

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Kollidony v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiva

Bakalářská práce

2023

Tereza Holadová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Holadová**
Osobní číslo: **C20023**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Kollidony v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiva**
Téma práce anglicky: **Kollidons in Matrix Tablets with Extended Drug Release**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma "Kollidony v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiva." Zaměřte se zejména na vlastnosti jednotlivých druhů Kollidonů ve vztahu k disolučnímu chování lékové formy.
2. Připravte matricové tablety s vybranými druhy Kollidonů a modelovým léčivem a proveďte disoluční test.
3. Získaná disoluční data matematicky vyhodnoťte a diskutujte vliv Kollidonu jako retardantu na uvolňování léčiva.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

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

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

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.

V Pardubicích dne 30. 06. 2023

Tereza Holadová v.r.

Chtěla bych velmi poděkovat paní doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, trpělivost, ochotu a předání cenných rad. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Janě Macháčkové za zaučení nových věcí a vedení v laboratoři, její přátelský přístup, vstřícnost a velkou pomoc při zpracování dat. Velké poděkování také náleží mé rodině, příteli a také spolužákům, díky kterým bylo studium o mnoho příjemnější.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou a disoluční kinetikou matricových tablet obsahující různé druhy Kollidonů (Kollidon® SR, Kollidon® CL F a Kollidon® 12 PF) a Compritol® 888 ATO. 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 Kolliwax® S. U všech připravených tablet byl proveden disoluční test dle podmínek Českého lékopisu. Disoluce probíhala v kyselém prostředí o pH 1,2 a následně v bazickém prostředí o pH 6,8 při teplotě 37°C. Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektrometrie 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/Compritol) na mechanismus a rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kollidon, Compritol, tramadol hydrochlorid, disoluce, prodloužené uvolnění, matricové tablety

TITLE

Kollidons in Matrix Tablets with Extended Drug Release

ANNOTATION

This bachelor's thesis deals with the preparation and dissolution kinetics of matrix tablets containing different types of Kollidon (Kollidon® SR, Kollidon® CL F and Kollidon® 12 PF) and Compritol® 888 ATO. Tramadol hydrochloride, which is well soluble in water, was used as a model active substance.

The tablets were prepared by the direct compression method, Prosolv®SMCC 90 was used as a binder and Kolliwax® S as a lubricant. A dissolution test was performed for all prepared tablets according to the conditions of the Czech Pharmacopoeia. The dissolution took place in an acidic environment with a pH of 1.2 and in a basic environment with a pH of 6.8 at a temperature of 37°C. The released amount of tramadol hydrochloride was determined using UV/VIS spectroscopy and the thus obtained dissolution profiles were quantitatively evaluated using suitable mathematical models. Based on the obtained kinetic parameters, the effect of the used retarding components (Kollidones or the Kollidon/Compritol combination) on the mechanism and rate of release of tramadol hydrochloride was determined.

KEYWORDS

Kollidon, Compritol, tramadol hydrochloride, dissolution, extended release, matrix tablets

OBSAH

ÚVOD	13
1 TEORETICKÁ ČÁST	14
1.1 Prodloužené uvolňování.....	14
1.2 Matricové tablety	14
1.2.1 Hydrofilní matricové tablety	14
1.2.2 Polymerní nerozpustné matricové tablety.....	15
1.2.3 Lipofilní matricové tablety.....	16
1.3 Tramadol hydrochlorid – účinná látka	16
1.3.1 Vlastnosti tramadol hydrochloridu.....	17
1.4 Excipienty matricových tablet	18
1.4.1 Kollidony	18
1.4.1.1 Kollidon [®] SR	18
1.4.1.2 Kollidon [®] 12 PF	18
1.4.1.3 Kollidon [®] CL F	19
1.4.2 Compritol [®] 888 ATO	19
1.4.3 Kolliwax [®] S.....	20
1.4.4 Prosolv [®] SMCC 90	20
1.5 Disoluční zkouška pevných lékových forem	20
1.5.1 Košíčková metoda.....	22
1.5.2 Pádélková metoda	23
1.6 Matematické modely.....	24
1.6.1 Kinetický model I. řádu	24
1.6.2 Weibull model.....	25
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	26
2.1 Použité chemikálie	26
2.2 Použité laboratorní přístroje a vybavení	26

2.3 Disoluční média	27
2.3 Složení a příprava studovaných matricových tablet	27
2.4 Disoluční zkouška	29
2.5 Stanovení uvolněného množství TH metodou UV/VIS.....	30
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	31
3.1 Vyhodnocení disolučních dat.....	31
3.1.1 Formulace F1	31
3.1.2 Formulace F2	32
3.1.3 Formulace F3	32
3.1.4 Formulace F5	33
3.1.5 Formulace F4, F6, F7	34
3.2 Souhrn parametrů použitých matematických modelů.....	37
ZÁVĚR	38
POUŽITÁ LITERATURA	39

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Hydrofilní matrice, převzato z [4]	15
Obrázek 2: Polymerní nerozpustná matrice, převzato z [4]	15
Obrázek 3: Strukturní vzorec tramadol hydrochloridu, převzato z [9]	16
Obrázek 4: Enantiomery tramadol hydrochloridu	17
Obrázek 5: Strukturní vzorec Kollidonu [®] SR, převzato z [14]	18
Obrázek 6: Chemická struktura Crospovidonu ze zesíťované polymerace N-vinylpyrrolidonu, převzato z [17]	19
Obrázek 7: Strukturní vzorec glycerol dibehenátu, převzato z [19]	19
Obrázek 8: Disoluční přístroj SOTAX s automatickým odebíráním vzorků	21
Obrázek 9: Košíček při spuštěné disoluci	22
Obrázek 10: Košíček pro disoluční zkoušku	22
Obrázek 11: Rozměry míchadla pro pádelkovou metodu, převzato z [23]	23
Obrázek 12: Čerstvě nalisovaná tableta	28
Obrázek 13: Homogenizátor Retch MM200	29
Obrázek 14: Ruční lis Trystom H-62	29
Obrázek 15: Tableta F1 po disoluční zkoušce	31
Obrázek 16: Tableta Formulace F5 po uvolnění účinné látky	33
Obrázek 17: Rozpadlá tableta Formulace F4	34
Obrázek 18: Rozpadlá tableta Formulace F6 a zakalené disoluční médium	35

SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

Tabulka 1: Čas a hodnoty pH v GIT, pH disolučních médií, převzatá data z [2].....	21
Tabulka 2: Složení matricových tablet.....	28
Tabulka 3: Parametry regresní analýzy modelu I. řádu pro formulace F1, F2, F3, F5.....	37
.....	37
Tabulka 4: Parametry regresní analýzy modelu Weibull pro formulace F1, F2, F3, F5	
.....	37
.....	
Graf 1: Disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu pro formulace F1, F2, F3, F5	36
Graf 2: Disoluční profily proložené modelem Weibull pro formulace F1, F2, F3, F5.....	36
.....	36

SEZNAM ZKRATEK

API – Aktivní farmaceutická ingredience (účinná látka)

GIT – Gastrointestinální trakt

TH – tramadol hydrochlorid

UV/VIS – Ultrafialová a viditelná oblast spektra

ÚVOD

Formulace léčiv, které jsou schopny řídit uvolňování léčiva, se staly nedílnou součástí farmaceutického průmyslu. Farmaceutický průmysl už po mnoho let upřednostňuje výzkum perorálního podání léčiva. Historicky bylo nejčastější podávání léků právě orální cestou. Jedná se o nejoblíbenější způsob podávání léku, protože fyziologie gastrointestinálního traktu poskytuje větší flexibilitu při navrhování lékové formy než většina ostatních způsobů. Cílem farmaceutického průmyslu při vývoji léčiv je vyrábět bezpečná a účinná léčiva, proto je třeba optimalizovat vlastnosti léčiv a způsob, jakým jsou podávány.^[1]

Disoluční studií, o které byla první zmínka v roce 1897, lze pomocí vhodně zvolených hodnot pH disolučního média simulovat průchod gastrointestinálního traktu lidského organismu. Tato zkouška napomáhá k testování nových léčiv a je nezbytnou součástí registrace nových lékových forem.^[2]

Matricové tablety mají široké použití a jednoduché složení. Na velkém vzestupu jsou matricové tablety s prodlouženým uvolňováním, které zajišťují nižší frekvenci užívání léků, delší čas již dosažené terapeutické koncentrace léčiva a snížení nežádoucích účinků. Matricové tablety se rozdělují na hydrofilní, lipofilní a skeletové.^{[1][3][4]}

Mezi další hlavní kritéria ovlivňující čas uvolnění léčivé látky z lékové formy jsou pomocné látky neboli excipienty, které slouží jako lubrikanty, suchá pojiva a plniva. Různé druhy zajišťují rozdílné chování při průchodu GIT a lze jimi regulovat požadované vlastnosti.^[5]

Cílem této bakalářské práce je studium a testování různých druhů excipientů, konkrétně retardujících složek matricových tablet, v souvislosti s prodlouženým uvolňováním ve vodě dobře rozpustného léčiva. Pomocí disolučních testů byly studovány různé druhy Kollidonů (hydrofilní excipienty) i v kombinaci s Compritolem® 888 ATO (hydrofobní excipient) v matricových tabletách s modelovou účinnou látkou tramadol hydrochlorid.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Prodloužené uvolňování

Lékové formy s řízeným uvolňováním umožňují vyšší efekt při uvolňování účinné látky. Umožňují podávání léku na žádoucí místo s požadovanou rychlostí a časem uvolnění. Znamená to, že se zajistí požadovaná terapeutická hladina v krevní plazmě. Systémy řízeného uvolňování mohou být ovlivněny fyziologickými podmínkami, kterými jsou ionty, pH a enzymy. Mezi výhody prodlouženého účinku se řadí méně časté užívání léků, zlepšení compliance pacienta a snížení vedlejších účinků, ke kterým dochází vysokou koncentrací účinné látky. Naopak mezi nevýhody jednoznačně patří rozdílná rychlost uvolnění při průchodu GIT ovlivněna potravou. Dále by nemělo docházet k drcení tablety, neboť by mohlo dojít i k předávkování. ^{[1][4]}

1.2 Matricové tablety

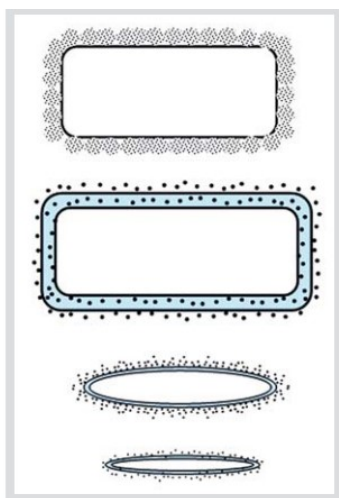
Matricové tablety se řadí k jedním z nejjednodušších lékových forem, které se podávají perorálně. Nejčastěji se používají k prodlouženému uvolňování léčiva. Tableta funguje jako celek, účinná látka je rozmístěna rovnoměrně v celé tabletě a vlastnosti závisí na vlastnostech pomocných látek (excipientů). Tablety mohou být jak potahované, tak nepotahované. Pro výrobu matricové tablety se užívají polymery buď samostatně nebo se kombinují, čímž se dosáhne lepších vlastností. Matricové tablety se dělí podle vlastností na hydrofilní gelové, polymerní nerozpustné, lipofilní, a směsné tablety. ^{[1][3][6]}

1.2.1 Hydrofilní matricové tablety

Hydrofilní tablety jsou nejpoužívanějším druhem tablet zajišťujícím prodloužené uvolňování účinné látky. Mechanismus uvolňování léčiva z hydrofilních tablet je založen na bobtnání polymeru při kontaktu s vodným prostředím, kdy dojde k rozvolnění polymerních řetězců a vznikne gelová vrstva na povrchu tablety a tím se zajistí prodloužené uvolňování léčiva a požadovaná terapeutická koncentrace v krevní plazmě. ^{[1][4]}

Tableta má celkem 3 vrstvy. Povrchová gelová vrstva obsahuje nejvíce molekul vody, protože tvoří ochrannou bariéru a umožňuje průnik vody. Střední vrstva tvoří lehce nabobtnalý materiál, který přechází v suché jádro tablety. Lék se uvolňuje rozpouštěním, v případě dobře rozpustného léčiva difúzí nebo erozí gelu nerozpustných léčiv. Velikost tablety se v průběhu

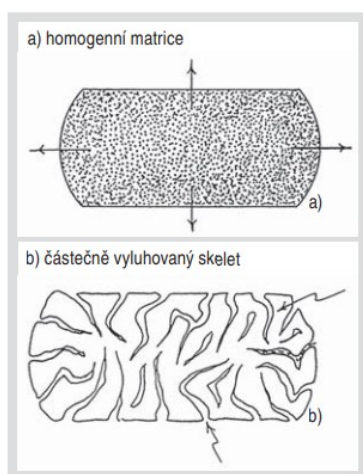
uvolňování léčiva mění. Mezi hlavní zástupce hydrofilních retardantů patří hydromelóza, methylcelulosa, povidony, ale také se často užívají přírodní polymery, jako jsou algináty, pektiny, arabská a xantanová guma.^{[1] 6, [7]}



Obrázek 1: Hydrofilní matrice, převzato z [4]

1.2.2 Polymerní nerozpustné matricové tablety

Základem těchto tablet je nerozpustný polymer, který po vylisování tablety tvoří tzv. skelet, proto se také často tento druh matricových tablet nazývá skeletové tablety. Tvar tablety se průchodem GIT nemění a vychází jako vylouhovaný polymerní skelet. Účinná látka z tablety vychází kanálky, které jsou vyplněny vodným roztokem (disolučním médiem či žaludeční a střevní šťávou). Z povrchu tablety se účinná látka uvolňuje rychleji k dosažení terapeutické koncentrace a následné zpomalené uvolnění závisí na pórovitosti tablety. Nejčastěji se používá ethylcelulosa, polyvinylchlorid nebo polyethylen^[4].



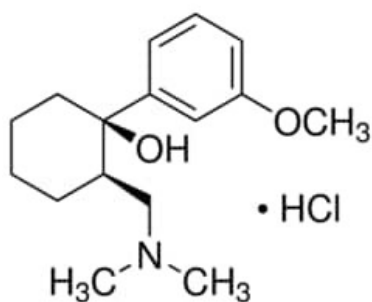
Obrázek 2: Polymerní nerozpustná matrice, převzato z [4]

1.2.3 Lipofilní matricové tablety

Lipofilní matricové tablety se používají k prodlouženému a zpožděnému uvolňování léčiva, což zajišťují excipienty lipofilního charakteru, kterými jsou tuky, vosky, mastné alkoholy či jejich estery např. glyceroldibehenát nebo montanglykolový vosk. Léčivá látka je rovnoměrně rozptýlena v matrici a rychlost uvolnění určují vlastnosti plniv a pojiv. Dochází k erozi tablety na základě hydrolyzy vosků a mastných kyselin. Dále působením enzymů obsažených v GIT a změnou pH a tím dochází k postupnému zmenšení tablety.^{[3] [4]}

1.3 Tramadol hydrochlorid – účinná látka

Tramadol hydrochlorid (TH) je chemická látka, která se dle terapeutického účinku řadí mezi centrálně působící analgetika, tedy léčiva, která navozují úlevu od bolesti. Tramadol hydrochlorid patří mezi slabé opioidy. Strukturně se podobá kodeinu a morfinu. Jedná se o racemickou směs, která má aktivní oba své enantiomery, ale každý z nich působí jiným mechanismem. Dochází k vazbě na opioidní receptory a blokáde zpětného vychytávání norepinefrinu a serotoninu. Podává se pacientům na zmírnění těžkých pooperačních stavů nebo onkologickým pacientům s velkými bolestmi.^[8]



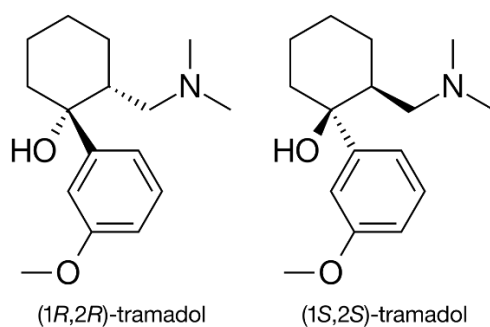
Obrázek 3: Strukturální vzorec tramadol hydrochloridu, převzato z [9]

Tramadol hydrochlorid byl objeven německou společností Grünenthal v roce 1962 a poprvé uveden na trh v Německu v roce 1977 a následně v USA v roce 1995. V rámci klinických studií nebyly prokázány žádné závažné vedlejší účinky, vyskytovaly se pouze závratě, nauzea, ospalost a sucho v ústech. Tramadol je dostupný ve formě kapek, tobolek, rektálních čípků nebo je možné podávat lék intravenózně či subkutánně a intramuskulárně.^{[8] [10] [11] [12]}

Komerčně dostupný je pod mnoha obchodními názvy (Tramal, Tramadol Actavis, Contramal) nebo v kombinaci s paracetamolem pro zvýšení analgetického účinku se jedná o přípravek Zaldiar nebo Doreta. Nejvíce na vzestupu jsou však matricové tablety s prodlouženým uvolňováním, které zajistí rovnoměrný terapeutický účinek po delší dobu. Po kontaktu s GIT tekutinami tableta nabobtná a vznikne zpomalující gelová vrstva.^{[8] [10] [11] [12]}

1.3.1 Vlastnosti tramadol hydrochloridu

Tramadol hydrochlorid je bílý krystalický prášek o molekulové hmotnosti 299,84 g/mol, velice dobře rozpustný ve vodě a methanolu, s bodem tání v rozmezí 178 – 181 °C. Sumárním vzorec TH je $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ a systematicky je nazýván (\pm) -*cis* -2-(dimethylaminomethyl) -1-(3-methoxyfenyl)cyclohexanol hydrochlorid.^[9]



Obrázek 4: Enantiomery tramadol hydrochloridu

TH se metabolizuje hlavně v játrech, především procesem N–a O-demetylace na aktivní metabolit M1 (O-desmethyltramadol) za pomoci enzymu cytochromu P450 (CYP2D6). Nejvyšší plazmatické koncentrace dosahuje po 1-2 hodinách, při prodlouženém uvolnění po 4-6 hodinách. Poločas eliminace léčiva je kolem 6 hodin. Tramadol se vylučuje z 90 % hlavně ledvinami, ale byl zaznamenán i ve stolici.^{[10] [11]}

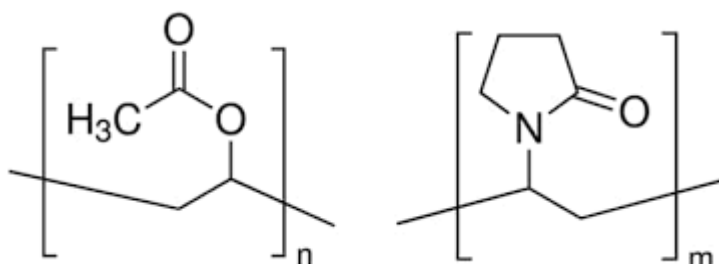
1.4 Excipienty matricových tablet

Kromě účinné látky se v pevných lékových formách nachází také excipienty neboli pomocné látky, které jsou nezbytnou součástí. Mnohé vlastnosti léčiv závisí na vlastnostech jednotlivých excipientů. Slouží jako lubrikanty, které usnadňují proces tabletování a také se přidávají jako plniva a pojiva.

1.4.1 Kollidony

1.4.1.1 Kollidon® SR

Kollidon® SR je excipient, který se využívá jako retardant (látka zpomalující uvolňování léčiva) k přímému lisování tablet s prodlouženým uvolněním. Obsahuje směs polyvinylpyrrolidonu (povidonu) a polyvinylacetátu. Jedná se o bílý prášek, který vykazuje dobrou syponost při průmyslovém zpracování, chová se slabě hygroskopicky a lze ho snadno lisovat. Polyvinylpyrrolidon je ve vodě dobře rozpustná látka, tudíž se při kontaktu s žaludečními či střevními tekutinami taktéž dobře rozpouští a vytváří systém kanálek, ze kterých léčivo proniká do okolí.^{[13] [14]}



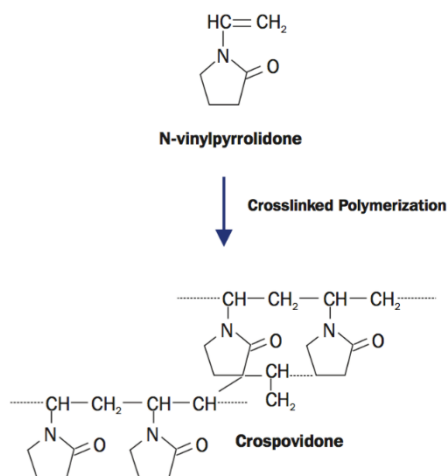
Obrázek 5: Strukturální vzorec Kollidonu® SR, převzato z [14]

1.4.1.2 Kollidon® 12 PF

Kollidon® 12 PF je nízkomolekulární bílý prášek rozpustný v organických rozpouštědlech i ve vodě. Jedná se o strukturu povidonu, který je kontrolován endotoxinem a primárně se používá ke stabilizaci mikromolekulárních struktur v injekcích. Kollidon může také tvořit vodíkové vazby se sloučeninami pro zlepšení rozpouštění a působit jako solubilizační činidla a inhibitory krystalizace, zvláště pro injekční přípravky, ale také v perorálních kapalinách a pevných látkách, včetně měkkých gelů. V pevných perorálních lékových formách s prodlouženým uvolňováním slouží jako látka vytvářející póry.^[15]

1.4.1.3 Kollidon® CL F

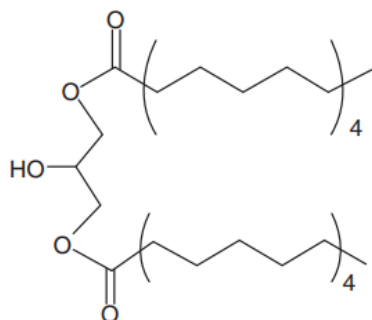
Kollidon® CL F je biologicky inertní, syntetický polymer. Jedná se o crospondon, což je hydrofilní zesíťovaný homopolymer N-vinylpyrrolidonu. Crospondony přes své schopnosti absorbovat vodu, vytvářet póry a bobtnat zůstávají nerozpustný, ale konkrétně Kollidon® CL F se rozpadá velice rychle, a proto je používán jako superdezintegrant.^{[15] [16]}



Obrázek 6: Chemická struktura Crospondonu ze zesíťované polymerace N-vinylpyrrolidonu, převzato z [17]

1.4.2 Compritol® 888 ATO

Compritol® 888 ATO je obchodní název pro lipofilní excipient glyceryl dibehenát, který je složený ze směsi esterů kyseliny behenové a glycerolu. Vyrábí se esterifikací glycerinu pomocí kyseliny behenové. Používá se pro tvorbu lipofilních matric ve směsi s hydrofilními plnivy k prodlouženému uvolňování. Při tvorbě matricových tablet Compritol tvoří nerozpustnou síťovou strukturu, která umožňuje rozpouštědлу pomalu pronikat do tablety a následně dochází k uvolňování léčiva.^{[18] [19]}



Obrázek 7: Strukturální vzorec glycerol dibehenátu, převzato z [19]

1.4.3 Kolliwax® S

Obchodně nazývaný Kolliwax® S je kyselina stearová, která se používá pro perorálně podávané pevné lékové formy. Je to bílá krystalická látka a slouží jako lubrikant, který snižuje tření mezi směsí léčiva a tabletovacího lisu, čímž zabraňuje přilepení tablety k formě a zlepšuje tím proces tabletování. Je nezbytnou součástí každé tablety pro zlepšení směsi a podmínek zpracování. V glycerinových čípkách zastává funkce ztužovacího činidla.^{[20] [21]}

1.4.4 Prosolv® SMCC 90

Bílý krystalický prášek, který má velice dobrou sypnost, se skládá z 98 % mikrokrystalické celulózy a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Slouží jako směsné suché pojivo a plnivo pevných lékových forem připravovaných metodou přímého lisování. Vykazuje lepší zhutnění až o 30-50 % než samotná mikrokrystalická celulóza.^{[5] [22]}

1.5 Disoluční zkouška pevných lékových forem

Disoluční zkouškou se stanovuje uvolněné množství API z pevné lékové formy v závislosti na čase. Stanovení probíhá *in vitro* a sledujeme rozpouštění tablety ve vodném prostředí. Disoluční zkouškou se při vývoji nových léčiv predikuje chování lékové formy v organismu a na základě výsledků lze odhadnout i biologickou dostupnost léčiva a bioekvivalenci generických léků. Zkouška je nedílnou součástí při registraci léčiv. Disoluční zkouška je důležitá také v případech, kdy je rychlost rozpuštění léčivé látky limitujícím faktorem pro její absorpci.^{[2] [23]}

Disoluční zkouška je lékopisná metoda, kterou je nutno provádět za podmínek uvedených v Českém lékopise.^[23] Studie se provádí v disolučních médiích, jejichž složení je dáno Českým lékopisem.^[23] Disoluční média simulují prostředí gastrointestinálního traktu (GIT). Hodnoty pH různých částí GIT shrnuje *Tabulka 1*.^{[2] [23]}

Tabulka 1: Čas a hodnoty pH v GIT, pH disolučních médií, převzatá data z [2]

Část GIT	Doba průchodu léčiva	Hodnota pH zdravých jedinců	Návrh hodnoty pH disolučního média
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 a 7,5
Kolon	15-72 h	5,5-8	6,8

Nutností je dodržování podmínek provádění testu, jako je frekvence otáčení košíčků/pádel, objem a teplota disolučního média, nastavení přístroje a metody z hlediska odběrů vzorků a celkové doby testu. Většinou se testy provádí při teplotě lidského těla, tzn. 37 °C (± 0,5 °C). [2] [23]

V Českém lékopise jsou uvedeny 4 přístroje, na kterých lze disoluci provádět. Jedná se o přístroj s košíčkem, pádlem (míchadlem), vratným válcem a průtokovou celou. Ve stanoveném intervalu odběru dochází k úbytku disolučního média, které se buď doplňuje nebo se při vyhodnocení s úbytkem musí počítat. Při plně automatických zařízeních se objem vzorku sám vrací. Nejvíce užívané metody jsou s košíčkem a pádélkem. [2] [23]



Obrázek 8: Disoluční přístroj SOTAX s automatickým odebíráním vzorků

1.5.1 Košíčková metoda

Metoda rotujícího košíčku byla zavedena poprvé v roce 1970 (do amerického lékopisu). Přístroj pro košíčkovou metodou je opatřen válcovitými nádobami, které mají kulaté dno a jsou zhotoveny z inertního průhledného materiálu, který nijak nereaguje s testovaným materiálem. Nádoby o objemu 1 litru, které jsou ponořeny ve vodní lázni, jsou naplněny disolučními médii a přímo do nich vstupuje hnací hřídel, která má na konci nasazený košíček, ve kterém se nachází tableta. Hnací hřídele jsou připevněné na víku, ke kterému je také přes filtry připojeno odběrové zařízení. [2] [23] [24]



Obrázek 9: Košíček při spuštěné disoluci

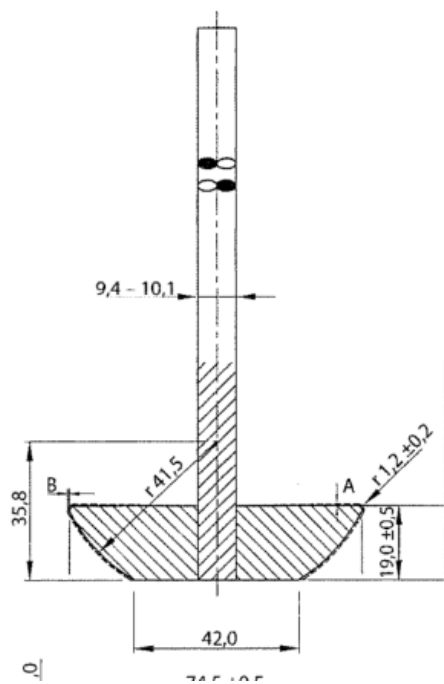
Košíček je tvořen drátkem o průměru 0,254 mm s malými otvory, které mají nejčastěji průměr 0,381 mm. Skrz malé otvory se k tabletě dostává disoluční médium. [23]



Obrázek 10: Košíček pro disoluční zkoušku

1.5.2 Pádélková metoda

Pádélková metoda je založena na stejném principu jako metoda košíčková. Taktéž přístroj obsahuje válcové nádoby ponořené do vyhřáté vodní lázně, do kterých vstupuje hnací hřídel, která je připevněna na víku, díky kterému můžeme zpomalit odpařování. Hnací hřídel je na svém konci opatřena lopatkou (pádélkem) a vykonává rotující pohyb, při kterém by nemělo docházet k vibracím a jiným nežádoucím pohybům. [2] [23]



Obrázek 11: Rozměry míchadla pro pádélkovou metodu, převzato z [23]

1.6 Matematické modely

1.6.1 Kinetický model I. řádu

Kinetický model I. řádu byl poprvé popsán v roce 1967 Gibaldim a Feldmanem. Pro tento kinetický model je typická závislost rychlosti uvolňování na množství léčiva v lékové formě. Závislost vykazuje v čase klesající tendenci, podobně jako rychlost uvolňování účinné látky na čase, kdy největší množství je uvolňováno ihned po aplikaci.^[25]

Kinetický model I. řádu je možné získat následující rovnicí:

$$\ln Y_t = -k \cdot t + \ln M_\infty \quad (1)$$

Kde: Y_t množství uvolněného léčiva v čase t

M_∞ maximální uvolnitelné množství léčiva

k rychlostní konstanta [min^{-1}]

Úpravou rovnice (1) získáme rovnici (2) ve tvaru:

$$Y_t = M_\infty \cdot (1 - e^{(-k \cdot t)}) \quad (2)$$

Kinetický model I. řádu se používá k popisu farmakokinetických parametrů a lze jej využít k popisu disolučních profilů.^[25]

1.6.2 Weibull model

Tento model popsal Weibull v roce 1951 v empirickém tvaru a v roce 1972 byl upraven Langenbucherem k využití při popisu disolučních profilů léčiv. Statistický model Weibull se běžně užívá k vyhodnocení disolučních profilů a dosahuje vysoké shody s experimentálními daty. Tuto úpravu lze popsat rovnicí (3):

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

Kde: Y_t množství uvolněného léčiva v čase t
 A_∞ maximální uvolnitelné množství léčiva
 k rychlostní konstanta [min^{-n}]
 n parametr udávající tvar exponenciální křivky

V případě disolučních profilů je tento model používán k popisu rychlosti disoluce a průběhu uvolňování léčiva. Parametr n ovlivňuje tvar disolučního profilu. Pokud je $n < 1$, tak disoluční profil je z počátku rychlý a postupně se zpomaluje. V případě že $n = 1$, disoluční profil je lineární a disoluce probíhá konstantní rychlostí. Pokud je $n > 1$, disoluční profil má pomalý začátek a postupně se zrychluje.^{[25] [26]}

Pomocí Weibullova modelu můžeme analyzovat a porovnávat disoluční profily různých léčivých přípravků, identifikovat rozdíly v rychlosti disoluce a predikovat dobu, kterou léčivo potřebuje k úplné disoluci. Tímto způsobem může Weibullův model poskytnout cenné informace pro formulaci a hodnocení léčivých přípravků.^{[25] [26]}

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Použité chemikálie

- 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)
- KH_2PO_4 – dihydrogenfosforečnan draselný (Lach – Ner s.r.o., Neratovice, ČR; p. a. čistota)
- NaOH – hydroxid sodný (Penta s.r.o., Praha ČR, p.a. čistota)
- Tramadol hydrochlorid (Eur. Pharmacopoeia Reference Standart, Sigma Aldrich)
- Prosolv® SMCC90 (JRS Pharma, Rosenberg, Německo)
- Kollidon® SR (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Kollidon® CL F (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Kollidon® 12 PF (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Kolliwax® S (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Compritol® 888 ATO (GATTEFOSSÉ SAS, Saint-Priest, France)
- Redestilovaná voda

2.2 Použité laboratorní přístroje a vybavení

- Analytické váhy – AA-200-Denver (Instrument Company, Colorado,USA)
- Homogenizátor – Retsch MM200 (Retsch, Haan, Německo)
- Forma pro lisování (PIKE technologies, Madison, USA)
- Ruční lis – Trystom H-62 (Trystom spol. s r.o., Olomouc, Česká republika)
- 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 5 mm
- Běžné laboratorní sklo

2.3 Disoluční média

V průběhu disolučních testů byly používány disoluční média o pH 1,2 a 6,8 které byly připraveny dle Českého lékopisu.^[23]

- **Zásobní roztok HCl 0,2 mol/l** – Do baňky o obsahu 2000 ml bylo převedeno 35,3 ml 35% kyseliny chlorovodíkové a doplněno redestilovanou vodou po rysku.
- **Zásobní roztok NaCl 0,2 mol/l** – 28,38 g chloridu sodného bylo předloženo do 2000 ml odměrné baňky a doplněno redestilovanou vodou po rysku.
- **Disoluční médium o pH 1,2** – Ve 2000 ml odměrné baňce bylo smícháno 500 ml 0,2 mol/l zásobního roztoku NaCl a 850 ml 0,2 mol/l roztoku HCl a doplněno redestilovanou vodou do celého objemu.
- **Zásobní roztok KH₂PO₄ 0,2 mol/l** – Ve 2000 ml odměrné baňce bylo rozpuštěno 54,4 g dihydrogenfosforečnanu draselného a doplněno redestilovanou vodou po rysku.
- **Zásobní roztok NaOH 0,2 mol/l** – 8 g hydroxidu sodného bylo rozpuštěno a doplněno redestilovanou vodou na celkový objem 1000 ml.
- **Disoluční médium o pH 6,8** – V odměrné baňce bylo smícháno 500 ml (0,2 mol/l) roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného a 224 ml (0,2 mol/l) roztoku NaOH a doplněno redestilovanou vodou do objemu 2000 ml

2.3 Složení a příprava studovaných matricových tablet

V této bakalářské práci bylo připraveno celkem 7 formulací matricových tablet. Metodou přímého lisování bylo připraveno 7 tablet pro každou formulaci. 6 tablet obsahovalo účinnou látku tramadol hydrochlorid a jedna tableta byla bez účinné látky, tzv. „blank“ neboli slepý vzorek, kdy bylo množství účinné látky nahrazeno směsným suchým pojivem Prosolv® SMCC90. Celková hmotnost jedné tablety činila 500 ± 5 mg. Složení matricových tablet je uvedeno v *Tabulce 2*.

Tabulka 2: Složení matricových tablet

Formulace [hm. %]	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
tramadol hydrochlorid	20	20	20	20	20	20	20
Kollidon® SR	50	-	25	-	-	-	-
Kollidon® 12 PF	-	-	-	50	25	-	-
Kollidon® CL F	-	-	-	-	-	50	25
Compritol® 888 ATO	-	50	25	-	25	-	25
Kolliwax® S	5	5	5	5	5	5	5
Prosolv® SMCC90	25	25	25	25	25	25	25



Obrázek 12: Čerstvě nalisovaná tableta

Účinná látka a excipienty byly navažovány na analytických vahách. Všechny složky tablety byly umístěny do homogenizátoru k promíchání směsi. Nejdříve byla směs homogenizována s intenzitou 10 kmitů za sekundu po dobu jedné minuty, poté 1 minutu s intenzitou 13 kmitů za sekundu a nakonec minutu s intenzitou 15 kmitů za sekundu. Zhomogenizovaná směs byla následně kvantitativně převedena do lisovací formy průměru 13 mm a na 5 minut vložena do ručního lisu za konstantní lisovací síly 8 kN.



Obrázek 13: Homogenizátor Retch MM200



Obrázek 14: Ruční lis Trystom H-62

2.4 Disoluční zkouška

Všechny připravené formulace byly otestovány dle podmínek Českého lékopisu.^[23] Byla použita košíčková metoda a testování probíhalo v kyselém médiu o pH 1,2 s následným přenesením do média o pH 6,8. Změna pH v průběhu testu simuluje průchod tablety gastrointestinálním traktem. Před spuštěním disoluční zkoušky bylo disoluční médium vytemperováno na teplotu 37 °C ($\pm 0,5$ °C) a tato teplota byla udržována po celou dobu disolučního testu. Během disoluce v kyselém pH (2 hod.) bylo provedeno šest odběrů, kdy byly vzorky odebrány v první půl hodině po deseti minutách, následně třikrát po půl hodině. Po přenesení do pH 6,8 následovalo 16 odběrů, které byly odebrány pravidelně po hodině. Vždy byly odebrány 3 ml disolučního média. Celkový čas disolučního testu byl 18 hodin. Změna objemu disolučního média v průběhu testu byla zohledněna při výpočtu uvolněného množství léčiva v každém časovém intervalu.

2.5 Stanovení uvolněného množství TH metodou UV/VIS

Ve všech vzorcích odebraných při disoluční zkoušce bylo stanoveno uvolněné množství TH pomocí analytické metody UV/VIS spektrometrie. Nejdříve byl proměřen „blank“, tedy vzorek tablety bez účinné látky a následně byly proměřeny vzorky s účinnou látkou, které byly odebrány ve stejném čase. Odečítána byla hodnota absorbance při vlnové délce 271 nm (absorpční maximum TH) s třibodovou korekcí pozadí (244 nm a 300 nm). Z rovnice kalibrační křivky (4) a (5) (stanoveno v předchozích experimentech) byla vypočítána koncentrace účinné látky a následně sestaveny disoluční profily, které vyjadřují závislost uvolněného množství tramadol hydrochloridu na čase.

Kalibrační křivky pro pH 1,2 a 6,8:

$$\text{pH 1,2:} \quad A = -0,00227 + 0,00275c \quad c \text{ [mol/l]} \quad (4)$$

$$\text{pH 6,8:} \quad A = 0,00282 c - 1,8375 \cdot 10^{-5} \quad c \text{ [mol/l]} \quad (5)$$

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Vyhodnocení disolučních dat

Získané disoluční profily byly kvantitativně vyhodnoceny pomocí kinetického modelu I. řádu a statistického modelu Weibull. V *grafech 1 a 2* je znázorněno uvolněné množství tramadol hydrochloridu v závislosti na čase. V *Tabulce 3 a 4* jsou shrnuty jednotlivé parametry regresní analýzy.

3.1.1 Formulace F1

V tabletách formulace F1 je obsažen z 50 % Kollidon®SR, který zastává funkci retardantu. Dále tableta obsahuje 20 % tramadol hydrochloridu (modelová účinná látka), 5 % Kolliwax® S (lubrikant) a 25 % Prosolv® SMCC90, který má funkci pojiva. Vzhled tablety po disoluční zkoušce je patrný z *Obr. 15*. V *Grafu 1 a 2* jsou zobrazeny disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull. Z *Grafu 1 a 2* i z hodnot koeficientu determinace (*Tabulka 3 a 4*) je zřejmé, že disolučnímu profilu lépe vyhovuje proložení modelem Weibull (což je dáno i vyšší hodnotou koeficientu determinance R^2). Účinná látka se ze 100 % uvolnila po patnácti hodinách. Jelikož byl v tabletě použit TH jako modelové ve vodě dobře rozpustné léčivo, disoluční zkouška prokázala, že složení této formulace je vhodné pro matricové tablety s prodlouženým uvolňováním dobře rozpustného léčiva.



Obrázek 15: Tableta F1 po disoluční zkoušce

3.1.2 Formulace F2

Tablety formulace F2 obsahují z 50 % Compritol® 888 ATO (retardující složka), 20 % tramadol hydrochloridu (modelová účinná látka), 5 % Kolliwax® S (lubrikant) a 25 % Prosolv® SMCC90, který má funkci pojiva. V *Grafu 1 a 2* jsou zobrazeny disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull. Z *Grafu 1 a 2* i z hodnot koeficientu determinace (*Tabulka 3 a 4*) je zřejmé, že disolučnímu profilu lépe vyhovuje proložení modelem Weibull (což je dáno i vyšší hodnotou koeficientu determinance R^2). Účinná látka se ze 100 % uvolnila po sedmnácti hodinách. Jelikož byl v tabletě použit TH jako modelové ve vodě dobře rozpustné léčivo, disoluční zkouška prokázala, že složení této formulace je vhodné pro matricové tablety s prodlouženým uvolňováním dobře rozpustného léčiva.

3.1.3 Formulace F3

Tablety formulace F3 obsahují 25 % Kollidon®SR a 25 % Compritol® 888 ATO jako retardující složky, 20 % tramadol hydrochloridu (modelová účinná látka), 5 % Kolliwax® S (lubrikant) a 25 % Prosolv® SMCC90, který má funkci pojiva. V *Grafu 1 a 2* jsou zobrazeny disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull. Z *Grafu 1 a 2* i z hodnot koeficientu determinace (*Tabulka 3 a 4*) je zřejmé, že disolučnímu profilu lépe vyhovuje proložení modelem Weibull (což je dáno i vyšší hodnotou koeficientu determinance R^2). Po osmnácti hodinách bylo uvolněno více než 95 % účinné látky z matrice. Jelikož byl v tabletě použit TH jako modelové ve vodě dobře rozpustné léčivo, disoluční zkouška prokázala, že složení této formulace je vhodné pro matricové tablety s prodlouženým uvolňováním dobře rozpustného léčiva.

3.1.4 Formulace F5

Formulace F5 je procentuálním složením stejná jako F3, avšak došlo ke změně typu Kollidonu. Tablety tedy obsahují 25 % Kollidon®12 PF a 25 % Compritol® 888 ATO jako retardující složky, 20 % tramadol hydrochloridu (modelová účinná látka), 5 % Kolliwax® S (lubrikant) a 25 % Prosolv® SMCC90, který má funkci pojiva. Vzhled tablety po disoluční zkoušce je patrný z *Obr. 16*. V *Grafu 1 a 2* jsou zobrazeny disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull. Z *Grafu 1 a 2* i z hodnot koeficientu determinace (*Tabulka 3 a 4*) je zřejmé, že disolučnímu profilu lépe vyhovuje proložení modelem Weibull (což je dáno i vyšší hodnotou koeficientu determinance R^2). Již po čtyřech hodinách bylo uvolněno více než 95 % účinné látky z matrice. Disoluční zkouška prokázala, že složení této formulace je spíše nevyhovující pro matrice s prodlouženým uvolněním.



Obrázek 16: Tableta Formulace F5 po uvolnění účinné látky

3.1.5 Formulace F4, F6, F7

V rámci bakalářské práce byly testovány i další druhy Kollidonů ve funkci nosného polymeru matricových tablet. Připraveny a otestovány byly další 3 formulace (obsahující Kollidon® 12 PF, Kollidon® CL F a směsná formulace Kollidon® CL F a Compritol® 888 ATO) ze kterých se bohužel uvolnilo 100 % účinné látky již v kyselém pH, tudíž nebylo možné tablety přenést do pH 6,8 a disoluční chování dále kvantitativně vyhodnotit.

Formulace F4 obsahovala 50 % Kollidon® 12 PF jako nosný polymer. Složení tablet bylo dále stejné jako v předchozích formulacích (viz Tab. 2). 100 % účinné látky se uvolnilo do třiceti minut od začátku testování a tableta se zcela rozpadla, jak je vidět na *Obrázku 17*.



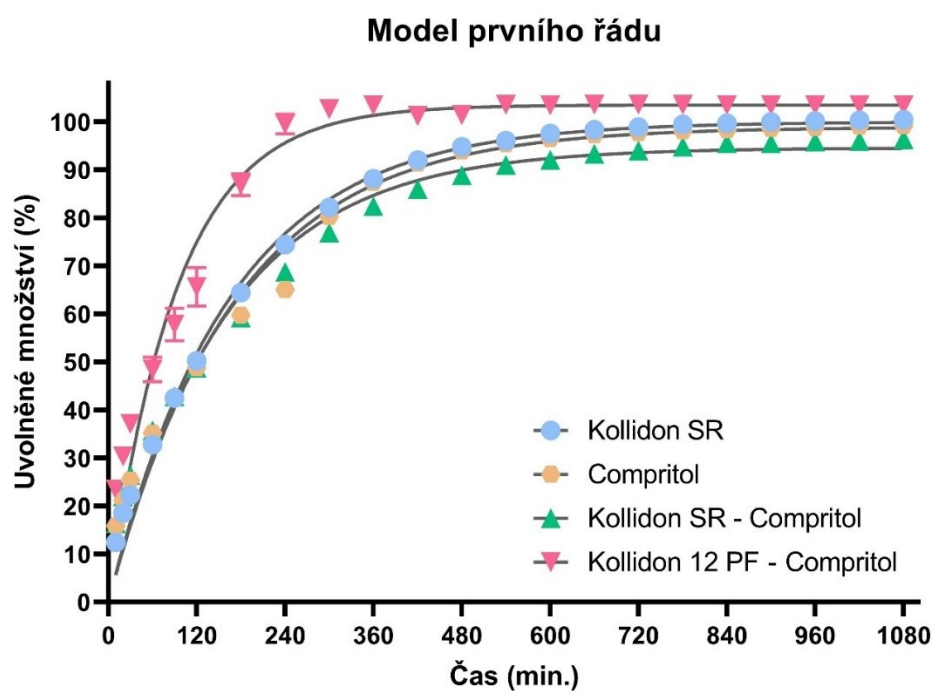
Obrázek 17: Rozpadlá tableta Formulace F4

Formulace F6 obsahovala 50 % Kollidon® CL F jako nosný polymer. Složení tablet bylo dále stejné jako v předchozích formulacích (viz Tab. 2). Již po vhození do disolučního média a spuštění testování se tableta rozpadala a začala vločkovat. V desáté minutě při prvním odběru bylo uvolněno 100 % účinné látky a tableta se úplně rozpadla tak, že zakalila disoluční médium, které lze vidět na *Obrázku 18*.

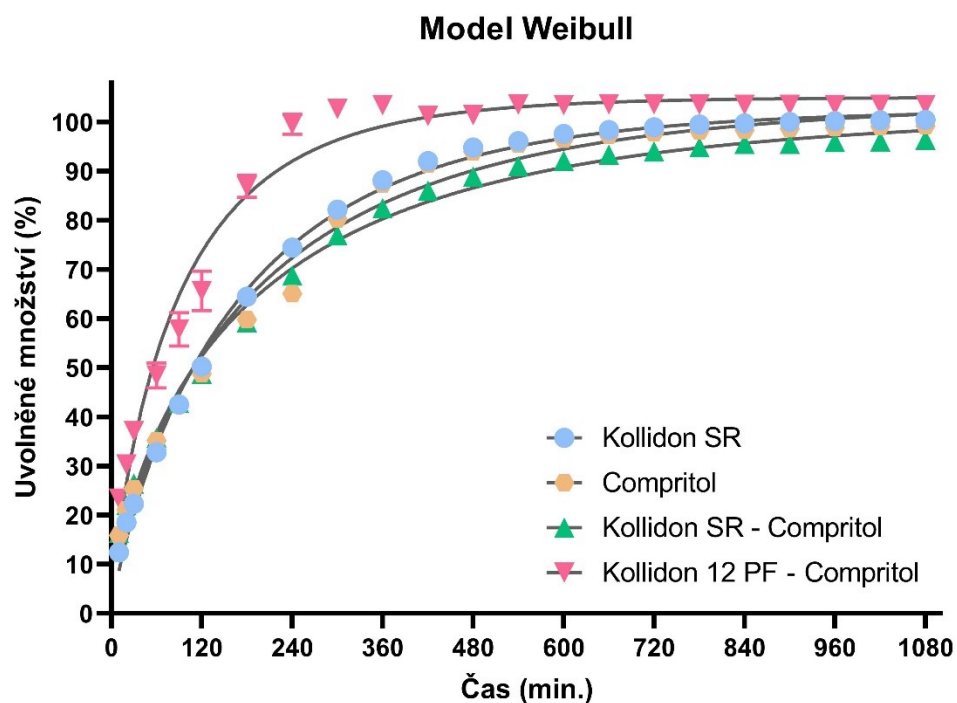


Obrázek 18: Rozpadlá tableta Formulace F6 a zakalené disoluční médium

Formulace F7 obsahovala fyzikální směs 25 % Kollidon® CL F a 25 % Compritol® 888 ATO ve funkci nosného polymeru a dále stejné složení účinné látky a dalších excipientů jako v předchozích formulacích (viz Tab. 2). Již po vhození do disolučního média a spuštění testování se tableta rozpadala a začala vločkovat. V desáté minutě při prvním odběru bylo uvolněno 100 % účinné látky a tableta se úplně rozpadla a zakalila disoluční médium jako Formulace F6 na *Obrázku 18*.



Graf 1: Disoluční profily proložené kinetickým modelem I. řádu pro formulace F1, F2, F3, F5



Graf 2: Disoluční profily proložené modelem Weibull pro formulace F1, F2, F3, F5

3.2 Souhrn parametrů použitých matematických modelů

Tabulka 3: Parametry regresní analýzy modelu I. řádu pro formulace F1, F2, F3, F5

I. řád: $Y_t = M_\infty \cdot (1 - e^{(-k \cdot t)})$			
Formulace	M±SD [%]	k±SD [min⁻¹]	R²
F1	100,0 ± 1,1	0,0061 ± 0,0003	0,9925
F2	98,92 ± 1,98	0,0059 ± 0,0005	0,9749
F3	94,63 ± 1,89	0,0063 ± 0,0006	0,9712
F5	103,5 ± 1,7	0,0107 ± 0,0009	0,9668

Tabulka 4: Parametry regresní analýzy modelu Weibull pro formulace F1, F2, F3, F5

Weibull: $Y = A \cdot (1 - e^{(-k \cdot t^n)})$				
Formulace	A±SD [%]	k±SD [min⁻ⁿ]	n	R²
F1	102,5 ± 1,1	0,012 ± 0,002	0,85 ± 0,03	0,9967
F2	104,2 ± 3,2	0,019 ± 0,005	0,76 ± 0,06	0,9875
F3	101,9 ± 2,7	0,026 ± 0,005	0,70 ± 0,04	0,9934
F5	105,0 ± 1,7	0,027 ± 0,009	0,80 ± 0,07	0,9778

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá testováním matricových tablet s prodlouženým uvolňováním ve vodě dobře rozpustného léčiva (tramadol hydrochlorid) z matricových tablet na bázi Kollidonů.

Teoretická část se věnuje rozdělení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním, popisu účinné látky tramadol hydrochloridu a následnému rozboru všech excipientů použitých při experimentální části. V závěrečných kapitolách teoretické části se nachází popis disoluční zkoušky včetně popisu nejpoužívanějších metod. Dále se práce zabývá charakteristikou matematických modelů použitých k vyhodnocení disolučních profilů získaných v rámci experimentální části.

V experimentální části se tato práce zabývá popisem přípravy matricových tablet s prodlouženým uvolňováním tramadol hydrochloridu (modelová účinnou látka). U připravených tablet byl proveden disoluční test se změnou pH (nejprve 2 hodin v disolučním médiu o pH 1,2, následně 16 hodin v médiu o pH 6,8). Hodnoty pH simulují průchod léčiva gastrointestinálním traktem. Jednotlivé odebrané vzorky byly proměřeny pomocí metody UV/VIS spektrometrie a získané disoluční profily byly vyhodnoceny vhodnými matematickými modely (model I. řádu a Weibull)

V průběhu této práce bylo testováno více druhů nosných polymerů a bylo zjištěno, že pro zajištění prodlouženého uvolňování ve vodě dobře rozpustného léčiva je nejvhodnější matrice obsahující Kollidon® SR a Compritol® 888 ATO. Naopak Kollidon® CL F je nejméně vhodný a spíše ho lze použít jako rozvolňovadlo.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] NOKHODCHI, Ali, RAJA, Shaista, PATEL, Pryia, ASARE-ADDO, Kofi. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts* [online]. **2012**, 2 (4), 175-187 [cit. 15.5.2023]. DOI: 10.5681/bi.2012.027. ISSN 2228-5652. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/>
- [2] DVOŘÁČKOVÁ, K., BAUTZOVÁ, T., RABIŠKOVÁ, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy* [online]. **2011**, 105, 50-54. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf
- [3] DVOŘÁČKOVÁ, K.; Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chemické listy* [online]. **2009**, 103, 66-72. Dostupné z: http://chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf
- [4] RABIŠKOVÁ, Miroslava, FRIČOVÁ Vítězslava. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Solen* [online]. **2008**, 4 (4), 186-190. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/lek-200804-0009_Peroralni_formy_s_rizenym_uvolnovanim_leciv.php
- [5] 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. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716302913?casa_token=IUFebC8TqMkAAAAA:172asr9R7ptlknBSNYD2QFcVYPoS56-Juxod8F77AuXUeGcBs3eTmZg2QtrcebyLqFXql51M
- [6] Sedláková M, Rabišková M, Spilková J. Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet. *Česká a slovenská Farmacie*. **2006**, 55, 4–11. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2006-1/prirodni-polymery-pro-formulaci-hydrofilnich-matricovych-tablet-3233>

- [7] HUANG, Y.-B., TSAI, Y.-H., LEE, S.-H., CHANG, J.-S. a WU, P.-C. Optimization of pH-independent release of nicardipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutics*. **2005**, 289 (1-2), 87–95. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.10.021. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652202/>
- [8] HAKL, M. Tramadol – nová léková forma s 24hodinovým účinkem. *Remedia* [online]. **2009**
- [9] Tramadol hydrochlorid. Sigma-Aldrich [online]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/sigma/42965>
- [10] GROND, S. a SABLITZKI, A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. **2004**, 43 (13), 879–923. doi:10.2165/00003088-200443130-00004. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00004#citeas>
- [11] SCOTT, Lesley J., PERRY, Caroline M. Tramadol. *Drugs*. **2000**, 60, 139-176. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200060010-00008#citeas>
- [12] LEPPERT W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports*. **2009**, 61 (6), 978–992. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114009701598?via%3Dihub>
- [13] ARIAS, J. L., GÓMEZ-GALLO, A., DELGADO, Á. V., a GALLARDO, V. Study of the stability of Kollidon® SR suspensions for pharmaceutical applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2009**, 338 (1-3), 107–113. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775709000302?casa_token=Gx1604TCzs8AAAAA:2wuuUYbjWIPs5qc9oBHMCXSNZ71yMsK1Iss--Gie5yhR1VYJRD1em9heF7-l903Dx39EVg4J

- [14] Kollidon SR. Sigma-Aldrich [online]. Dostupné z: https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/sigma/79911?gclid=EAIaIQobChMI8Si7I2e_wIVxBB7Ch32wwM4EAAYASAAEgJTG_D_BwE&gclid=aw.ds
- [15] JAGTAP P., TAGAD R., SHENDGE R. A brief review on Kollidon. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. **2019**, 9(2), 493-500. Dostupné z: <https://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2539/1863>
- [16] VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J. a DOLEŽEL, P. The effect of superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of liquisolid tablets containing rosuvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology*. **2015**, 22 (2), 138–147. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10837450.2015.1089900>
- [17] Crospovidon. Markan Global Enterprises. © 2023. Dostupné z: <https://www.markanglobal.com/pharmaceutical-excipients/vivapharm-pvpp-crospovidone/>
- [18] ROBERTS, M., VELLUCCI, D., MOSTAFA, S., MIOLANE, C. a MARCHAUD, D. Development and evaluation of sustained-release Compritol®888 ATO matrix mini-tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **2011**, 38 (9), 1068–1076. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639045.2011.638302>
- [19] ABURAHMA, M. H. a BADR-ELDIN, S. M. Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opinion on Drug Delivery*. **2014**, 11 (12), 1865–1883. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.2014.935335>
- [20] Kolliwax® S. BASF [online]. Dostupné z: <https://pharma.basf.com/products/kolliwax-s>
- [21] Lubricants – Pharmaceuticals Excipients. Pharma Excipients [online]. Dostupné z: <https://www.pharmaexcipients.com/lubricants/>

- [22] MUŽÍKOVÁ, J., NOVÁKOVÁ, P. A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **2007**, *33*(7), 775–781. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03639040601050197>
- [23] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Český lékopis [online]. Praha: Grada publishing, 2017. Dostupné z: [https://www.grada.cz/cesky-lekopis-2017-\(1\)-9290/](https://www.grada.cz/cesky-lekopis-2017-(1)-9290/)
- [24] JIRÁSKOVÁ, J., ONDREJČEK, P., WOLASCHKA, T., ŘEHULA, M., RABIŠKOVÁ, M. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy* [online]. **2015**, *109*, 34-40. Dostupné z: <http://ww-w.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/411/411>
- [25] MUSELÍK, J., A. KOMERSOVÁ, V. LOCHAŘ a K. KUBOVÁ. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. In: *Chemické listy*. 113 (5). Praha: Česká společnost chemická, 2019, 328-336. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3359>
- [26] COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2001, *13* (2), 123-133 Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098701000951?via%3Dihub>