

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Disoluční studie matricových tablet na bázi chitosanu a Kollidonů

Daniela Nováčková

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Daniela Nováčková**  
Osobní číslo: **C16198**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Název tématu: **Disoluční studie matricových tablet na bázi chitosanu a Kollidonů**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

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

1. Vypracujte literární rešerši na téma "Použití chitosanu a Kollidonů" v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiva.
2. Připravte různé druhy matricových tablet obsahujících tramadol hydrochlorid a výše uvedené polymery.
3. Proveďte disoluční test připravených tablet a kvantitativně vyhodnoťte získané disoluční profily.
4. Na základě experimentální dat zhodnoťte rychlost uvolňování účinné látky z připravených tablet zejména s ohledem na typ a množství retardující komponenty v tabletě.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:


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

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

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.

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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 24. 6. 2019

---

Daniela Nováčková

Chtěla bych velmi poděkovat paní doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za její nabídku ke spolupráci na bakalářské práci, za zastoupení pozice vedoucí práce, dále za její cenné rady a připomínky, zaučení v laboratoři, trpělivost a probuzení mého zájmu k této problematice. Dále bych ráda poděkovala Ing. Kevinovi Matzickovi za spolupráci, přátelský přístup a ochotu v jakékoli pomoci v laboratořích či při zaučení nových věcí. V neposlední řadě patří můj velký dík rodině a přátelům, kteří mě při studii a zpracování této práce velmi podporují a pomáhají.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou a disoluční kinetikou matricových tablet na bázi Kollidonů (Kollidon® VA64 a Kollidon® SR) a chitosanu. Jako modelová účinná látka byl použit ve vodě dobře rozpustný tramadol hydrochlorid.

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování, jako pojivo byl použit Prosolv®SMCC 90 a jako lubrikant stearát hořečnatý či Kolliwax® S. U všech připravených tablet byl proveden disoluční test dle podmínek Českého lékopisu. Disoluce probíhala v kyselém prostředí o pH 1,2 a při teplotě 37°C. Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektroskopie a takto získané disoluční profily byly kvantitativně vyhodnoceny pomocí vhodných matematických modelů. Na základě získaných kinetických parametrů byl stanoven vliv použitých retardujících složek (Kollidony nebo kombinace Kollidon/chitosan) na mechanismus a rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

matricové tablety, tramadol hydrochlorid, disoluce, prodloužené uvolňování léčiva, Kollidon, chitosan

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis is focused on preparation and dissolution kinetics of matrix tablets on the basis of Kollidons (Kollidon® VA64 a Kollidon® SR) and chitosan. As a model active substance there was used a well solvent tramadol hydrochloride in the water.

Tablets were prepared by the method of direct compression, as a binder was used Prosolv®SMCC 90 and as a lubricant was used magnesium stearate or Kolliwax® S. For all the prepared tablets was realized dissolution test according to conditions of Czech pharmacopoeia. Dissolution was undertaken in acidic environment pH 1,2 and the temperature of 37°C. Released amount tramadol hydrochloride was set by UV/VIS spectroscopy and obtained dissolution profiles were quantitatively evaluated by appropriate mathematical models. Based on gained kinetics parameters was determined influence of used excipients (Kollidons or the combination of Kollidon/chitosan) on the mechanism and rate of tramadol hydrochloride.

## **KEYWORDS**

matrix tablets, tramadol hydrochloride dissolution, prolonged drug release, Kollidon, chitosan

# OBSAH

ÚVOD .....	13
1. TEORETICKÁ ČÁST .....	14
1.1. Tramadol hydrochlorid.....	14
1.1.1. Vlastnosti tramadol hydrochloridu.....	15
1.1.1.1. Fyzikálně-chemické vlastnosti .....	15
1.1.1.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	15
1.1.1.3. Farmakodynamické vlastnosti.....	16
1.2. Řízené uvolňování léčiva .....	16
1.3. Matricové tablety .....	18
1.3.1. Skeletové matricové tablety .....	19
1.3.2. Lipofilní matricové tablety.....	19
1.3.3. Hydrofilní matricové tablety .....	20
1.4. Disoluční test.....	21
1.4.1. Metoda s košíčkem.....	24
1.4.2. Metoda s míchadlem (pádélková) .....	25
1.4.3. Metoda s průtokovou celou .....	26
1.5. Excipienty pevných lékových forem.....	27
1.5.1. Chitosan .....	27
1.5.2. Kollidony .....	28
1.5.2.1. Kollidon® VA64.....	28
1.5.2.2. Kollidon® SR.....	29
1.5.3. Lubrikanty .....	30
1.5.3.1. Kolliwax® S.....	30
1.5.3.2. Stearát hořečnatý .....	30
1.6. Matematické modely používané k vyhodnocení disolučních profilů.....	31
1.6.1. Kinetika nultého řádu.....	31
1.6.2. Kinetika prvního řádu .....	32
1.6.3. Weibull model.....	33
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	34
2.1. Laboratorní přístroje a pomůcky .....	34
2.2. Použité chemikálie .....	34
2.3. Příprava a složení studovaných matricových tablet .....	35
2.4. Provedení disolučního testu .....	37
2.5. UV/VIS spektroskopie .....	37



2.5.1.	Kalibrační přímka.....	38
3.	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	39
3.1.	Vyhodnocení disolučních profilů.....	39
3.1.1.	Formulace F1 .....	40
3.1.2.	Formulace F2 .....	40
3.1.3.	Formulace F3 .....	41
3.1.4.	Formulace F4 .....	42
3.1.5.	Formulace F5 .....	43
3.1.6.	Formulace F6 .....	44
3.1.7.	Formulace F7 .....	44
3.1.8.	Formulace F8 .....	45
3.1.9.	Formulace F9 .....	46
3.1.10.	Formulace F10 .....	47
3.1.11.	Porovnání disolučních profilů formulací F5, F6, F7 .....	48
3.1.12.	Porovnání disolučních profilů formulací F8, F9, F10 .....	49
3.1.13.	Závislost rychlostní konstanty na obsahu Kollidonu® SR v tabletě.....	50
3.2.	Souhrn parametrů kinetického modelu I. řádu a statistického modelu Weibull pro jednotlivé formulace.....	51
4.	ZÁVĚR.....	52
5.	POUŽITÁ LITERATURA.....	54

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obrázek 1: Strukturní vzorec molekuly tramadol hydrochloridu, převzato z [13]</i> .....	15
<i>Obrázek 2: Dva enantiomery tramadolu, převzato z [8]</i> .....	16
<i>Obrázek 3: Prodloužené uvolňování účinné látky</i> .....	17
<i>Obrázek 4: Pulzní uvolňování účinné látky</i> .....	17
<i>Obrázek 5: Zpožděné uvolňování účinné látky</i> .....	17
<i>Obrázek 6: Uvolnění účinné látky z lipofilní matricové tablety na principu eroze, převzato z [25]</i> .....	19
<i>Obrázek 7: Vrstvy hydrofilní matricové tablety, převzato z [25]</i> .....	21
<i>Obrázek 8: Disoluční přístroj SOTAX</i> .....	23
<i>Obrázek 9: Košíček používaný při košíčkové disoluční metodě</i> .....	24
<i>Obrázek 10: Dno košíčku košíčkové disoluční metody</i> .....	25
<i>Obrázek 11: Míchadlo (pádélko) disoluční metody s míchadlem</i> .....	26
<i>Obrázek 12: Deacetylace chitinu na chitosan, převzato z [39]</i> .....	28
<i>Obrázek 13: Strukturní vzorec Kollidonu® VA64, převzato z [42]</i> .....	29
<i>Obrázek 14: Vzorec stearátu hořečnatého, převzato z [51]</i> .....	30
<i>Obrázek 15: Homogenizátor Retsch MM20</i> .....	35
<i>Obrázek 16: Lisovací forma    Obrázek 17: Ruční lis Trystom H-62</i> .....	36
<i>Obrázek 18: Kalibrační graf, závislost absorbance na koncentraci TH</i> .....	38
<i>Obrázek 19: Tableta vhozená do disolučního média těsně po zahájení disolučního testu</i> .....	39
<i>Obrázek 20: Disoluční profil formulace F1 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	40
<i>Obrázek 21: Disoluční profil formulace F2 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	41
<i>Obrázek 22: Disoluční profil formulace F3 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	42
<i>Obrázek 23: Disoluční profil formulace F4 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	43
<i>Obrázek 24: Disoluční profil formulace F6 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	44
<i>Obrázek 25: Disoluční profil formulace F7 proložený modelem 0. řádu, I. řádu a modelem Weibull</i> ..	45
<i>Obrázek 26: Disoluční profil formulace F8 proložený modelem Weibull</i> .....	46
<i>Obrázek 27: Disoluční profil formulace F9 proložený modelem 0. řádu, I. řádu a modelem Weibull</i> ..	47
<i>Obrázek 28: Disoluční profil formulace F10 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull</i> .....	48
<i>Obrázek 29: Porovnání disolučních profilů formulací F5, F6 a F7</i> .....	48
<i>Obrázek 30: Porovnání disolučních profilů formulací F8, F9 a F10</i> .....	49
<i>Obrázek 31: Závislost rychlostní konstanty na procentech Kollidonu® SR ve formulaci</i> .....	50

## SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Proměnlivá hodnota pH v trávicím traktu, doba průchodu a návrh pH pro disoluční zkoušku, převzato z [31].....</i>	<i>23</i>
<i>Tabulka 2: Složení matricových tablet (v hmotnostních %). Prosolv® SMCC90 = PRV, Tramadol hydrochlorid = TH, Kollidon® VA64 = K64, Kollidon® SR = KSR, Lubritose = LBR, Kolliwax® S = KxS, Stearát hořečnatý = MgSt, Chitosan = ChTS.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabulka 3: Parametry regresní analýzy modelu I. řádu .....</i>	<i>51</i>
<i>Tabulka 4: Parametry regresní analýzy modelu Weibull.....</i>	<i>51</i>

## **SEZNAM ZKRATEK**

TH – tramadol hydrochlorid

GIT – gastrointerstinální trakt

PVAc – polyvinylacetát

PRV – Prosolv® SMCC90

K64 – Kollidon® VA64

KSR – Kollidon® SR

LBR – Lubritose

KxS - Kolliwax® S

MgSt – stearát hořečnatý

ChTS - chitosan

## ÚVOD

Ve 2. polovině 20. století nastal velký vzestup a rozvoj farmakokinetiky, která samozřejmě úzce souvisí s novými výpočetními technikami nebo nově nalezenými analytickými metodami. S rozvojem farmakokinetiky nastupuje velký rozvoj lékových forem s prodlouženým uvolňováním účinné látky. Termín řízené uvolňování léčiva se poprvé objevuje v 70. letech 20. stol., avšak později se ukázalo, že tento termín je nedostačující. Začaly se odlišovat termíny modifikované uvolňování, pomalé, postupné či právě prodloužené. V českém lékopise se poprvé termín prodloužené uvolňování objevuje v roce 2002 [17, 19].

Mezi nejčastější podání léků patří perorální, proto se studie prodlouženého uvolňování zaměřila především na léky podávané právě perorálně. Výhodou tablet s prodlouženým uvolňováním je, že se nemusí podávat tak často, např. 3x denně, ale stačí např. pouze jednou za 24 hodin a účinná látka se uvolňuje postupně. Mezi další výhody patří udržení konstantní hladiny léčiva v krvi po požadovaný časový interval a snížení rizika nežádoucích účinků [2, 4, 6, 17].

Jednou z pevných lékových pro prodloužené uvolňování účinné látky jsou matricové tablety. Patří mezi nejjednodušší lékové formy s prodlouženým uvolňováním. Tyto tablety fungují jako jeden celek. Dle použité retardující komponenty se dělí na skeletové, lipofilní, hydrofilní gelové a směsné (hydrofilně-lipofilní) [17].

Výběrem vhodných excipientů je možné ovlivnit uvolnění účinné látky z matricové tablety. V současnosti jsou jako retardující komponenty hojně využívané syntetické polymery (Kollidon, Methocel), ale v posledních letech je trendem tyto polymery nahradit přírodními, kvůli jejich nízké toxicitě a lepší snášenlivosti organismem.

Cílem této bakalářské práce je otestovat a porovnat matricové tablety s účinnou látkou tramadol hydrochlorid, které obsahují jak přírodní polymery (chitosan), tak syntetické (Kollidon).

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1. Tramadol hydrochlorid

Tramadol hydrochlorid (TH) je chemická látka působící jako látka k úlevě od bolesti neboli analgetikum. V rámci preklinického i klinického výzkumu bylo prokázáno, že TH působí na bolest, aniž by způsobil závažné kardiovaskulární či respirační vedlejší účinky [1]. Řadí se mezi slabé opioidy, což jsou látky patřící k nejstarším lékům, které se kdy používaly proti bolesti. Působí na centrální nervovou soustavu a to tím způsobem, že blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu v synaptické štěrbině neuronu. V roce 1986 byl Světovou zdravotnickou organizací založen třístupňový analgetický žebříček léčby bolesti neboli návod na správnou volbu vhodného analgetika. Klasifikace má, kde výše bylo zmíněno, 3 stupně dle intenzity bolesti. I. stupeň značí podávání neopioidních analgetik, v druhém stupni se podávají slabé opioidy a ve třetím stupni silné opioidy. TH patří dle klasifikace WHO mezi analgetika II. stupně. Na každých opioidech si člověk dokáže vytvořit určitou závislost. Mezi známé opiáty patří např.: morfin či kodein. I na TH může vznikat závislost [2-7].

Tramadol hydrochlorid se používá u pacientů všech věkových kategorií, kteří trpí středně závažnou těžkou chronickou bolestí. Nejčastěji se však používá u pacientů starších, onkologicky nemocných či u pacientů trpících nemocí dysfagií, která spočívá v problémech při polykání. Často se používá u této nemoci hlavně proto, že TH se po vložení do úst rychle rozloží a poté se dá spolknout bez potřeby tekutiny. Neměl by se však používat, pokud pacient trpí na epileptické záchvaty a u těhotných či kojících žen. U akutních bolestí má TH oproti morfiu nižší účinnost, zatímco u pooperačních bolestí mají účinnost srovnatelnou. Na rozdíl např.: u bolesti po operaci břicha je TH účinnější než bupivakain, ale méně účinný než morfium [3, 4, 8, 9].

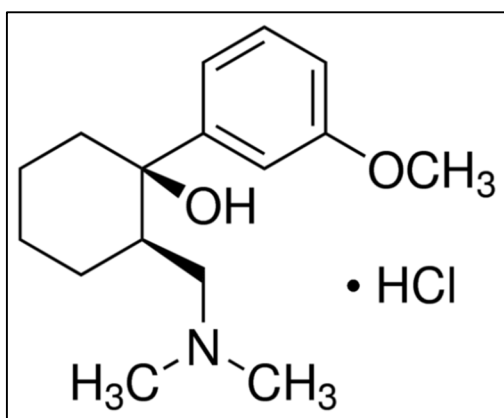
Doporučená denní dávka léčiva je 400mg [10].

Tramadol hydrochlorid je součástí řady komerčních léčivých přípravků. Tyto přípravky obsahují buď čistý TH (Tramal 50 mg cps, Tramal retard 100 mg, Mabron, Tralgit, Tramadol retard Actavis) nebo mohou obsahovat i další analgetickou složku a jedná se o tzv. kombinovaná analgetika (Palgotal, Doreta, Zaldiar, v kombinaci s paracetamolem buď 375mg nebo 750mg, tramadolu se vyskytuje 37,5mg nebo 65mg) [11].

### 1.1.1. Vlastnosti tramadol hydrochloridu

#### 1.1.1.1. Fyzikálně-chemické vlastnosti

Tramadol hydrochlorid má několik názvů. Jeho systematický název je (-)-cis-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanol hydrochlorid [12] nebo (+)-(1R,2R)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-cyklohexanol hydrochlorid, jehož strukturní vzorec můžeme vidět na obrázku č. 1:

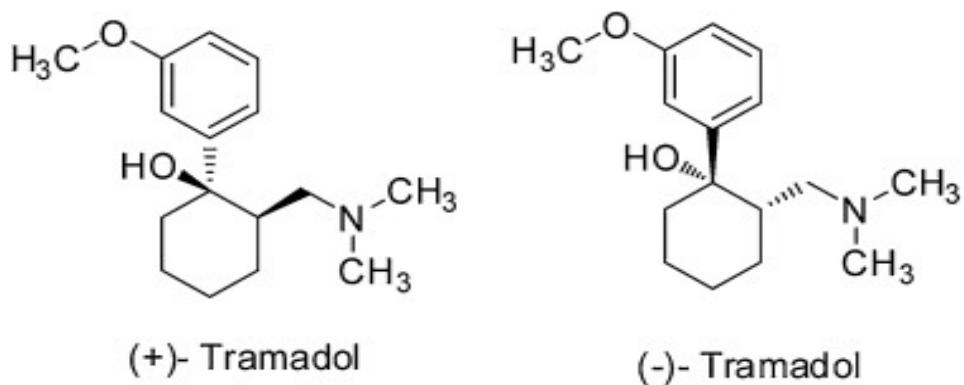


*Obrázek 1: Strukturní vzorec molekuly tramadol hydrochloridu, převzato z [13]*

Sumární vzorec TH je  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot ClH$ , molekulová hmotnost 299,841 g/mol. Bod tání se pohybuje v rozmezí 172-174°C. Je to bílá krystalická látka, rozpustná ve vodě či v methanolu při pokojové teplotě.

#### 1.1.1.2. Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol hydrochlorid je racemická směs dvou enantiomerů, (+) a (-). Každý z nich vykazuje různou afinitu pro různé receptory. (+)-tramadol a jeho metabolit +-O-desmethyl-tramadol jsou agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů a inhibují právě zpětné vychytávání serotoninu, zatímco (-)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu na úrovni postsynaptické štěrbině [2, 3, 4, 14].



*Obrázek 2: Dva enantiomery tramadolu, převzato z [8]*

### 1.1.1.3. Farmakodynamické vlastnosti

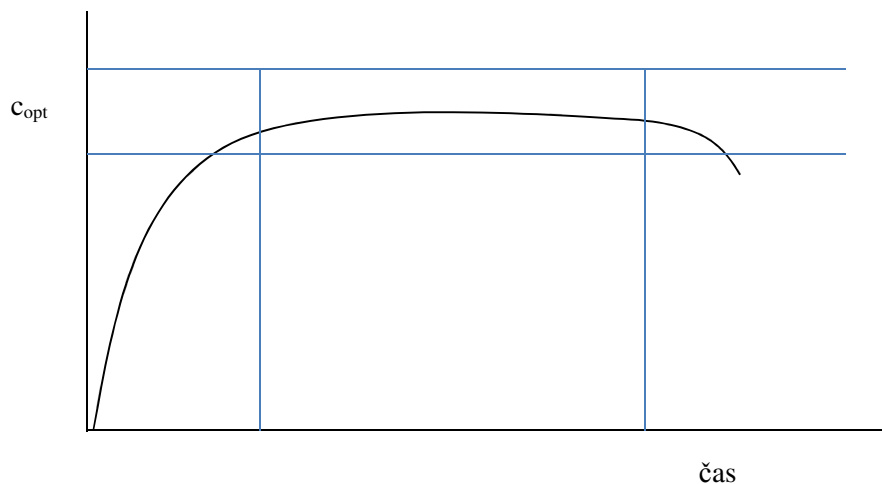
TH je metabolizován játry cestami N- a O- demetylací na O-desmethyltramadol (M1) pomocí enzymu CYP2D6 a na N-desmethyltramadol (M2) pomocí enzymů CYP2B6 a CYP3A4. V plazmě se tramadol vyskytuje po dobu 5-6 hodin a maximální plazmatická koncentrace je po 1-2 hodinách. Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami (90%) nebo stolicí (10%) [3, 4, 14, 15, 16].

## 1.2. Řízené uvolňování léčiva

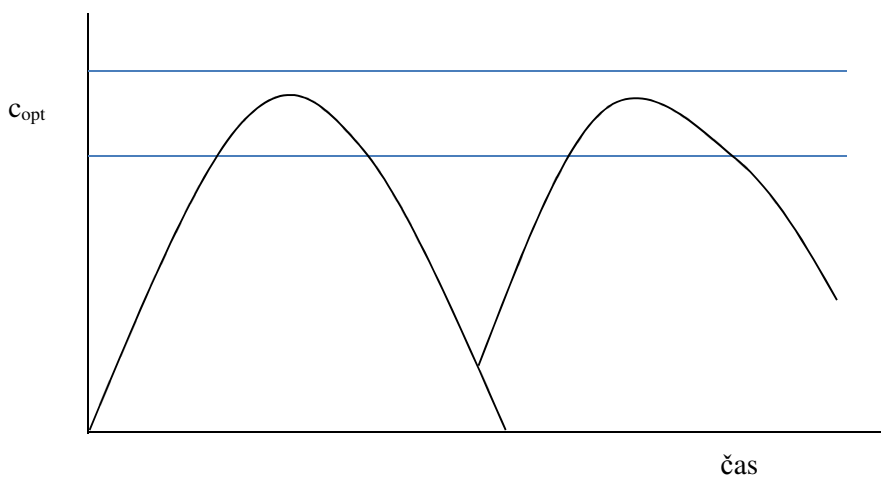
Současná farmakologie se čím dál tím více zabývá řízeným uvolňováním léčiva z lékové formy [17-20]. Zásadní výhodou lékových formulací s řízeným uvolňováním je zamezení nežádoucího kolísání plazmatické koncentrace léčiva mimo terapeutické optimum a tudíž minimalizace nežádoucích účinků [17-19, 21].

Pojem řízené uvolňování léčiva byl zaveden v 70. letech minulého století. V roce 1997 Český lékopis poprvé uvádí termín řízené uvolňování léčiva, následovně v roce 2002 lékopis přidává termíny prodloužené, pulzní a zpožděné uvolňování. Charakteristické profily uvolňování léčiva u různých typů řízeného uvolňování jsou uvedeny na obrázcích 3-5 [17, 19, 21, 22]:

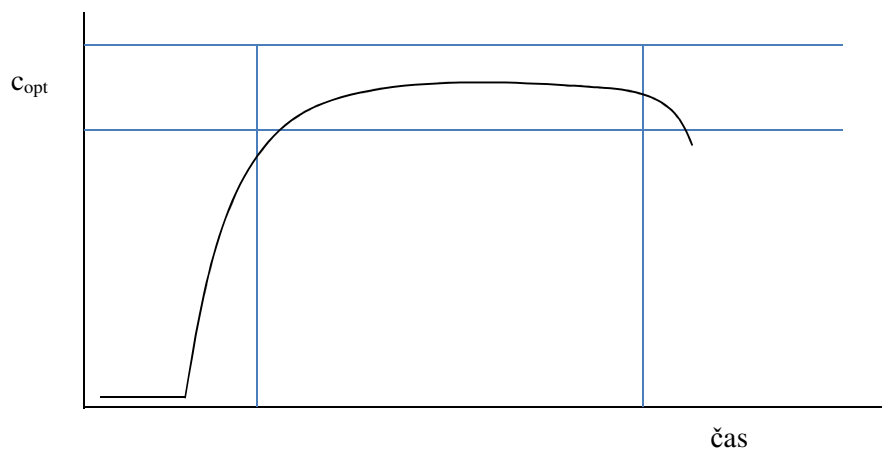




**Obrázek 3:** Prodloužené uvolňování účinné látky



**Obrázek 4:** Pulzní uvolňování účinné látky



**Obrázek 5:** Zpožděné uvolňování účinné látky

Jak již bylo zmíněno výše, mezi největší výhody řízeného uvolňování účinné látky z lékové formy patří samozřejmě snížená potřeba užívání léku, snížení výkyvů hladiny koncentrace účinné látky v plazmě, minimalizace nežádoucích účinků léku a s tím i také zlepšení celkové compliance nemocného [17, 19, 20, 21].

Cílem prodlouženého uvolňování léčiva je rychlé dosažení požadované koncentrace účinné látky v krvi a udržení této hladiny po dostatečně dlouhou dobu (několik hodin) od podání léčiva. Počáteční dávka léčiva umožňující rychlé dosažení terapeutické hladiny se obvykle uvolňuje z obalu tablety, poté se mechanismem řízeného uvolňování postupně uvolňuje další dávka léčiva, aby byla zajištěna konstantní plazmatická hladina léčiva po požadovanou dobu. Je velmi těžké vyvinout tabletu s ideálním řízeným uvolňováním, protože fyziologický stav a potřeba léku se u každého pacienta liší [22].

Prodloužené uvolňování léčiva lze dosáhnout u tablet matricového typu či u tablet, které jsou obaleny obalem, tzv. pelety. Pelety jsou tabletky, které mají nerozpustné tělo a rozpustné víčko. Princip je takový, že první dávka účinné látky se dostane z tabletky brzy po aplikaci díky rozpustnému víčku, další dávky se dostanou až po nabobtnání nerozpustného těla [19, 20, 23, 24].

### **1.3. Matricové tablety**

Matricové tablety jsou užívané k prodlouženému uvolňování účinné látky. Jejich výhodou je, že tableta funguje jako jeden celek. Matricové tablety patří mezi nejjednodušší lékové formy s řízeným (prodlouženým) uvolňováním. Účinná látka je rovnoměrně rozmístěná v celém objemu tablety. Uvolňování léčiva řídí tzv. retardující komponenta (retardant), což je pomocná látka (excipient) obvykle polymerního charakteru. Tableta obsahuje i další pomocné látky, které se podílí na uvolňování léčiva. Rozlišujeme několik typů matricových tablet dle typu materiálu tvořícího matici [17-19, 25]:

- polymerní nerozpustné (skeletové)
- lipofilní
- hydrofilní gelové
- směsné matricové tablety (hydrofilně-lipofilní)

Perorální formulace matricových tablet s řízeným uvolňováním mají své výhody a nevýhody. Mezi výhody, jak již bylo zmíněno, patří např.: nižší frekvence podávání léku, snížení vedlejších účinků, či zlepšení celkové compliance pacienta. Mezi nevýhody ale patří náklady na vývoj a výzkum, ovlivnění rychlosti uvolňování léčiva potravou a průchodem žaludkem a dalšími částmi GIT, čímž mohou tím vznikat rozdíly v rychlosti uvolňování

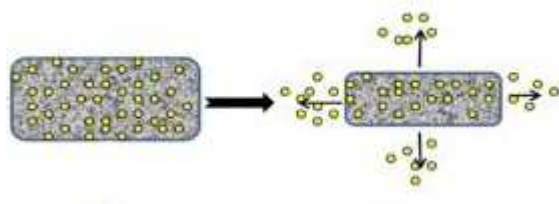
lčiva. Matricové tablety neměly být drceny, neboť by došlo ke ztrátě řízeného uvolňování [25].

### 1.3.1. Skeletové matricové tablety

V roce 1960 se objevila první zmínka o tomto typu matricových tablet. Skeletové matricové tablety jsou tvořeny účinnou látkou rozptýlenou v nerozpustných polymerech, jako např.: polyakrylát, ethylcelulóza či polyvinylchlorid. Nosný polymer tvoří pevnou strukturu obsahující póry neboli skelet, proto se tablety nazývají skeletové. Připravují se přímým lisováním či lisováním granulátů. Během průchodu GIT se tvar tablety nemění. Léčivá látka se pomalu rozpouští, z povrchu tablety se uvolňuje rychle a dojde tak k dosažení terapeutické koncentrace léčiva v plazmě. Jelikož tableta obsahuje póry, účinná látka se uvolňuje právě póry, které jsou vyplněné disolučním médiem (v podmínkách *in vitro*) nebo žaludeční či střevní šťávou (v podmínkách *in vivo*). Uvolňování tak závisí na pórovitosti tablety. Dalšího zpomalení uvolňování léčivé látky z tablety je možno docílit přidáním hydrofobní látky, která vyplní některé póry a sníží se tak rychlost uvolnění [17, 19].

### 1.3.2. Lipofilní matricové tablety

Lipofilní matricové tablety jsou tablety, které používají ke zpomalení uvolňování léčiva excipienty lipofilního charakteru. Mezi tyto látky patří tuky, vosky (mastné kyseliny), mastné alkoholy (cetylalkoholy), jejich estery (glyceroldibehenát, glycerolmonostearát), či montanglykolový vosk. Tyto tablety mohou být připraveny opět přímým lisováním, technologií sprejového chlazení nebo termoplastickou granulací. Tablety mají tendenci vylučovat vodu z vnitřku systému a erodovat z vnější do vnitřní části systému. Uvolňování léčiva zde tedy funguje na principu eroze. Tableta se se stykem s médiem začne postupně zmenšovat díky hydrolýze, rozpouštění tuků a vosků a také vlivem působení enzymů a změny pH v GIT [17, 19, 25, 26].



**Obrázek 6:** Uvolnění účinné látky z lipofilní matricové tablety na principu eroze, převzato z [25]

Pro léky velmi dobře rozpustné ve vodě (matricové tablety s tramadol hydrochloridem) jsou vhodné materiály tvořící matricovou tabletu hydrofobního (lipofilního) charakteru. Mezi jejich výhody patří dobrá stabilita při měnícím se pH [1].

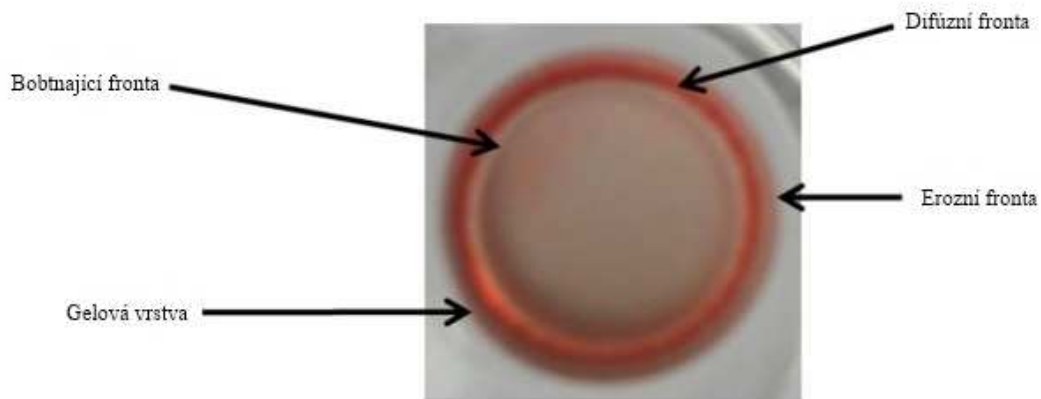
### **1.3.3. Hydrofilní matricové tablety**

Hydrofilní matricové tablety byly představeny poprvé v roce 1962. Patří mezi nejvíce používané matricové tablety. Základem těchto tablet je hydrofilní polymer bobtnající při kontaktu s vodou (např. hydroxypropylmethylcelulosa, methylcelulosa [27], karbomery, povidon apod.). Při styku s vodným prostředím či šťávami GIT se tableta zvlhčí, a uvolní počáteční množství léčivé látky ze svého povrchu. Polymer se začne hydratovat, rozpouštět a bobtnat, na povrchu se vytváří gelová vrstva, která následně řídí uvolňování dalšího množství účinné látky. Ochranná gelová vrstva umožňuje průnik vody do matrice, ale pomalu, aby se tableta nerozpadla. Pronikání kapaliny do matrice způsobí rozvolnění polymerních řetězců. Původní gelová vrstva se rozpouští a vzniká vrstva nová, která zpomaluje uvolňování léčiva a zabraňuje dalšímu průniku vody do tablety. Uvolnění léčiva probíhá na principu difúze (u léčiv dobře rozpustných), eroze (u léčiv špatně rozpustných) nebo kombinací těchto dvou principů [17, 18, 19, 25, 28].

Gelová vrstva rozděluje matrici na tři oblasti. Vnější, střední a vnitřní. Vnější vrstva je vrstva, která je nabobtnalá, má největší počet molekul vody. Je mechanicky slabá, ale slouží jako difúzní bariéra, aby se nedostala další voda do jádra tablety. Střední oblast je lehce nabobtnalá a vnitřní oblast je jádro celé tablety. Není nabobtnalé, ponechává svůj tvar a je víceméně suché [28].

Průměr tablety po celou dobu disoluce není konstantní. Nejdříve se díky nabobtnání zvětší její průměr díky gelové vrstvě, poté se velikost tablet zmenšuje, až nakonec zanikne [17, 19].

Široké uplatnění nacházejí hydrofilní matricové tablety díky svým dobrým lisovacím vlastnostem, bobtnavosti, inertnosti, schopnosti poskytovat profily uvolnění léčivé látky nezávislé na pH či také díky svým relativně nízkým výrobním nákladům [28, 29].



**Obrázek 7:** Vrstvy hydrofilní matricové tablety, převzato z [25]

#### 1.4. Disoluční test

Disoluční test je lékopisná metoda pro zjištění množství uvolněné účinné látky z pevné lékové tablety v závislosti na čase. Podmínky provedení disolučního testu jsou definovány Českým lékopisem [30]. Disoluční test je proces, při kterém sledujeme rozpuštění tablety ve vodném prostředí [26]. Disoluční médium simuluje prostředí gastrointestinálního traktu (GIT). Množství uvolněné látky se stanovuje *in vitro*, mimo lidské tělo. Pro co nejpřesnější napodobení *in vivo* prostředí (v lidském těle, v živém organismu) musíme dobře znát všechny faktory ovlivňující tabletu v GIT. Disoluční testy jsou velmi důležité pro kontrolu léků, jsou nezbytnou součástí registrační dokumentace léku, zejména je-li rychlost rozpuštění účinné látky mezní hodnotou pro její absorpci [31, 32, 33].

Při provedení disolučního testu musí být specifikovány podmínky: metoda, složení disoluční kapaliny, objem disoluční kapaliny, její teplota, počet otáček, nebo způsob a frekvence odebrání vzorku pro stanovení obsahu vyloučené účinné látky [31, 30].

V roce 1897 se objevila první zmínka o disolučních testech a v roce 1900 vyšla první odborná publikace na téma disolučního testování (Brunner a Tolloczko). V roce 1978 Americký lékopis (USP) zveřejnil první podmínky k provedení disolučních testů matricových tablet s prodlouženým uvolňováním účinné látky [32].

Nejprve byla zavedena metoda rotujícího košíčku (1970), později byly zavedeny další metody, jako např.: metoda s míchadlem, metoda s průtokovou celou či vratným válcem. Všechny tyto čtyři metody jsou definované lékopisem. Nejběžněji se ve farmaceutickém

průmyslu pro optimalizaci lékových formulací během jejich vývoje a také pro kontrolu kvality zajišťující reprodukovatelnost šarží používá přístroj s košíčkem nebo s míchadlem. Tyto testy jsou rutinní a používá se pro ně zařízení s jednoduchým designem. Cílem disolučního testu je predikce uvolňování léčiva v podmínkách *in vivo*. Disoluční aparatura je statické jednokompartmentové zařízení, proto není možné vystihnout všechny hydrodynamické a chemické změny související s průchodem léku gastrointestinálním traktem [30-33].

Lékopis definuje disoluční média odpovídající různým částem GIT (proměnlivé pH, s přidavkem enzymů nebo povrchově aktivních látek), ale i přesto nelze dostáhnout skutečných podmínek GIT. V poslední době bylo publikováno mnoho článků a studií, které se zaměřují na úpravu disolučního média a změnu designu disolučního přístroje tak, aby se podmínky provedení testu co nejvíce přiblížily podmínkám GIT [33].

Při provedení disolučního testu musí být dodrženy „sink“ podmínky (podmínky aproximující nekonečné zředění). Dodržení „sink“ podmínek je důležité zejména u uzavřených systémů (disoluční přístroje s pádlem, košíčkem a vratným válcem), doporučuje se, že koncentrace maximálního množství uvolněného léčiva v disolučním médiu by měla být alespoň třikrát menší než koncentrace nasyceného roztoku léčiva v disolučním médiu) [30].

Při disolučním testu se vzorky s rozpuštěnou účinnou látkou odebírají automaticky po různých časových intervalech (dle nastavené metody), např.: po 10 minutách, po 15 minutách atd. Odebrané množství se nahrazuje stejným objemem čerstvého disolučního roztoku nebo se počítá s jeho úbytkem. Existují i automatické přístroje tzv. on-line přístroje, kde se odebraná disoluční kapalina vrací zpět do nádoby automaticky a není nutné ji ručně doplňovat [31, 32]. Většinou se testy provádí při teplotě lidského těla, tj. při 37°C.

Použité disoluční médium i provedení disolučního testu by mělo co nejvíce vystihovat průchod léčiva GIT (změna pH trávicích šťáv žaludku či střev, peristaltika atd.). Například pH žaludku je přibližně 1,2, proto disoluční kapalina simulující prostředí žaludku by měla mít srovnatelné pH. Disoluční médium simulující žaludeční šťávu je dle lékopisu 0,1M HCl s přidavkem NaCl na úpravu iontové síly. Disoluční média pro další části GIT jsou uvedena v tabulce č. 1 [31, 32, 33].

**Tabulka 1:** Proměnlivá hodnota pH v trávicím traktu, doba průchodu a návrh pH pro disoluční zkoušku, převzato z [31]

Část GIT	Doba průchodu	pH hodnota zdravých dobrovolníků	Návrh hodnoty pH pro disoluční zkoušku
Žaludek	1-5 h	1,2-5	1,2 nebo 3
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	3-5 h (celé tenké střevo)	6,5-7,5	6,8 s 7,5
Kolon	15-72 h	5,5-8	6,8



**Obrázek 8:** Disoluční přístroj SOTAX

### 1.4.1. Metoda s košíčkem

Přístroj pro metodu s košíčky obsahuje válcovité nádoby s kulatým dnem. Materiál, z něhož je nádoba vytvořena, je většinou borosilikátové sklo nebo jiný inertní průhledný materiál. Objem nádoby je většinou 1 litr [30]. Nahoře na nádobě se nachází víko, které brání odpařování kapaliny a ve víku je otvor, kterým vstupuje do nádoby hnací hřídel. Ve víku nádoby je rovněž otvor pro případný manuální odběr vzorku nebo přidání disolučního média [30].

Hnací hřídel má na svém konci válcovitý košíček (viz obrázek č. 9). Do košíčku se umísťuje testovaná léková forma. Síťka košíčku je tvořena drátkem, který má průměr 0,254 mm, který tvoří malé otvory, mající většinou průměr 0,381mm, kterými proudí disoluční kapalina. Tato metoda je vhodná pro tablety, které mají tendenci se přilepovat ke dnu disoluční nádoby nebo naopak plavat [30].



*Obrázek 9: Košíček používaný při košíčkové disoluční metodě*

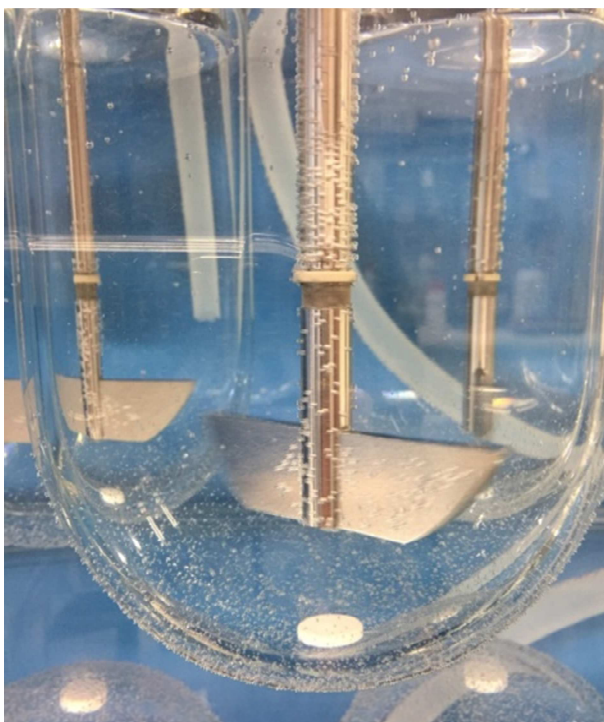




*Obrázek 10: Dno košíčku košíčkové disoluční metody*

#### **1.4.2. Metoda s míchadlem (pádélková)**

Přístroj s míchadly obsahuje válcovité nádoby stejné jako u metody s košíčkem. Mají kulaté dno, a jsou vyrobeny nejčastěji z inertního borosilikátového skla. Nádoba má stejný objem a také má nahoře otvory pro hřídel nebo teploměry, obdobně jako disoluční přístroj na metodu s košíčkem. Hnací hřídel má na svém konci míchadlo, připomínající pádélko (složeno ze dvou lopatek) (viz obrázek č 11). Konec míchadla by měl být umístěn v průběhu disolučního testu přibližně 2,5 cm ode dna nádoby a ve středu nádoby, aby se nedotýkalo jejích stěn. Míchání by mělo být pravidelné a plynulé [30].



*Obrázek 11: Míchadlo (pádélko) disoluční metody s míchadlem*

### **1.4.3. Metoda s průtokovou celou**

Tato metoda se od dvou předchozích liší jak přístrojem, tak jeho částmi. Skládá se ze zásobní nádoby, která obsahuje disoluční médium, a z pumpy, která vhání médium do vertikálně umístěné průtokové cely obsahující studovanou lékovou formu. Tato metoda je doporučena pro takové lékové formy, které jsou špatně rozpustné nebo pro lipofilní lékové formy. Vždy je nutno dodržet „sink“ podmínky [30, 32].

Průtoková cela je vyrobená z průhledného materiálu. Skládá se ze tří částí. První část obsahuje dvě komůrky, přes které protéká disoluční kapalina. Komůrky jsou napojené na průtokové zařízení. Kapaliny z komůrek proudí vzhůru k filtračnímu zařízení. Druhá část cely je tzv. střední část a je to dutina, která slouží k hromadění lipofilních pomocných látek. Ty plavou na povrchu disolučního média, protože mají nižší hustotu. Dále se tam vyskytuje kovová mřížka, která slouží jako hrubý filtr částic. Třetí část cely obsahuje filtrační jednotku [30, 32].

## 1.5. Excipienty pevných lékových forem

Jednou z nejpoužívanějších metod přípravy pevných lékových forem je přímé lisování. Na tento způsob výroby pevné lékové formy má vliv spousta fyzikálních vlastností. Např.: velikost částic excipientů, hygroskopičnost (schopnost látek pohlcovat a udržovat vlhkost), stlačitelnost apod. K ovlivnění uvedených vlastností se používají excipienty pevných lékových forem. Jako látka snižující tření při lisování se používají lubrikanty. Mezi možné používané excipienty patří např.: chitosan, kollidony. [34].

### 1.5.1. Chitosan

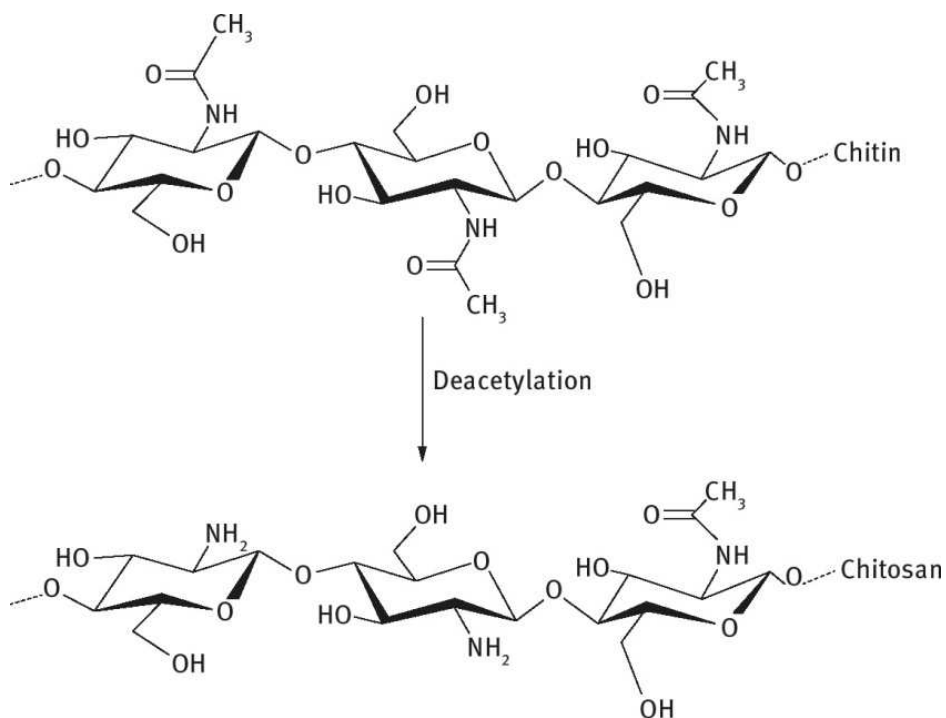
Chitosan (poly-D-glukosamin) je přírodní látka, přírodní polymer, odvozený od chitinu, patřící mezi vlákninu. Vzniká alkalickou deacetylací chitinu (viz obrázek č. 12). Deacetylace může probíhat dvěma způsoby: 1) několikahodinový var s 50% NaOH, 2) enzymatická reakce s N-deacetylase. V přírodě se chitosan vyskytuje pouze ojediněle, spíše se syntetizuje právě z chitinu [35, 36, 38].

Chitin je přírodní látka, která se řadí mezi homopolysacharidy. To znamená, že se skládá z několika stejných cukrů. Je to druhý nejrozšířenější polysacharid po celulóze. Chitin je základní složkou kutikuly členovců, buněčných stěn hub a některých řas. Má ale i mnoho derivátů, které mají jiné funkční skupiny [37].

Chitosan je vhodný jako excipient pevných lékových forem díky svým biologickým (je netoxický a biokompatibilní) a fyzikálně-chemickým vlastnostem. Díky svému kladnému náboji má silné vazebné schopnosti, proto má využití v řadě odvětví, jako je např.: biomedicína, kosmetika, fyzikální chemie, farmaceutický průmysl, či konzervace potravin. Také se používá při redukci hmotnosti, dokáže totiž z přijaté potravy odstranit tuky. Chitosan je schopen adsorbovat tuky, které posléze eliminuje z trávicího traktu dřív, než jsou tuky rozloženy a uloženy.

Ve farmaceutickém průmyslu se používá v pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním účinné látky, ke zvyšování rozpustnosti. Chitosan také vykazuje protinádorovou aktivitu [35]. Ta však závisí na jeho molekulové hmotnosti, vysokomolekulární chitosan není účinný, proto se pro tyto případy připravuje chitosan o nižší molekulové hmotnosti.

Obecně použití makromolekulárních proléčivých konjugátů s nízkou molekulovou hmotností je jednou z metod transportu léčiv. Dále závisí na rozpustnosti či obsahu acetylových skupin [35, 36].



**Obrázek 12:** Deacetylace chitinu na chitosan, převzato z [39]

## 1.5.2. Kollidony

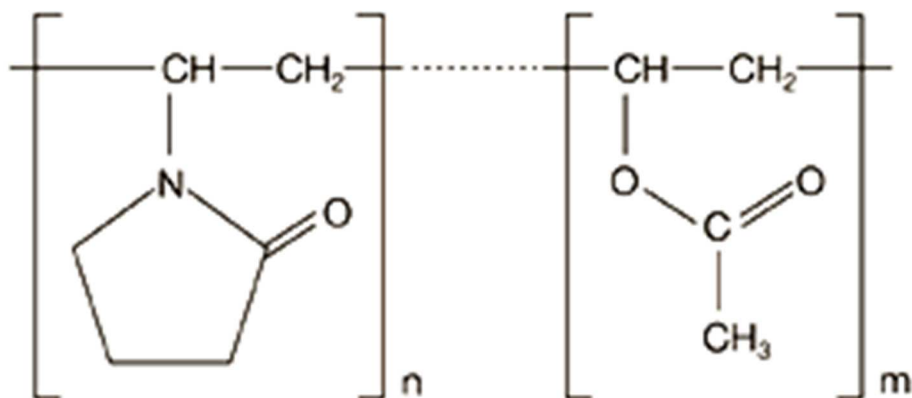
### 1.5.2.1. Kollidon® VA64

Kollidon® VA 64 je kopolymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu (viz obrázek č. 13) a ve farmaceutické technologii se používá hlavně jako suché pojivo pro přímé lisování. Snadno se rozpouští v hydrofilních rozpouštědlech, jak ve vodě, tak v alkoholu, méně rozpustný je v etheru. Kollidon® VA 64 tvoří filmy, které jsou rozpustné při všech hodnotách pH. Absorbuje mnoho vody, proto je dobré ho kombinovat s méně hygroskopickými látkami, jako jsou například deriváty celulózy či polyethylenglykol [40, 41].

Kollidon® VA64 má dobré vlastnosti k použití pro přímé lisování. Má dobré vazebné vlastnosti (za sucha), dále poskytuje ochranu před vzduchem, vlhkostí (je na vzduchu stabilní a neváže vzdušnou vlhkost, riziko narušení mechanismu prodlouženého uvolňování vlivem kontaktu tablety se vzduchem je minimální) a má dobrou kompatibilitu s ostatními pomocnými látkami při lisování tablet. Mezi jeho nevýhody patří ale například to, že malý

rozměr částic způsobuje lepivost tohoto excipientu a problémy při navažování nebo manipulaci [34].

Je to bílá krystalická látka (sympký prášek připomínající moučkový cukr), bez vůně, bez zápachu, bez chuti. Skladuje se při pokojové teplotě v uzavřené nádobě [41].



**Obrázek 13:** Strukturní vzorec Kollidonu® VA64, převzato z [42]

#### 1.5.2.2. Kollidon® SR

Kollidon® SR, fyzikální směs polyvinylacetátu a povidonu (80% PVAc, 19% povidon, 1% dodecylsírán sodný + oxid křemičitý), je dobrým excipientem pro přímé lisování tablet s prodlouženým uvolňováním [32]. Je to bílý prášek, slabě hygroskopický, dobře lisovatelný a vykazuje dobrou syponost při průmyslovém zpracování. Povidon je látka dobře rozpustná ve vodě na rozdíl od polyvinylacetátu, který je dobře rozpustný např.: v N-methylpyrrolidonu. V tabletách obsahujících Kollidon® SR při kontaktu s žaludeční či střevní tekutinou dochází k rozpuštění PVP, čímž vzniká systém pórů a kanálek, kterými léčivo difunduje do okolí. Kollidon® SR je látka inertní vůči ostatním látkám [43, 44].

Byla publikována studie vlivu Kollidonu® SR na uvolňování albuterol sulfátu z matricové tablety. Při této studii bylo zjištěno, že ve srovnání s jinými polymery (Carbopol, Eudragit) je Kollidon® SR dobrým modifikátorem rychlosti uvolňování, zpomaluje uvolňování albuterol sulfátu z matricového systému a zvyšuje tvrdost tablety (snižuje drobitost) [45].

### 1.5.3. Lubrikanty

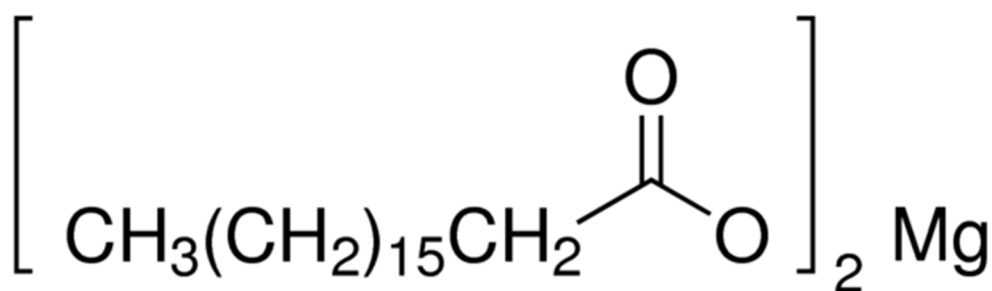
#### 1.5.3.1. Kolliwax® S

Kolliwax® S, neboli kyselina stearová, se používá pro pevné lékové formy, které se podávají perorálně. Je to bílá krystalická látka. Chemicky je kyselina stearová nasycená kyselina s osmnácti uhlíky. Nachází se v živočišném tuku, v bavlníkových semenech, kukuřici či kokosu. Komerčně je dostupná ve směsi s kyselinou palmitovou [46-49].

#### 1.5.3.2. Stearát hořečnatý

Stearát hořečnatý je jedním z nejčastěji používaných lubrikantů. Je to tzv.: kovová sůl mastné kyseliny. Sumární vzorec stearátu hořečnatého je  $C_{36}H_{70}MgO_4$ , strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 14, molekulová hmotnost je 591,24 g/mol. Jeho teplota tání je  $140^{\circ}C$  [48, 49].

Maziva (lubrikanty) snižují tvrdost tablet v důsledku snížení mezičásticových interakcí [50]. Bylo pozorováno, že u tablety, jež obsahuje 0,5-2,0 % stearátu hořečnatého nedochází k výraznému poklesu rychlosti uvolňování účinné látky. Při obsahu 3 % stearátu hořečnatého v tabletě již dochází ke snížení rychlosti uvolnění účinné látky. Z toho vyplývá, že zvýšení hladiny stearátu hořečnatého by mohlo dále snižovat rychlost uvolňování léčiva z matrice [50].



*Obrázek 14: Vzorec stearátu hořečnatého, převzato z [51]*

## 1.6. Matematické modely používané k vyhodnocení disolučních profilů

Jak již bylo řečeno, v posledních letech, zejména ve druhé polovině 20. století a v 21. století, došlo k velkému rozvoji lékových forem s řízeným uvolňováním. Pevná léková forma se musí v těle pacienta rozpustit a překonat mnoho překážek (GIT), aby byla účinná látka transportována do cílového místa působení. Hraje zde roli rozpouštění léčiva v tělní tekutině a následné uvolňování (řízené) v prostředí GIT, kde dochází k mnoha fyzikálním jevům a interakcím. Aby mohly být tyto jevy kvantitativně popsány, používáme matematické funkce k popisu disolučních profilů [52-55]. V rámci této experimentální bakalářské práce byly aplikovány následující modely: kinetika nultého řádu, kinetika prvního řádu a Weibull model [56].

### 1.6.1. Kinetika nultého řádu

U tohoto modelu se předpokládá, že systémy uvolňují účinnou látku konstantní rychlostí po určitou dobu. Rychlost, při které se účinná látka uvolní z pevné lékové formy, je popsána touto rovnicí [54]:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_0 \quad (1)$$

kde:  $A_{t(s)}$  ... množství léčiva v pevné lékové formě v čase  $t$

Integrací dané rovnice získáme rovnici následující:

$$A_{t(l)} = A_0 + k_0 t \quad (2)$$

kde:  $A_{t(l)}$  ... množství uvolněného léčiva (do disolučního média) v čase  $t$

$A_0$  ... počáteční množství léčiva v disolučním médiu (většinou  $A_0 = 0$ )

$k_0$  ... rychlostní konstanta 0. řádu (s rozměrem množství léčiva/čas)

Kinetika 0. řádu se používá pro kvantitativní popis disoluce různých lékových forem (např. matricových tablet).

## 1.6.2. Kinetika prvního řádu

Poprvé se o tomto kinetickém modelu zmínili Gibaldi a Feldman v roce 1967, později Wagner v roce 1969. Tento model byl v roce 1982 také použit k popisu absorpce a/nebo eliminace různých léků v podmínkách *in vivo*. I tento model se však používá ke kvantitativnímu popisu disolučních profilů léčiva. Lze ho zapsat následující rovnicí, která popisuje rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na množství účinné látky v tabletě  $A_{t(s)}$  v čase  $t$  [54, 56]:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_1 \cdot A_{t(s)} \quad (3)$$

Po integraci a úpravách dané rovnice získáme lineární závislost:

$$\ln A_{t(s)} = \ln A_0 - k_1 \cdot t \quad (4)$$

kde:  $A_0$  ... počáteční množství léčiva v tabletě

$k_1$  ... rychlostní konstanta I. řádu s rozměrem  $\text{čas}^{-1}$

$t$  ... čas

Při disolučním testu ale stanovujeme množství léčiva uvolněného do disolučního média, používáme proto rovnici kinetiky I. řádu ve tvaru:

$$A_{t(t)} = A_\infty \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}) \quad (5)$$

kde:  $A_{t(t)}$  ... množství uvolněného léčiva v čase  $t$

$A_\infty$  ... maximální uvolnitelné množství léčiva

Rovnici kinetiky I. řádu lze použít ke kvantitativnímu popisu disoluce různých lékových forem (např. matricových tablet) nebo ke stanovení důležitých farmakokinetických parametrů (rychlostní konstanty absorpce  $k_a$  a eliminace  $k_e$ ) při sledování kinetiky *in vivo*.



### 1.6.3. Weibull model

V roce 1951 Weibull popsal obecnou empirickou rovnici, kterou Langenbucher v roce 1972 přizpůsobil rozpouštění/uvolňování. Tato rovnice může být použita na prakticky na všechny druhy disolučních křivek. Je to běžně používaný model pro vyhodnocování disolučních profilů. Tento model se dá matematicky vyjádřit takto [54, 56]:

$$A = A_0 \left[ 1 - e^{-\frac{(t-T)^d}{a}} \right] \quad (6)$$

V PC programech používaných pro nelineární regresní analýzu disolučních profilů (např. GraphPad Prism nebo Origin) se Weibull model (bez „lag time“) obvykle používá ve tvaru:

$$A = A_0 - A_0 \cdot e^{-(kt)^d} \quad (7)$$

kde: A ... množství uvolněné účinné látky v čase t

$A_0$  ... počáteční množství účinné látky, které může být uvolněno z příslušné lékové formy

a ... časový parametr modelu

$T_i$  ... časový interval (tzv. lag time) vzniklý v důsledku zpoždění na počátku disolučního procesu

d ... parametr charakterizující typ křivky

Je-li  $b = 1$ , tvar křivky je exponenciální. Je-li  $b > 1$ , křivka má v počátečním úseku větší strmlost než odpovídá exponenciále. Pokud  $b < 1$ , tvar křivky je esovitý [54].

Tento model je užíván spíše pro porovnávání disolučních profilů uvolňování účinných látek z matricových systémů. Je to empirický model, který není odvozen od kinetického základu, a tudíž jeho použití pro popis disolučních profilů je omezené. Nedokáže dostatečně charakterizovat a popsat kinetické vlastnosti účinné látky [54, 56].

## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1. Laboratorní přístroje a pomůcky

- Analytické váhy – Kern ALT 310-4AM (Kern&Sohn, Balingen, Německo)
- Homogenizátor – Retsch MM20 (Retsch, Haan, Německo)
- Ruční lis – Trystom H-62 (Trystom spol. s r.o., Olomouc, Česká republika)
- Forma pro lisování (PIKE technologies, Madison, USA)
- 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)
- Kyveta 5mm
- Běžné laboratorní sklo

### 2.2. Použité chemikálie

- Destilovaná voda
- Redestilovaná voda
- HCl – kyselina chlorovodíková (p. a. čistota, Penta s.r.o., Praha, Česká republika)
- NaCl – chlorid sodný (p. a. čistota, Lach-Ner s.r.o., Neratovice, Česká republika)
- Ethanol (96% v/v, Lach-Ner s.r.o., Neratovice, Česká republika)
- Tramadol hydrochlorid (Eur. Pharmacopoeia Reference Standart, Sigma Aldrich)
- Prosolv® SMCC90 (JRS Pharma, Rosenberg, Německo)
- Stearát hořečnatý (Sigma-Aldrich, Německo)
- Kollidon® SR (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Kollidon® VA64 (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Kolliwax® S (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Lubritose AN (Kerry, Norwich, NY)
- Chitosan – stupeň deacetylace > 75 % (Sigma-Aldrich, Německo)

**Zásobní roztok HCl** – 36 ml 36% HCl bylo převedeno do 100 ml odměrné baňky a doplněno po rysku destilovanou vodou

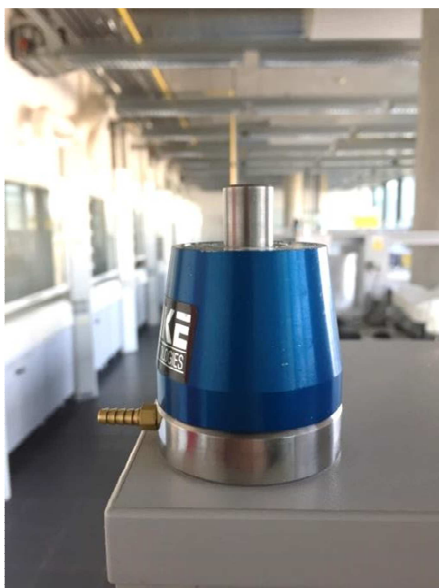
**Disoluční médium o pH 1,2** – 4 g NaCl byly převedeny do 2 l odměrné baňky, následně bylo přidáno 14 ml zásobního roztoku HCl. Redestilovanou vodou byl roztok doplněn po rysku. pH bylo ověřováno na pH metru.

### **2.3. Příprava a složení studovaných matricových tablet**

V rámci této bakalářské práce bylo studováno celkem 10 hydrofilních formulací, jejichž složení je uvedeno v Tab. 2. Pro každou formulaci bylo nalisováno 6 tablet: 5 tablet s účinnou látkou TH a 1 tableta bez účinné látky, tzv. slepý vzorek (blank). V „blank“ tabletě byla nahrazena účinná látka daným množstvím pojiva Prosolv® SMCC90. Účinná látka i excipienty byly navažovány na analytických vahách, celková hmotnost tablety činila  $500 \pm 5$  mg. Po navážení všech složek byla směs (tabletovina) kvantitativně převedena do misicí patrony a ta byla upevněna do homogenizátoru (obrázek 15). Směs byla homogenizována nejprve 1 minutu s intenzitou 10 kmitů za sekundu, poté 1 minutu s intenzitou 13 kmitů za sekundu a nakonec minutu s intenzitou 15 kmitů za sekundu. Nakonec byla směs kvantitativně převedena do lisovací formy (obrázek 16) a byla lisována s použitím ručního lisu (obrázek 17) po dobu 5 minut za konstantní lisovací síly 8 kN.



*Obrázek 15: Homogenizátor Retsch MM20*



**Obrázek 16:** Lisovací forma



**Obrázek 17:** Ruční lis Trystom H-62

**Tabulka 2:** Složení matricových tablet (v hmotnostních %). Prosolv® SMCC90 = PRV, Tramadol hydrochlorid = TH, Kollidon® VA64 = K64, Kollidon® SR = KSR, Lubritose = LBR, Kolliwax® S = KxS, Stearát hořečnatý = MgSt, Chitosan = ChTS

Formulace	PRV	TH	K64	KSR	LBR	KxS	MgSt	ChTS
F1	39	20	40	-	1	-	-	-
F2	39	20	-	40	1	-	-	-
F3	65	20	10	-	-	5	-	-
F4	55	20	20	-	-	5	-	-
F5	65	20	-	10	-	5	-	-
F6	55	20	-	20	-	5	-	-
F7	45	20	-	30	-	5	-	-
F8	39	20	-	20	-	-	1	20
F9	39	20	-	30	-	-	1	10
F10	39	20	-	10	-	-	1	30

## 2.4. Provedení disolučního testu

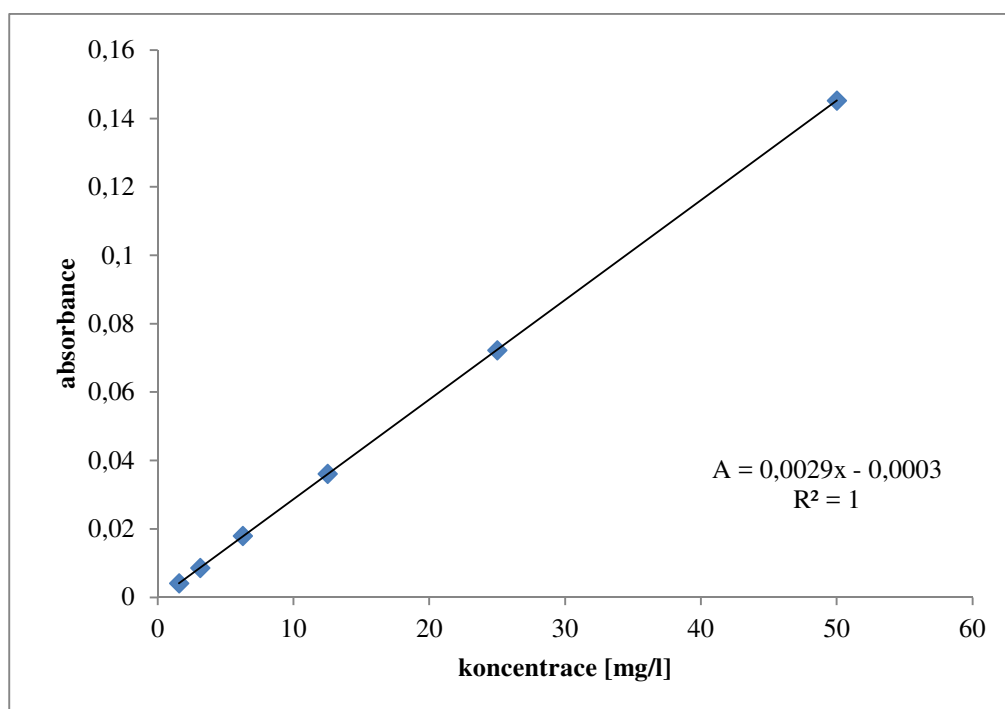
Všechny disoluční testy byly prováděny dle podmínek Českého lékopisu [30]. Pro všechny připravené formulace byla použita pádelková metoda a kyselé disoluční médium (pH = 1,2) s úpravou iontové síly. Objem disolučního média byl 900 ml. Teplota disolučního média byla po celou dobu testování udržována na  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Rychlost pádelek byla 100 otáček za minutu. Před zahájením disoluce bylo médium vytemperováno na výše uvedenou teplotu, poté byla spuštěna před nastavená disoluční metoda. Odebírány byly 3 ml vzorku v přesných časových intervalech. První hodinu (6 odběrů) byly vzorky odebírány po 10 minutách, poté 16 odběrů byly vzorky odebírány po 15 minutách a posledních 7 vzorků po 60 minutách. Celkový čas disolučního testu byl 12 hodin.

## 2.5. UV/VIS spektroskopie

Pro stanovení uvolněného množství tramadol hydrochloridu z matricových tablet byla použita analytická metoda UV/VIS spektroskopie. Vzorek s účinnou látkou byl měřen proti slepému vzorku (blanku), který účinnou látku neobsahoval. Byl však odebírán ve stejných časových intervalech a ve stejném množství jako vzorek s účinnou látkou. Hodnota absorbance byla odečítána metodou fixní vlnové délky (pro tramadol hydrochlorid 271 nm) s tříbodovou korekcí pozadí (244 a 300 nm). Byla ověřena platnost Lambert-Beerova zákona. Koncentrace tramadol hydrochloridu byla poté vypočítána z regresní rovnice kalibrační přímky (viz výsledky). Následně byly sestaveny disoluční profily, tj. závislosti uvolněného množství účinné látky na čase.

### 2.5.1. Kalibrační přímka

Zásobní roztok TH byl připraven navážením 5 mg tramadol hydrochloridu, který byl kvantitativně převeden do 100 ml odměrné baňky. Baňka byla doplněna po rysku disolučním médiem o pH = 1,2. Dvojkovým ředěním bylo z tohoto roztoku o c = 5 mg/100 ml připraveno dalších 5 roztoků, kalibrační řada tedy obsahovala 6 vzorků vždy s poloviční koncentrací. Poté byl každý vzorek proměřen pomocí UV/VIS spektrometru při vlnové délce 271 nm. Byla použita 5 mm kyveta. Po proměření všech 6 vzorků byla z naměřených absorbancí sestavena kalibrační přímka (obrázek 19). Naměřené hodnoty absorbancí k jednotlivým koncentracím jsou uvedeny v tabulce č. 3. Z grafu byla získána regresní rovnice, která byla použita pro všechny výpočty uvolněného množství tramadol hydrochloridu z matricové tablety.

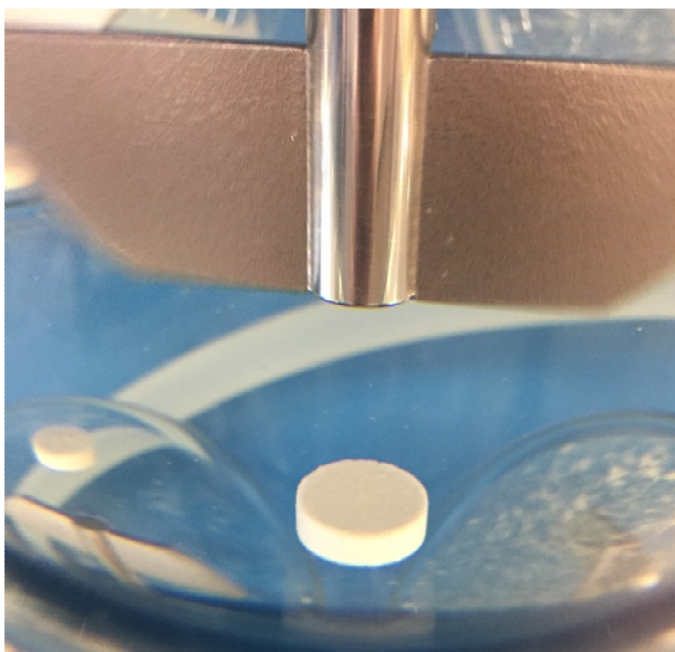


**Obrázek 18:** Kalibrační graf, závislost absorpance na koncentraci TH

### 3. VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1. Vyhodnocení disolučních profilů

Získané disoluční profily byly kvantitativně vyhodnocovány pomocí kinetických modelů 0. a I. řádu a statistického modelu Weibull. V grafech jsou znázorněny aritmetické průměry uvolněného množství TH se směrodatnými odchylkami. V tabulkách (3,4) jsou uvedeny jednotlivé parametry regresní analýzy. Průběh disolučních testů (vizuální změna tvaru tablety) byl ve vybraných časových intervalech (včetně počátku disolučního testu) zaznamenáván také fotograficky. Na obrázku č. 19 je snímek tablety (formulace F9) po vhození do nádoby s disolučním médiem (krátce po zahájení samotného disolučního testu).

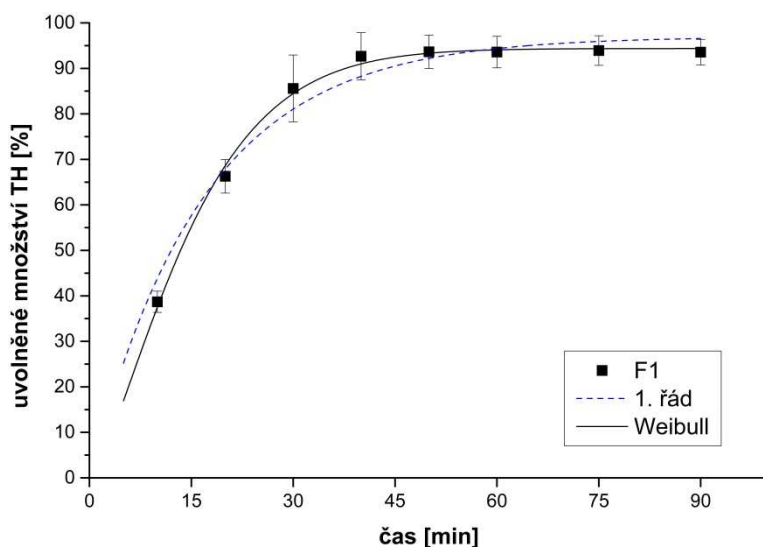


*Obrázek 19: Tableta vhozená do disolučního média těsně po zahájení disolučního testu*

### 3.1.1. Formulace F1

Tablety formulace F1 obsahovaly 40 % Kollidonu® VA64 jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 1 % Lubritose jako lubrikantu a 39 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 20 znázorňuje disoluční profil formulace F1 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.



**Obrázek 20:** Disoluční profil formulace F1 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

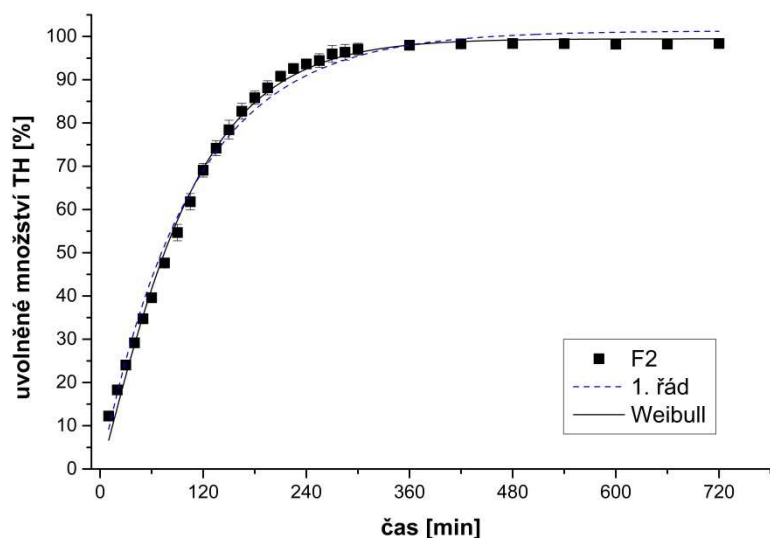
Z obrázku č. 20 je patrné, že získaná disoluční data lépe vyhovují Weibullově modelu, což je doloženo i vyšší hodnotou koeficientu determinace  $R^2$  ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu (viz tabulky 3, 4). Jelikož po 45 minutách od počátku disoluce je uvolněno cca 95 % léčiva obsaženého v tabletě, není tato formulace obsahující 40 % Kollidonu® VA64 vhodná pro prodloužené uvolňování TH (retardant dostatečně nezpomaluje uvolňování TH z matrice).

### 3.1.2. Formulace F2

Tablety formulace F2 obsahovaly 40 % Kollidonu® SR jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 1 % Lubritose jako lubrikantu a 39 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 21 znázorňuje disoluční profil formulace F2. Je proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.





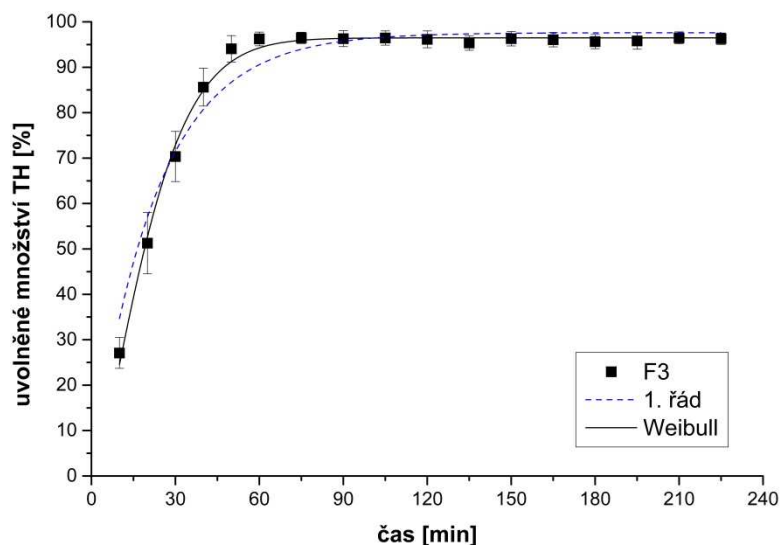
**Obrázek 21:** Disoluční profil formulace F2 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

V případě formulace F2 došlo k uvolnění celé dávky TH po více než 240 minutách. Z profilu je patrné, že Kollidon® SR vykazuje lepší retardující účinek oproti Kollidonu® VA64 ve formulaci F1 (viz obrázek č. 20). Z grafu je zřejmé, že získaný disoluční profil lépe odpovídá modelu Weibull, což je dále doloženo hodnotami koeficientů determinace (viz tabulka 3 a 4).

### 3.1.3. Formulace F3

Tablety formulace F3 obsahovaly 10 % Kollidonu® VA64 jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 5 % Kolliwax® S jako lubrikantu a 65 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 22 znázorňuje disoluční profil formulace F3. Je proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.



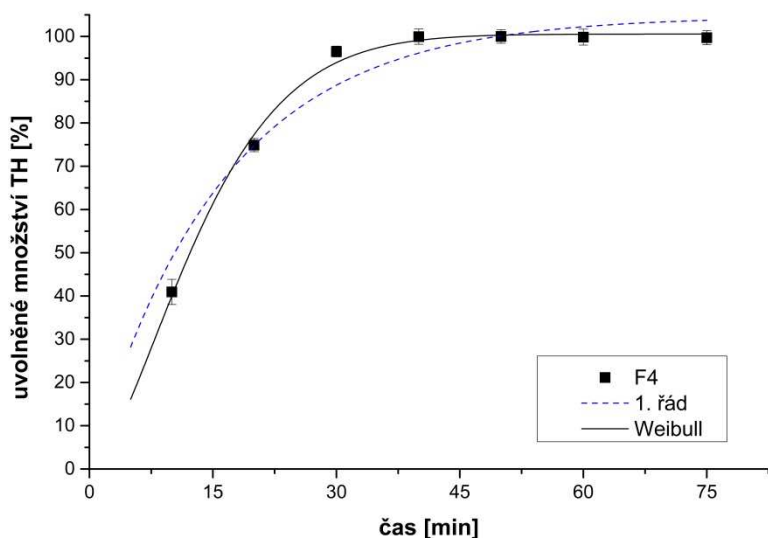
**Obrázek 22:** Disoluční profil formulace F3 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

V případě formulace F3 (obrázek č. 22) se veškeré množství účinné látky z tablety uvolnilo po cca 50 minutách, což ukazuje, že 10 % Kollidonu® VA64 v tabletě (formulace F3) má téměř stejný retardující účinek jako 40 % Kollidonu® VA64 v tabletě (formulace F1). Rychlé uvolnění účinné látky a nízká schopnost retardace je způsobená obsahem pouze 10 % retardantu Kollidonu® VA64 i fyzikálně-chemickými vlastnostmi Kollidonu® VA64. Získaný disoluční profil opět lépe vystihuje Weibullův statistický model.

### 3.1.4. Formulace F4

Tablety formulace F4 obsahovaly 20 % Kollidonu® VA64 jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 5 % Kolliwax® S jako lubrikantu a 55 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 23 znázorňuje disoluční profil formulace F4 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.



**Obrázek 23:** Disoluční profil formulace F4 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

Z disolučního profilu formulace F4 (obrázek č. 23) je zřejmé, že se zvýšením obsahu Kollidonu® VA64 oproti formulaci F3 dochází ke zrychlení uvolnění účinné látky. Z matrice obsahující 10 % Kollidonu® VA 64 (formulace F3) je veškerá účinná látka uvolněna cca po 50 minutách, zatímco z matrice obsahující 20 % Kollidonu® VA64 (formulace F4) je veškerá účinná látka uvolněna již cca po 30 minutách. Lze tak usoudit, že v případě kombinace Kollidonu® VA64 a dobře rozpustné účinné látky převládají spíše desintegrační vlastnosti Kollidonu® VA64, lze jej pro daný typ matricových tablet tedy využít spíše jako rozvolňovadlo.

### 3.1.5. Formulace F5

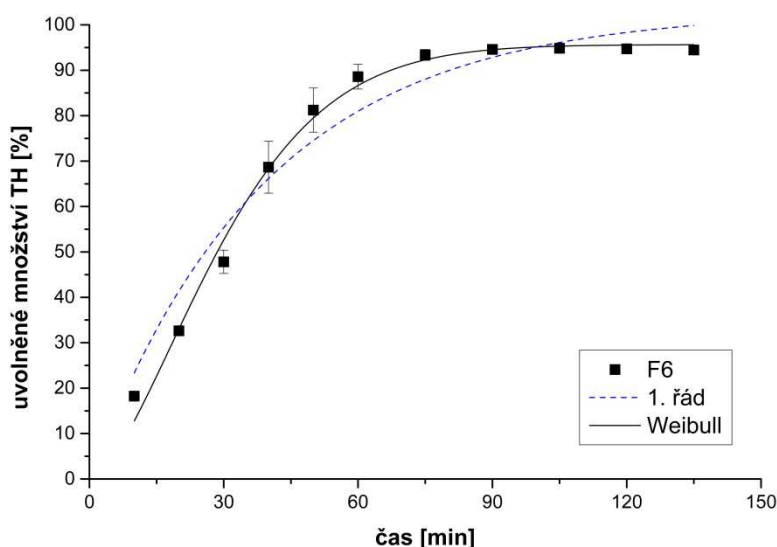
Tablety formulace F5 obsahovaly 10 % Kollidonu® SR jako retardující složku, 20 % TH, 5 % Kolliwax® S jako lubrikant a 65 % Prosolv® SMCC90 jako pojivo.

Graf k této formulaci není k dispozici, po vhození tablety do disolučního média došlo k okamžitému rozpadu tablety a uvolnění účinné látky. Tablety této formulace obsahovaly malý podíl retardující složky, což se projevilo masivní erozí po prvním kontaktu tablety s disolučním médiem.

### 3.1.6. Formulace F6

Tablety formulace F6 obsahovaly 20 % Kollidonu® SR jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 5 % Kolliwax® S jako lubrikantu a 55 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 24 znázorňuje disoluční profil formulace F6 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.



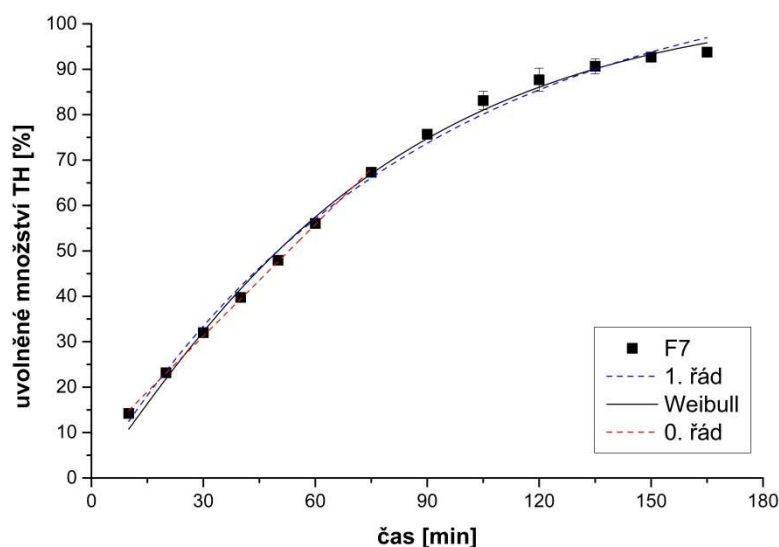
**Obrázek 24:** Disoluční profil formulace F6 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

Jak je zřejmé z obrázku č. 24, získaná disoluční data lépe vyhovují Weibullově modelu, což je i doloženo vyšší hodnotou koeficientu determinace  $R^2$  ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu (viz tabulky 3 a 4). Cca po 80 minutách bylo uvolněno téměř 100 % účinné látky. Je to delší doba než při použití stejného množství Kollidonu® VA64, ale i přesto je tato formulace nevyhovující pro prodloužené uvolňování TH.

### 3.1.7. Formulace F7

Tablety formulace F7 obsahovaly 30 % Kollidonu® SR jako retardující složky, 20 % TH jako účinné látky, 5 % Kolliwax® S jako lubrikantu a 45 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva.

Graf na obrázku č. 25 znázorňuje disoluční profil formulace F7. Je proložený modelem 0. řádu, 1. řádu a modelem Weibull.



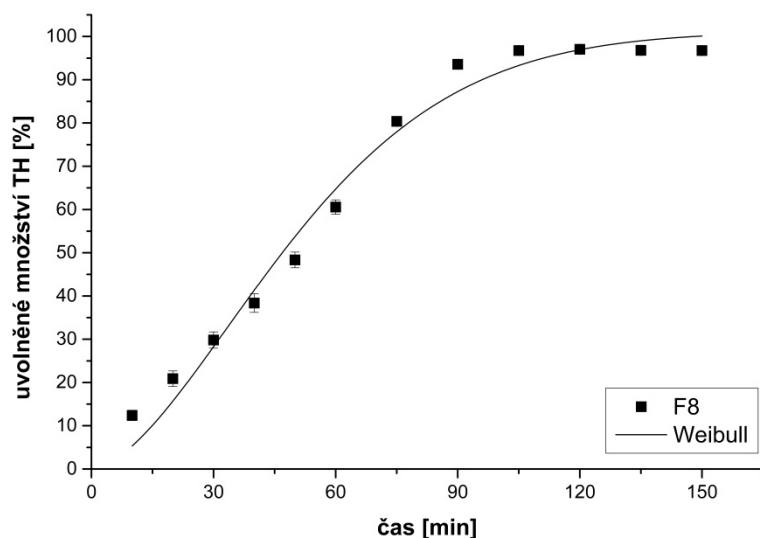
**Obrázek 25:** Disoluční profil formulace F7 proložený modelem 0. řádu, I. řádu a modelem Weibull

Tato formulace obsahuje 30 % Kollidonu® SR a z disolučního profilu (viz obrázek č. 25) je patrné, že rychlost uvolňování účinné látky je nižší ve srovnání s formulacemi F5 a F6 (10% a 20% Kollidonu® SR). Celá dávka účinné látky se z této formulace uvolnila přibližně po 150 minutách. Nižší rychlost uvolňování TH vyplývá také z porovnání rychlostních konstant (viz tabulky č. 3, 4), kdy formulace F7 s větším množstvím Kollidonu® SR má nižší rychlostní konstantu než formulace F6. Rychlost uvolňování TH a tudíž retardační schopnost dané formulace však stále není dostatečná pro matricovou tabletu s prodlouženým uvolňováním. Získaná disoluční data vyhovují jak kinetickému modelu I. řádu, tak Weibullově modelu, což dokládají hodnoty koeficientu determinace  $R^2$  (pro oba modely > 0,99).

### 3.1.8. Formulace F8

Tablety formulace F8 obsahovaly 20 % Kollidonu® SR jako retardující složky, 20 % chitosanu, 20 % TH jako účinné látky, 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu a 39 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva. Kollidon® SR a chitosan zde byly v poměru 1:1.

Graf na obrázku č. 26 znázorňuje disoluční profil formulace F8 proložený modelem Weibull. Další testované modely nebyly v souladu s daným disolučním profilem.



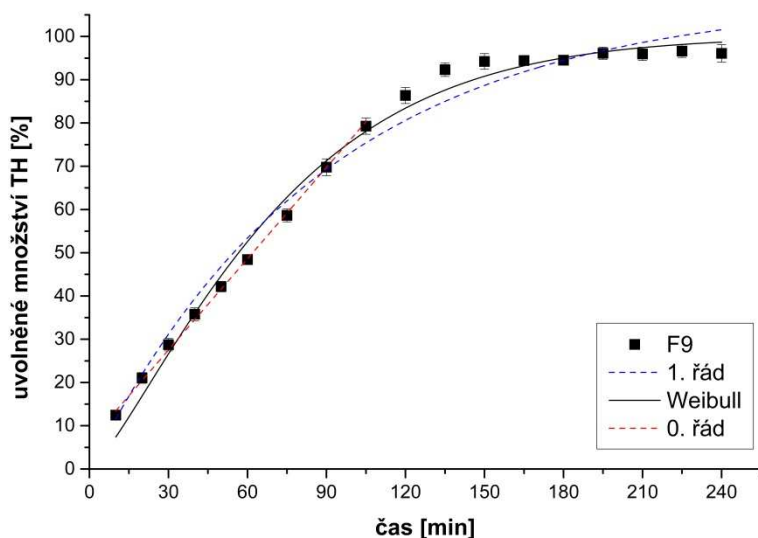
**Obrázek 26:** Disoluční profil formulace F8 proložený modelem Weibull

Na obrázku č. 26 získaná disoluční data zcela nevyhovují kinetickému modelu I. řádu (proto je zde profil proložen pouze modelem Weibull), parametry vycházejí v nereálných mezích. Po 90 minutách bylo uvolněno cca 95 % účinné látky TH. Je zde vidět esovitý tvar křivky, proto je pro tento typ profilu vhodný Weibullův statistický model, který zahrnuje lag time (čas potřebný k zahájení samotné disoluce – doba, než se disoluční médium dostane dovnitř matrice).

### 3.1.9. Formulace F9

Tablety formulace F9 obsahovaly 30 % Kollidon® SR jako retardující složky, 10 % chitosanu, 20 % TH jako účinné látky, 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu a 39 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva. Kollidon® SR a chitosan zde byly v poměru 3:1.

Graf na obrázku č. 27 znázorňuje disoluční profil formulace F9 proložený modelem 0. řádu, I. řádu a modelem Weibull.



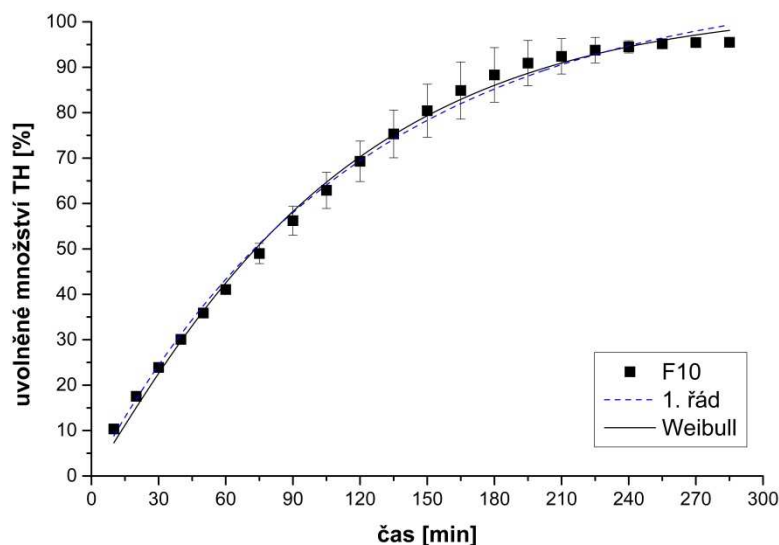
**Obrázek 27:** Disoluční profil formulace F9 proložený modelem 0. řádu, I. řádu a modelem Weibull

Jak je patrné z obrázku č. 27, téměř 100 % účinné látky se uvolnilo po 150 minutách. Získaná disoluční data byla proložena kinetickým modelem 0. a I. řádu a statistickým modelem Weibull. Uvolněné množství TH lineárně roste s časem cca 2 hodiny od počátku disoluce, proto disoluční profil odpovídá kinetice 0. řádu (v daném časovém intervalu). Hodnoty  $R^2$  pro model I. řádu i model Weibull jsou téměř shodné (viz tabulka 3 a 4).

### 3.1.10. Formulace F10

Tablety formulace F10 obsahovaly 10 % Kollidonu® SR jako retardující složky, 30 % chitosanu, 20 % TH jako účinné látky, 1 % stearátu hořečnatého jako lubrikantu a 39 % Prosolv® SMCC90 jako pojiva. Kollidon® SR a chitosan zde byly v poměru 1:3.

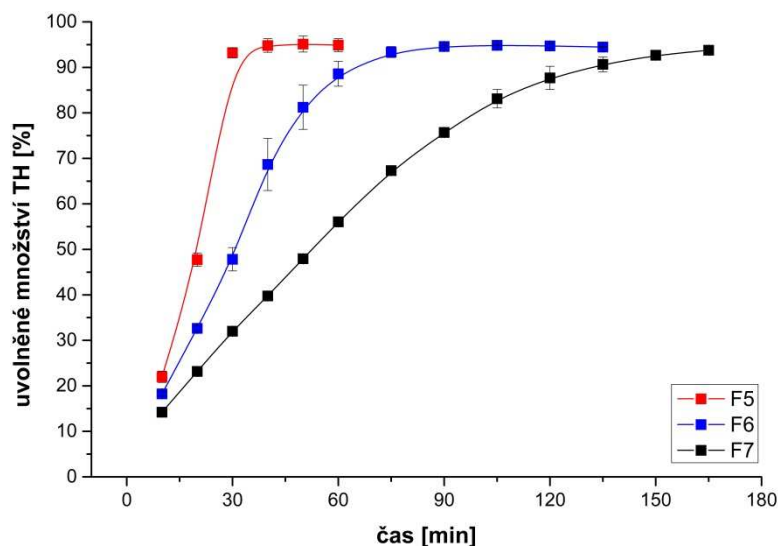
Graf na obrázku č. 28 znázorňuje disoluční profil formulace F10 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull.



**Obrázek 28:** Disoluční profil formulace F10 proložený modelem I. řádu a modelem Weibull

V tomto disolučním profilu na obrázku č. 28 je vidět, že veškerá účinná látka se uvolnila až po více než 210 minutách. Rychlostní konstanta I. řádu je u této formulace výrazně nižší než u formulace F9 (viz tabulky č. 3, 4), což koresponduje se získanými disolučními profily obou formulací. Lze tedy konstatovat, že větší množství přírodního polymeru chitosanu v tabletě má pozitivní vliv na prodloužené uvolňování TH.

### 3.1.11. Porovnání disolučních profilů formulací F5, F6, F7



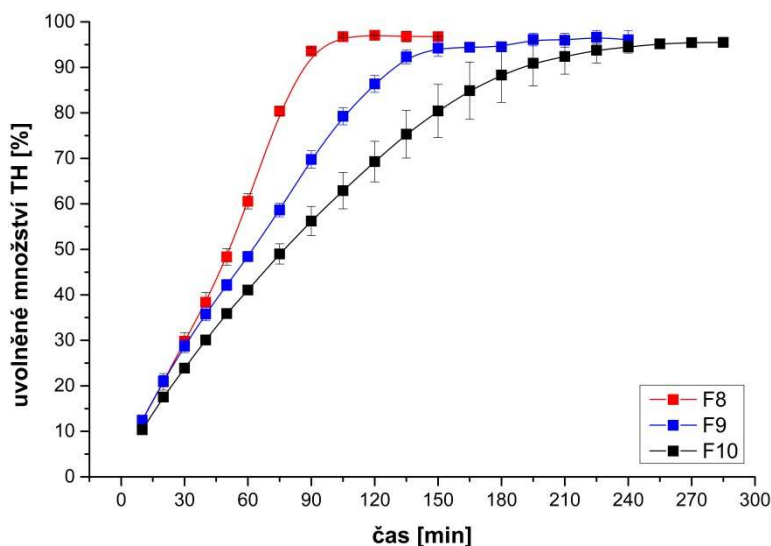
**Obrázek 29:** Porovnání disolučních profilů formulací F5, F6 a F7

Formulace F5 obsahovala 10 % retardující složky Kollidonu® SR, formulace F6 20 % a formulace F7 30 %. Z obrázku č. 29 je patrné rozdílné disoluční chování výše uvedených formulací. Je zřejmé, že s přibývajícím množstvím retardující složky se prodlužuje



uvolňování účinné látky TH. V případě formulace F5 byla účinná látka uvolněna za méně než 30 minut, v případě formulace F7 po cca 150 minutách.

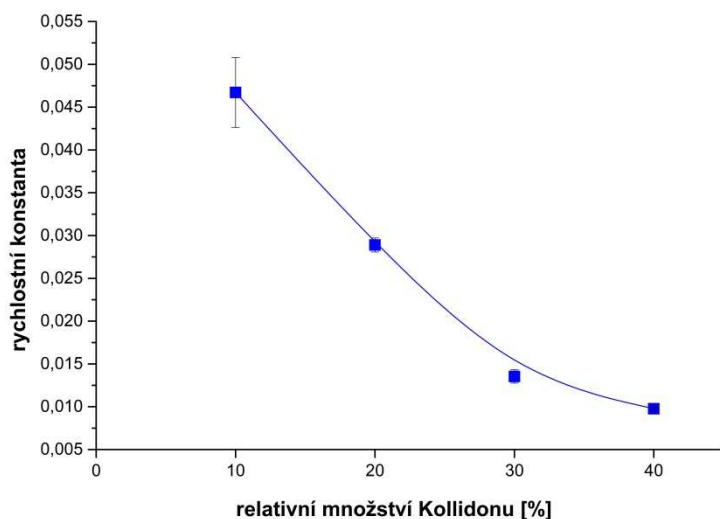
### 3.1.12. Porovnání disolučních profilů formulací F8, F9, F10



**Obrázek 30:** Porovnání disolučních profilů formulací F8, F9 a F10

Formulace F8 obsahovala Kollidon® SR a chitosan v poměru 1:1, formulace F9 obsahovala Kollidon® SR a chitosan v poměru 3:1 a formulace F10 obsahovala Kollidon® SR a chitosan v poměru 1:3. Jak je patrné z obrázku č. 30, nejvíce vyhovující formulace z těchto tří pro tablety s prodlouženým uvolňováním TH je formulace F10, kdy se účinná látka uvolnila po více než 210 minutách, zatímco u formulace F8 po cca 90 minutách a u formulace F9 po cca 135 minutách. Po porovnání ostatních formulací (bez chitosanu) ale můžeme usoudit, že přidavek chitosanu do formulací s čistým Kollidonem® SR nepřinesl požadovaný efekt výrazného zpomalení uvolnění účinné látky TH.

### 3.1.13. Závislost rychlostní konstanty na obsahu Kollidonu® SR v tabletě



**Obrázek 31:** Závislost rychlostní konstanty na procentech Kollidonu® SR ve formulaci

Na obrázku č. 31 je uveden graf závislosti rychlostní konstanty na procentech Kollidonu® SR ve formulaci. První bod odpovídá rychlostní konstantě formulace F5 (10 % Kollidonu® SR), druhý bod formulaci F6 (20 % Kollidonu® SR), třetí bod formulaci F7 (30 % Kollidonu® SR) a čtvrtý bod formulaci F2 (40 % Kollidonu® SR). Je patrné, že s rostoucím množstvím Kollidonu® SR klesá rychlostní konstanta, což má za následek pomalejší uvolňování účinné látky TH z matricové tablety.

### 3.2. Souhrn parametrů kinetického modelu I. řádu a statistického modelu Weibull pro jednotlivé formulace

Model I. řádu: 
$$A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$$

*Tabulka 3: Parametry regresní analýzy modelu I. řádu*

Formulace	$A_{\infty}$ (%)	$k_1$ (min <sup>-1</sup> )	$R^2$
<b>F1</b>	97,0 ± 2,0	0,060 ± 0,005	0,9453
<b>F2</b>	101,3 ± 0,7	0,002 ± 0,002	0,9907
<b>F3</b>	97,6 ± 1,0	0,044 ± 0,002	0,9525
<b>F4</b>	104,7 ± 3,9	0,063 ± 0,009	0,9476
<b>F5</b>	-	-	-
<b>F6</b>	103,1 ± 3,4	0,026 ± 0,002	0,9520
<b>F7</b>	113,7 ± 2,6	0,012 ± 0,005	0,9940
<b>F8</b>	-	-	-
<b>F9</b>	100,9 ± 2,03	0,011 ± 0,005	0,9809
<b>F10</b>	109,3 ± 1,9	0,008 ± 0,003	0,9860

Weibull model: 
$$A = A_0 - A_0 \cdot e^{-(k_w t)^d}$$

*Tabulka 4: Parametry regresní analýzy modelu Weibull*

Formulace	$A_0$ (%)	$d$	$k_w$ (min <sup>-d</sup> )	$R^2$
<b>F1</b>	94,4 ± 1,4	1,36 ± 0,1	0,061 ± 0,003	0,9707
<b>F2</b>	99,5 ± 0,6	1,15 ± 0,02	0,01 ± 0,001	0,9948
<b>F3</b>	96,5 ± 0,5	1,43 ± 0,07	0,042 ± 0,001	0,9838
<b>F4</b>	100,6 ± 1,1	1,53 ± 0,10	0,064 ± 0,002	0,9949
<b>F5</b>	-	-	-	-
<b>F6</b>	95,6 ± 1,2	1,56 ± 0,09	0,029 ± 0,008	0,9874
<b>F7</b>	104,9 ± 3,2	1,11 ± 0,05	0,013 ± 0,007	0,9952
<b>F8</b>	101,1 ± 2,7	1,64 ± 0,12	0,016 ± 0,007	0,9819
<b>F9</b>	100,0 ± 1,3	1,27 ± 0,05	0,013 ± 0,003	0,9887
<b>F10</b>	103,5 ± 2,4	1,10 ± 0,04	0,009 ± 0,004	0,9872

## 4. ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo provést studii matricových tablet na bázi chitosanu a vybraných typů Kollidonů. Jako modelové léčivo byl zvolen ve vodě dobře rozpustný tramadol hydrochlorid. V rámci studie bylo připraveno 10 různých formulací matricových tablet, u kterých byly provedeny disoluční testy. Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo stanovováno pomocí UV/Vis spektrometrie. Získané disoluční profily byly vyhodnoceny pomocí kinetického modelu 0. a I. řádu a statistického modelu Weibull. Na základě získaných kinetických parametrů byl vyhodnocen vliv použitých retardantů na uvolňování modelového léčiva tramadol hydrochloridu.

Z uvedených disolučních profilů jednotlivých formulací je patrné, že získaná data lépe vyhovují Weibullově modelu než kinetickému modelu I. řádu (až na výjimku u formulace F5, kde nevyhovoval ani jeden ze zmíněných modelů). U formulace F9 byl zjištěn lineární nárůst uvolněného množství TH s časem, což odpovídá kinetice 0. řádu.

Byly testovány dva druhy Kollidonů (SR a VA64). Kollidon® SR je vhodnější jako retardant (zpomaluje uvolňování), zatímco Kollidon® VA64 má efekt opačný. Po porovnání jednotlivých disolučních profilů bylo zjištěno, že formulace obsahující jako retardující složku čistý Kollidon® VA64 (F1, F3, F4) nejsou vhodné pro prodloužené uvolňování ve vodě dobře rozpustné účinné látky. Výrobce uvádí, že Kollidon® VA64 je vhodný pro tablety s prodlouženým uvolňováním připravované metodou přímého lisování, v rámci této studie však bylo prokázáno, že u studovaných formulací v kombinaci s ve vodě dobře rozpustným tramadol hydrochloridem je efekt opačný.

Studován byl rovněž vliv obsahu Kollidonu® SR v tabletě na mechanismus a zejména rychlost uvolňování účinné látky. Formulace F5 obsahovala 10 % Kollidonu® SR, formulace F6 obsahovala 20 % Kollidonu® SR a formulace F7 30 % Kollidonu® SR. U těchto formulací byl dokázán retardační účinek této retardující složky, protože s přibývajícím množstvím retardantu se uvolňování účinné látky TH zpomalovalo. U formulace F5 se účinná látka uvolnila do 30 minut, u formulace F6 za cca 90 minut a u formulace F7 za cca 150 minut. V rámci dalších studií by proto bylo vhodné studovat formulace s obsahem více než 30% Kollidonu® SR a kvantitativně vyhodnotit vliv retardantu na rychlost uvolňování léčiva.

Formulace F8, F9 a F10 obsahovaly Kollidon® SR jako retardující složku a přírodní polymer chitosan v různých poměrech (1:1, 3:1 a 1:3). Při porovnání těchto tří formulací bylo dokázáno, že formulace F10, která obsahovala více chitosanu než Kollidonu® SR, je z hlediska snížení rychlosti uvolňování léčiva nejúčinnější. Ale i tak byla účinná látka TH rychle uvolněna. Přídavek chitosanu do formulací s čistým Kollidonem® SR nepřinesl požadovaný efekt ve formě zpomaleného uvolňování léčiva, což je zřejmě způsobeno vysokou rozpustností TH. Tento typ formulací by mohl být vhodný pro méně rozpustná léčiva.

## 5. POUŽITÁ LITERATURA

1. TIWARI, S., B.; MURTHY, T. K.; RAVEENDRA, PAI M.; MEHTA, P. R.; CHOWDARY, P. B. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2003, **4**(3), 18-23 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1208/pt040331. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/pt040331>
2. HAKL, M. Tramadol - nová léková forma s 24hodinovým účinkem. *Remedia* [online]. 2006, 2006, **2006**(4), 2 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2006/4-2006/Tramadol-nova-lekova-forma-s-24hodinovym-ucinkem/e-9o-9S-gF.magarticle.aspx>
3. NOSKOVÁ, P. Tramadol v orálně dispergovatelné formě. *Remedia* [online]. 2012, 2012, **2012**(4), 302-304 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2012/4-2012/Tramadol-v-oralne-dispergovatelne-forme/e-1dQ-1kd-1kF.magarticle.aspx>
4. BAMIGBADE, T.; LANGFORD, R. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain reviews* [online]. 1998, **5**(3), 155-182 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1191/096813098668122984. ISSN 09681302. Dostupné z: <http://www.portico.org/Portico/article?article=pf1k4stk75>
5. HAKL, M.; ŠEVČÍK, P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti. *Remedia* [online]. 2012, **2012**(6), 408-411 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Opioidni-analgetika-v-lecbe-chronicke-bolesti/6-F-1oP.magarticle.aspx>
6. MONGIN, G.; YAKUSEVICH, V.; KÖPE, A.; et al. Efficacy and Safety Assessment of a Novel Once-Daily Tablet Formulation of Tramadol. *Clinical Drug Investigation* [online]. 2004, **24**(9), 545-558 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.2165/00044011-200424090-00005. ISSN 1173-2563. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00044011-200424090-00005>
7. Tematická příloha: Bolest: Analgetický žebříček WHO oslavil dvacetiny. *Medical Tribune* [online]. 2006, 11 9. 2006, **2006**(28) [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/9304-tematicka-priloha-bolest-analgeticky-zebricek-who-oslavil-dvacetiny>
8. SUBEDI, M.; BAJAJ, S.; KUMAR, M. S.; YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective [online]. 2019, **111**, 443-451 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.085. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218373694>

9. ROUBÍČKOVÁ, J. Dysfagie - poruchy polykání. *Asociace klinických logopedů ČR* [online]. Praha [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.klinikalogopedie.cz/index.php?pg=verejnost--co-je-to--dysfagie>
10. *Souhrn údajů o přípravku Tramadol Mylan*. 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC54954.pdf&type=spc&as=tramadol-mylan-200-mg-spc>
11. *SÚKL - Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha [cit. 2019-04-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
12. ABDELLATEF, H. E. Kinetic spectrophotometric determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2002, **29**(5), 835-842 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/S0731-7085(02)00206-6. ISSN 07317085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708502002066>
13. Tramadol hydrochloride. *Sigma-Aldrich* [online]. [cit. 2019-04-28]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/42965?lang=en&ion=CZ>
14. DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* [online]. 1997, **53**(Supplement 2), 18-24 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.2165/00003495-199700532-00006. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-199700532-00006>
15. SUNSHINE, A.; OLSON, N. Z.; ZIGHELBOIM, I.; DECASTRO, A; MINN, F. L. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Pharmacology and Therapeutics* [online]. 1992, **51**(6), 740-746 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1038/clpt.1992.86. ISSN 0009-9236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.1992.86>
16. PEREZ, T. E.; MEALEY, K. L.; GRUBB, T. L.; GREENE, S. A; COURT, M. H. Tramadol Metabolism to O-Desmethyl Tramadol (M1) and N-Desmethyl Tramadol (M2) by Dog Liver Microsomes: Species Comparison and Identification of Responsible Canine Cytochrome P450s. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2016, **44**(12), 1963-1972 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1124/dmd.116.071902. ISSN 1521-009X. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/dmd.116.071902>
17. RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* [online]. 2007, **2007**(2), 5 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>
18. DVOŘÁČKOVÁ, K.; Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chemické listy* [online]. 2009, 2009, **2009**(103), 66-72 [cit. 2019-

- 04-20]. Dostupné z: [http://chemicke-listy.cz/docs/full/2009\\_01\\_66-72.pdf](http://chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf)
19. RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ V;. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Solen* [online]. 2008, **4**(4), 186-190 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/lek-200804-0009\\_Peroralni\\_formy\\_s\\_rizenym\\_uvolnovanim\\_leciv.php](https://www.solen.cz/artkey/lek-200804-0009_Peroralni_formy_s_rizenym_uvolnovanim_leciv.php)
20. RABIŠKOVÁ, M. Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia* [online]. 2006, **2006**(4), 427-431 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Od-Galena-k-lekovym-systemum/6-H-gB.magarticle.aspx>
21. RAGHAVENDRA RAO, N. G.; RAJ, K. R. P.; NAYAK, B.S. Review on Matrix Tablet as Sustained Release. *Ijpras* [online]. 2013, **2**(3), 1-17 [cit. 2019-04-20]. ISSN 2277-3657. Dostupné z: <http://ijpras.com/Volum-2-issue-3/IJPRAS-2013-2-3-1-17.pdf>
22. Modification of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, 2015, , 15-28 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00002-3. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000023>
23. RABIŠKOVÁ, M. Pelety - moderní perorální léková forma. *Remedia* [online]. 2006, **2006**(6), 605-608 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/6-H-h8.magarticle.aspx>
24. GLASSMAN, J. A. Super-fast-starting-sustained release tablet. United States. 4503031. Uděleno 5. 3. 1985.
25. NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts* [online]. 2012, **2**(4), 175-187 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.5681/bi.2012.027. ISSN 2228-5652. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/>
26. Main mechanisms to control the drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, 2015, , 37-62 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00004-7. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000047>
27. RABIŠKOVÁ, M.; HÄRING, A.; MINCZINGEROVÁ, K.; HAVLÁSEK, M.; MUSILOVÁ, P. Mikrokrystalická celulóza v perorálních lékových formách. *Chemické listy* [online]. 2007, **101**(1), 70-77 [cit. 2019-04-20]. ISSN 0009-2770. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/bmc/view.do?gid=582441>



28. MUHAMMAD, U. G.; BARBARA, R. C. Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences* [online]. 2015, **3**(5), 103-109 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.12691/ajps-3-5-1.  
Dostupné z: <http://pubs.sciepub.com/ajps/3/5/1/>
29. SEDLÁKOVÁ, M.; RABIŠKOVÁ, M.; ŠVAJDLENKA, E. Vliv disolučního média na uvolňování diltiazem-hydrochloridu z karbomerových matric. *Česká a slovenská farmacie*. 2006, **55**(2), 65-71. ISSN 1210-7816.
30. *Český lékopis 2009* [online]. Praha: Grada, 2009 [cit. 2019-04-20].
31. DVOŘÁČKOVÁ, K.; BAUTZOVÁ, T.; RABIŠKOVÁ, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy* [online]. 2011, **2011**(105), 50-54 [cit. 2019-04-20].  
Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011\\_01\\_50-54.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf)
32. JIRÁSKOVÁ, J.; ONDREJČEK, P.; WOLASCHKA, T.; ŘEHULA, M.; RABIŠKOVÁ, M. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy* [online]. 2015, **2015**(109), 34-40 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/14037206-Aplikacni-moznosti-disolucni-metody-s-prutokovou-celou.html>
33. GRUBEROVÁ, L.; KRATOCHVÍL, B. Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chemické listy* [online]. 2015, **2015**(109), 908-912 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015\\_12\\_908-912.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_12_908-912.pdf)
34. CHAUDHARY, R. S.; PATEL, C.; SEVAK, V.; CHAN, M. Effect of Kollidon VA ® 64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2017, **44**(1), 19-29 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1080/03639045.2017.1371735. ISSN 0363-9045.  
Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2017.1371735>
35. VAVŘÍKOVÁ, E.; VINŠOVÁ, J. Chitosan a jeho farmaceutické aplikace. *Chemické listy* [online]. 2009, **2009**(103), 56-65 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009\\_01\\_56-65.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_56-65.pdf)
36. RINAUDO, M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science* [online]. 2006, **31**(7), 603-632 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001. ISSN 00796700. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670006000530>
37. *Odmaturuj! z chemie. 2.*, přeprac. vyd. Brno: Didaktis, c2014, 163, 171. Odmaturuj!. ISBN 978-80-7358-232-6.

38. ARNDT, T. Chitosan. *Celostnimedica* [online]. 4. 5. 2009 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://www.celostnimedica.cz/chitosan.htm>
39. BEREZINA, N. Production and application of chitin. *Physical Sciences Reviews* [online]. 2016, **1**(9), 1-8 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.1515/psr-2016-0048. ISSN 2365-659X. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/view/j/psr.2016.1.issue-9/psr-2016-0048/psr-2016-0048.x>
40. Kollidon® VA64. *BASF* [online]. [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-VA64.html>
41. *Kollidon VA 64*. Germany, 2000. Dostupné z: [http://www.rumapel.com.ar/pharma\\_excipientes/ficha\\_tecnica/Kollidon%20VA%2064.pdf](http://www.rumapel.com.ar/pharma_excipientes/ficha_tecnica/Kollidon%20VA%2064.pdf)
42. Kollidon VA 64. *Aurora Pharma* [online]. [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: [http://www.aurora-pharma.com/en/products\\_catalogue/excipients/binders/1507.htm](http://www.aurora-pharma.com/en/products_catalogue/excipients/binders/1507.htm)
43. Kollidon® SR. *BASF* [online]. [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-SR.html>
44. FUSSENEGGER, B. Kollidon® SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC sustained-release oral dosage forms. *ResearchGate* [online]. [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/240634792\\_KollidonR\\_SR\\_A\\_polyvinyl\\_acetate\\_based\\_excipient\\_for\\_DC\\_sustained-release\\_oral\\_dosage\\_forms](https://www.researchgate.net/publication/240634792_KollidonR_SR_A_polyvinyl_acetate_based_excipient_for_DC_sustained-release_oral_dosage_forms)
45. SAKR, W.; ALANAZI, F.; SAKR, A. Effect of Kollidon® SR on the release of Albuterol Sulphate from matrix tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal* [online]. 2011, **19**(1), 19-27 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.jsps.2010.11.002. ISSN 13190164. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319016410000940>
46. Kolliwax® S. *BASF* [online]. [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliwax-S.html>
47. NANJWADE, B. K.; MHASE, S. R.; MANVI, F.V. Formulation of Extended-Release Metformin Hydrochloride Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [online]. 2011, **10**(4), 375-383 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.4314/tjpr.v10i4.2. ISSN 1596-9827. Dostupné z: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/69542>
48. WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2010, **75**(1), 1-15 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.007. ISSN 09396411. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641110000093>

49. LI, J.; WU, Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants* [online]. 2014, **2**(1), 21-43 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.3390/lubricants2010021. ISSN 2075-4442. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2075-4442/2/1/21>
50. KATIKANENI, P. R.; UPADRASHTA S. M.; NEAU, S. H.; MITRA, A. K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1995, **123**(1), 119-125 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/0378-5173(95)00060-V. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037851739500060V>
51. Magnesium stearate. *Sigma-Aldrich* [online]. [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/magnesiumstearate5912455704011?lang=en&ion=CZ>
52. SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2013, **453**(1), 12-24 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.044. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313003451>
53. SUVAKANTA, D.; PADALA, N. M.; LILAKANTA, N.; PRASANTA, Ch. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Polish Pharmaceutical Society* [online]. 2010, **67**(3), 217-223 [cit. 2019-04-20]. ISSN 0001-6837. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/af23/bccc9e6e51de59badd779b94388271148d70.pdf>
54. Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, 2015, , 63-86 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000059>
55. KOMERSOVÁ, A.; LOCHAŘ, V.; MYSLÍKOVÁ, K.; MUŽÍKOVÁ, J.; BARTOŠ, M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, **95**, 36-45 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.002. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098716302913>
56. COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2001, **13**(2), 123-133 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>