly připraveny metodou mokré granulace. Tablety obsahovaly 60 mg VH, 20 mg nosné pomocné látky HPMC, MC, CMC a tři kombinace HPMC a CMC v poměru 1:1, 3:1 a 1:3. Kromě API a nosného polymeru tableta obsahovala také Avicel[®] PH 101 (114 mg) jako pojivo a stearát hořečnatý jako lubrikant. Výsledná hmotnost tablet byla 200 mg.^[32]

Tablety s 20 mg HPMC jako nosné pomocné látky vykazovaly delší uvolňování VH než tablety na trhu, kdežto kombinace HPMC a CMC v poměru 3:1 vykazovaly stejný disoluční profil jako komerční tablety.^[32]

1.4.3 Polymerní nerozpustné látky používané v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním verapamil hydrochloridu

Příkladem nerozpustných polymerů používaných pro řízené uvolňování verapamil hydrochloridu je ethylcelulóza (EC) nebo Eudragit® RS 100.^[32]

Mathur a kol. ([32]) studovali disoluční chování tablet na bázi EC a Eudragitu® RS 100, které byly připraveny metodou mokré granulace. Tablety obsahovaly 60 mg VH a 20 mg EC nebo Eudragitu. Kromě API a nosného polymeru tableta obsahovala také Avicel® PH 101 (114 mg) jako pojivo a stearát hořečnatý jako lubrikant. Výsledná hmotnost tablet byla 200 mg.^[32]

Tablety s 20 mg Eudragitu® RS 100 vykazovaly zpožděné uvolňování léčiva. Obě šarže prodloužily uvolňování a nevykazovaly uvolnění celé dávky API, což může být způsobeno pomalou erozí těchto polymerů.^[32]

1.5 Disoluční studie

Disoluční (rozpouštěcí) studie je proces, který umožňuje stanovení uvolňování aktivní farmaceutické substance z pevné lékové formy (tablety, čípky, tobolky apod.) v podmínkách *in vitro*. Přesné provedení disolučního testu je dáno Českým lékopisem ([33]). Disoluční test je jedna ze základních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním. Tato studie se používá zejména k hodnocení kvality léků, v případě nových léčivých přípravků k odhadu chování léku v organismu, anebo k odhadu biologické dostupnosti účinné látky *in vivo*.^[34, 35]

Další možností využití disolučních testů je stanovení bioekvivalence generika^[35], tj. shody originálního a generického léčiva na základě porovnání AUC (viz obrázek 1.4) jednotlivých disolučních profilů. Originální léčivo je první registrovaný lék s danou API. Generické léčivo je ekvivalent originálu, obsahuje stejné množství konkrétní API a má tutéž lékovou formu jako originál, ale liší se například excipienty.^[6]

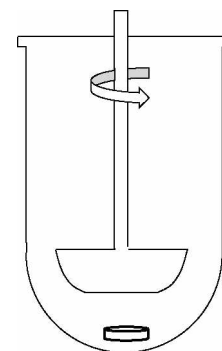
Disoluce v podmínkách *in vitro* umožňuje predikci uvolňování účinné látky z pevných lékových forem v gastrointestinálním traktu (GIT). Lékopisně určenými disolučními metodami jsou disoluční přístroje s košíčkem nebo míchadlem či přístroje s vratným válcem anebo průtokovou celou.^[35, 36]

První zmínka o disoluční studii byla již roku 1897 (Noyes a Whitney). Brunner a Tolloczko roku 1900 publikovali závislost disoluce na rychlosti míchání a teplotě roztoku, disolučním médiu a uspořádání disolučního přístroje. Roku 1970 byla do amerického lékopisu přidána metoda rotujícího košíčku a 1978 UPS zveřejňuje podmínky pro disoluční zkoušky

prováděné u tablet s prodlouženým uvolňováním. Je zavedena disoluční metoda s míchadlem, která je nejpoužívanější metodou pro perorální a transdermální lékové formy.^[35]

1.5.1 Disoluční přístroj s míchadlem (pádlem)

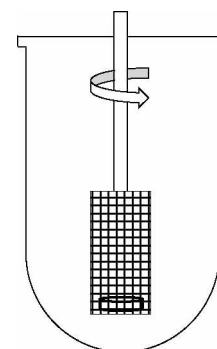
Toto zařízení se skládá z válcovité nádoby s půlkulatým dnem o objemu jeden litr vyrobené ze skla nebo jiného inertního průhledného materiálu, motoru a hnací hřídele s lopatkovým míchadlem, viz obrázek 1.12. Nádoba je umístěna buď ve vodní lázni nebo je vybavena vhodným zařízením k zahřívání, např. vyhřívaný plášť. Hřídel s míchadlem z kovu nebo jiného inertního materiálu je vystředěna s maximální povolenou odchylkou 2 mm.^[33]



Obrázek 1.12 – Disoluční přístroj s míchadlem

1.5.2 Disoluční přístroj s košíčkem

Toto zařízení se skládá stejně jako v předchozím případě (kap. 1.5.1) z nádoby, motoru, hřídele ale místo míchadla je zde košíček válcovitého tvaru, viz obrázek 2.1. Hřídel a košíček jsou vyrobeny z nerezové oceli a umístěny jsou ve středu s maximální povolenou odchylkou 2 mm.^[33]



Obrázek 1.13 – Disoluční přístroj s košíčkem

1.5.3 Disoluční přístroj s vratným válcem

Toto zařízení se skládá ze sady skleněných válcovitých nádob s plochým dnem, sady skleněných vratných válců, inertních úchytek z nerezové oceli a sítěk z neadsorbujícího materiálu, které jsou na horních a dolních částí vratných válců, motoru a hnacího zařízení, které zajišťuje svislý vratný pohyb válců. Nádoby jsou během zkoušky umístěné ve vodní lázni. Nádoby jsou opatřeny odpařovacím víkem.^[33]

1.5.4 Disoluční přístroj s průtokovou celou

Toto zařízení se skládá ze zásobní nádoby, pumpy na disoluční médium, průtokové cely a vodní lázně. Pumpa vytlačuje disoluční médium vzhůru přes průtokovou celou, která je vyrobena z průhledného inertního materiálu, která je spojena svisle s filtračním systémem. Dolní kuželovitá část je obvykle zaplněna malými skleněnými kuličkami o průměru asi 1 mm

a jednou o průměru asi 5 mm, která zabraňuje vstupu kapaliny do průtokové cely. Průtoková cela je umístěna ve vodní lázni.^[33]

1.6 Matematické modely použité k vyhodnocení disolučního profilu

Matematické modely se používají k vyhodnocení disolučního profilu a umožňují stanovit rychlost a mechanismus uvolňování léčiva. Disoluční profil léčiv bývá obvykle nelineární, výjimkou je kinetika 0. řádu. U nelineárních křivek je možné provést k vyhodnocení linearizaci pomocí mocninné nebo logaritmické transformace, ale tato metoda bývá často zatížena chybou, z tohoto důvodu je lepší využívat původní naměřená data a použít nelineární regresi. Matematických modelů pro vyhodnocení nelineárních disolučních profilů je spousta, např. kinetika I. řádu, Weibullův model, Higuchiho model, Korsmeyerův-Peppasův model atd.^[37] V následujících kapitolách jsou popsány modely použité k vyhodnocení naměřených dat v experimentální části práce.

1.6.1 Kinetika I. řádu

Tento model byl poprvé navržen Gibaldim a Feldmanem roku 1967 a později upraven Wagnerem roku 1969. Matematický model kinetiky I. řádu byl také roku 1982 použit pro popis absorpce a/nebo eliminace některých léčiv.^[27, 38]

U tohoto modelu je rychlost uvolňování léčiva závislá na jeho množství v lékové formě, které v závislosti na čase klesá, a tudíž klesá i rychlost uvolňování. Tento model uvolňování nebývá vhodný pro lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiv, kde je pro léčbu nutné udržovat konstantní koncentraci léčiva v plazmě (např. antibiotika), ovšem bývá vhodný pro léčbu např. akutních stavů.^[37]

Kinetický model I. řádu je možné popsat diferenciální rovnicí (1), která popisuje rychlost uvolňování léčiva v závislosti na množství léčiva v lékové formě $M_{t(s)}$ v čase t .^[37, 39]

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

Po separaci proměnných a integraci rovnice (1) lze dostat vztah pro lineární závislost množství léčiva v tabletě na čase (2).^[37]

$$\ln M_{t(s)} = -kt + \ln M_{\infty} \quad (2)$$

kde $M_{t(s)}$ je množství léčiva v tabletě v čase t , k je rychlostní konstanta s jednotkou čas^{-1} a M_∞ je maximální množství léčiva, které může být uvolněno (počáteční množství).^[40]

Po úpravách získáme rovnici (3) vyjadřující závislost uvolněného množství léčiva na čase ve tvaru:^[37]

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

kde $M_{t(l)}$ je uvolněné množství léčiva v čase t . Rovnice (3) byla použita pro vyhodnocování naměřených dat v experimentální části práce.

1.6.2 Weibullův model

Tento empirický model distribuční funkce byl popsán Weibullem v roce 1951 a poté byl upraven v roce 1972 Langebucherem pro popis disolučního profilu léčiva. Matematický popis Weibullova modelu je následující (4):^[37]

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

kde $M_{t(l)}$ je množství uvolněného léčiva v čase t , M_∞ je maximální množství léčiva, které se může uvolnit (počáteční množství), k_w je konstanta modelu s rozměrem čas^{-n} a parametr n charakterizuje tvar exponenciální křivky.

Pro $n=1$ odpovídá Weibullův model matematickému modelu kinetiky I. řádu. Tuto rovnici lze použít pro vyhodnocení téměř všech druhů křivek a bývá v těchto studiích často používán.^[38] Tento matematický model je vhodný pro porovnávání disolučních profilů matricových tablet.^[40]

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Použité 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, ČR
- Manuální pevnostroj MT50 – SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko
- 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
- Kyvety o šířce 5 mm
- Běžné laboratorní sklo (lékovky, lžičky apod.)

2.2 Použité chemikálie

- Destilované a redestilovaná voda
- Prosolv[®] SMCC 90 – JRS PHARMA, GmbH & Co. KG, Germany
- Stearát hořečnatý Sigma Aldrich, Germany
- Verapamil hydrochlorid – Sigma Aldrich, Germany
- Compritol[®] 888 ATO – Gattefossé, France
- Kyselina chlorovodíková p. a.
- Chlorid sodný

2.3 Použité programy

- MS Excel 2016
- GraphPad Prism 7.05

2.4 Příprava tablet

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování a obsahovaly retardující komponentu lipofilního charakteru Compritol® 888 ATO (glycerol dibehenát) a 20 % aktivní farmaceutické substance verapamil hydrochlorid, dále směsné suché pojivo Prosolv® SMMC 90 (98 % mikrokrytalická celulóza + 2 % koloidní oxid křemičitý^[5]) a 1 % lubrikantu stearátu hořečnatého (MgSt). Množství Compritolu a Prosolvu se u jednotlivých formulací lišilo, viz tabulka 2.1. Celková hmotnost tablety činila 500 ± 5 mg.

Jednotlivé složky byly naváženy ve výše uvedeném pořadí na analytických vahách. Vzniklá směs byla homogenizována v homogenizátoru (obrázek 2.1) nejdříve 10, 13 a nakonec 15 kmitů/s vždy po dobu jedné minuty.

Homogenizovaná směs byla převedena do ručního lisu, kde byly tablety lisovány při zatížení 8 kN po dobu pěti minut. Dále byly na manuálním pevnostroji (obrázek 2.2) změřeny parametry jako průměr a šířka tablety a také síla potřebná k prasknutí tablety (pevnost tablety).

Celkem byly připraveny z každé formulace tři tablety s příslušným složením a navíc tzv. slepý vzorek (blank sample), což je tableta, kde je účinná farmaceutická substance, v tomto případě verapamil hydrochlorid, nahrazena směsným suchým pojivem Prosolv® SMMC 90.

Složení a vlastnosti výsledných tablet jsou zobrazeny v tabulce 2.1.

Tabulka 2.1 – Vlastnosti a složení jednotlivých formulací

	F1		F2	
	Tableta	Blank	Tableta	Blank
Hmotnost	500 ± 5 mg			
Průměr	$13,07 \pm 0,03$ mm			
Šířka	$3,42 \pm 0,1$ mm			
Pevnost tablet (síla potřebná k prasknutí tablety)	113 ± 1 N	140 ± 1 N	84 ± 1 N	$103,5 \pm 0,5$ N
Compritol ATO 888	30 %	30 %	50 %	50 %
VH	20 %	0 %	20 %	0 %
Prosolv SMMC 90	49 %	69 %	29 %	49 %
MgSt	1 %	1 %	1 %	1 %



Obrázek 2.1 – Homogenizátor RETSCH MM200



Obrázek 2.2 – Manuální pevnostroj MT50

2.5 Disoluční test

2.5.1 Příprava disolučního média

Pro provedení disoluční zkoušky bylo připraveno kyselé disoluční médium o $\text{pH} = 1,2$. Toto médium bylo připraveno podle Českého lékopisu ([33]) smícháním 500 ml 0,2 M roztoku NaCl a 850 ml 0,2 M roztoku HCl a doplněno redestilovanou vodou na objem 2000 ml.

0,2M roztok NaCl byl připraven z 23,38 g NaCl rozpuštěného v redestilované vodě a doplněním stejným rozpouštědlem na objem 2000 ml. 0,2M roztok HCl byl připraven z 35,3 ml 35% kyseliny chlorovodíkové a roztok byl doplněn redestilovanou vodou na objem 2000 ml.^[33]

2.5.2 Disoluční zkouška

Samotný disoluční test probíhal pádelkovou metodou v disoluční aparatuře SOTAX, kde do každé nádoby bylo předloženo 900 ml kyselého disolučního média. Test probíhal po dobu 24 hodin a celkem bylo uděláno 29 odběrů v pravidelných časových intervalech (24krát po 15 minutách, poté 4krát po 60 minutách, a nakonec 1krát po 24 hodinách). Zkoušky byly provedeny pro každou formulaci při teplotách 35, 37 a 40°C. Na obrázku 2.3 je vyfocena použitá disoluční aparatura.

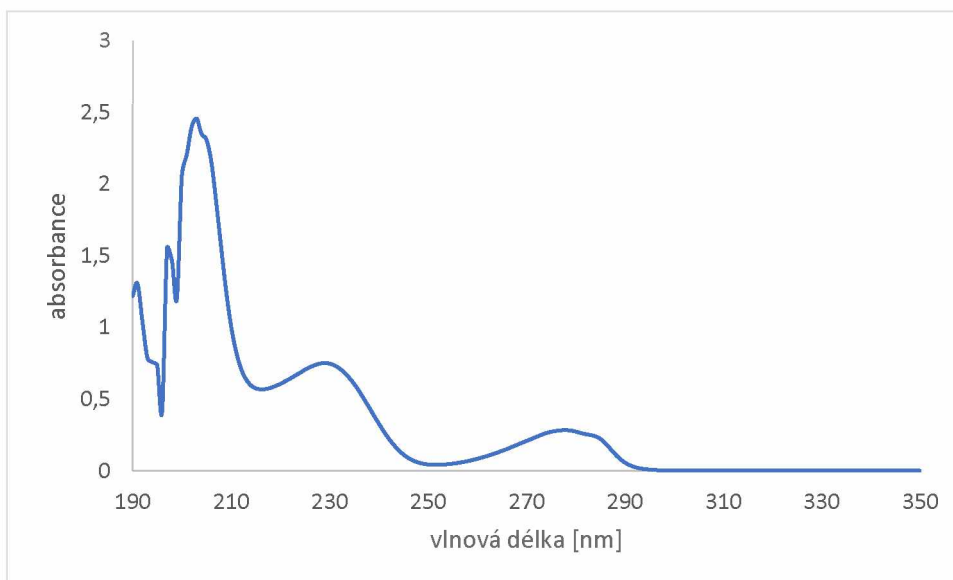


Obrázek 2.3 – Disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart

2.6 Stanovení uvolněného množství léčiva

Pro vyhodnocení disoluční zkoušky a stanovení množství uvolněného léčiva byla použita analytická metoda UV/VIS spektroskopie. Hodnota absorbance byla odečítána metodou fixní vlnové délky (278 nm) s tříbodovou korekcí pozadí v rozmezí 251–294 nm.

Absorbance vzorků odebraných během disolučního testu byla měřena proti slepému vzorku (blank), který byl odebírán při disolučním testu ve stejných časových intervalech jako vzorky tablet. Použitá vlnová délka odpovídá absorpčnímu maximu verapamil hydrochloridu. Na obrázku 2.4 je zobrazeno vzorové spektrum VH.



Obrázek 2.4 – Vzorové spektrum VH

2.7 Vyhodnocení disolučního profilu

Jednotlivé odebrané vzorky byly analyzovány metodou UV/VIS spektroskopie (viz kap. 2.6) a naměřené absorbance byly pomocí kalibrační přímky přepočítány na množství léčiva. Následně byly pomocí programu GraphPad Prism sestaveny grafy závislosti množství léčiva (%) na čase (min), čímž byly získány disoluční profily pro každou formuli při dané teplotě. Data byla poté vyhodnocována matematickými modely, kinetika I. řádu a Weibullův model.

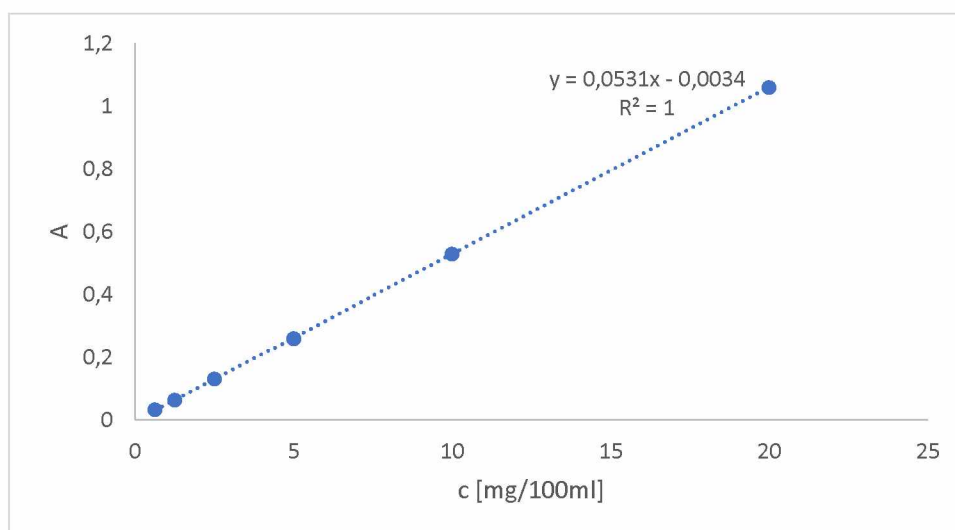
3 VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Sestavení kalibrační přímky

Pro stanovení kalibrační přímky bylo připraveno 100 ml zásobního roztoku VH, který byl připraven z 20 mg verapamil hydrochloridu a kyselého disolučního média (viz kap. 2.5.1). Jednotlivé vzorky kalibrační řady byly připraveny dvojkovým ředěním. Každý připravený vzorek byl měřen při vlnové délce 278 nm s třibodovou korekcí pozadí v rozmezí 251-294 nm proti slepému vzorku (čisté kyselé disoluční médium). Po proměření byl sestaven graf závislosti absorbance na koncentraci (viz obrázek 3.1), z kterého byla použitím lineární regrese získána rovnice přímky (5), která byla použita pro výpočet množství uvolněného verapamil hydrochloridu.

$$A = 0,0531c - 0,0034 \quad (5)$$

kde A je absorbance a c je koncentrace VH v mg/100 ml.

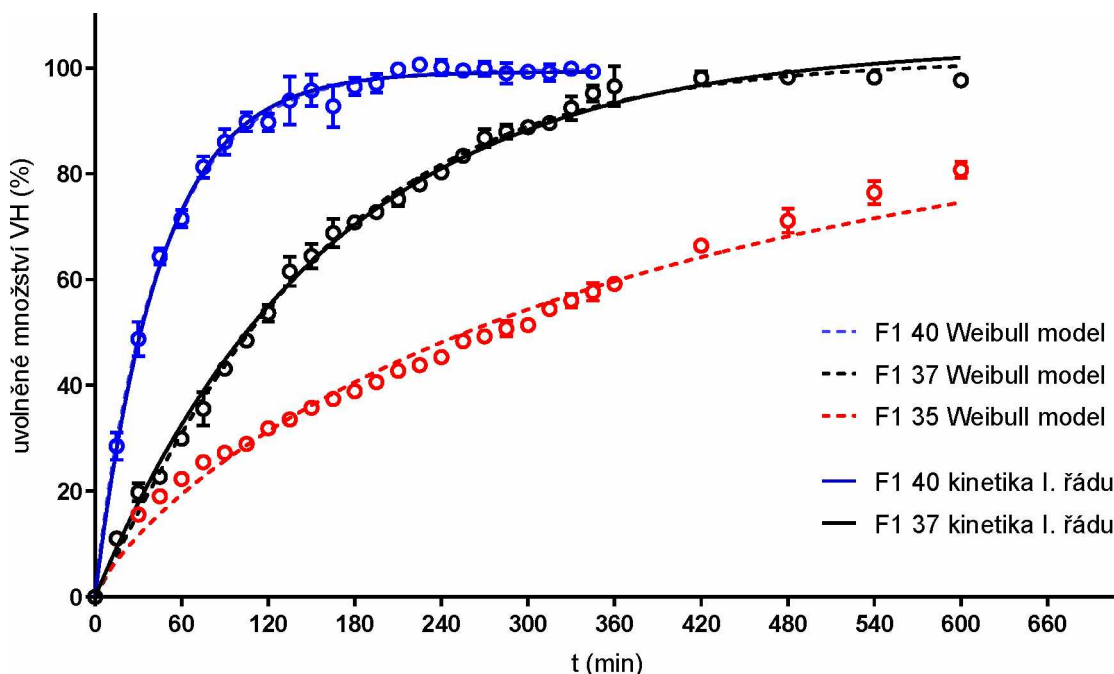


Obrázek 3.1 – Kalibrační přímka (Závislost absorbance na koncentraci VH ve vzorku)

3.2 Formulace F1

Tablety formulace F1 obsahující 30 % retardující komponenty Compritol® ATO 888 byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu popsáno v kap. 2.4. Poté byl proveden disoluční test dle kap. 2.5.2 a množství uvolněného léčiva bylo stanoveno analytickou metodou UV/VIS spektroskopie, viz kap. 2.6. Získaná data byla pomocí kalibrační přímky přepočítána

na množství uvolněného VH (%). Disoluční profil F1 byl vyhodnocen pomocí matematického modelu kinetiky I. řádu a modelem Weibull. Na obrázku 3.2 je zobrazen disoluční profil formulace F1 pro teploty 35, 37 a 40°C.



Obrázek 3.2 – Disoluční profily formulace F1 pro teploty 35, 37 a 40°C

Tabulka 3.1 shrnuje parametry modelu kinetiky I. řádu (rychlostní konstanta k a maximální uvolnitelné množství léčiva M_{∞}) pro jednotlivé teploty disoluční zkoušky provedené u této formulace. Jako kritérium pro posouzení vhodnosti modelu byl zvolen koeficient determinace R^2 . Z důvodů nízkého koeficientu determinace u teploty 35°C (viz tabulka 3.1) nebyl model kinetiky I. řádu pro vyhodnocení disolučního profilu u této teploty dále použit.

Tabulka 3.1 – Parametry modelu kinetiky I. řádu pro formulaci F1

Teplota [°C]	$k \pm SD$ [min^{-1}]	$M_{\infty} \pm SD$ [%]	R^2 [-]
35	$0,00339 \pm 2,4 \cdot 10^{-4}$	$86,78 \pm 3,5$	0,9627
37	$0,00623 \pm 1,4 \cdot 10^{-4}$	$104,4 \pm 0,95$	0,9941
40	$0,02214 \pm 4,5 \cdot 10^{-4}$	$99,28 \pm 0,4$	0,9939

Tabulka 3.2 shrnuje parametry Weibullova modelu pro jednotlivé teploty disoluční zkoušky provedené u této formulace. Vzhledem k nízkému množství uvolněného léčiva byly

pomocí nelineární regrese stanovovány pouze dva parametry (konstanta k_w a parametr n charakterizující tvar disoluční křivky). Třetí parametr (M_∞ maximální uvolnitelné množství léčiva) byl zvolen jako konstanta ($M_\infty = 100$ %). Jako kritérium pro posouzení vhodnosti modelu byl zvolen koeficient determinace R^2 .

Tabulka 3.2 – Parametry Weibullova modelu pro formulaci F1

Teplota [°C]	$k_w \pm SD$ [min^{-n}]	$n \pm SD$ [-]	R^2 [-]
35	$0,00805 \pm 9,5 \cdot 10^{-4}$	$0,8029 \pm 2,1 \cdot 10^{-2}$	0,9809
37	$0,00423 \pm 4,9 \cdot 10^{-4}$	$1,087 \pm 2,6 \cdot 10^{-2}$	0,9952
40	$0,02657 \pm 3 \cdot 10^{-3}$	$0,9519 \pm 2,9 \cdot 10^{-2}$	0,9943

Z obrázku 3.2 i z výsledků nelineární regrese (Tab. 3.1 a 3.2) vyplývá, že s rostoucí teplotou se zvyšuje rychlost uvolňování VH z formulace F1. U teploty 40°C bylo dosaženo maximálního uvolněného množství léčiva cca po třech hodinách, zatímco při 37°C bylo této hodnoty dosaženo až po cca sedmi hodinách. Při teplotě 35°C se po 10 hod. disolučního testu uvolnilo cca 80 % verapamil hydrochloridu.

Při teplotě 40°C se křivky odpovídající proložení disolučního profilu modelem Weibull a kinetickým modelem I. řádu téměř překrývají (viz obrázek 3.2). Parametr n (model Weibull) pro teplotu 40°C je téměř roven jedné. V případě $n = 1$ je Weibullův model formálně shodný s kinetikou prvního řádu a rychlostní konstanta kinetiky I. řádu k a konstanta Weibullova modelu k_w se číselně téměř rovnají (viz tabulka 3.1 a 3.2)

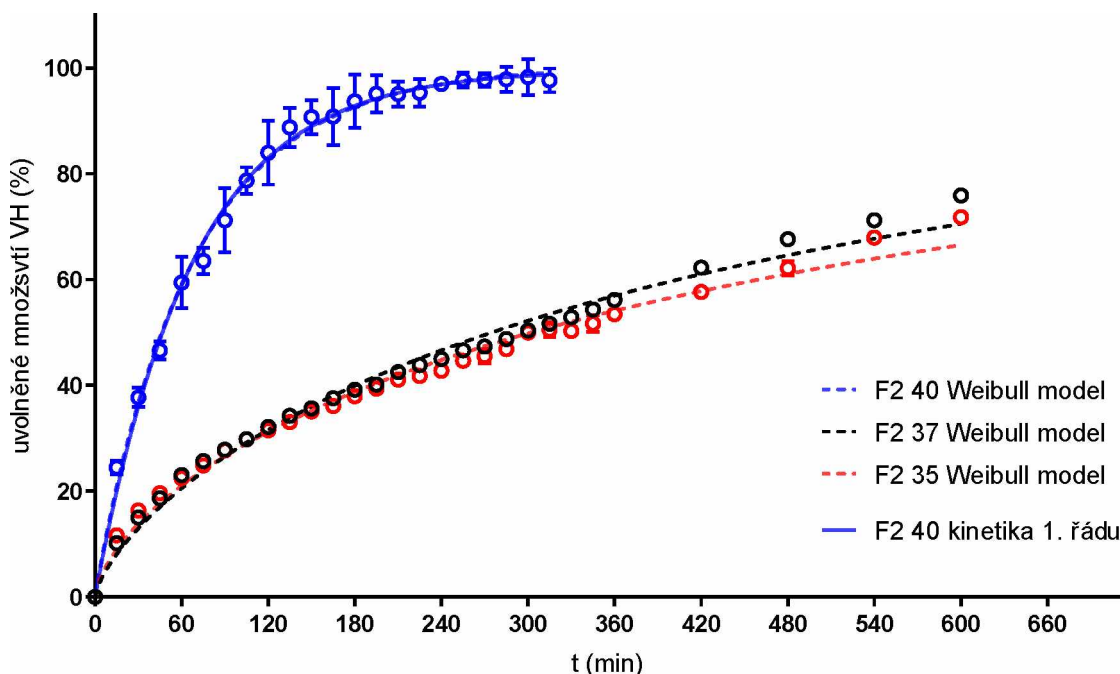
Jelikož při teplotě 35°C docházelo k rychlejšímu uvolňování léčiva, než odpovídá kinetice I. řádu, a to zejména na počátku disolučního testu, nebylo možné získaný disoluční profil kvantitativně popsat kinetickým modelem I. řádu.

Vzhledem k tomu, že nebylo možné disoluční profily formulace F1 při všech sledovaných teplotách vyhodnotit modelem kinetiky prvního řádu, nebylo možné aplikovat Arrheniovu rovnici a stanovit tak aktivační energii uvolňování VH z dané formulace.

3.3 Formulace F2

Tablety formulace F2 obsahovaly 50 % retardující komponenty Compritol® ATO 888 a byly připraveny metodou přímého lisování (kap. 2.4.). Poté byl proveden disoluční test dle kap. 2.5.2 a množství uvolněného léčiva bylo stanoveno analytickou metodou UV/VIS spektroskopie, viz kap. 2.6. Získaná data byla pomocí kalibrační přímky přepočítána na

množství uvolněného VH (%). Získané disoluční profily byly kvantitativně vyhodnoceny pomocí kinetického modelu I. řádu a modelu Weibull. Na obrázku 3.3 je zobrazen disoluční profil léčiva formulace F2 pro teploty 35, 37 a 40°C.



Obrázek 3.3 – Disoluční profily formulace F2 pro teploty 35, 37 a 40°C

Tabulka 3.3 shrnuje parametry modelu kinetiky I. řádu (rychlostní konstanta k a maximální uvolnitelné množství léčiva M_{∞}) pro jednotlivé teploty disoluční zkoušky provedené u této formulace. Jako kritérium pro posouzení vhodnosti modelu byl zvolen koeficient determinace R^2 . Z důvodů nízkého koeficientu determinace u teploty 35 a 37°C (viz tabulka 3.3) nebyl model kinetiky I. řádu pro vyhodnocení disolučních profilů u těchto teplot dále použit.

Tabulka 3.3 – Parametry modelu kinetiky I. řádu pro formulaci F2

Teplota [°C]	$k \pm SD$ [min^{-1}]	$M_{\infty} \pm SD$ [%]	R^2 [-]
35	$0,004643 \pm 3,3 \cdot 10^{-4}$	$68,39 \pm 2,3$	0,9453
37	$0,004130 \pm 2,8 \cdot 10^{-4}$	$75,46 \pm 2,6$	0,9580
40	$0,01492 \pm 4,7 \cdot 10^{-4}$	$99,64 \pm 0,85$	0,9887

Tabulka 3.4 zobrazuje parametry Weibullova modelu pro jednotlivé teploty disoluční zkoušky provedené u této formulace. Vzhledem k nízkému množství uvolněného léčiva byly pomocí nelineární regrese stanovovány pouze dva parametry (konstanta Weibullova modelu k_w a parametr n charakterizující tvar disoluční křivky). Třetí parametr (M_∞) byl zvolen jako konstanta ($M_\infty = 100\%$). Jako kritérium pro posouzení vhodnosti modelu byl zvolen koeficient determinace R^2 .

Tabulka 3.4 – Parametry Weibullova modelu pro formulaci F2

Teplota [°C]	$k_w \pm SD$ [min^{-n}]	$n \pm SD$ [-]	R^2 [-]
35	$0,01541 \pm 1,2 \cdot 10^{-3}$	$0,6664 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$	0,9871
37	$0,01182 \pm 1 \cdot 10^{-3}$	$0,7249 \pm 1,5 \cdot 10^{-2}$	0,9876
40	$0,01723 \pm 3 \cdot 10^{-3}$	$0,9633 \pm 4,4 \cdot 10^{-2}$	0,9889

Z obrázku 3.3 i z výsledků nelineární regrese (Tab. 3.3 a 3.4) vyplývá, že nejvyšší rychlost uvolňování VH z formulace F2 bylo dosaženo při teplotě 40°C. Při této teplotě se celá dávka VH uvolnila cca po 3,5 hod od počátku disoluce. Při teplotě 35 a 37°C se disoluční profily téměř překrývají a po 10 hod. od počátku disolučního testu se uvolnilo pouze cca 70 % verapamil hydrochloridu.

Při teplotě 40°C se křivky kinetického modelu I. řádu a modelu Weibull překrývají (viz obrázek 3.3) a parametr n pro model Weibull je téměř roven jedné (Tab. 3.4), což potvrzuje skutečnost, že pro formulaci F2 je Weibullův model formálně shodný s kinetikou I. řádu a rychlostní konstanta kinetiky I. řádu k a konstanta Weibullova modelu k_w se číselně téměř rovnají (viz tabulka 3.3 a 3.4).

Jelikož při teplotě 35 a 37°C docházelo k rychlejšímu uvolňování léčiva, než odpovídá kinetice I. řádu, nebylo možné disoluční profily při těchto teplotách vyhodnotit tímto kinetickým modelem.

Vzhledem k tomu, že nebylo možné disoluční profily formulace F2 při všech sledovaných teplotách vyhodnotit modelem kinetiky prvního řádu, nebylo možné aplikovat Arrheniovu rovnici a stanovit tak aktivační energii uvolňování VH z dané formulace.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce je zaměřena na vyhodnocení vlivu teploty na uvolňování modelového léčiva verapamil hydrochloridu z lipofilních matricových tablet obsahující jako retardující komponentu Compritol[®] ATO 888. Metodou disolučního testu byla stanovena rychlost uvolňování léčiva při teplotách 35, 37 a 40°C. Získané disoluční profily byly vyhodnoceny matematickými modely kinetiky I. řádu a Weibullovým modelem.

U formulace F1 obsahující 30 % retardující komponenty bylo zjištěno, že s rostoucí teplotou roste také rychlost uvolňování verapamil hydrochloridu z matricové tablety. U formulace F2 obsahující 50 % retardující komponenty byla rychlost uvolňování VH nejvyšší při teplotě 40°C, zatímco při teplotách 35 a 37°C se disoluční profily překrývaly, což svědčí o stejném mechanismu a rychlosti uvolňování modelového léčiva.

U formulace F1 obsahující nižší podíl retardující komponenty (30%) bylo uvolňování verapamil hydrochloridu rychlejší než u formulace F2 obsahující 50% retardující komponenty.

V literatuře [30, 31] lze nalézt, že formulace na bázi Compritolu[®] 888 ATO jsou vhodné zejména pro dobře rozpustná léčiva (např. ve formě hydrochloridů) a rychlost uvolňování léčiva klesá s rostoucím podílem retardující komponenty v tabletě. Tyto závěry byly potvrzeny i v rámci této bakalářské práce, a navíc rozšířeny o získané teplotní závislosti. Data získaná v rámci této bakalářské práce budou základem pro další výzkum v dané oblasti.

PŘÍLOHY

Příloha A– Naměřené hodnoty absorbance a vypočtené hodnoty uvolněného množství VH (%) pro formulaci F1 a teploty 35, 37 a 40°C	46
Příloha B – Naměřené hodnoty absorbance a vypočtené hodnoty uvolněného množství VH (%) pro formulaci F2 a teploty 35, 37 a 40°C	47

Příloha A– Naměřené hodnoty absorbance a vypočtené hodnoty uvolněného množství VH (%) pro formulaci F1 a teploty 35, 37 a 40°C

t (min)	35°C		37°C		40°C	
	A ± SD	c ± SD (%)	A ± SD	c ± SD (%)	A ± SD	c ± SD (%)
0	0	0	0	0	0	0
15	0,0617 ± 0,001	11,04 ± 0,12	0,0316 ± 0,031	11,05 ± 0,1	0,165 ± 0,011	28,53 ± 1,83
30	0,0886 ± 0,00003	15,59 ± 0,005	0,0552 ± 0,051	19,75 ± 1,21	0,2844 ± 0,014	48,78 ± 2,29
45	0,1089 ± 0,001	19,04 ± 0,18	0,0698 ± 0,065	22,72 ± 0,69	0,3763 ± 0,006	64,35 ± 1,09
60	0,1283 ± 0,001	22,32 ± 0,16	0,0884 ± 0,08	29,88 ± 0,74	0,4185 ± 0,007	71,51 ± 1,19
75	0,147 ± 0,001	25,49 ± 0,1	0,1019 ± 0,091	35,54 ± 2,26	0,476 ± 0,009	81,26 ± 1,44
90	0,1574 ± 0,001	27,25 ± 0,11	0,1301 ± 0,117	43,16 ± 0,72	0,504 ± 0,01	86 ± 1,75
105	0,1673 ± 0,004	28,92 ± 0,62	0,1495 ± 0,135	48,49 ± 0,26	0,5265 ± 0,008	89,81 ± 1,29
120	0,1847 ± 0,0002	31,88 ± 0,04	0,1681 ± 0,152	53,66 ± 1,12	0,526 ± 0,007	89,73 ± 1,17
135	0,1946 ± 0,002	33,55 ± 0,39	0,1843 ± 0,164	61,51 ± 1,96	0,5501 ± 0,019	93,82 ± 3,22
150	0,2077 ± 0,001	35,78 ± 0,18	0,1944 ± 0,173	64,48 ± 1,66	0,5615 ± 0,012	95,74 ± 2,11
165	0,2174 ± 0,004	37,43 ± 0,64	0,2074 ± 0,184	68,8 ± 1,88	0,5439 ± 0,016	92,76 ± 2,77
180	0,2262 ± 0,003	38,91 ± 0,49	0,2183 ± 0,195	70,81 ± 0,21	0,5658 ± 0,007	96,47 ± 1,18
195	0,236 ± 0,004	40,58 ± 0,72	0,2252 ± 0,201	72,79 ± 0,02	0,5694 ± 0,007	97,08 ± 1,26
210	0,2487 ± 0,003	42,74 ± 0,47	0,235 ± 0,21	75,15 ± 0,91	0,585 ± 0,003	99,73 ± 0,54
225	0,2553 ± 0,0001	43,85 ± 0,02	0,2428 ± 0,217	78,01 ± 0,49	0,5904 ± 0,001	100,64 ± 0,17
240	0,264 ± 0,005	45,32 ± 0,78	0,2504 ± 0,224	80,25 ± 0,68	0,5872 ± 0,006	100,11 ± 1,04
255	0,2818 ± 0,003	48,33 ± 0,54	0,2563 ± 0,228	83,38 ± 0,74	0,5836 ± 0,005	99,5 ± 0,8
270	0,2872 ± 0,002	49,25 ± 0,31	0,2657 ± 0,236	86,77 ± 1,2	0,5856 ± 0,006	99,83 ± 0,99
285	0,2957 ± 0,006	50,7 ± 1	0,27 ± 0,24	87,94 ± 0,94	0,5806 ± 0,008	98,99 ± 1,34
300	0,2999 ± 0,001	51,41 ± 0,23	0,2757 ± 0,246	88,8 ± 0,13	0,5824 ± 0	99,29 ± 0,03
315	0,3178 ± 0,002	54,44 ± 0,27	0,279 ± 0,249	89,6 ± 0,43	0,5814 ± 0,006	99,12 ± 1,09
330	0,3272 ± 0,005	56,03 ± 0,9	0,2823 ± 0,25	92,41 ± 1,6	0,5859 ± 0,004	99,88 ± 0,6
345	0,3367 ± 0,007	57,64 ± 1,2	0,2923 ± 0,259	95,19 ± 1,1	0,5824 ± 0,004	99,29 ± 0,67
360	0,3458 ± 0,002	59,19 ± 0,33	0,2921 ± 0,258	96,51 ± 2,69		
420	0,3884 ± 0,004	66,4 ± 0,64	0,3021 ± 0,268	98,11 ± 0,9		
480	0,4161 ± 0,009	71,11 ± 1,58	0,3038 ± 0,27	98,24 ± 0,41		
540	0,4477 ± 0,009	76,46 ± 1,57	0,305 ± 0,271	98,2 ± 0,06		
600	0,4729 ± 0,006	80,73 ± 1,06	0,3036 ± 0,27	97,67 ± 0,16		

Příloha B – Naměřené hodnoty absorbance a vypočtené hodnoty uvolněného množství VH (%) pro formulaci F2 a teploty 35, 37 a 40°C

t (min)	35°C		37°C		40°C	
	A ± SD	c ± SD (%)	A ± SD	c ± SD (%)	A ± SD	c ± SD (%)
0	0	0	0	0	0	0
15	0,0653 ± 0,001	11,65 ± 0,09	0,0568 ± 0,0004	10,21 ± 0,06	0,1409 ± 0,005	24,46 ± 0,9
30	0,093 ± 0,001	16,33 ± 0,178	0,0852 ± 0,00002	15,02 ± 0,004	0,2192 ± 0,008	37,73 ± 1,29
45	0,1124 ± 0,001	19,63 ± 0,21	0,1066 ± 0,001	18,64 ± 0,09	0,2717 ± 0,007	46,63 ± 1,18
60	0,129 ± 0,001	22,44 ± 0,18	0,1327 ± 0,001	23,07 ± 0,15	0,3472 ± 0,02	59,43 ± 3,43
75	0,1433 ± 0,002	24,86 ± 0,34	0,1482 ± 0,001	25,69 ± 0,1	0,3715 ± 0,01	63,54 ± 1,72
90	0,16 ± 0,001	27,69 ± 0,17	0,161 ± 0,001	27,86 ± 0,19	0,4166 ± 0,025	71,19 ± 4,28
105	0,1725 ± 0,0004	29,81 ± 0,07	0,1728 ± 0,0004	29,86 ± 0,06	0,4611 ± 0,01	78,74 ± 1,76
120	0,1824 ± 0,001	31,5 ± 0,2	0,1863 ± 0,003	32,16 ± 0,5	0,4919 ± 0,025	83,95 ± 4,26
135	0,1917 ± 0,0002	33,06 ± 0,03	0,1986 ± 0,0002	34,24 ± 0,04	0,5203 ± 0,015	88,76 ± 2,59
150	0,2036 ± 0,0004	35,08 ± 0,06	0,207 ± 0,001	35,66 ± 0,19	0,5318 ± 0,013	90,72 ± 2,27
165	0,2097 ± 0,001	36,12 ± 0,13	0,2182 ± 0,002	37,56 ± 0,28	0,5325 ± 0,023	90,83 ± 3,82
180	0,2206 ± 0,0004	37,96 ± 0,07	0,2277 ± 0,001	39,16 ± 0,1	0,5493 ± 0,021	93,67 ± 3,57
195	0,229 ± 0,004	39,39 ± 0,63	0,2337 ± 0,002	40,18 ± 0,34	0,5577 ± 0,015	95,11 ± 2,46
210	0,2389 ± 0,001	41,07 ± 0,23	0,2474 ± 0,001	42,52 ± 0,11	0,5576 ± 0,01	95,09 ± 1,71
225	0,2431 ± 0,001	41,78 ± 0,14	0,2552 ± 0,0005	43,83 ± 0,08	0,559 ± 0,011	95,31 ± 1,87
240	0,2488 ± 0,003	42,74 ± 0,53	0,2622 ± 0,0003	45,01 ± 0,05	0,5686 ± 0,001	96,96 ± 0,11
255	0,2601 ± 0,002	44,66 ± 0,32	0,2715 ± 0,002	46,6 ± 0,38	0,5735 ± 0,006	97,78 ± 1,03
270	0,2653 ± 0,005	45,54 ± 0,92	0,2761 ± 0,001	47,37 ± 0,25	0,5733 ± 0,005	97,75 ± 0,9
285	0,2731 ± 0,001	46,86 ± 0,16	0,2844 ± 0,001	48,78 ± 0,13	0,5741 ± 0,01	97,87 ± 1,7
300	0,2915 ± 0,003	49,98 ± 0,52	0,2939 ± 0,0002	50,39 ± 0,04	0,5765 ± 0,014	98,28 ± 2,4
315	0,2948 ± 0,006	50,54 ± 0,99	0,3014 ± 0,0003	51,65 ± 0,06	0,5728 ± 0,009	97,66 ± 1,59
330	0,2932 ± 0,005	50,27 ± 0,78	0,3084 ± 0,002	52,85 ± 0,3		
345	0,3017 ± 0,007	51,7 ± 1,11	0,3173 ± 0,0002	54,35 ± 0,04		
360	0,3121 ± 0,002	53,48 ± 0,35	0,3278 ± 0,0002	56,13 ± 0,03		
420	0,3367 ± 0,003	57,65 ± 0,48	0,3638 ± 0,003	62,24 ± 0,52		
480	0,3633 ± 0,006	62,15 ± 0,97	0,3956 ± 0,004	67,63 ± 0,72		
540	0,3975 ± 0,004	67,94 ± 0,69	0,4168 ± 0,003	71,21 ± 0,47		
600	0,4202 ± 0,002	71,8 ± 0,41	0,4444 ± 0,004	75,89 ± 0,69		

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ZEMANOVÁ, J. *Příprava léků: učebnice pro střední zdravotnické školy, studijní obor farmaceutický laborant*. Praha: Avicenum, 1987.
- [2] RABIŠKOVÁ, M. Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia*. 2006, **16**(4), 427-431.
- [3] PITT, K. Tablet Formulation. TOVEY, G. D., ed. *Pharmaceutical formulation: the science and technology of dosage forms* [online]. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2018, s. 78-103 [cit. 15. 1. 2020]. ISBN 978-1-5231-2289-9. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt011TX4E5/pharmaceutical-formulation/tablet-for-formulation>
- [4] KOMERSOVÁ, A. *Léčiva s prodlouženým uvolňováním* [přednáška]. Pardubice: Univerzita Pardubice, FCHT, Katedra fyzikální chemie, 2019.
- [5] KESTUR, U. a DESAI, D. Excipients for Conventional Oral Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical excipients: properties, functionality, and applications in research and industry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2017, s. 51-96. ISBN 9781118992418.
- [6] HAMPL, F., RÁDL, S. a PALEČEK, J. *Farmakochemie*. 2., rozš. vyd. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2007. ISBN 978-80-7080-639-5.
- [7] CARLIN, B. a WILSON, C. Excipients: Kano Analysis and Quality by Design. TOVEY, G. D. ed. *Pharmaceutical formulation: the science and technology of dosage forms* [online]. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2018, s. 126-146 [cit. 15. 1. 2020]. ISBN 978-1-5231-2289-9. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt011TX6B1/pharmaceutical-formulation/excipients>
- [8] Verapamil. *The Merck Index* online* [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, 2019, Last revised: 2013. [cit. 17. 1. 2020]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m11414/verapamil?q=authorize>
- [9] GANGOLLI, S., ed. *Dictionary of Substances and Their Effects* [online]. 3rd Electronic Edition. Royal Society of Chemistry, 2005 [cit. 22. 6. 2020]. ISBN 978-1-59124-667-1. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/html/show.v/rcid:kpDSTEDOS3/cid:kt003KM612/viewerType:html//root_slug:verapamil-hydrochloride/
- [10] Verapamil hydrochlorid. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010, Aktualizace registračních údajů: 28. leden 2020. [cit. 28. 1. 2020]. Dostupné z:

http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Babc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=verapamil+hydrochlorid

- [11] Isoptin. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010, Aktualizace registračních údajů: 25. 7. 2018. [cit. 4. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0233480&tab=texts>
- [12] Isoptin SR. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010, Aktualizace registračních údajů: 25. 7. 2018. [cit. 4. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0233479&tab=info>
- [13] Lekoptin. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010, Aktualizace registračních údajů: 22.6.2016. [cit. 4. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0096074&tab=texts>
- [14] MEHTA, S. a KAR, A. Cardiovascular Disorders. *Pharmaceutical Pharmacology* [online]. London: New Academic Science, 2014, s. 899-923 [cit. 4. 3. 2020]. ISBN 978-1-5231-1875-5. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt011NOMP1/pharmaceutical-pharmacology/cardiovascular-disorders>
- [15] HYNIE, S. *Speciální farmakologie Díl 4: Látky ovlivňující kardiovaskulární systém. 2.*, zcela přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2001. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0237-7.
- [16] LÜLLMANN, H., MOHR, K. a HEIN, L.. *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4., české. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3908-3.
- [17] ČEPELÍK, J. Farmakodynamika. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén, 2002, s. 25-42. ISBN 80-7262-168-8.
- [18] FARGALI, H. Farmakokinetika: Absorpce, Distribuce, Biotransformace a Exkrece léčiva. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén, 2002, s. 3-24. ISBN 80-7262-168-8.
- [19] HYNIE, S. *Farmakologie v kostce. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Triton, 2001. ISBN 80-725-4181-1.
- [20] RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*. 2017, **17**(2), 188-192.
- [21] RABIŠKOVÁ, M a FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékařství*. 2008, **4**(4), 186-190.

- [22] SHARMA, K., THAKKAR, S., KHURANA, S. a BANSAL, A. Excipients and their Functionality for Enabling Technologies in Oral Dosage Forms. *Pharmaceutical excipients: properties, functionality, and applications in research and industry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2017, s. 97-144. ISBN 9781118992418.
- [23] PĚČEK, D., ŠTÝBNAROVÁ, M., MAŠKOVÁ, E., DOLEŽEL, P., KEJDUŠOVÁ, M., VETCHÝ, D. a DVOŘÁČKOVÁ, K. Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. *Chem. listy*. 2014, **108**(5), 483-487.
- [24] JAIMINI, M. a KOTHARI, A.. Sustained release matrix type drug delivery system: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2012, **2**(6), 142-148.
- [25] AGARWAL, G., AGARWAL, S., KARAR, P. a GOYAL, S.. Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a special emphasis on Matrix Tablet. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 2017, **05**(02), 64-76.
- [26] NOKHODCHI, A., RAJA, S., PATEL, P. a ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2012, **2**(4), 175-187.
- [27] BHOWMIK, D., GOPINATH, H., KUMAR, B., DURAIVEL, S. a KUMAR, K. Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*. 2012, **1**(10), 24-32.
- [28] RATNAPARKHI, M. a GUPTA, J. Sustained Release Oral Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2013, **2**(3), 11-21.
- [29] BHAGWAT, D., KAWTIKWAR, P. a SAKARKAR, D. Sustained Release Matrices of Verapamil HCl Using Glyceryl Monostearate and Stearic Acid. *Research J. Pharm. and Tech*. 2008, **1**(4), 405-409.
- [30] Compritol® 888 ATO. *Gattefossé* [online]. Francie: Gattefossé, 2020 [cit. 16. 6. 2020]. Dostupné z: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals-products/compritol-888-ato>
- [31] Glyceryl Behenate. ROWE, R., SHESKEY, P. a QUINN, M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th edition. London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 286-288. ISBN 978 1 58212 135 2.
- [32] MATHUR, V., NAGPAL, K., SINGH, S. a MISHRA, D. Comparative release profile of sustained release matrix tablets of verapamil HCl. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013, **3**(1), 60-65.
- [33] *Český lékopis: Pharmacopoea Bohemica*. Praha: Grada Publishing, 2017, . ISBN 978-80-271-0500-7.

- [34] DVOŘÁČKOVÁ, K., BAUTZOVÁ, T. a RABIŠKOVÁ, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chem. listy*. 2011, **105**(1), 50-54.
- [35] JIRÁSKOVÁ, J., ONDREJČEK, P., WOLASCHKA, T., ŘEHULA, M. a RABIŠKOVÁ, M. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chem. listy*. 2015, **109**(1), 34-40.
- [36] GRUBEROVÁ, L. a KRATOCHVÍL, B. Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chem. listy*. 2015, **109**(12), 908-912.
- [37] MUSELÍK, J., KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ, V. a KUBOVÁ, K. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chem. listy*. 2019, **113**(5), 328–336.
- [38] COSTA, P. a LOBO, J.. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001, **13**(2), 123-133. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
- [39] ROBINSON, J. a GAUGER, L. Formulation of controlled-release products. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986, **78**(4), 676-681.
- [40] DASH, S., MURTHY, P., NATH, L. a CHOWDHURY, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta poloniae pharmaceutica – drug research*. 2010, **67**(3), 217-223.