

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Studium směsných matricových tablet

*Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.*

*Za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování této rigorózní práce děkuji paní **PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D.** Dále bych ráda poděkovala paní laborantce **Lence Svobodové** za ochotu a pomoc při zpracování experimentální části práce.*

V Hradci Králové dne

Mgr. Kateřina Holubová

# OBSAH

1. ABSTRAKT, ABSTRACT .....	5
2. ZADÁNÍ.....	7
3. ÚVOD .....	8
4. TEORETICKÁ ČÁST .....	9
4.1. Modifikované uvolňování léčiva z tablet .....	9
4.1.1. Matricové tablety.....	13
4.2. Využití polymerů v systémech pro řízené uvolňování léčiva.....	17
4.2.1. Ethers celulosy a jejich funkce v matricových tabletách .....	21
4.3. Glycerol-dibehenát .....	28
4.3.1. Compritol 888 ATO .....	28
4.4. Zkouška disoluce pevných lékových forem .....	29
4.4.1. Přístroj s košíčkem .....	30
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	32
5.1. Použité suroviny .....	32
5.2. Použité přístroje a zařízení .....	33
5.3. Postup práce .....	34
5.3.1. Příprava tabletovin.....	34
5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	35
5.3.3. Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	36
5.3.4. Disoluce tablet.....	36
6. TABULKY A GRAFY .....	38
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům .....	38
6.2. Tabulky.....	39
6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	39
6.2.2. Pevnost tablet v tahu.....	40
6.2.3. Disoluce tablet .....	52
6.3. Grafy.....	53

7. DISKUSE .....	65
7.1. Hodnocení lisovatelnosti tabletovin .....	65
7.2. Hodnocení disoluce tablet .....	67
8. ZÁVĚR.....	68
9. LITERATURA.....	69

# 1. ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutická technologie

Kandidát Mgr. Kateřina Holubová

Konzultant PharmDr. Jitka Mužíková, PhD.

Název rigorózní práce Studium směsných matricových tablet

Práce studuje lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin obsahujících dva viskozitní typy hypromelosity ve dvou koncentracích a tabletovin obsahujících navíc přídavek glycerol-dibehenátu taktéž ve dvou koncentracích. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a stanovení pevnosti tablet v tahu. Zkouškou disoluce je testována rychlost uvolňování léčiva z matricových tablet.

Navýšení koncentrace obou hypromelos a přídavek glycerol-dibehenátu do tabletovin s oběma typy hypromelosity zlepšily lisovatelnost. Rychlost uvolňování léčiva se snížila se zvyšujícím se viskozitním stupněm hypromelosity a její rostoucí koncentrací. Přídavek glycerol-dibehenátu měl na rychlost uvolňování stejný vliv jako navýšení koncentrace příslušné hypromelosity.

## Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department                      Pharmaceutical Technology

Candidate                         Mgr. Kateřina Holubová

Consultant                        PharmDr. Jitka Mužíková, PhD.

Title of the Thesis                The study of dual matrix tablets

The thesis studies the compressibility of directly compressible tableting materials containing two viscosity types of hypromellose in two concentrations and tableting materials containing additional glyceryl dibehenate, also in two concentrations. Compressibility is evaluated by means of the energy profile of the compression process and determination of tensile strength of tablets. Dissolution test examines the rate of release of the active ingredient from matrix tablets.

Increased concentrations of both hypromelloses and an addition of glyceryl dibehenate into tablets with both types of hypromellose improved compressibility. The rate of drug release was decreased with increasing viscosity degree of hypromellose and its increasing concentration. An addition of glyceryl dibehenate exerted the same influence on release as increased concentrations of the pertinent hypromellose.

## **2. ZADÁNÍ**

Cílem této práce bylo hodnocení lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin obsahujících dva typy hypromelosity ve dvou koncentracích a tabletovin obsahujících navíc přídavek glycerol-dibehenátu taktéž ve dvou koncentracích. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a stanovení pevnosti tablet v tahu. Dále byla zkouškou disoluce testována rychlost uvolňování léčiva z matricových tablet.

### 3. ÚVOD

Prodloužené uvolňování zabezpečuje terapeutickou hladinu léčivé látky v krevní plazmě po časový interval delší, než je dán jejími farmakokinetickými vlastnostmi. Delší působení léčivé látky v biofázi je umožněno specifickými farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo speciálními technologickými postupy, tj. lékovou formou, popř. složitějším lékovým systémem. Nejčastěji používané systémy s řízeným uvolňováním aktivní složky jsou matricové systémy<sup>1</sup>. Podle charakteru nosné pomocné látky se rozlišují matricové tablety polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové a směsné<sup>2</sup>.

Směsné matricové tablety obsahují jednak složku hydrofilní gelovou a také složku lipofilní<sup>3</sup>. Velmi častým hydrofilním polymerem používaným v matricových tabletách je hypromelosa, která zajišťuje zpomalené uvolňování léčiva vytvořením gelu, přes který léčivo prochází převážně difuzí. Rychlost uvolňování léčiva pak závisí významně na použitém viskozitním stupni hypromelosy a její koncentraci<sup>4</sup>. Lipofilní látka, kterou lze použít pro přípravu matricových tablet je glycerol-dibehenát. Tato pomocná látka se v koncentraci do 3 % používá jako mazadlo, pro prodloužené uvolňování je nutné koncentraci navýšit nad 10 %<sup>5</sup>. Výhodou matricových tablet s glycerol-dibehenátem je nezávislost uvolňování léčiva na pH<sup>6</sup>, což je udáváno i u hypromelosy<sup>7</sup>.

Studium přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet s těmito látkami se stalo náplní této práce.

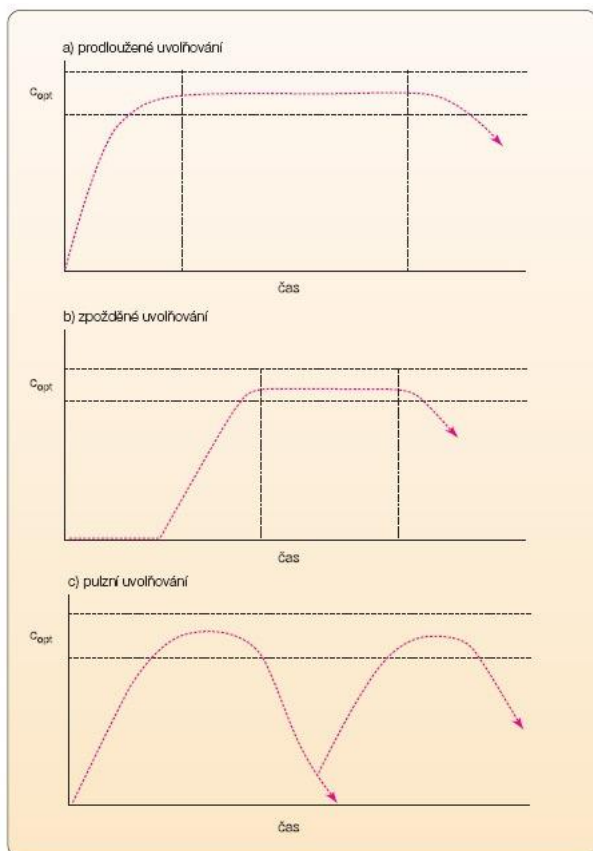


## 4. TEORETICKÁ ČÁST

### 4.1. Modifikované uvolňování léčiva z tablet<sup>8-13</sup>

Lékové formy s řízeným uvolňováním a účinkem léčivé látky se stále častěji objevují v současné farmakoterapii. Důvodem jsou jejich četné výhody ve srovnání s formami klasickými, např. snížená frekvence dávkování léku, redukce výkyvů plazmatických hladin léčiva, menší výskyt nežádoucích účinků a s tím související zlepšená compliance pacienta<sup>8</sup>. Účelem perorálních modifikovaných forem uvolňování léčiva je dodat lék takovou rychlostí, aby se udržela konstantní koncentrace léčiva v krvi. U modifikovaných forem uvolňování se obvykle podává jedna dávka léčiva, což je výhodné především v tom, že je to nákladově efektivní, zvyšuje to pohodlí pacienta a účinnost snížením kterékoliv odchylky hladiny léčiva v krvi a v konečném důsledku se může použít menší množství účinné složky<sup>9</sup>. Řízené uvolňování léčiva může probíhat kontinuálně (prodloužené uvolňování) nebo diskontinuálně (zpožděné, pulzní uvolňování) podle potřeb organismu a léčby daného onemocnění<sup>10</sup> (viz. obr. č. 1).

Obrázek č. 1: Typy řízeného uvolňování<sup>11</sup>



1. Prodloužené uvolňování a prodloužený účinek léčiva znamená zabezpečit terapeutickou hladinu léčivé látky v krevní plazmě po dobu delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva, danou jeho charakteristickými farmakokinetickými vlastnostmi, např. vazbou na bílkoviny, metabolismem, eliminací. Delší působení účinné látky v biofázi je umožněno specifickými farmaceutickými pomocnými látkami a speciálními technologickými postupy nebo jejich kombinací, tedy lékovou formou.
2. Zpožděné uvolňování a opožděný účinek léčiva jsou výhodné v případě, kdy se má léčivá látka absorbovat až ve střevním traktu nebo v jeho určitém místě anebo tehdy, když se má oddálit působení léčiva, což je výhodné u některých onemocnění (např. astma doprovázené nočními záchvaty)
3. Pulzní uvolňování léčiva z jednoho léčivého přípravku následované pulzním, přerušovaným účinkem je vhodné např. při potřebě fyziologické opakované denní aplikace léčiva (inzulin) nebo při vývoji tolerance na podanou látku (nitráty).

Prodloužené uvolňování léčiva je možné zabezpečit lékovými formami typu matrice (viz. kap. 4.1.1.) anebo obalem zpomalujícím rozpouštění<sup>8</sup>.

Vhodnými kandidáty pro přípravky s řízeným uvolňováním jsou pouze některé lékové formy. U dávkových forem s řízeným uvolňováním musí být změněna rychlost uvolňování léčiva z lékové formy. Při výběru léčiv, jež jsou kandidáty pro přípravky s řízeným uvolňováním, existuje 6 kritérií. Prvním kritériem je fakt, že se léčivo musí pomalu vstřebávat a vylučovat. Pokud bude rychlost absorpce příliš nízká, pak bude nástup účinku léku velmi pomalý. Kromě toho, že se sníží rychlost absorpce, sníží se i rychlost uvolňování léčivé látky. A pokud bude rychlost absorpce i uvolňování léčiva pomalá, bude nástup terapeutické koncentrace v krvi také velmi pomalý. Dalším kritériem je fakt, že by léčivo mělo být alespoň mírně rozpustné. Je-li rozpustnost příliš vysoká, bude velmi obtížné rychlost rozpouštění snížit, kdežto v případě, že je rozpustnost léčiva velmi nízká, bude léčivo vykazovat omezenou absorpci, což má za následek setrvalou hladinu léčiva v krvi a z tohoto důvodu je omezeno prodloužené uvolňování. Léčivo musí být také rovnoměrně absorbováno z gastrointestinálního traktu. Pokud by se lék absorboval pouze z žaludku, nebo jen při určitých hodnotách pH, pak bude těžké jeho hladinu udržet, jelikož žádný lék se neabsorbuje v určitých částech gastrointestinálního traktu. Tento lék by měl být podáván v malých dávkách. Cílem je podávat jednu tabletu nebo kapsli v jedné denní dávce. Zkoušené léky pro systémy s řízeným uvolňováním by měly mít široké rozmezí bezpečnosti, což je velmi

důležité, jelikož pacient si bere jednu dávku léčiva, jehož účinek trvá celý den. V případě, kdy pacient tabletu rozkousne, dochází k ukládání této dávky léčiva, a proto úroveň koncentrace léčiva nemůže být vyšší než toxická hladina, která by mohla být pro pacienta škodlivá. Léčiva používaná u systémů řízeného uvolňování by měla být používána spíše u chronických onemocnění než u akutních stavů, kde se používají převážně systémy s okamžitým uvolňováním. Dalším kritériem při navrhování formy s řízeným uvolňováním léčiva je poločas dávky, která se bude podávat. V ideálním případě není potřeba léku s příliš nízkým eliminačním poločasem (menším než 2 hodiny), jelikož by to vyžadovalo, aby se podávala mnohem vyšší dávka k dosažení terapeutické hladiny léčiva v krvi po celý den. Léková forma s tak nízkým poločasem eliminace by vyžadovala obrovské množství léku, aby bylo dosaženo rovnovážného stavu. Naopak, pokud se použije lék s poločasem eliminace mezi 2-8 hodinami, jedná se o ideální přípravek, který dokáže dosáhnout rovnovážného stavu i bez vysokých dávek léčiva. Použití léku s eliminačním poločasem větším než 8 hodin může být problematické, jelikož lék zůstává v těle více než 5 eliminačních poločasů. Z tohoto důvodu je systém s prodlouženým uvolňováním nadbytečný, protože lék bude již v těle po delší časové období<sup>9</sup>.

Výhody v použití systémů s řízeným uvolňováním léčiva<sup>12</sup>:

- Optimalizace výsledných lékových profilů koncentrace-čas v místě působení v těle po delší dobu. Každý lék má charakteristickou tzv. „minimální účinnou koncentraci“ (MEC), pod kterou nedochází k léčebnému účinku, a to i v případě, že je lék přítomen v místě působení. Kromě toho má každý lék také tzv. „minimální toxickou koncentraci“, nad kterou dochází k nežádoucím lékovým vedlejším účinkům. Rozsah mezi těmito dvěma koncentracemi se nazývá „terapeutické rozmezí“ nebo „terapeutické okno“. V závislosti na typu léčiva může být toto rozmezí koncentrace více či méně úzké. V ideálním případě zůstává koncentrace léčiva během léčby v terapeutickém rozmezí. Nicméně v případě použití konvenční lékové formy (s okamžitým uvolňováním) pro podávání vysoce účinných látek, např. proti rakovině, se celá dávka léčiva obvykle rychle uvolní. V případě perorálního podávání je lék následně absorbován do krevního řečiště a distribuován do celého těla, až dosáhne místa působení. Rychlost, s jakou léčivo vstupuje do těla, může být nastavena, zatímco

rychlost, s jakou se léčivo objeví v místě působení (a ve zbytku organismu), může být řízena, aby se zabránilo jak toxických tak subterapeutických koncentrací léku. Například může být k dispozici stálý přísun léčiva, který kompenzuje eliminaci léku z těla, což má za následek konstantní koncentraci léčiva v terapeutickém rozmezí. Nicméně je třeba poukázat na to, že konstantní hladiny léku nejsou optimální pro všechny typy farmakoléčby. Například v důsledku cirkadiálních výkyvů u určitých koncentrací hormonů, může být zapotřebí koncentrace léku závislá na denní době (chrono-farmakologie).

- Snížení frekvence podávání léků. To je důležité zejména u léků s krátkými in vivo poločasy, kdy se např. podávání léku 3-4 krát denně nahrazuje podáváním jen 1 krát denně. Toto zjednodušení časového plánu podávání léků šetří nejen čas a finanční prostředky, ale co je nejdůležitější, zlepšuje compliance pacienta.
- Stimulace nočního dávkování. Některé nemoci vyžadují vysoké koncentrace léku v místě působení ve velmi časných ranních hodinách. Eventuálně existují lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva, tzv. profil s pulzním uvolňováním léčiva, který může být podáván pozdě večer před spaním. V první části noci se žádný lék neuvolní, ale po předem určené době prodlení se rychle celá dávka uvolňuje.

Časově řízené systémy pro podávání léčiv mohou být klasifikovány podle různých principů, např. s ohledem na způsob podávání, oblasti použití a/nebo mechanismů uvolňování účinné látky. Existují různé typy systémů, které byly dosud popsány v literatuře a klasifikovány na základě hlavních fyzikálně-chemických jevů, které ovlivňují výsledný lék, rychlost uvolňování, difúzi, bobtnání, osmózu, degradaci/erozi a další. Nicméně je třeba mít na paměti, že v praxi se často současně podílí na řízeném uvolňování léčiva několik z těchto procesů<sup>12</sup>.

Rozlišujeme systémy:

**1. Zásobníkové** - podle principu uvolňování léčivé látky:

- a) obalené tablety založené na řízené difuzi (s prodlouženým nebo zpožděným uvolňováním)
- b) obalené tablety založené na řízené osmóze<sup>13</sup>

**2. Matricové** – podle charakteru nosné pomocné látky:

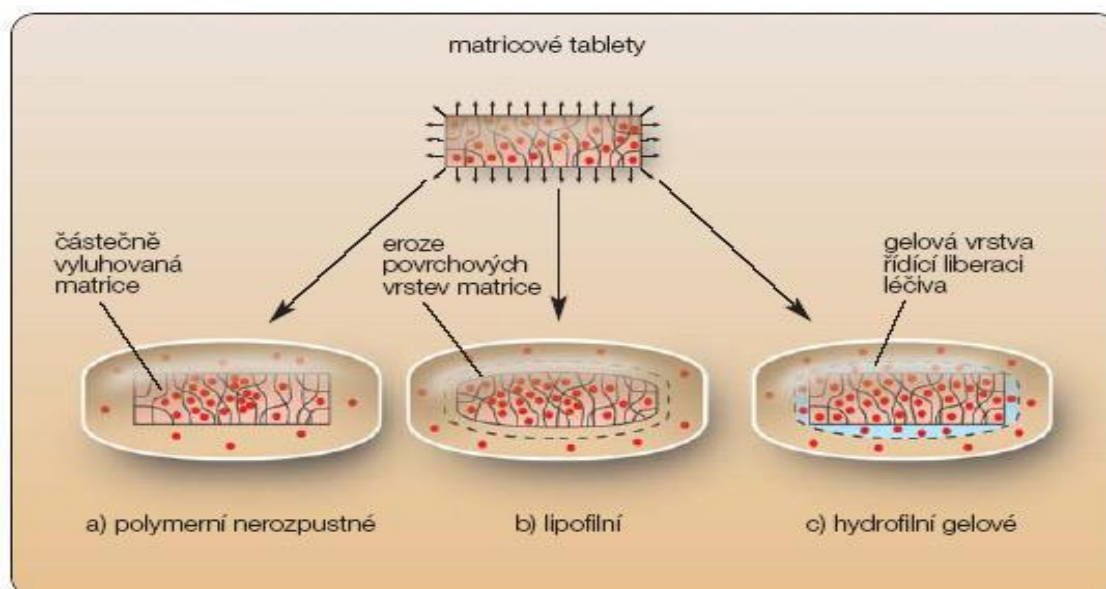
- a) polymerní nerozpustné matricové tablety
- b) lipofilní matricové tablety

- c) hydrofilní gelové matricové tablety
- d) směsné matricové tablety<sup>2</sup>

#### 4.1.1. Matricové tablety<sup>8,10,14,15</sup>

Matricové tablety patří k jednotkovým lékovým formám (na rozdíl od násobných forem neobsahují částice), což znamená, že tableta funguje jako jeden celek a její vlastnosti závisí především na vlastnostech nosné pomocné látky a vlastnostech léčivé látky, které mohou být do jisté míry upraveny dalšími vhodnými pomocnými látkami tak, aby přípravek splňoval požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu<sup>8</sup>. Matricové tablety složené z nosné pomocné látky s dispergováním léčivem jsou nejjednodušším návrhem lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva. Neobalené nebo s vhodným obalem umožňují účinek prodloužený, zpožděný i pulzní<sup>10</sup>. Podle charakteru nosné pomocné látky se rozlišují polymerní nerozpustné (skeletové), lipofilní, hydrofilní gelové (viz. obr. č. 2), popř. směsné-tzn. hydrofilně-lipofilní matricové tablety<sup>14</sup> a další, např. matricové tablety biologicky rozložitelné a minerální<sup>15</sup>.

**Obrázek č. 2: Typy matricových tablet<sup>10</sup>**



- **Polymerní nerozpustné (skeletové) matricové tablety**

Jsou tvořeny léčivou látkou dispergovanou v nerozpustných polymerech, např. polyakrylátech, ethylcelulose, polyvinylchloridu, polyethylenu, polystyrenu<sup>10</sup>, nebo amonioalkylmethakrylátových kopolymerech (Eudragit RS a propustnější Eudragit RL)<sup>8</sup>. Vyrábějí se jednoduchými technologiemi přímého lisování prášků nebo lisováním zrněných prášků<sup>10</sup>. Nosný polymer dává po slisování vznik pevné, pórovité struktury-skeletu, a proto se tyto matricové tablety označují jako skeletové. Skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované léčivé látky v gastrointestinálním traktu, a tím také její prodlouženou absorpci a účinek<sup>8</sup>. Během expozice v gastrointestinálním traktu se tvar tablety nemění, léčivá látka se pomalu rozpouští a difunduje ve formě roztoku z výlisku do okolního prostředí, kde se absorbuje. Léčivo se tedy uvolňuje rychle z povrchu tablety, umožňuje tím dosažení terapeutické koncentrace léčiva v plazmě, poté se v závislosti na dráze, kterou musí roztok léčiva urazit z vnitřní části skeletu, uvolňování zpomaluje tak, aby se vyrovnal koncentrační deficit vzniklý rozkladem a eliminací léčiva. Protože se léčivá látka uvolňuje po rozpuštění vodou vyplněnými kanálky, ovlivňuje uvolňování léčiva z matrice především její pórovitost<sup>10</sup>. Uvolňování léčiva lze ovlivnit dalšími pomocnými látkami, např. ve vodě rozpustné látky uvolňování urychlují a nerozpustné zpomalují a to především snížením smáčivosti matrice vyplněním některých jejich pórů<sup>8</sup>.

- **Lipofilní matricové tablety<sup>8,10</sup>**

Jsou založené na tucích a voscích<sup>8</sup>. Léčivé látky mohou být včleněny do lipofilních matric z vosků a tuků technologií sprejového chlazení, termoplastickou granulací nebo přímým lisováním práškové směsi nosiče a léčiva<sup>10</sup>. Nejčastěji se používají mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery např. cetylalkohol, stearylalkohol, glycerol-dibehenát, glycerol-tribehenát, glycerylmonostearát, karnaubská nebo montanglykolový vosk. Léčivá látka je podobně jako u předchozího typu matricových tablet dispergována v nosiči a tableta často obsahuje další pomocnou látku, zejména pojiva nebo plniva, která mohou ovlivnit rychlost uvolňování léčiva<sup>8</sup>. Léčivá látka se z těchto matric uvolňuje erozí-postupným zmenšováním tablety na základě hydrolýzy a rozpouštění tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v gastrointestinálním traktu. Povrchová eroze lipofilních matric, a tím i rychlost uvolňování léčiva závisí na vlastnostech a koncentraci nosné pomocné látky a na dalších přidaných pomocných látkách. Ty mohou mít jak hydrofilní, tak lipofilní charakter a

dolaďují disoluční profil léčivé látky na požadované optimum. V poslední době jsou oblíbené směsné hydrofilně-lipofilní matricové tablety<sup>10</sup>.

- **Hydrofilní matricové tablety**<sup>10,14</sup>

Základem hydrofilních matricových systémů je hydrofilní polymer, který při styku s vodou bobtná a na povrchu vytváří gelovou vrstvu řídicí uvolňování léčiva z matrice<sup>14</sup> s následným navozením jeho terapeutické koncentrace v krevní plazmě<sup>10</sup>. Tvorba gelové bariéry na základě hydratace je prvním základním krokem k dosažení řízeného uvolňování léčiva. Ochranná vrstva gelu umožňuje vodě kontinuálně pronikat do tablety, pomalu, zvolna, bez toho, aby se tableta rozpadla. Rozpouštědlo zvýší pohyblivost polymerních řetězců a jejich rozvolnění umožní vznik nabobtnalého gelu. Původně gelová vrstva se postupně rozpouští, nahrazuje ji vrstva nová, která musí být dostatečně pevná, aby zpomalovala difuzi a dále prodlužovala uvolňování léčiva<sup>10</sup>. Vlastnosti gelové vrstvy matricové tablety ovlivňuje celá řada faktorů, jejichž cílenou změnou lze ovlivňovat liberaci léčiva z matricových tablet. Mezi faktory související s použitou polymerní látkou patří např. typ polymeru, jeho koncentrace, viskozitní stupeň, stupeň substituce, molekulová hmotnost, velikost částic polymeru, rychlost hydratace polymeru apod. U včleněného léčiva je důležitá jeho chemická struktura, rozpustnost, velikost částic, polymorfismus atd<sup>14</sup>. Uvolňování léčivé látky z těchto systémů se děje v závislosti na rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí difuzí (převažuje u léčiv dobře rozpustných), erozí (převažuje u léčiv špatně rozpustných), nebo kombinací obou dějů podle rozpustnosti léčiva a relaxaci polymerních řetězců. Průměr výlisku není konstantní, ale v průběhu liberace léčiva se mění. Zpočátku se průměr tablety zvětšuje nabobtnáním polymeru, hydratace a vznik gelu se posouvají směrem do suchého jádra matrice a velikost tablety se postupně zmenšuje, až výlisek zanikne. Rychlost uvolňování léčiva lze ovlivnit četnými formulačními a procesními faktory, z nichž nejdůležitější jsou rychlost hydratace polymeru, jeho viskozita a koncentrace, rozpustnost léčivé látky a vlastnosti dalších přidaných pomocných látek. Hydrofilní gelové matrice získaly široké uplatnění mezi matricovými systémy zejména pro jednoduchost výroby, malou finanční náročnost technologie a rozumnou cenu pomocných látek<sup>10</sup>.

Polymery používané při přípravě hydrofilních matricových tablet jsou rozděleny do 3 hlavních skupin<sup>15</sup>:

1. *Deriváty celulosy*: methylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy.
2. *Necelulosové přírodní, nebo semisyntetické polymery*: agar, kyselina alginová a alginany, karageny, arabská guma, pektiny, galaktomanany, xantanová guma, chitosan a modifikované škroby.
3. *Polymery kyseliny akrylové a další syntetické polymery*: karbomery (Carbopol-934), polyvinylalkohol, poloxamery

- **Biologicky rozložitelné matricové tablety**<sup>15</sup>

Skládají se z polymerů tvořených z monomerních jednotek, které jsou navzájem spojené pomocí funkčních skupin a mají nestabilní vazby v řetězci. Jsou biologicky rozkládány nebo narušeny enzymy, které jsou vytvářeny okolními živými buňkami nebo neenzymatickým procesem na oligomery a monomery, které mohou být metabolizovány nebo vyloučeny. Příkladem jsou přírodní polymery jako např. proteiny a polysacharidy a modifikované přírodní polymery, nebo syntetické polymery jako např. alifatické polyestery a polyanhydridy.

- **Minerální matricové tablety**<sup>15</sup>

Skládají se z polymerů, které jsou získávány z různých druhů mořských řas. Příkladem je kyselina alginová, což je hydrofilní sacharid získaný z hnědých mořských řas (Phaeophyceae) pomocí zředěné zásady.

Matricové tablety mohou být také klasifikovány na základě pórovitosti matrice a to na-makroporézní, mikroporézní a neporézní<sup>15</sup>.

**Makroporézní systémy:** V takových systémech nastává pronikání léku přes póry matrice, které jsou v rozmezí velikosti 0,1-1  $\mu\text{m}$ . Tato velikost pórů je větší než velikost difundující molekuly.

**Mikroporézní systémy:** V tomto systému dochází k difuzi přes póry, jejichž velikost se pohybuje v rozmezí 50-200  $\text{Å}$ , což je o něco větší než velikost difundující molekuly.

**Neporézní systémy:** Tyto systémy nemají póry a molekuly difundují přes síť.



### Výhody matricových tablet<sup>15</sup>

- snadná výroba
- nízká cena
- možnost použití pro špatně rozpustná léčiva
- slouží i k uvolňování vysokomolekulárních sloučenin
- přípravky s prodlouženým uvolňováním zachovávají terapeutické koncentrace po delší dobu, zabraňují vysoké koncentraci léčiva v krvi a mají potenciál zlepšovat compliance pacienta
- zpomalují vstřebávání léků, a tím snižují toxicitu
- chrání lék před hydrolýzou a jinými změnami v gastrointestinálním traktu a tím zvyšují stabilitu
- minimalizují místní i systémové nežádoucí účinky
- zlepšují účinnost léčby
- minimalizují akumulaci léku v případě dlouhodobého podávání
- celková menší spotřeba léků
- zlepšují biologickou dostupnost některých léků

### Nevýhody matricových tablet<sup>15</sup>

- rychlost uvolňování se postupně snižuje, což je dáno zmenšujícím se povrchem tablety u hydrofilních, resp. lipofilních matric s prodlužující se vzdáleností difuze roztoku léčiva u polymerních nerozpustných matric (tento nedostatek byl řešen úpravou geometrie tablet nebo použitím speciálních nosičů málo rozpustných v kyselém prostředí žaludku a rozpustnější v neutrálním a zásaditém prostředí střevního traktu)
- zbývající matrice musí být odstraněna poté, co bylo léčivo uvolněno

## **4.2. Využití polymerů v systémech pro řízené uvolňování léčiva<sup>16</sup>**

Polymery dostupné v současné době zajišťující řízené uvolňování léčiv mohou být využity ve 4 typech systémů:

- Systémy řízené difuze
- Systémy aktivované rozpouštěním

- Systémy chemicky řízené
- Systémy magneticky řízené

### Systémy řízené difuze

Existují 2 typy-zásobníkový a matricový:

- Zásobníkový typ je zpravidla kulovitý, válcovitý, nebo diskovitý a skládá se z jádra, ve kterém je léčivo. Jádro obklopuje vrstva nebiodegradovatelného polymeru, skrz který léčivá látka pomalu difunduje. Tento polymerní obal je zodpovědný za způsob uvolňování léčiva. Nerozpustné obaly z aminoalkylmethakrylátových polymerů nebo ethylcelulosity zajišťují prodloužené uvolňování léčiva, obaly rozpustné při hodnotě pH vyšší než 6 (např. celacefát nebo aniontové kopolymery kyseliny methakrylové s ethylakrylátem, methylakrylátem nebo methylmetakrylátem) zajišťují uvolňování zpožděné, tj. absorpci léčivé látky až ve střevním traktu. Vlastnosti léku a polymeru řídí rychlost difuze léku a jeho rychlost uvolňování do krevního řečiště. Tloušťka polymerního obalu musí být stálá, aby byla zachována jednotnost aplikace léčivé látky. Jedním z problémů u zásobníkového typu je to, že tento systém musí být vyloučen z těla po vyčerpání léčiva, jelikož polymer zůstává beze změny. Další problém nastává v případě, kdy se náhodně protrhne zásobníková membrána a velké množství léčiva může být náhle uvolněno do krevního řečiště. Tento jev se nazývá „drug dumping“.
- Matricový typ je nejběžnější formou pro řízené uvolňování léčiv. Je tvořen léčivem rovnoměrně rozptýleným v nosné pomocné látce, která řídí uvolňování léčiva v některých případech s pomocí dalších aditiv, např. plniv, kluzných a antiadhezivních látek. Podle charakteru nosné pomocné látky můžeme rozlišit polymerní nerozpustné (skeletové), lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné tzv. hydrofilně-lipofilní matricové tablety. Na rozdíl od zásobníkového typu v tomto systému neexistuje nebezpečí „drug dumpingu“ v případě náhodného protržení membrány zásobníkového zařízení a tudíž nehrozí nebezpečí náhodných vysokých dávek léčiva<sup>16</sup>.

### Systémy aktivované rozpouštěním

Jsou také dvojího typu-osmoticky řízené systémy a systémy řízeného bobtnání:

- U osmoticky řízeného systému se vnější tekutina obsahující nízkou koncentraci léčiva pohybuje přes semipermeabilní membránu do oblasti uvnitř systému, kde je léčivo ve vysoké koncentraci. Osmotický tlak má tendenci snižovat koncentrační gradient mezi jednou a druhou stranou membrány. Pohyb tekutiny směřující dovnitř vytlačí rozpuštěné léčivo ze systému přes malý otvor.
- U systémů řízeného bobtnání obsahuje polymer velké množství vody, aniž by se rozpouštěl. Systém se skládá z hydrofilních, zesíťovaných makromolekul tvořících trojrozměrnou síť. Charakteristikou těchto systémů je jejich propustnost pro nízkomolekulární rozpuštěné látky a to řízenou rychlostí závislou na bobtnání polymeru<sup>16</sup>.

### Systémy chemicky řízené

Existují 2 typy - systém „závěsného řetězu“ a biologicky odbouratelný systém:

- Systém „závěsného řetězu“ je takový, ve kterém je molekula léku chemicky vázaná k hlavnímu řetězci polymeru. V těle dojde za přítomnosti enzymů a biologických tekutin při současném uvolňování léčiva a při řízené rychlosti k chemické hydrolyze, nebo enzymatickému štěpení. Léčivo může být připojeno přímo k polymeru, nebo přes „spacer“ skupinu.
- V biologicky odbouratelném systému zahrnuje řízené uvolňování léčiva polymery, které se postupně rozkládají. Léčivo je rovnoměrně rozptýleno v celém polymeru a s rozpadajícím polymerem se pomalu uvolňuje<sup>16</sup>.

### Systémy magneticky řízené

Magneticky reagující nosné systémy léčiv složené z albuminu a magnetických mikrosfér byly vyvinuty k použití v chemoterapii rakoviny. Díky svým magnetickým vlastnostem jsou tyto mikrosféry teoreticky schopné zvýšené specifické lokalizace. Tento nosný systém je schopen pojmout celou řadu léků. Existují dvě hlavní výhody magneticky reagujícího nosného systému oproti jiným systémům podávání léků. První výhodou je jeho vysoká účinnost v in vivo targetingu a druhou výhodou je jeho řízené uvolňování léčiva na mikrovaskulární úrovni. Vzhledem k rychlému pokroku v posledních letech vzrůstá využití polymerů k podávání léků<sup>16</sup>.

S cílem poskytnout lepší pochopení vztahů a faktorů, které ovlivňují různé polymery, byl výzkum a vývoj rozdělen v tyto oblasti:

- Rozpustné polymery
- Biologicky odbouratelné polymery
- Mukoadhezivní polymery

### *Rozpustné polymery*

Ideální rozpustné polymery jako nosiče léčiv by měly mít následující vlastnosti: vazby mezi polymerem a léčivem, které znázorňují kontrolovanou biologickou rozložitelnost, vhodné rozmezí molekulové hmotnosti, nepřítomnost jakýchkoliv škodlivých a toxických účinků a nepřetržování v těle. S výjimkou biologické rozložitelnosti mají syntetické polymery své výhody oproti svým přírodním protějškům. Největší výhodou syntetických polymerů je široký výběr. Kromě homopolymerů, které se skládají z řetězců stejných monomerních jednotek, existuje mnoho typů kopolymerů. Dva nebo tři různé monomery mohou být kopolymerovány v definovaném poměru. Výsledný kopolymer může mít své jednotlivé monomery uspořádány náhodně, nebo jako pravidelně se opakující dimery nebo trimery. Blokované kopolymerové se skládají ze dvou částí spojením homopolymerů svými konci. Existuje také možnost spojení několika polymerních řetězců dohromady křížovými vazbami, i když tento postup často vede ke ztrátě rozpustnosti ve vodě.

### *Biologicky odbouratelné polymery*

Polymer, který má být použit v biologicky odbouratelném systému musí být navržen tak, aby splňoval řadu požadavků, z nichž nejdůležitější jsou propustnost, odbouratelnost, biokompatibilita a pevnost v tahu. Tyto vlastnosti jsou na sobě do určité míry vzájemně závislé a modifikace polymeru pro optimalizaci jedné vlastnosti bude mít vliv na ostatní tři. Obchodní polymery málokdy splňují všechny požadované vlastnosti, a proto je jejich zakázková syntéza výhodná. Existují následující specifické fyzikální vlastnosti, které přispívají k rychlosti degradace polymeru:

- a) propustnost vody a rozpustnost ve vodě,
- b) krystalinita polymeru (pouze amorfní fáze polymeru je propustná pro vodu a léčiva a přístupná k napadení enzymy),
- c) teplota skelného přechodu,
- d) fyzikální rozměry (velikost a poměr povrchu k objemu).

Biologicky odbouratelné polymery mohou být definovány jako polymery, které jsou odbouratelné in vivo buď enzymaticky nebo neenzymaticky. Tyto polymery mohou být metabolizovány a vylučovány normálními fyziologickými pochody. Dělí se do 3 skupin na základě jejich původu: přírodní, semisyntetické a syntetické. Příkladem běžně používaných přírodních biologicky odbouratelných polymerů jsou želatina, alginát, albumin, kolagen, škrob, dextran, chitosan a chitin, zatímco příkladem syntetických biologicky odbouratelných polymerů jsou kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová, polyhydroxyvalerát, atd. Modifikace mohou být provedeny na přirozeně se vyskytujících biologicky odbouratelných polymerech, jako je např. chitosan, alginát a kyselina hyaluronová na výrobu semisyntetických biologicky odbouratelných polymerů. Tyto modifikace mohou mít za následek změnu fyzikálně-chemických vlastností jako je termální gelace, mechanická pevnost a rychlost degradace.

#### *Mukoadhezivní polymery*

Mukoadhezivní polymery jsou konstitutivními pomocnými látkami pro formulaci mukoadhezivních lékových forem, které umožňují na základě mukoadheze použitých polymerů výrazně prodloužit dobu setrvání lékových forem na sliznici a udržet vysokou koncentraci léčiva v místě aplikace a tím zajistit jeho dobrou biologickou dostupnost. Nejčastěji používaná mukoadheziva k aplikaci do ústní dutiny patří obvykle mezi polymery tvořící ve vodném prostředí gely nebo viskózní roztoky, které vytvářejí adhezivní interakce s biologickými povrchy. Nejčastěji se používají hydrofilní polymery s velkým počtem polárních skupin-např: polyakryláty (karbomery, polykarbofil), xanthanová klovatina, guar galaktomanan, guma guar, alginát sodný, chitosan, hydroxypropylcelulosa a další<sup>16</sup>.

### **4.2.1. Ethery celulosy a jejich funkce v matricových tabletách<sup>17-21</sup>**

Polymery jsou řetězce kovalentně vázaných monomerů. Jsou používány v celém farmaceutickém průmyslu a ve vztahu k perorálnímu podávání léků se používají jako nosiče léčiv. U přípravků s prodlouženým uvolňováním musí mít polymery určité vlastnosti, aby byla zachována pevnost matrice po delší dobu. K dispozici máme velké množství polymerů, které se používají u léků s prodlouženým uvolňováním<sup>17</sup>.

Nejčastěji užívané látky pro výrobu perorálních lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva jsou ethery celulosy, které jsou široce využívány především díky své dlouhé historii bezpečného a efektivního používání při vývoji a výrobě technologií řízeného uvolňování<sup>18</sup>.

Ethery celulosy jsou vysokomolekulární sloučeniny vyráběné náhradou atomů vodíku hydroxylových skupin anhydroglukosových jednotek celulosy alkylem nebo substituovanými alkylovými skupinami<sup>19</sup>. Jednotlivé produkty se liší způsobem alkylace, stupněm substituce a stupněm polymerace, který se projevuje v průměrné molekulové hmotnosti<sup>20</sup>. Vlastnosti etherů celulosy jako jsou rozpustnost, povrchová aktivita, termoplasticita, termální gelace a biodegradace závisí na jejich chemické povaze, množství a rozdělení skupin substituentů. Díky těmto vlastnostem jsou ethery celulosy vhodné k použití v širokém spektru aplikací ve farmaceutickém průmyslu.

Každý anhydroglukosový kruh celulosy obsahuje 3 hydroxylové skupiny, které jsou k dispozici pro substituci, ale relativní dostupnost těchto skupin pro etherifikaci není totožná a ne každá z těchto hydroxylových skupin se zúčastní etherifikace, proto je stupeň substituce definován jako počet hydroxylových skupin na monosacharidové jednotky, které byly etherifikované. Maximální hodnota stupně substituce je 3. Příkladem nejčastěji používaných etherů celulosy jsou<sup>21</sup>:

- methylcelulosa (MC)
- ethylcelulosa (EC)
- hydroxymethylcelulosa (HMC)
- hydroxyethylcelulosa (HEC)
- hydroxypropylcelulosa (HPC)
- sodná sůl karboxymethylcelulosy (NaCMC)
- hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC-viz kap. 4.2.1.1.)

#### **4.2.1.1. Methocel<sup>TM</sup>** <sup>7,22,23,24</sup>

Methocel je obchodní název pro ethery celulosy a existuje ve dvou základních typech: methylcelulosa (MC) a hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC). Z dostupného množství zástupců celulosy zajišťujících řízené uvolňování léčiva je nejvíce využívána HPMC, která bývá součástí hydrofilních matricových systémů. Jedná se o bezpečnou látku

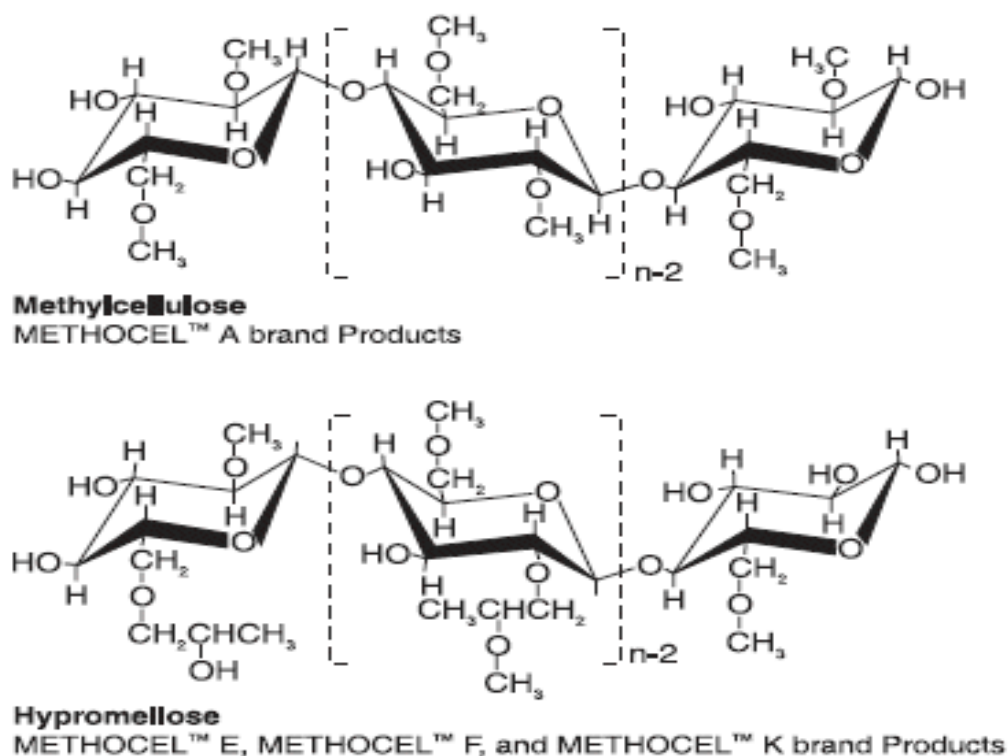
s povolením od FDA pro využití i v oblasti potravinářství. Polymery HPMC jsou univerzální látky. Jelikož jsou neiontové povahy, minimalizují se problémy interakcí při jejich použití v kyselém, bazickém nebo jiném elektrolytickém prostředí a jsou odolné vůči různým přísadám a metodám výroby<sup>22</sup>.

Ethery HPMC jsou ve vodě rozpustné polymery odvozené od celulosy, což je nejhojnější polymer v přírodě. Produkty Methocelu se používají jako viskozifikanty, pojiva, filmotvorné látky a látky zadržující vodu. Fungují i jako povrchově aktivní látky, ochranné koloidy a emulgátory. Methocel je bílý až nažloutlý prášek bez chuti a zápachu. Zdánlivá hustota prášku je v rozmezí 0,25-0,70 g/cm<sup>3</sup>.<sup>7</sup>

#### 4.2.1.1.1. Struktura Methocelu

Oba typy Methocelu (viz. obr. č. 3) mají základní strukturu složenou z celulosy, což je přírodní polysacharid, který obsahuje základní opakující se strukturu anhydroglukosových jednotek<sup>7</sup>.

Obrázek č. 3: Struktura methylcelulosy a hydroxypropylmethylcelulosy (hypromelosity)<sup>7</sup>



## **Nomenklatura<sup>22</sup>:**

Počáteční písmeno znázorňuje typ etheru celulosy. Písmeno A znázorňuje produkty methylcelulosy (MC). Písmena E, F a K znázorňují jednotlivé produkty hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC). Nejvíce užívané Methocely pro řízené uvolňování léčiv jsou Methocel E a K. Typické produkty používané k řízenému uvolňování jsou Methocel K100 Premium LV, K4M Premium, K15M Premium, K100M Premium, E4M Premium a Premium E10M CR. Číslo, které následuje za chemickým názvem, identifikuje viskozitu daného produktu v  $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$  měřeného při 2% koncentraci ve vodě zahřáté na 20 °C. Při určování viskozity se často používá písmeno C reprezentující multiplikátor 100 a písmeno M reprezentující multiplikátor 1000. K identifikaci speciálních produktů se také používá několik různých přípon. Písmeno P se někdy užívá k identifikaci produktů Methocel Premium, LV označuje produkty se speciální nízkou viskozitou, CR označuje stupeň s řízeným uvolňováním a LH odkazuje na výrobek s nízkým obsahem hydroxypropylu. EP označuje produkt, který splňuje požadavky Evropského lékopisu, JP označuje produkt splňující požadavky Japonského lékopisu.

## **Stupeň substituce<sup>22,24</sup>:**

Množství substitučních skupin na anhydroglukosových jednotkách celulosy může být označeno pomocí hmotnostních procent, nebo průměrným počtem substitučních skupin navázaných na kruhu, což je pojem známý jako stupeň substituce. Pokud jsou substituovány všechny tři možné pozice na každé jednotce, je stupeň substituce označen číslicí 3. Počet substitučních skupin na kruhu určuje vlastnosti jednotlivých produktů. Například ether celulosy Methocel A obsahuje 27,5%-31,5% methoxylových skupin a stupeň substituce methoxyly je 1,64-1,92 což je rozsah, který přináší maximální rozpustnost ve vodě. Nižší stupeň substituce mají produkty s nižší rozpustností ve vodě, které jsou rozpustné pouze v hydroxidu. Vyšší stupeň substituce poskytují produkty methylcelulosy, které jsou rozpustné pouze v organických rozpouštědlech. V produktech etherů celulosy Methocelu E, F a K je substituce methoxylem čtená (viz. tab. č. 1). Dále se tyto produkty liší molární substitucí hydroxypropylu (MS), která udává počet molů hydroxypropylových skupin na mol anhydroglukosy.



**Tabulka č. 1: Stupeň substituce produktů Methocelu<sup>24</sup>**

Produkt	Stupeň substituce methoxylem	Methoxyl (%)	Molární substituce hydroxypropylem	Hydroxypropyl (%)
Methocel A	1,8	30	-	-
Methocel E	1,9	29	0,23	8,5
Methocel F	1,8	28	0,13	5,0
Methocel K	1,4	22	0,21	8,1

**Výroba<sup>22,24</sup>:**

Polymery HPMC jsou vyráběny za velmi kontrolovaných podmínek, které mají stálé vlastnosti a reprodukovatelné chování. Pro dosažení řízeného uvolňování za použití ve vodě rozpustného polymeru jako je např. HPMC se musí polymer rychle hydratovat na vnějším povrchu tablety za vzniku gelové vrstvy. Rychlá tvorba gelové vrstvy je důležitá proto, aby se zabránilo smáčení vnitřku tablety a rozpadu jádra tablety. Jakmile se vytvoří prvotní ochranná gelová vrstva tak v tuto chvíli je řízeno pronikání další vody do tablety. Jakmile je vnější gelová vrstva plně hydratovaná a rozpuštěná, musí ji nahradit nová vnitřní vrstva, která musí být soudržná a spojitá, aby dostatečně zpomalovala průnik vody a řídila rozpuštění léčiva. I když je pevnost gelu řízena viskozitou polymeru a koncentrací, chemické vlastnosti polymeru hrají také významnou roli. Důkazy naznačují, že ve srovnání s jinými celulosami tvoří HPMC pevný gel. Z těchto důvodů je HPMC velmi často polymer volby.

Během výroby etherů celulosy se celulosová vlákna zahřívají s roztokem hydroxidu, který se dále zpracovává s methylchloridem a tím se získá methylether celulosy. Reakční produkt se čistí a mele na jemný stejnoměrný prášek. Methylcelulosa se tedy vyrábí pouze za použití methylchloridu. Jedná se o ether celulosy Methocel A. V případě produktů hydroxypropylmethylcelulosy se používá jako doplněk k methylchloridu propylenoxid k získání substituce hydroxypropylu na anhydroglukosových jednotkách. Mezi produkty etherů celulosy hydroxypropylmethylcelulosy patří Methocel E, Methocel F a Methocel K. Substituční skupina hydroxypropylu  $-OCH_2-CH(OH)-CH_3-$  obsahuje sekundární hydroxylovou skupinu na uhlíku číslo 2. Tyto produkty mají různý poměr substituce

hydroxypropylu a methylu, což je faktor, který ovlivňuje vlastnosti, jako jsou rozpustnost a termální gelace vodných roztoků.

#### 4.2.1.1.2. Obecné vlastnosti Methocelu

##### 1. Enzymatická rezistence<sup>23</sup>

Důležitou vlastností Methocelu je jeho vysoká odolnost vůči napadení mikroorganismy. Produkty Methocelu s vyšším stupněm substituce jsou obzvláště odolné vůči enzymům. Skutečnost, že prakticky všechny ethery Methocelu procházejí zařivacím traktem v podstatě beze změny, svědčí o stabilitě těchto látek pro širokou škálu biochemických a enzymatických systémů. Vzhledem k tomu, že je celulóza substituována různými skupinami alkylovými a hydroxyalkylovými, odolnost vůči mikrobům se zvyšuje.

##### 2. Molekulová hmotnost a viskozita<sup>7,22,23</sup>

Vzhledem k tomu, že je HPMC polosyntetický materiál odvozený od celulózy, jedná se o lineární polymer složený z etherifikovaných anhydroglukosových jednotek. Stupeň polymerace (DP) se při výrobě mění za vzniku polymeru s požadovanými vlastnostmi. U produktů, které se obvykle používají v aplikacích s řízeným uvolňováním, se stupeň polymerace upraví v rozmezí mezi 100 a 1500. Podobně jako všechny polymery mohou být makromolekuly HPMC charakterizovány parametry jako je např. průměrná molekulová hmotnost ( $\bar{M}_n$ ), hmotnostní průměrná molekulová hmotnost ( $\bar{M}_w$ ) a polydisperzita ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ ). Rozdíl v molekulové hmotnosti různých produktů Methocelu se odráží ve viskozitě vodného roztoku standardní koncentrace. Viskozita roztoku polymerů je výsledkem hydratace polymerních řetězců a to především prostřednictvím H-můstků mezi atomy kyslíku četných etherových vazeb způsobující jejich prodloužení. Toto přispívá ke zvýšení viskozity<sup>22</sup>. Obchodní značení produktů Methocelu jsou stanovena na základě hodnot viskozity stanovené ve vodě při 20°C při koncentraci Methocelu 2%. Viskozita vodného roztoku etheru celulózy Methocelu je úměrná molekulové hmotnosti, nebo délce řetězce použitého Methocelu. S rostoucí délkou řetězce a molekulovou hmotností roste viskozita vodného roztoku. Produkty Methocelu stejného typu substituce, ale různých viskozitních tříd mohou být smíchány k získání střední třídy viskozity. Jelikož jsou produkty Methocelu neionogenní, viskozita jejich roztoku je obecně stabilní v širokém rozmezí pH oproti viskozitě gum, které jsou iontové povahy, což platí mimo rozmezí pH 3-11. Nicméně může dojít při vyšších teplotách,

nebo po dlouhé době stání i k postupné ztrátě viskozity a to zejména u vysoce viskozitních roztoků. U roztoků etherů celulosy Methocelu se v kyselinách nebo v silných zásadách snižuje viskozita. Tento fakt je třeba brát v úvahu při určování doby životnosti produktů<sup>23</sup>. Methocel je v dispozici v různých třídách viskozity v rozmezí od 3 do více než 200 000 mPa·s<sup>-1</sup>. Viskozita roztoku je závislá na koncentraci Methocelu<sup>7</sup>.

### 3. *Distribuce velikosti částic a tokové vlastnosti*<sup>22</sup>

Částice jsou převážně nepravidelně tvarované granule s relativně malým počtem velkých částic. Methocel A a Methocel K obsahují větší podíl dlouhých a vláknitých částic vzhledem k Methocelu E. Methocel E má poněkud lepší tokové vlastnosti než Methocel K. Tokové vlastnosti lze vylepšit pomocí vhodné granulace.

### 4. *Reologické vlastnosti*<sup>22</sup>

Reologické vlastnosti vodného roztoku Methocelu jsou ovlivněny jeho molární hmotností, koncentrací, teplotou a přítomností jiných rozpuštěných látek. Obecně platí, že vodný roztok Methocelu projevuje pseudoplastický tok pod teplotou, kdy vzniká gel. Pseudoplasticita se zvyšuje s molekulovou hmotností nebo koncentrací. Pod teplotou gelace není reologie roztoků Methocelu ve vodě ovlivněna typem nebo stupněm substituce.

### 5. *Termální gelace*<sup>22</sup>

Velmi významný vliv na chování methylcelulosy a hydroxypropylmethylcelulosy v hydrofilních matricových systémech má substituce. Vhodným způsobem zkoumání jak substituce ovlivňuje vlastnosti polymeru je tepelná gelace. Během zahřívání vodných roztoků produktů Methocelu dochází ke gelaci při teplotách, které jsou specifické pro daný typ produktu. Tyto gely jsou zcela reverzibilní v tom, že se tvoří při zahřívání a po zchlazení se zkapalní. Gelace vodného roztoku etheru celulosy Methocelu je v první řadě způsobena hydrofobními interakcemi mezi molekulami. Molekuly jsou ve stavu roztoku při nižší teplotě hydratované a je zde malá interakce polymer-polymer. Při zvýšení teploty ztrácejí molekuly vodu, což se projeví snížením viskozity. V momentě kdy dojde k částečné, ale ne úplné dehydrataci polymeru, spojí se polymery a vytvoří se struktura sítě, čímž se prudce zvýší viskozita. Struktura a pevnost gelu tvořená produkty Methocelu se liší podle typu viskozity a

koncentrace použitého Methocelu. Obecně platí, že pevnost gelu se zvyšuje se zvyšující se molekulovou hmotností. Na pevnost gelu produktů Methocelu mají dále vliv i různé přísady.

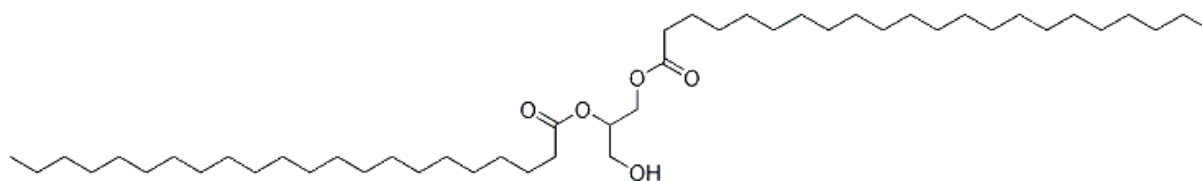
### 4.3. Glycerol-dibehenát<sup>5</sup>

Glycerol-dibehenát (viz. obr. č. 4), neboli 2,3-dihydroxypropylester (dokosanová kyselina) je popisován Evropským lékopisem jako směs diacylglycerolu, zejména glycerol-dibehenátu spolu s různým množstvím mono- a triacylglycerolů. Je to jemný, bílý prášek nebo pevná voskovitá hmota slabého zápachu. Jedná se o poměrně nedráždivou a netoxickou látku bez inkompatibilit. Bod tání je mezi 65-77<sup>0</sup>C a při zahřívání je rozpustný v chloroformu a dichlormethanu a prakticky nerozpustný v ethanolu (95%), hexanu, minerálním oleji a ve vodě.

Využívá se v kosmetice, potravinářství a farmacii. V kosmetice je využíván hlavně jako činidlo zvyšující viskozitu emulzí. Ve farmacii se využívá v koncentraci do 3 % především jako mazadlo v tabletách a jako hydrofobní pomocná látka. Byl zkoumán při obalování různých léčiv, jako jsou retinoidy. V koncentraci nad 10 % byl dále zkoumán pro použití při přípravě tablet s prodlouženým uvolňováním léčiv, jako pomocná látka zpomalující uvolňování léčiv.

Připravuje se esterifikací glycerolu behenovou kyselinou (mastná kyselina s 22 uhlíky) bez použití katalyzátorů. V případě Compritolu 888 ATO se používají suroviny rostlinného původu a esterifikovaná látka se sprejově rozprašuje<sup>5</sup>.

Obrázek č. 4: Struktura glycerol-dibehenátu<sup>25</sup>



#### 4.3.1. Compritol 888 ATO<sup>6</sup>

Jedná se o firemní produkt glycerol-dibehenátu. Je to práškovitá směs skládající se z mono- (18%), di- (52%) a tribehenátu (28%). Compritol 888 ATO je jemný, bílý prášek složený z kulovitých částic s průměrnou velikostí 50-60 μm. Má nízkou hodnotu HLB, vysokou teplotu tání (70<sup>0</sup>C), výborné vlastnosti pro výrobu tablet (mísení, tok a stlačitelnost) a je chemicky inertní s neutrální chutí. Je kompatibilní se všemi hydrofilními látkami

tvořícími gel, jako je HPMC. Směsná matrice lipidu a HPMC je dobrá kombinace sloužící k překonání problémů, kterými mohou být závislost uvolňování léčiva na pH, nerovnoměrnost uvolňování léčiva, nebo se této kombinace využívá k zachování schopnosti uvolňování léčivé látky velmi rozpustné ve vodě při vysokých dávkách.

Compritol 888 ATO se využívá jako látka zajišťující prodloužené uvolňování léčiv z tablet. Matricové tablety Compritolu 888 ATO s prodlouženým uvolňováním léčiv ve vodě nebobtnají ani se nerozpadají, a proto je hlavním mechanismem uvolňování léčiva difuze. V průběhu disoluce tyto tablety zůstávají obvykle beze změny. Nicméně si tableta po rozpuštění zachovává svůj tvar, ale nemá žádnou soudržnost, neboť byly rozpuštěny všechny rozpustné složky. Po vyjmutí z disoluční nádoby se tableta ihned rozpadá. Hydrofóbní matrice je tvořena deformací Compritolu 888 ATO během komprese a v některých případech i částečným rozpuštěním, což tvoří nerozpustnou síť v celé tabletě. Přítomnost hydrofilních složek v tabletě umožňuje tvorbu pórů, které zajišťují pronikání vody a následně i léčivé látky.

#### **4.4. Zkouška disoluce pevných lékových forem**

Uvolňování léčiva z tuhých perorálních lékových forem se zkouší in vitro disolučním testem. Každý lék musí splnit během disoluční zkoušky dané limity. Rychlost disoluce je ovlivněna nejenom chemickými a fyzikálními vlastnostmi účinné látky, ale i použitými pomocnými látkami a výrobním procesem. Disoluční test lze provést několika metodami. Pro disoluci pevných lékových forem se používají především tyto přístroje:

- přístroj s košíčkem (viz. kap. 4.4.1.);
- přístroj s pádlem;
- přístroj s vratným válcem;
- přístroj s průtokovou celou.

Pro každý léčivý přípravek, u něž je předepsána zkouška disoluce jsou stanoveny následující pokyny pro disoluční zkoušení<sup>26</sup>:

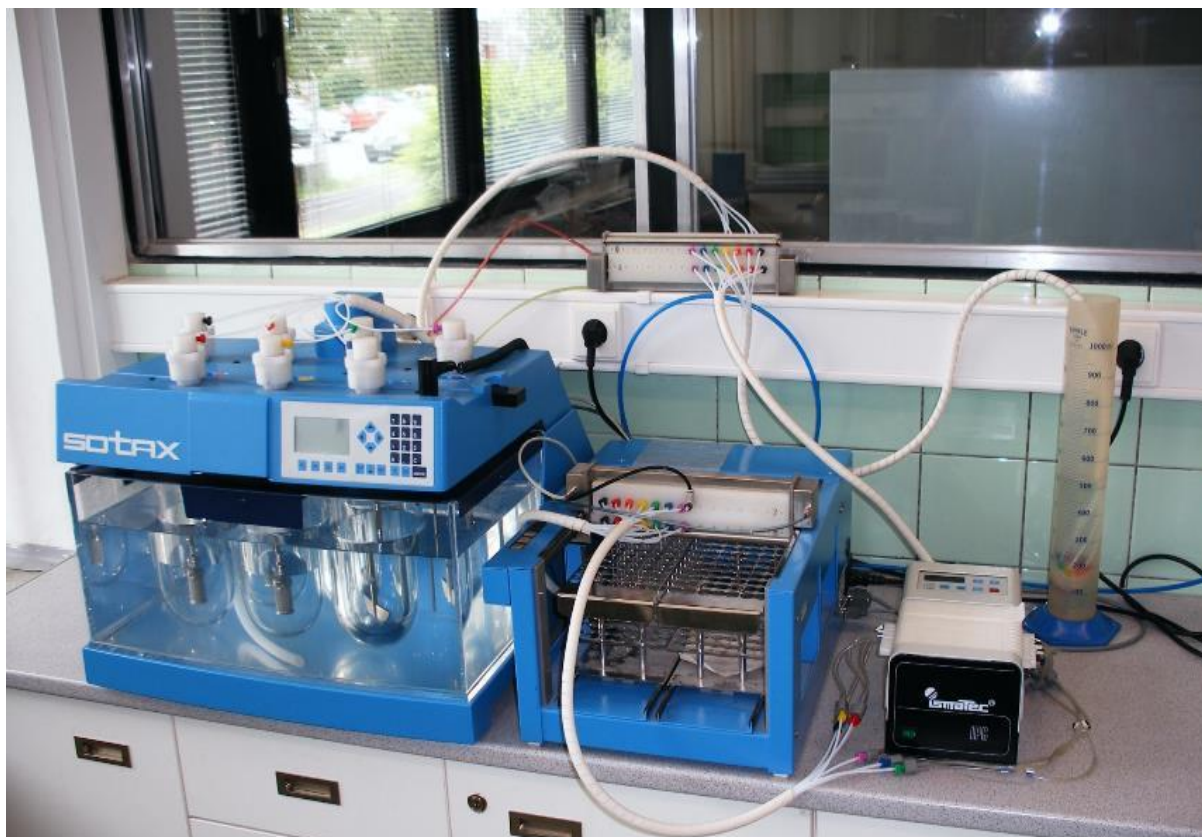
- přístroj, který se má použít, a v případě použití přístroje s průtokovou celou, jaká průtoková cela se má použít;
- složení, objem a teplota disolučního média;
- rychlost otáčení nebo průtoku disolučního média;

- doba, metoda a množství zkoušeného roztoku pro vzorkování nebo podmínky průběžného sledování;
- metoda analýzy;
- kritéria přijatelnosti.

#### 4.4.1. Přístroj s košíčkem

Toto zařízení se skládá z nádoby, která může být zakryta víkem ze skla nebo jiného inertního průhledného materiálu, motoru, hnací hřídele a válcovitého košíčku (míchací jednotka). Nádoba je částečně ponořena ve vhodné vodní lázni přiměřené velikosti, nebo je vybavena vhodným zařízením k zahřívání, jako je vyhřívavý plášť. Vodní lázeň nebo vyhřívací zařízení umožňují udržovat teplotu uvnitř nádoby během zkoušky při  $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$  a dále udržovat disoluční médium ve stálém plynulém pohybu. Pro zajištění plynulého chodu míchací jednotky nesmí žádná část zařízení ani prostředí, v němž je přístroj umístěn, přispívat ke znatelnému pohybu, tření nebo vibraci. Přístroj umožňující pozorování přípravku a míchací jednotky během zkoušky je vhodnější. Nádoba je válcovitá s půlkulatým dnem o objemu jeden litr. Rotace hřídele musí být plynulá a bez znatelného chvění, které by mohlo ovlivnit výsledky. Používá se zařízení pro regulaci rychlosti otáček, které umožňuje nastavení specifikované rychlosti otáčení hřídele. Hřídel a košíček míchací jednotky jsou vyrobeny z nerezové oceli. Dávková jednotka se na začátku každé zkoušky vkládá do suchého košíčku. Vzdálenost mezi vnitřním dnem nádoby a spodkem košíčku se během zkoušky udržuje na  $(25 \pm 2)$  mm (viz. obr. č. 4). Samotné měření probíhá tak, že se předepsané množství disoluční kapaliny odměří do nádoby, sestaví se přístroj, disoluční kapalina se vytemperuje a odstraní se teploměrem. Jednotka zkoušeného přípravku se před spuštěním vloží do suchého košíčku, který se upevní na hnací hřídel. Otáčky přístroje se nastaví na předepsaný počet s přesností na  $\pm 4$  % a přístroj se ihned uvede do chodu. V předepsaných časových intervalech se odebere předepsané množství roztoku z nádoby ve středu mezi hladinou disoluční tekutiny a košíčku, minimálně 10mm od stěny nádoby. Odebraný vzorek se zfiltruje přes inertní filtr o vhodné velikosti pórů, který neadsorbuje zkoušený vzorek z disoluční kapaliny a neadsorbuje látky, které se extrahují disoluční kapalinou a interferují při použití předepsaného způsobu stanovení. Obsah se stanoví způsobem uvedeným v příslušném článku. Množství uvolněné účinné látky v předepsaném čase se vyjadřuje v procentech deklarovaného množství<sup>26</sup>.

**Obrázek č. 4: Disoluční jednotka Sotax AT7 smart**



## 5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1. Použité suroviny

**FlowLac<sup>®</sup> 100** (Meggler Pharma, SRN), šarže: 1242

$\alpha$ -laktosa monohydrát - sprejově sušená

Velikost částic: 10 % < 32  $\mu$ m

20-45 % < 100  $\mu$ m

80 % < 200  $\mu$ m

Obsah vlhkosti: 5,09 %

Sypná hustota: 0,59 g/ml

Setřesná hustota: 0,71 g/ml

Uvedené hodnoty jsou z certifikátu analýzy výrobce.

**Compritol<sup>®</sup> 888 ATO** (Gattefossé Francie), šarže: 130195

Glycerol-dibehenát

**Lubripharm<sup>®</sup> SSF** (SPI Pharma Francie), šarže: 07F119

Stearyl-fumarát sodný

**Kyselina salicylová** (JQC (Huayin) Pharmaceutical Co., Ltd. Čína), šarže: V0908035

Odpovídá požadavku Českého Lékopisu 2009, Doplnku 2013.

**Methocel<sup>™</sup> K4M** (Colorcon), šarže: DT344981

Hypromelosa

**Methocel<sup>™</sup> K100M** (Colorcon), šarže: DT350469

Hypromelosa



## **5.2. Použité přístroje a zařízení**

### **Analytické váhy AND HR-120**

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1 mg.

### **Digitální váhy KERN 440-33N**

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

Digitální váhy s váživostí do 200 g a citlivostí 0,01 g.

### **Mísící krychle KB 15S**

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

### **Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell**

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice (s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí), horního a dolního lisovacího trnu.

### **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet GTablet Tester M8**

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

### **Disoluční jednotka Sotax AT7 smart (Sotax, Švýcarsko)**

Přístroj pro měření disoluce Sotax AT7 smart je zařízení propojené s čerpadlem a odběrovou jednotkou, které se skládá z prosklené lázně, ve které je 7 skleněných nádob. Nastavení parametrů disoluce probíhá off-line za pomoci řídicího panelu.

### **Specord 205 (Analytic Jena, SRN)**

Spektrofotometr propojený s počítačem. V programu WinAspect se nastaví požadované parametry měření.

### 5.3. Postup práce

Postup práce se skládal z několika dílčích kroků. Nejprve byly připraveny tabletoviny, poté byly vylisovány tablety za současného energetického hodnocení lisovacího procesu. Nakonec byla měřena pevnost tablet v tahu a disoluce tablet. Naměřené a vypočítané hodnoty byly zaznamenány do tabulek a posléze statisticky a graficky zpracovány. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo během lisování. Získané hodnoty pevnosti tablet v tahu a disoluce byly statisticky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC.Expert 3.3. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0.05.

#### 5.3.1. Příprava tabletovin

Testováno bylo celkem 8 tabletovin následujícího složení:

**Tabulka č. 2: Složení tabletovin (%)**

Tabletovina	FlowLac	Methocel K4M	Methocel K100M	Compritol 888 ATO	Kyselina salicylová	Lubripharm SSF
<b>F1</b>	54	20			25	1
<b>F2</b>	44	30			25	1
<b>F3</b>	54		20		25	1
<b>F4</b>	44		30		25	1
<b>F5</b>	44	20		10	25	1
<b>F6</b>	34	20		20	25	1
<b>F7</b>	44		20	10	25	1
<b>F8</b>	34		20	20	25	1

Tabletoviny byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S o objemu 3,5 l. Míchání tabletovin bylo stupňovité. Nejprve se smísil FlowLac<sup>®</sup> 100 s Methocelem<sup>™</sup> po dobu 5 minut, v případě, že byl do tabletoviny přidáván Compritol<sup>®</sup> 888 ATO tabletovina se míchala 5 minut, poté se přidala kyselina salicylová a směs se míchala dalších 5 minut a na závěr se přidalo mazadlo Lubripharm<sup>®</sup> SSF a míchalo se po dobu 2,5 minuty. Hmotnost připravovaných tabletovin byla 30g. K přípravě slepého vzorku pro zkoušku disoluce byly připraveny stejné směsi bez přídavku kyseliny salicylové v množství 10g. Rychlost mísení byla 17 otáček za minutu.

### **5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu**

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Hmotnost jednotlivých tablet byla  $0,5000g \pm 0,0010g$  a průměr byl 13mm. Vylisované tablety byly válcovitého tvaru s rovnými hranami a bez půlící rýhy. Celkem bylo lisováno 10 tablet od každé lisovací síly. Samotný postup lisování probíhal následujícím způsobem: Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl upevněn jisticím čepem. Poté byla tabletovina do matrice kvantitativně vsypána a lehce sklepána a následně byl shora volně zasunut horní lisovací trn. Naplněná matrice tabletovinou byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a tlakem na horní lisovací trn byly vylisovány tablety při nastavení požadované lisovací síly. Rychlost lisování neboli posun horního lisovacího trnu byla 40mm/min a hodnota předzátížení byla 2N. Po oddálení čelistí lisu byla matrice vyjmuta, odjistil se čep dolního lisovacího trnu a tlakem shora na horní lisovací trn se vysunul nejprve dolní lisovací trn a následně tableta. Po každém lisovacím procesu byla matrice důkladně očištěna. Tablety pro disoluci se lisovaly tak, aby byly v rozmezí pevnosti 0,71-0,88 MPa. Tabletoviny **F6** a **F8** byly lisovány lisovací silou 4 kN, tabletoviny **F2**, **F4**, **F5** a **F7** byly lisovány lisovací silou 6 kN a tabletoviny **F1** a **F3** se lisovaly lisovací silou 8 kN.

Z každé tabletoviny pro slepý vzorek byly vylisovány 2 tablety. Lisovací síla slepého vzorku se volila obdobně jako u tablet s léčivem, aby byla v rozmezí pevnosti 0,71-0,88 MPa. Všechny tabletoviny pro slepý vzorek se lisovaly lisovací silou 6 kN, kromě slepého vzorku k tabletovině **F3**, u které se použila lisovací síla 8 kN.

Pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 byl zaznamenán během lisování lisovací proces prostřednictvím záznamu „síla-dráha“ a číselně vyhodnocena energetická bilance lisování. Jednalo se o energii  $E_1$ , což je energie spotřebovaná na tření během lisovacího procesu, energii  $E_2$ , což je energie akumulovaná v tabletě po vylisování a energii  $E_3$ , což je energie uvolněná při dekompresi, která je vrácena hornímu lisovacímu trnu. Z uvedených energií se vypočítala energie  $E_{max}$ , což je součet energií  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ . Dále byla hodnocena energie lisování  $E_{lis}$ , což je součet energií  $E_2$  a  $E_3$ <sup>27</sup> a vypočítána plasticita, která se počítá z výše uvedených energií dle vzorce (2):<sup>28</sup>

$$PI = 100 \cdot E_2 / (E_2 + E_3) \quad (2)$$

### 5.3.3. Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Vyhodnocení proběhla nejdříve 24 hodin po vylisování. Destrukční síla byla měřena vždy u 10 tablet od každé lisovací síly. Měření se provádělo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet.

Tableta se vložila mezi čelisti přístroje axiálně a přístroj změřil výšku tablety, poté byla tableta vložena radiálně a byl změřen její průměr. Nakonec byla tableta rozdrčena čelistmi přístroje a vyhodnocena síla v N potřebná k rozdrčení tablety. Ze získaných hodnot byla vypočítána pevnost tablet v tahu podle následujícího vzorce (3):<sup>29</sup>

$$P = 2 \cdot F / (\pi \cdot d \cdot h) \quad (3)$$

P ... pevnost tablety v tahu [MPa]

F ... destrukční síla [N]

d ... průměr tablety [mm]

h ... výška tablety [mm]

### 5.3.4. Disoluce tablet

Zkouška disoluce byla prováděna nejdříve 24 hodin po vylisování tablet metodou rotujícího košíčku dle Českého lékopisu 2009<sup>26</sup>. Disoluce tablet probíhala na jednotce Sotax

AT7 smart. Nejprve se 7 nádob uvnitř lázně disolučního přístroje naplnilo 900 ml disolučního média, kterým byla čištěná voda. Následně se voda vytemperovala na teplotu  $37\pm 0,5$  °C a na ovládacím panelu se nastavily parametry disoluce, tzn. rychlost rotace košíčku 100 otáček/min., odběr vzorků o objemu 3 ml každou hodinu a doplňování stejného objemu čistého média po odběrech vzorků a celková doba zkoušky (24hod.). Po vytemperování média uvnitř nádoby se do 6 košíčků vložily tablety s léčivem, zatímco do 7. košíčku byla vždy vložena tableta bez účinné látky, tzv. slepý vzorek. Vzorky byly automaticky odebrány v hodinových intervalech po dobu 24 hodin a následně byla změřena absorbance odebraných vzorků na UV spektrofotometru při vlnové délce 270 nm. Hodnoty z 6 tablet byly zprůměrovány. Ze zjištěných absorbancí byl následně vypočten obsah účinné látky uvolněný z tablet podle kalibrační rovnice (4).

$$y = 44,548 x + 0,0091 \quad R^2 = 0,992 \quad (4)$$

## 6. TABULKY A GRAFY

### 6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

h	výška tablet
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
$\bar{O}_P$	průměrná hodnota pevnosti tablet v tahu
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
$s_{E1}$	výběrová směrodatná odchylka pro energie na tření
$s_{E2}$	výběrová směrodatná odchylka pro energie akumulovaná tabletou po vylisování
$s_{E3}$	výběrová směrodatná odchylka pro energii dekomprese
$s_{E_{max}}$	výběrová směrodatná odchylka pro celkovou energii lisování
$s_{E_{lis}}$	výběrová směrodatná odchylka pro energii lisování
$s_{Pl}$	výběrová směrodatná odchylka pro plasticitu
$s_d$	výběrová směrodatná odchylka pro disoluci léčiva z tablet
IS	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
LS	lisovací síla
$E_1$	energie spotřebovaná na tření při kompresi
$E_2$	energie akumulovaná v tabletě po vylisování
$E_3$	energie uvolněná při dekompresi (elastická)
$E_{max}$	celková energie lisování
$E_{lis}$	energie lisování
Pl	plasticita
Fl	Flowlac <sup>®</sup> 100
k. s.	kyselina salicylová
M4M	Methocel <sup>™</sup> K4M
M100M	Methocel <sup>™</sup> K100M
COM	Compritol <sup>®</sup> 888 ATO
L	Lubripharm <sup>™</sup> SSF

## 6.2. Tabulky

### 6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka č. 3: ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

TABLETOVINA	LS(kN)	E <sub>1</sub> (J)		E <sub>2</sub> (J)		E <sub>3</sub> (J)	
		Ø	s <sub>E1</sub>	Ø	s <sub>E2</sub>	Ø	s <sub>E3</sub>
Fl+20% M4M+25% k.s.+1% L	4	3,310	0,122	2,213	0,017	0,389	0,004
	6	5,755	0,167	3,068	0,029	0,774	0,005
	8	8,066	0,280	3,866	0,042	1,290	0,020
Fl+30% M4M+25% k.s.+1% L	4	3,413	0,170	2,307	0,013	0,399	0,003
	6	5,968	0,155	3,259	0,028	0,782	0,007
	8	8,493	0,280	4,073	0,037	1,304	0,010
Fl+20% M100M+25% k.s.+1% L	4	2,888	0,099	2,262	0,020	0,403	0,018
	6	5,059	0,137	3,162	0,020	0,779	0,006
	8	7,576	0,233	3,983	0,023	1,300	0,007
Fl+30% M100M+25% k.s.+1% L	4	6,554	0,198	2,357	0,015	0,419	0,010
	6	11,022	0,480	3,283	0,026	0,799	0,005
	8	15,562	1,822	4,084	0,062	1,317	0,006
Fl+20% M4M+10% COM+25% k.s.+1% L	4	3,398	0,198	2,106	0,020	0,408	0,004
	6	6,144	0,324	2,887	0,030	0,808	0,007
	8	8,780	0,504	3,504	0,028	1,329	0,007
Fl+20% M4M+20% COM+25% k.s.+1% L	4	3,697	0,263	1,962	0,017	0,416	0,004
	6	6,419	0,312	2,562	0,020	0,826	0,007
	8	9,315	0,321	3,035	0,031	1,377	0,009
Fl+20% M100M+10% COM+25% k.s.+1% L	4	3,365	0,177	2,094	0,012	0,408	0,011
	6	5,819	0,314	2,836	0,025	0,801	0,005
	8	8,705	0,244	3,443	0,022	1,327	0,010
Fl+20% M100M+20% COM+25% k.s.+1% L	4	3,768	0,204	1,941	0,013	0,409	0,004
	6	6,809	0,337	2,534	0,020	0,825	0,006
	8	9,745	0,118	3,033	0,031	1,382	0,009
TABLETOVINA	LS(kN)	E <sub>max</sub> (J)		E <sub>jis</sub> (J)		Pl (%)	
		Ø	s <sub>E<sub>max</sub></sub>	Ø	s <sub>E<sub>jis</sub></sub>	Ø	s <sub>Pl</sub>
Fl+20% M4M+25% k.s.+1% L	4	5,910	0,130	2,600	0,020	85,060	0,140
	6	9,600	0,170	3,840	0,030	79,860	0,160
	8	13,220	0,290	5,160	0,050	74,980	0,270
Fl+30% M4M+25% k.s.+1% L	4	6,120	0,180	2,710	0,010	85,270	0,150
	6	10,010	0,150	4,040	0,030	80,640	0,230
	8	13,870	0,300	5,380	0,040	75,740	0,190
Fl+20% M100M+25% k.s.+1% L	4	5,550	0,090	2,670	0,030	84,880	0,540
	6	9,000	0,140	3,940	0,020	80,240	0,190
	8	12,860	0,230	5,280	0,020	75,390	0,140
Fl+30% M100M+25% k.s.+1% L	4	9,330	0,200	2,780	0,020	84,900	0,270
	6	15,100	0,460	4,080	0,030	80,430	0,140
	8	20,960	1,820	5,400	0,060	75,620	0,290
Fl+20% M4M+10% COM+25% k.s.+1% L	4	5,910	0,200	2,510	0,020	83,770	0,210
	6	9,840	0,320	3,700	0,030	78,130	0,210
	8	13,610	0,520	4,830	0,030	72,500	0,180
Fl+20% M4M+20% COM+25% k.s.+1% L	4	6,080	0,270	2,380	0,020	82,520	0,160
	6	9,810	0,320	3,390	0,020	75,630	0,180
	8	13,730	0,320	4,410	0,030	68,790	0,290
Fl+20% M100M+10% COM+25% k.s.+1% L	4	5,870	0,190	2,500	0,020	83,710	0,340
	6	9,460	0,330	3,640	0,020	77,980	0,210
	8	13,470	0,250	4,770	0,020	72,180	0,200
Fl+20% M100M+20% COM+25% k.s.+1% L	4	6,120	0,210	2,350	0,010	82,600	0,160
	6	10,170	0,350	3,360	0,020	75,440	0,250
	8	14,160	0,130	4,420	0,030	68,690	0,250

## 6.2.2. Pevnost tablet v tahu

**Tabulka č. 4: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+25% k.s.+1% L, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,39	23	0,3324	$\bar{\sigma}_P = 0,3376$ $s = 0,0198$ $IS = 0,0141$
3,44	24	0,3418	
3,42	24	0,3438	
3,40	24	0,3459	
3,39	22	0,3180	
3,41	21	0,3017	
3,40	24	0,3459	
3,39	23	0,3324	
3,44	25	0,3561	
3,41	26	0,3736	

**Tabulka č. 5: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+25% k.s.+1% L, LS 6 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,27	38	0,5694	$\bar{\sigma}_P = 0,5834$ $s = 0,0342$ $IS = 0,0244$
3,22	39	0,5934	
3,23	40	0,6068	
3,25	40	0,6030	
3,21	36	0,5495	
3,21	34	0,5190	
3,25	41	0,6181	
3,23	41	0,6219	
3,28	37	0,5527	
3,25	40	0,6030	



**Tabulka č. 6: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+25% k.s.+1% L, LS 8 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,17	51	0,7883	
3,17	57	0,8810	
3,17	56	0,8655	
3,14	53	0,8270	$\bar{\sigma}_P = 0,8327$
3,15	52	0,8088	$s = 0,0297$
3,17	54	0,8346	$IS = 0,0212$
3,15	54	0,8399	
3,18	56	0,8628	
3,17	53	0,8192	
3,17	52	0,8037	

**Tabulka č. 7: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M4M+25% k.s.+1% L, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,48	33	0,4773	
3,49	34	0,4646	
3,48	33	0,4377	
3,47	31	0,4518	$\bar{\sigma}_P = 0,4586$
3,47	32	0,4646	$s = 0,0113$
3,48	33	0,4492	$IS = 0,0081$
3,49	32	0,4505	
3,48	32	0,4633	
3,49	33	0,4633	
3,48	33	0,4646	

**Tabulka č. 8: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M4M+25% k.s.+1% L, LS 6 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,33	52	0,7651	
3,34	52	0,7628	
3,33	53	0,7798	
3,36	53	0,7728	$\bar{\sigma}_P = 0,7652$
3,31	53	0,7845	s = 0,0170
3,35	51	0,7459	IS = 0,0121
3,34	51	0,7481	
3,37	51	0,7415	
3,34	54	0,7921	
3,34	52	0,7628	

**Tabulka č. 9: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M4M+25% k.s.+1% L, LS 8 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,21	70	1,0684	
3,23	70	1,0618	
3,21	71	1,0837	
3,23	72	1,0922	$\bar{\sigma}_P = 1,0608$
3,24	68	1,0283	s = 0,0235
3,22	72	1,0956	IS = 0,0169
3,29	71	1,0574	
3,28	70	1,0456	
3,27	69	1,0339	
3,23	69	1,0467	

**Tabulka č. 10: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+25% k.s.+1% L, 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,41	28	0,4023	
3,40	28	0,4035	
3,47	29	0,4095	
3,45	29	0,4118	$\bar{\sigma}_P = 0,4095$
3,46	29	0,4107	$s = 0,0079$
3,44	29	0,4130	$IS = 0,0057$
3,46	29	0,4107	
3,44	30	0,4273	
3,46	29	0,4107	
3,45	28	0,3976	

**Tabulka č. 11: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+25% k.s.+1% L, 6 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,27	45	0,6743	
3,31	42	0,6217	
3,29	44	0,6553	
3,30	44	0,6533	$\bar{\sigma}_P = 0,6419$
3,30	42	0,6236	$s = 0,0226$
3,30	45	0,6681	$IS = 0,0162$
3,30	44	0,6533	
3,30	42	0,6236	
3,32	41	0,6051	
3,27	43	0,6443	

**Tabulka č. 12: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+25% k.s.+1% L, 8 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,21	63	0,9616	
3,23	61	0,9253	
3,25	56	0,8442	
3,21	58	0,8853	$\bar{\sigma}_P = 0,8805$
3,23	57	0,8646	$s = 0,0363$
3,23	56	0,8495	$IS = 0,0260$
3,26	58	0,8717	
3,24	57	0,8620	
3,22	58	0,8910	
3,18	56	0,8628	

**Tabulka č. 13: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M100M+25% k.s.+1% L, 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,55	34	0,4693	
3,47	36	0,5083	
3,47	35	0,4942	
3,51	35	0,4886	$\bar{\sigma}_P = 0,5135$
3,48	37	0,5293	$s = 0,0242$
3,50	37	0,5180	$IS = 0,0173$
3,50	38	0,5320	
3,49	37	0,5194	
3,50	39	0,5460	
3,53	39	0,5413	

**Tabulka č. 14: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M100M+25% k.s.+1% L, 6 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,36	54	0,7874	
3,36	57	0,8312	
3,37	57	0,8287	
3,35	59	0,8629	$\bar{\sigma}_P = 0,8592$
3,35	59	0,8629	$s = 0,0378$
3,33	58	0,8534	$IS = 0,0271$
3,30	59	0,8760	
3,35	60	0,8775	
3,35	61	0,8922	
3,34	63	0,9242	

**Tabulka č. 15: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+30% M100M+25% k.s.+1% L, 8 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,31	70	1,0362	
3,22	75	1,1412	
3,25	76	1,1457	
3,32	73	1,0773	$\bar{\sigma}_P = 1,1496$
3,25	76	1,1457	$s = 0,0593$
3,28	77	1,1502	$IS = 0,0424$
3,22	81	1,2325	
3,21	76	1,1600	
3,27	81	1,2137	
3,27	80	1,1987	

**Tabulka č. 16: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+10% COM+25% k.s.+1%**  
L, 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,34	41	0,6014	$\bar{\sigma}_P = 1,6164$ $s = 0,0124$ $IS = 0,0088$
3,35	42	0,6143	
3,34	41	0,6014	
3,36	41	0,5979	
3,32	42	0,6198	
3,33	43	0,6327	
3,35	43	0,6289	
3,33	42	0,6180	
3,34	42	0,6161	
3,33	43	0,6327	

**Tabulka č. 17: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+10% COM+25% k.s.+1%**  
L, 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,27	58	0,8690	$\bar{\sigma}_P = 0,8786$ $s = 0,0127$ $IS = 0,0090$
3,22	58	0,8825	
3,17	56	0,8656	
3,23	57	0,8646	
3,23	58	0,8800	
3,19	57	0,8755	
3,23	59	0,8950	
3,23	59	0,8950	
3,21	57	0,8700	
3,23	59	0,8950	

**Tabulka č. 18: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+10% COM+25% k.s.+1%**  
L, 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,17	66	1,0201	$\bar{\sigma}_P = 1,0837$ $s = 0,0287$ $IS = 0,0206$
3,17	69	1,0665	
3,21	70	1,0684	
3,22	70	1,0651	
3,23	74	1,1225	
3,17	73	1,1283	
3,21	71	1,0837	
3,16	71	1,1009	
3,17	70	1,0820	
3,19	71	1,0905	

**Tabulka č. 19: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+20% COM+25% k.s.+1%**  
L, 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,36	50	0,7291	$\bar{\sigma}_P = 0,7552$ $s = 0,0137$ $IS = 0,0098$
3,37	53	0,7706	
3,35	51	0,7459	
3,33	52	0,7651	
3,37	53	0,7706	
3,36	52	0,7583	
3,36	52	0,7583	
3,31	50	0,7401	
3,32	51	0,7526	
3,33	52	0,7651	

**Tabulka č. 20: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+20% COM+25% k.s.+1%**  
L, 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,24	66	0,9981	$\bar{\sigma}_P = 0,9854$ $s = 0,0301$ $IS = 0,0216$
3,26	65	0,9769	
3,30	69	1,0245	
3,28	67	1,0008	
3,27	65	0,9739	
3,30	66	0,9799	
3,25	67	1,0101	
3,28	65	0,9709	
3,26	67	1,0070	
3,26	61	0,9168	

**Tabulka č. 21: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M100M+20% COM+25% k.s.+1%**  
L, 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,23	75	1,1377	$\bar{\sigma}_P = 1,1311$ $s = 0,0229$ $IS = 0,0164$
3,21	76	1,1600	
3,24	77	1,1644	
3,28	76	1,1353	
3,25	72	1,0540	
3,27	75	1,1238	
3,26	75	1,1272	
3,27	74	1,1238	
3,27	76	1,1387	
3,28	76	1,1353	



**Tabulka č. 22: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+10% COM+25% k.s.+1% L,**  
4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,42	37	0,5301	$\bar{\sigma}_P = 0,5373$ $s = 0,0160$ $IS = 0,0114$
3,38	36	0,5218	
3,44	36	0,5127	
3,39	36	0,5203	
3,39	37	0,5348	
3,40	38	0,5476	
3,41	38	0,5460	
3,40	39	0,5620	
3,39	38	0,5492	
3,38	38	0,5508	

**Tabulka č. 23: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+10% COM+25% k.s.+1% L,**  
6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,28	54	0,8066	$\bar{\sigma}_P = 0,8239$ $s = 0,0211$ $IS = 0,0151$
3,28	55	0,8216	
3,25	53	0,7990	
3,26	55	0,8266	
3,22	54	0,8217	
3,27	54	0,8091	
3,26	55	0,8266	
3,26	54	0,8116	
3,28	58	0,8664	
3,27	57	0,8541	

**Tabulka č. 24: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+10% COM+25% k.s.+1% L,  
8 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,18	66	1,0169	$\bar{\sigma}_P = 1,0482$ $s = 0,0255$ $IS = 0,0183$
3,23	67	1,0163	
3,21	68	1,0379	
3,23	68	1,0315	
3,21	70	1,0684	
3,22	70	1,0651	
3,19	67	1,0291	
3,19	71	1,0905	
3,23	70	1,0618	
3,16	69	1,0698	

**Tabulka č. 25: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+20% COM+25% k.s.+1% L,  
4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,39	50	0,7226	$\bar{\sigma}_P = 0,7145$ $s = 0,0229$ $IS = 0,0163$
3,38	47	0,6813	
3,40	49	0,7061	
3,39	49	0,7082	
3,40	51	0,7349	
3,39	49	0,7082	
3,39	47	0,6793	
3,37	50	0,7269	
3,39	52	0,7516	
3,36	50	0,7291	

**Tabulka č. 26: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+20% COM+25% k.s.+1% L,**  
6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,29	66	0,9829	$\bar{\sigma}_P = 0,9798$ $s = 0,0260$ $IS = 0,0186$
3,28	67	1,0008	
3,28	65	0,9709	
3,29	68	1,0127	
3,31	65	0,9621	
3,28	67	1,0080	
3,29	66	0,9829	
3,31	64	0,9473	
3,31	68	1,0066	
3,30	63	0,9354	

**Tabulka č. 27: PEVNOST TABLET V TAHU - FI+20% M4M+20% COM+25% k.s.+1% L,**  
8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,29	75	1,1169	$\bar{\sigma}_P = 1,1448$ $s = 0,0233$ $IS = 0,0166$
3,21	75	1,1448	
3,27	76	1,1387	
3,26	76	1,1422	
3,28	78	1,1651	
3,28	79	1,1801	
3,27	75	1,1238	
3,26	77	1,1573	
3,26	74	1,1122	
3,26	78	1,1723	

## 6.2.3. Disoluce tablet

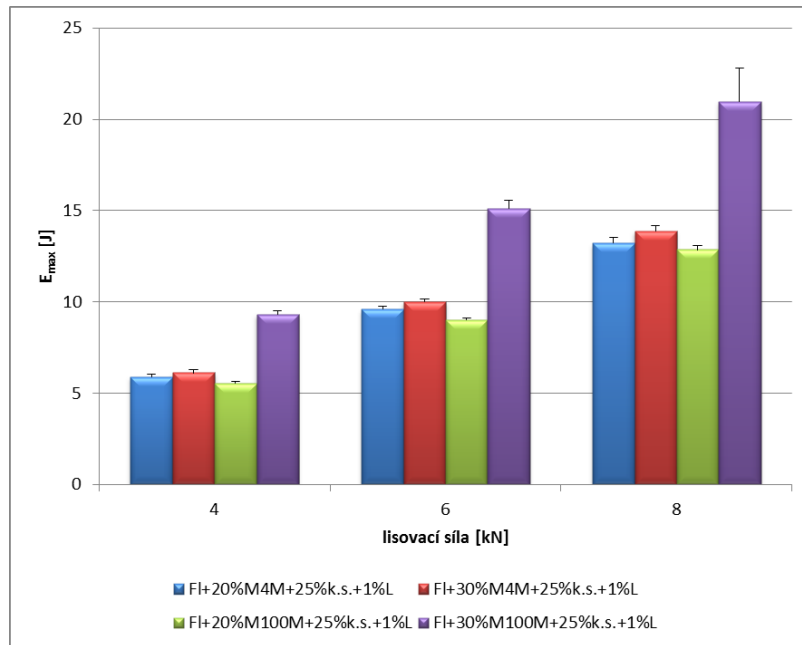
Tabulka č. 28: DISOLUCE TABLET

HODINA	TABLETOVINA							
	Fl+20%M4M+25%k.s.+1%L		Fl+30%M4M+25%k.s.+1%L		Fl+20%M100M+25%k.s.+1%L		Fl+30%M100M+25%k.s.+1%L	
	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>
1	34,90	2,10	15,21	1,33	10,53	0,62	8,90	2,72
2	55,41	6,04	25,65	1,70	18,71	0,96	14,62	2,44
3	68,88	8,43	35,41	1,96	25,27	1,40	20,58	2,58
4	74,60	9,12	43,50	2,10	30,38	1,66	25,13	2,51
5	82,92	8,87	49,58	2,26	35,39	1,95	28,78	2,53
6	89,65	7,90	58,09	3,08	40,57	1,90	33,12	2,95
7	95,65	6,34	63,43	3,65	44,40	2,16	37,17	3,15
8	98,57	4,01	68,18	3,42	48,68	2,30	40,08	3,25
9	100,68	2,53	72,09	3,18	54,10	2,57	43,86	3,27
10			78,26	3,54	56,07	2,68	48,30	3,67
11			81,10	3,53	57,95	2,76	50,83	4,40
12			83,38	3,36	60,83	3,71	53,74	4,30
13			86,25	3,52	62,46	3,42	56,06	4,10
14			87,95	3,62	65,31	3,33	58,35	3,98
15			90,00	3,34	67,79	2,60	60,54	4,04
16			91,77	3,28	69,80	2,53	62,65	3,98
17			93,25	3,26	71,15	2,46	64,76	4,01
18			93,81	2,91	73,46	2,29	66,17	4,12
19			94,47	2,92	75,06	2,32	68,05	4,23
20			94,96	2,89	76,17	2,79	69,53	4,18
21			94,43	2,83	77,28	2,78	71,40	4,28
22			94,06	2,67	78,24	4,01	72,89	4,24
23					77,45	4,34	73,84	4,25
24					79,34	4,04	75,18	3,93
HODINA	TABLETOVINA							
	Fl+20%M4M+10%COM+25%k.s.+1%L		Fl+20%M4M+20%COM+25%k.s.+1%L		Fl+20%M100M+10%COM+25%k.s.+1%L		Fl+20%M100M+20%COM+25%k.s.+1%L	
	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>	% LČ	s <sub>d</sub>
1	14,37	1,29	11,55	1,29	6,28	0,60	5,58	1,46
2	26,02	1,61	22,04	2,28	13,60	1,19	12,87	0,67
3	31,38	3,02	31,74	3,04	19,34	1,86	17,74	1,28
4	41,86	2,52	37,18	3,00	22,91	1,68	25,87	6,67
5	49,17	4,22	45,73	2,66	27,06	2,14	27,91	2,23
6	55,23	2,53	52,97	4,11	32,92	3,31	31,67	1,68
7	62,05	4,39	57,69	4,45	36,23	2,66	35,60	1,56
8	70,17	4,84	66,52	2,99	38,24	2,88	39,71	2,45
9	73,98	5,04	71,24	5,00	42,00	2,80	39,97	1,91
10	80,50	5,36	78,25	4,64	48,66	3,08	45,42	2,30
11	80,39	4,19	77,71	5,42	52,32	4,02	50,59	2,43
12	82,83	4,27	80,48	5,60	54,61	2,46	52,15	2,13
13	83,95	3,76	82,51	4,31	48,99	2,54	55,57	2,74
14	86,06	3,32	85,89	3,69	54,00	1,57	52,34	3,84
15	87,87	3,42	87,95	3,94	58,38	1,66	55,52	2,05
16	90,02	3,36	89,02	3,69	62,13	2,24	60,64	2,27
17	91,08	3,08	90,16	3,98	63,95	2,35	62,45	2,52
18	92,17	2,83	89,12	3,95	66,78	3,13	63,74	2,51
19	93,15	2,75	90,37	3,53	68,27	2,00	66,01	2,46
20	93,40	2,34	90,38	3,02	70,29	2,09	67,68	2,59
21	93,57	2,26	93,05	3,59	71,66	2,11	69,76	2,39
22	94,16	2,00	91,58	2,70	73,48	2,27	70,76	2,70
23	94,49	1,93	93,36	2,57	73,39	2,63	71,94	2,99
24	93,97	1,64	92,90	2,42	74,92	2,05	72,77	3,00

### 6.3. Grafy

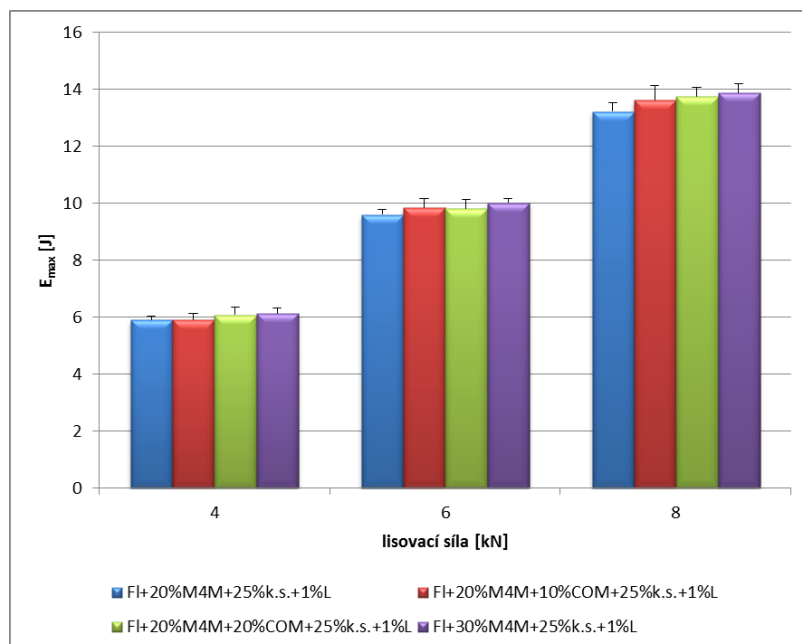
**Graf č. 1: Závislost  $E_{\max}$  na lisovací síle**

Tabletoviny s M4M a M100M bez COM

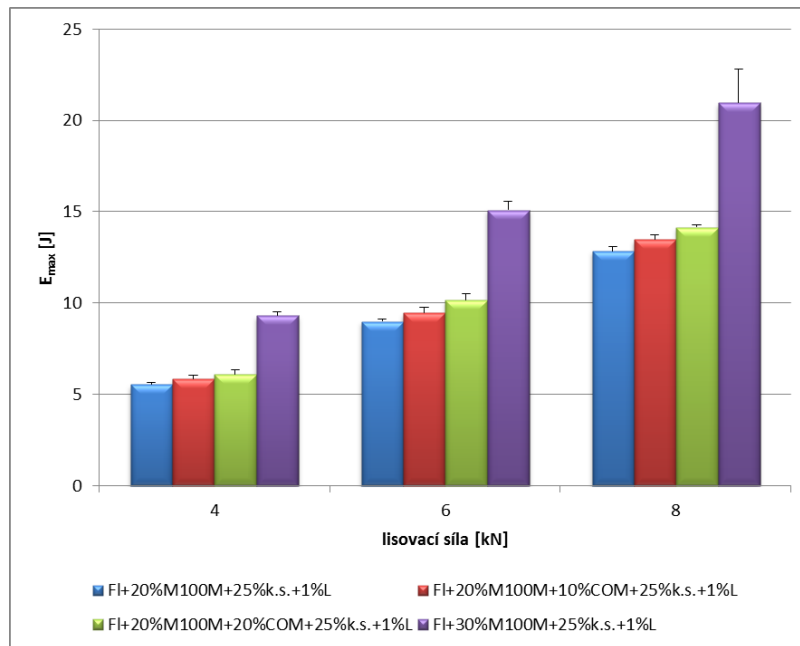


**Graf č. 2: Závislost  $E_{\max}$  na lisovací síle**

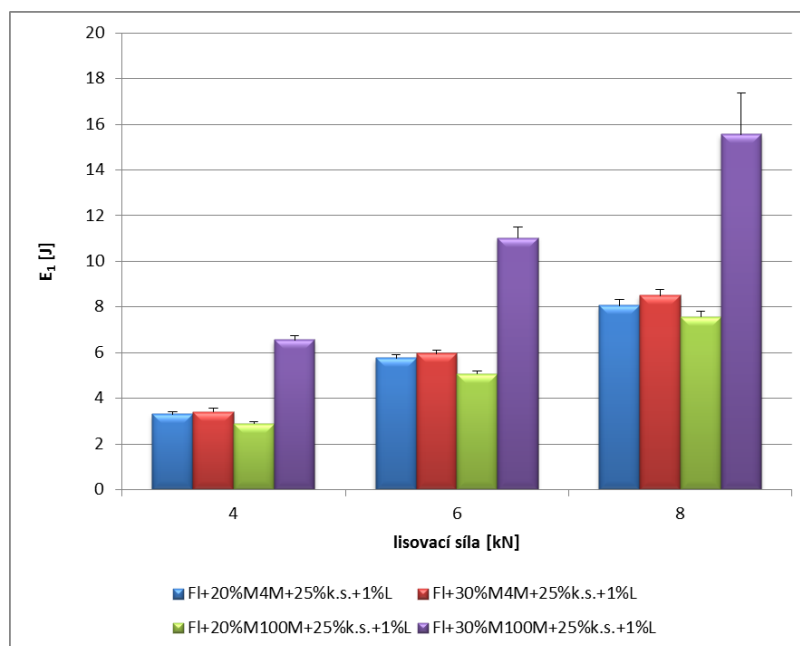
Tabletovina s M4M s COM a bez COM



**Graf č. 3: Závislost  $E_{max}$  na lisovací síle**  
 Tabletovina s M100M s COM a bez COM

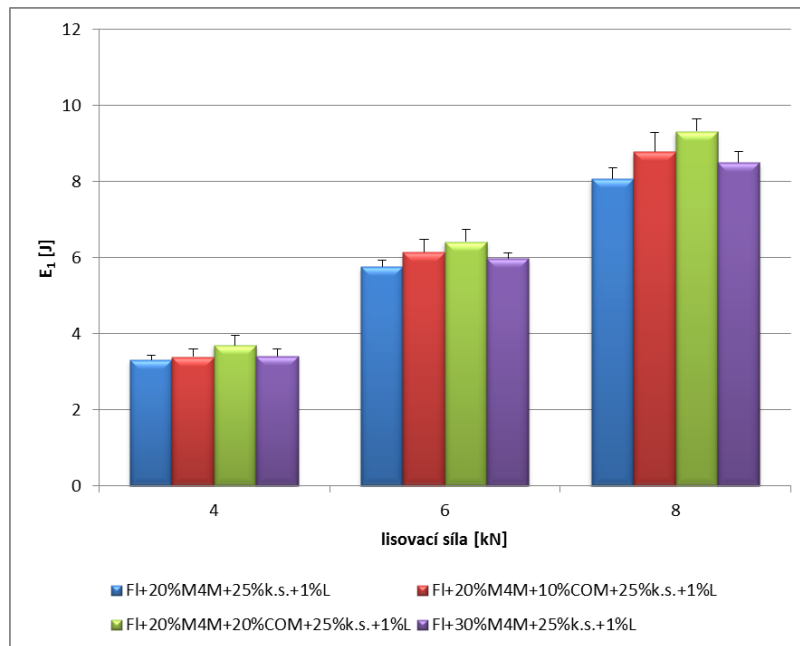


**Graf č. 4: Závislost  $E_1$  na lisovací síle**  
 Tabletoviny s M4M a M100M bez COM



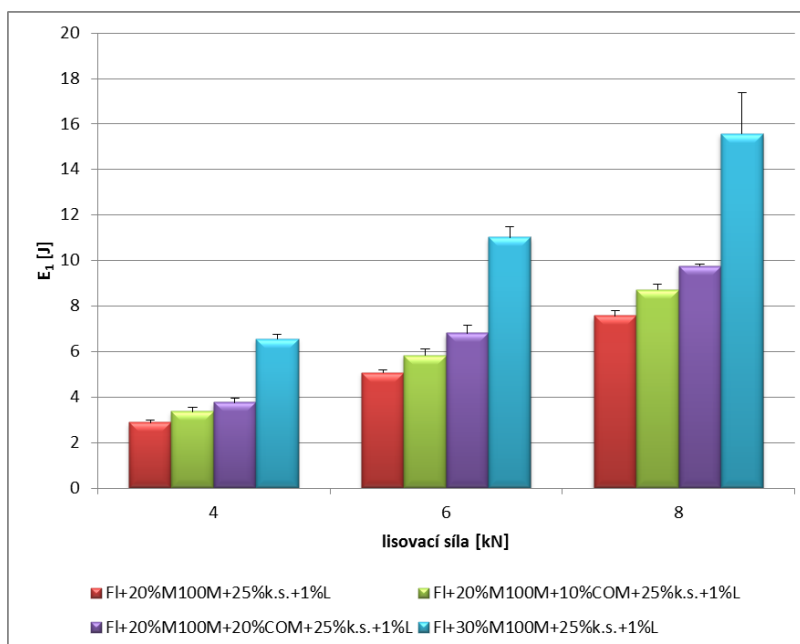
**Graf č. 5: Závislost  $E_1$  na lisovací síle**

Tabletovina s M4M s COM a bez COM



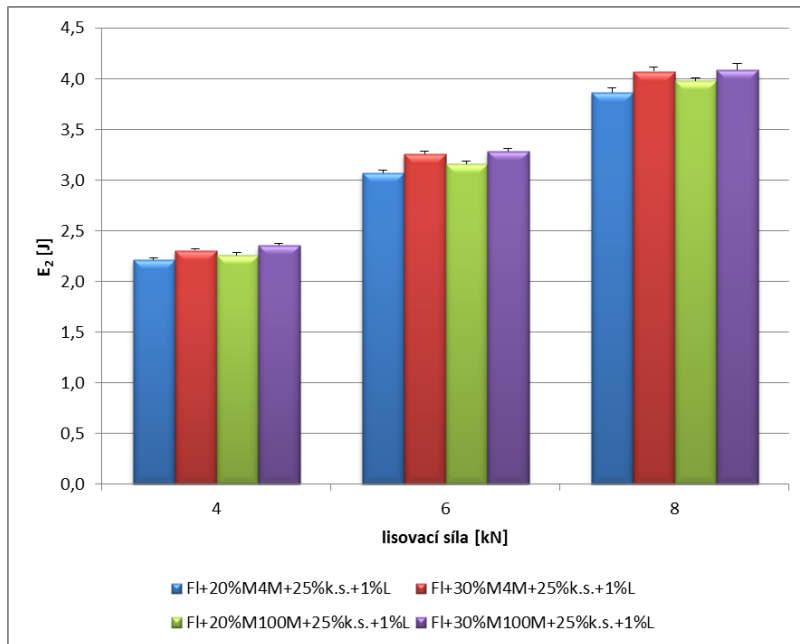
**Graf č. 6: Závislost  $E_1$  na lisovací síle**

Tabletovina s M100M s COM a bez COM



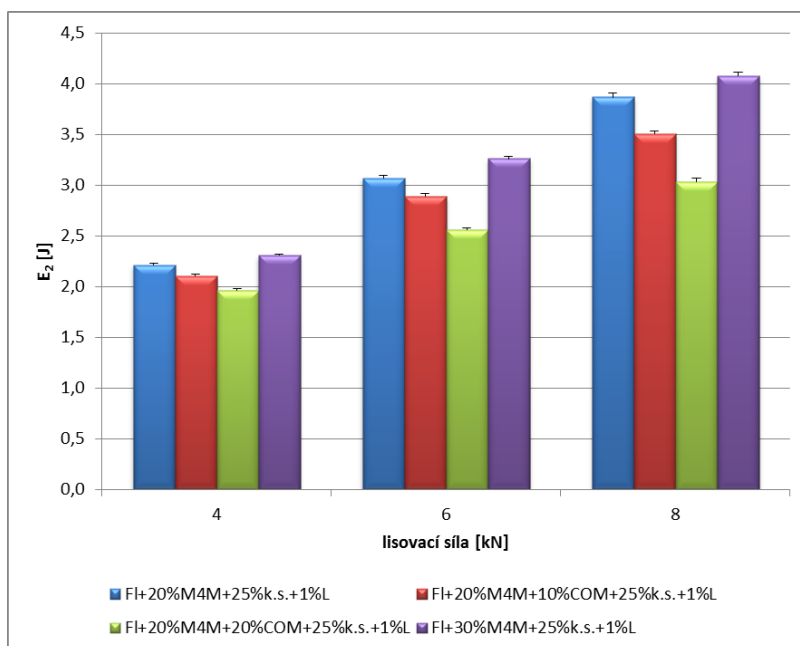
### Graf č. 7: Závislost $E_2$ na lisovací síle

Tabletoviny s M4M a M100M bez COM



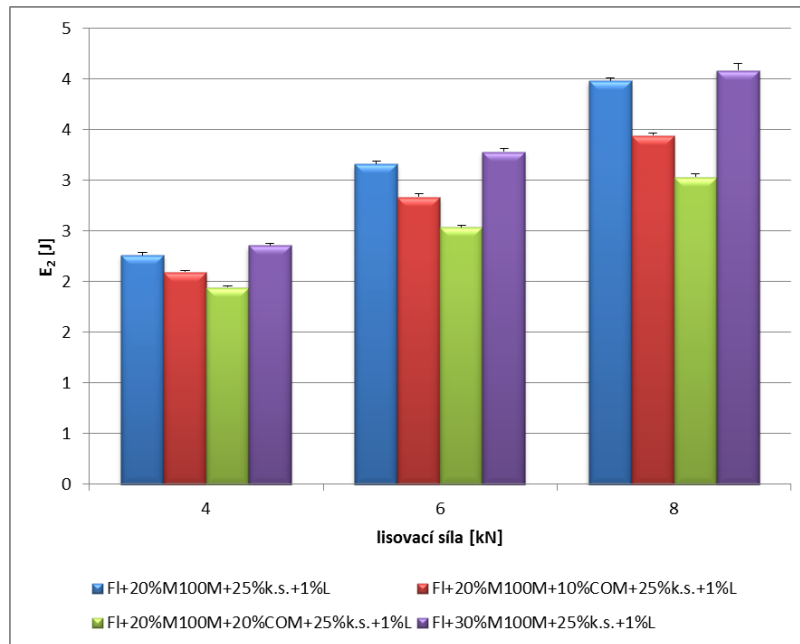
### Graf č. 8: Závislost $E_2$ na lisovací síle

Tabletovina s M4M s COM a bez COM

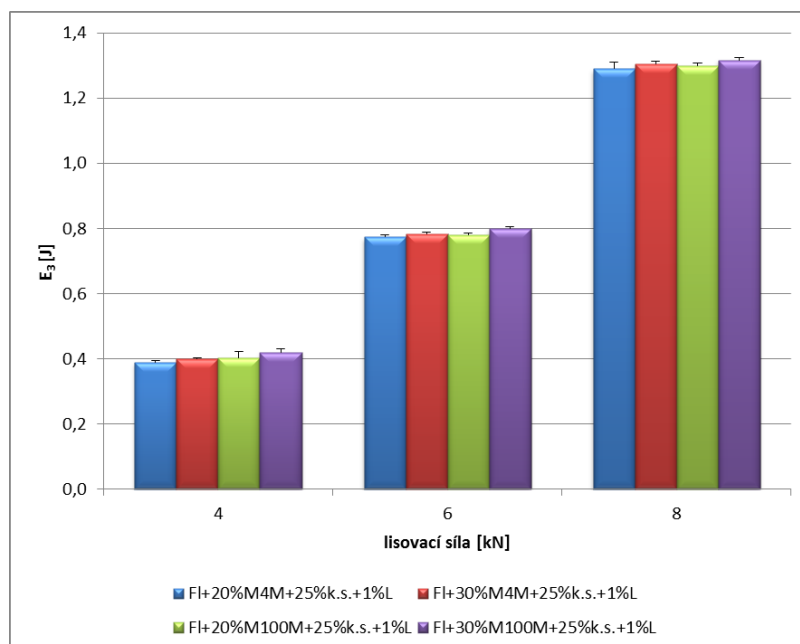




**Graf č. 9: Závislost  $E_2$  na lisovací síle**  
 Tabletovina s M100M s COM a bez COM

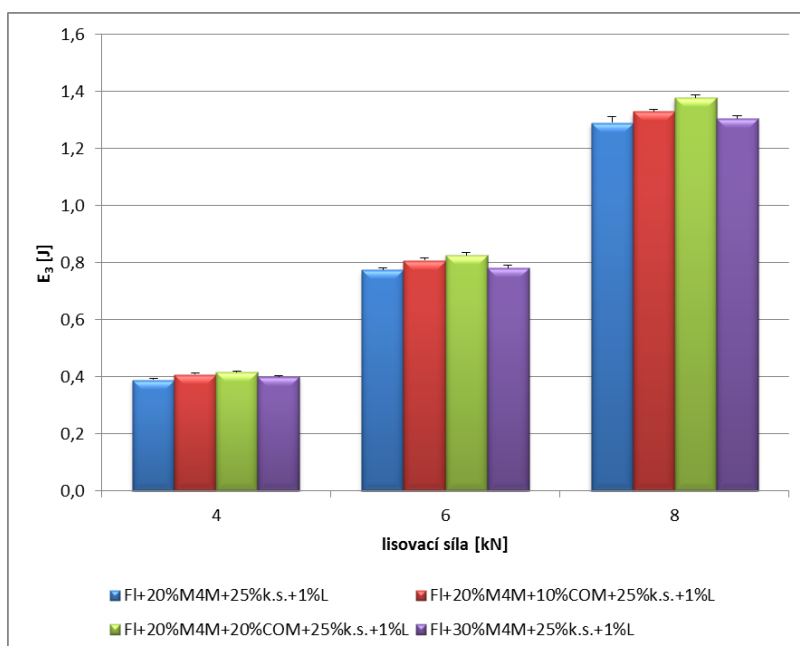


**Graf č. 10: Závislost  $E_3$  na lisovací síle**  
 Tabletoviny s M4M a M100M bez COM



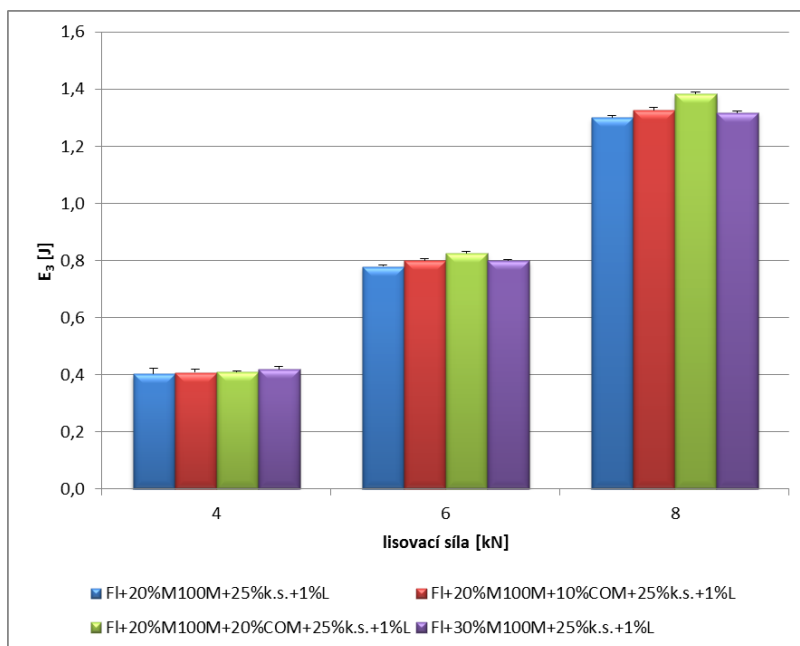
### Graf č. 11: Závislost $E_3$ na lisovací síle

Tabletovina s M4M s COM a bez COM

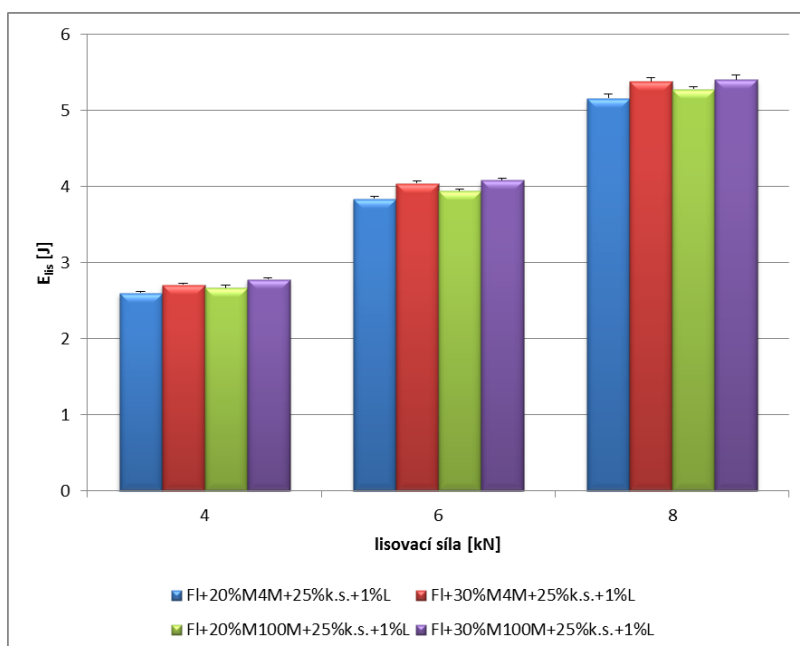


### Graf č. 12: Závislost $E_3$ na lisovací síle

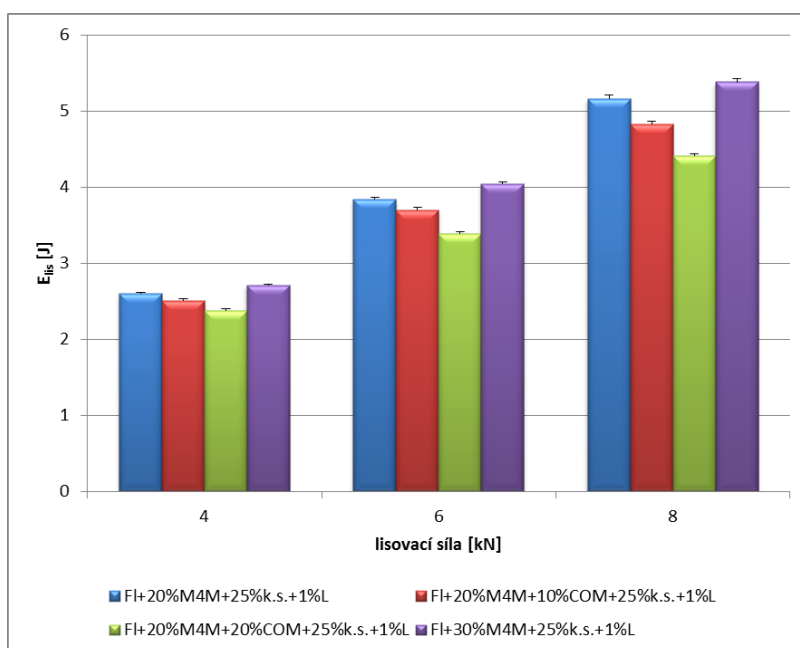
Tabletovina s M100M s COM a bez COM



**Graf č. 13: Závislost  $E_{lis}$  na lisovací síle**  
 Tabletoviny s M4M a M100M bez COM

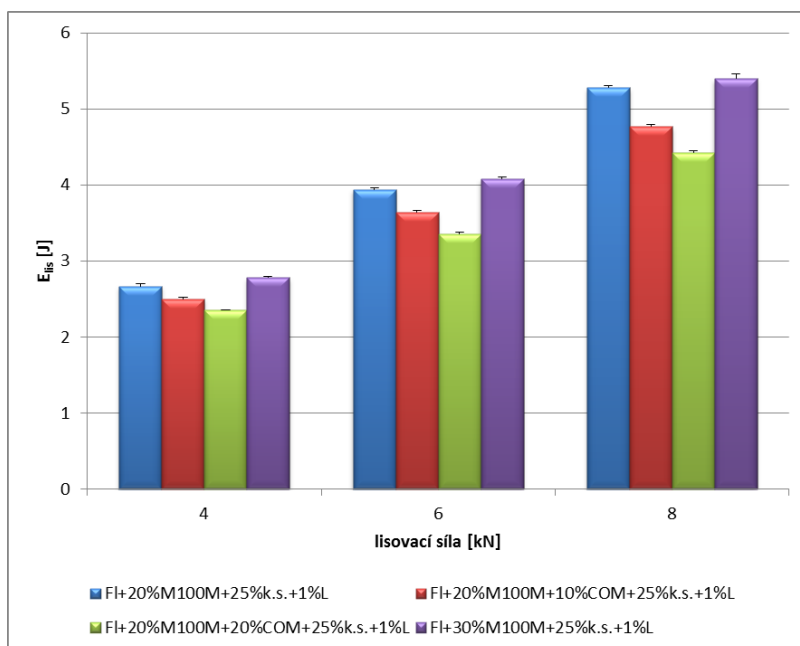


**Graf č. 14: Závislost  $E_{lis}$  na lisovací síle**  
 Tabletovina s M4M s COM a bez COM



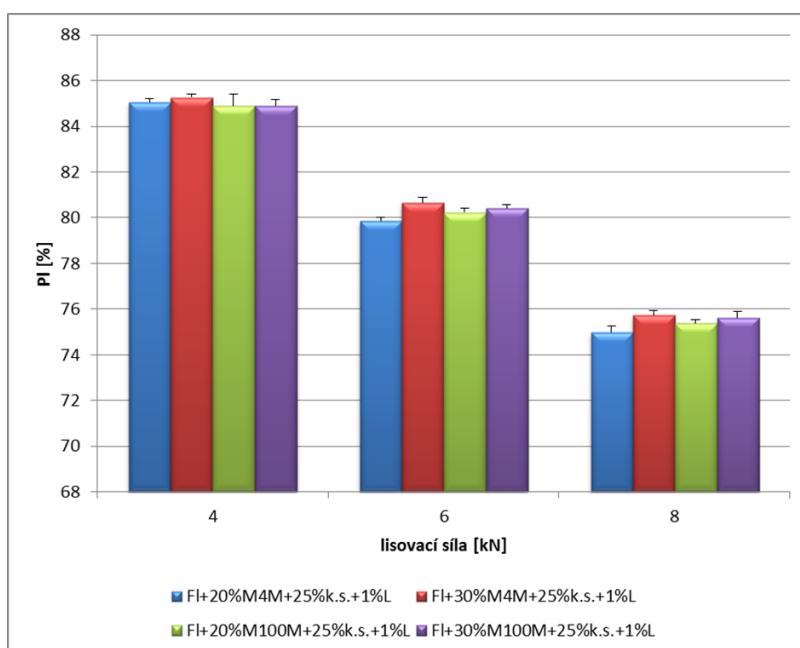
### Graf č. 15: Závislost $E_{lis}$ na lisovací síle

Tabletovina s M100M s COM a bez COM



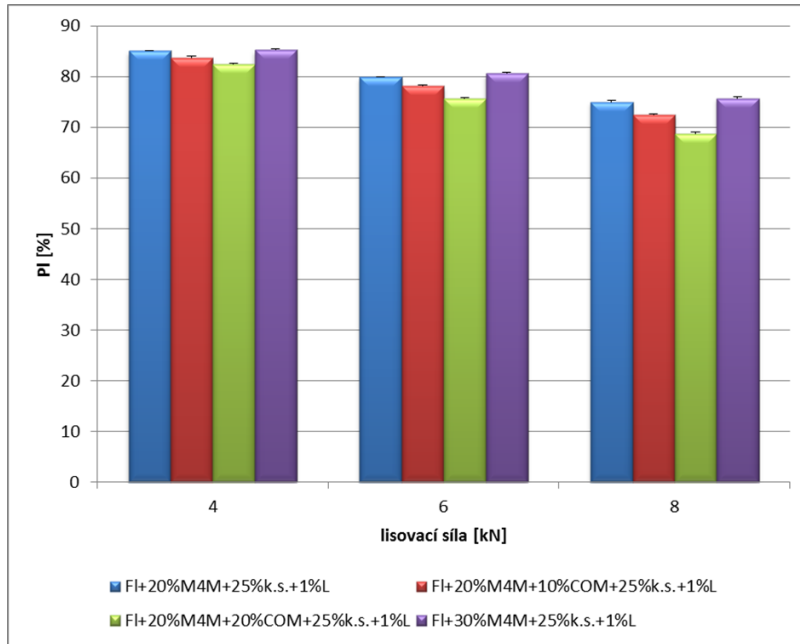
### Graf č. 16: Závislost plasticity na lisovací síle

Tabletoviny s M4M a M100M bez COM



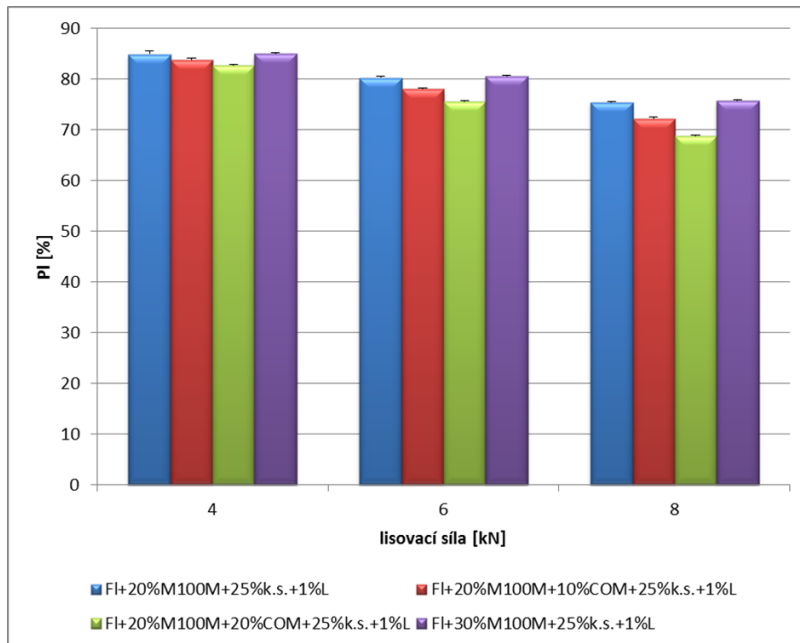
**Graf č. 17: Závislost plasticity na lisovací síle**

Tabletovina s M4M s COM a bez COM

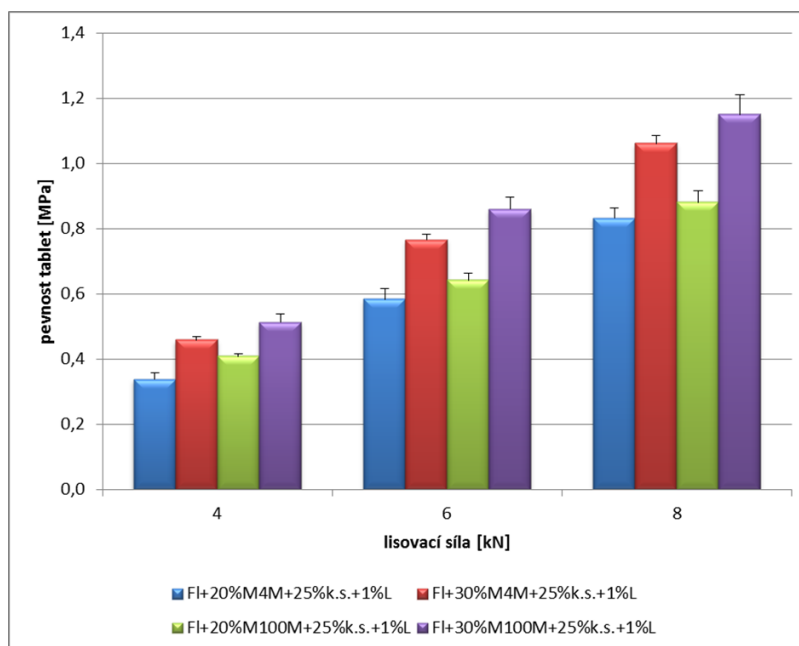


**Graf č. 18: Závislost plasticity na lisovací síle**

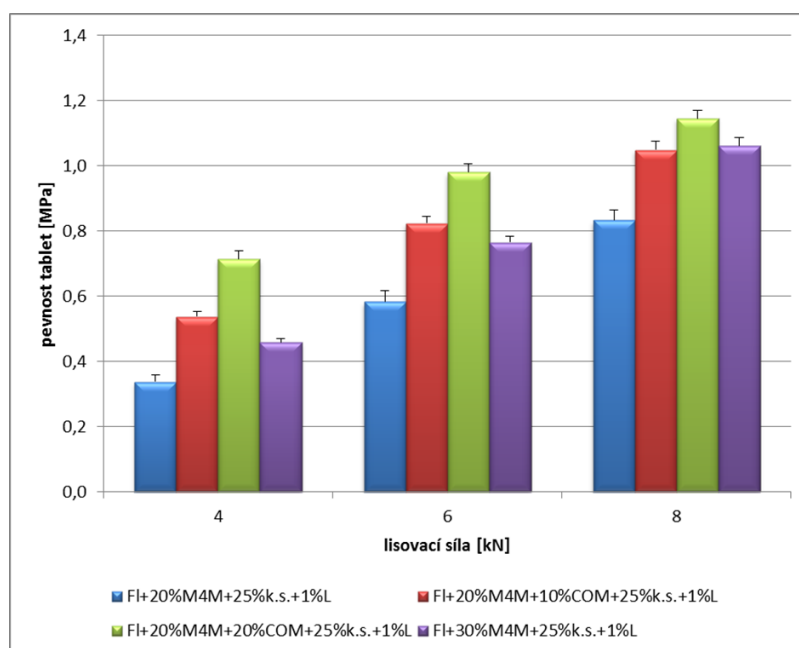
Tabletovina s M100M s COM a bez COM



**Graf č. 19: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**  
 Tabletoviny s M4M a M100M bez COM

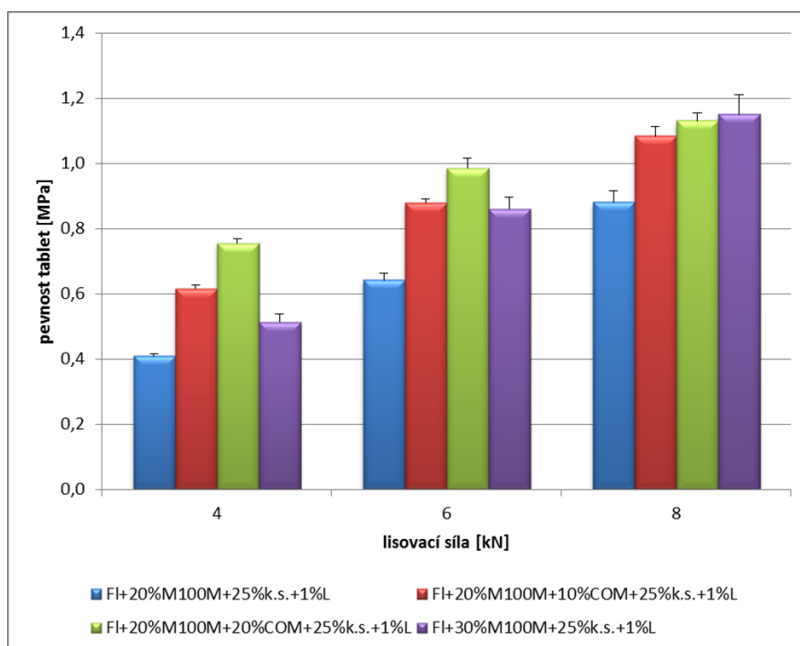


**Graf č. 20: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**  
 Tabletovina s M4M s COM a bez COM

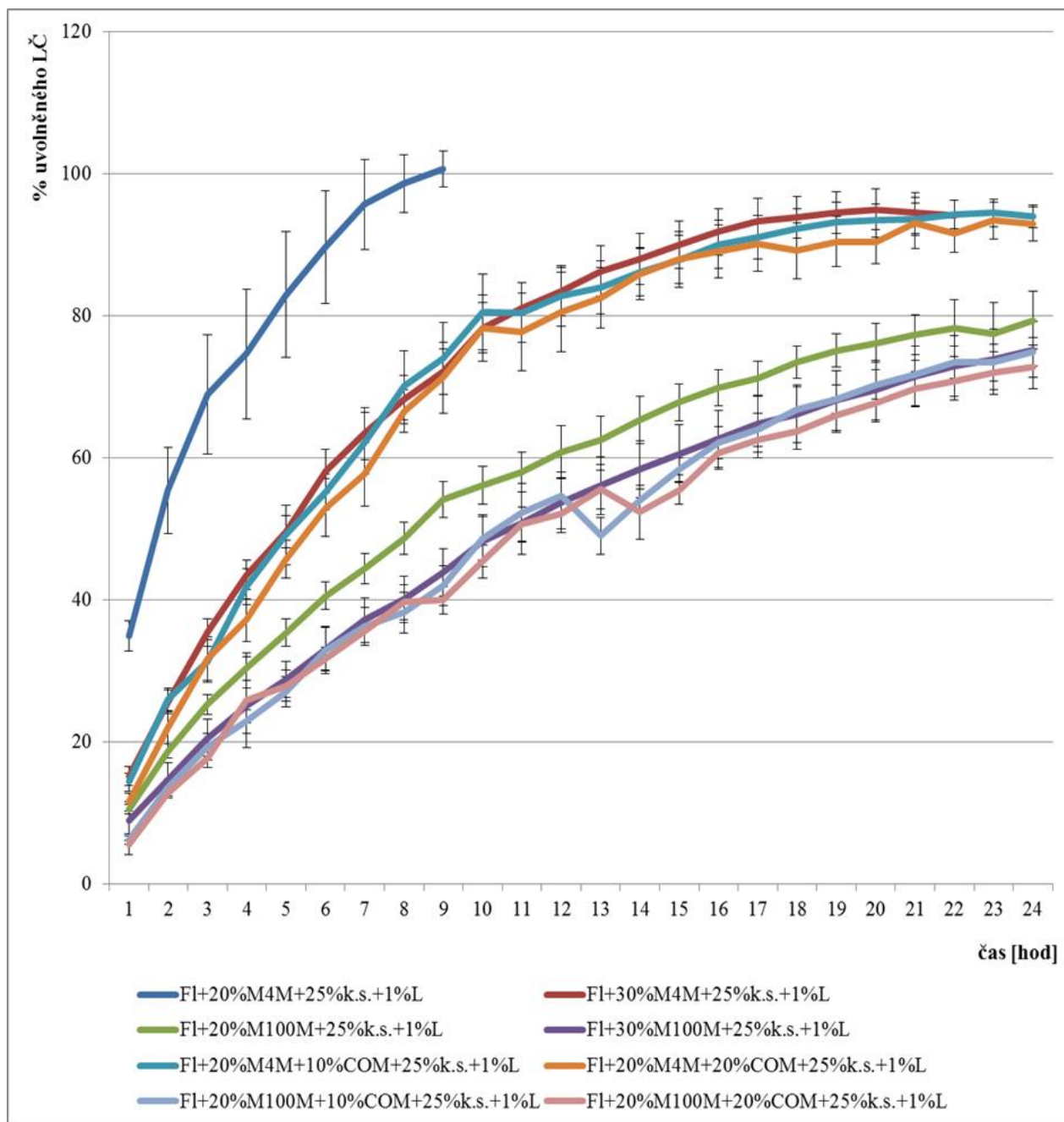


## Graf č. 21: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle

Tabletovina s M100M s COM a bez COM



Graf č. 22: Závislost množství uvolněného léčiva na čase





## 7. DISKUSE

Cílem této práce bylo porovnat lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin obsahujících buď samotnou hypromelosu různého stupně viskozity anebo navíc i lipofilní složku v podobě glycerol-dibehenátu. Hypromelosy Methocel K100M a K4M byly použity ve dvojí koncentraci (20 a 30 %). Do tabletovin s koncentrací hypromelos 20 % byl dále přidán glycerol-dibehenát v koncentraci 10 % a 20 %. Lisovací síly 4, 6 a 8 kN byly zvoleny tak, aby se výsledná pevnost většiny tablet pohybovala v optimálním rozmezí pevnosti tablet v tahu, což je 0,56-1,12 MPa<sup>30</sup>. Lisovatelnost tabletovin byla hodnocena pomocí energetického profilu lisování a prostřednictvím zkoušky pevnosti tablet v tahu. Dalším cílem práce bylo porovnat rychlost uvolňování modelové léčivé látky z tablet, kterou byla kyselina salicylová. Tablety na zkoušku disoluce byly připraveny tak, aby se jejich pevnost pohybovala v rozmezí 0,71-0,88 MPa.

### 7.1. Hodnocení lisovatelnosti tabletovin

#### *Energetický profil lisovacího procesu*

Výsledky energetického hodnocení lisovacího procesu všech tabletovin jsou uvedeny v tabulce č. 3 a grafech č. 1-18. Z grafů č. 1-3 vyplývá, že celková energie lisování  $E_{\max}$  roste s lisovací silou. Z grafu č. 1 je patrný její nárůst se zvyšující se koncentrací obou hypromelos. U tabletovin s Methocelem K4M je navýšení hodnot nízké, naopak v případě Methocelu K100M výrazné. Zajímavé je také to, že s rostoucím viskozitním stupněm je u 20% koncentrace hypromelosy zaznamenána tendence k poklesu  $E_{\max}$ , kdežto u 30% koncentrace je naopak zaznamenán nárůst hodnot  $E_{\max}$ . Lze také konstatovat, že uvedené závislosti celkové energie lisování jsou dány hodnotami energie na tření  $E_1$  (graf č. 4), která se v součtu s energií akumulovanou tabletou  $E_2$  (graf č. 7) a energií dekomprese  $E_3$  (graf č. 10) na celkové energii podílí. Mezi hodnotami  $E_2$  a  $E_3$  nejsou totiž pro dané tabletoviny výraznější rozdíly. Z grafu č. 2 je patrné, že po přidání glycerol-dibehenátu k 20% koncentraci Methocelu K4M nedochází k významné změně hodnot  $E_{\max}$ , tedy mezi hodnotami  $E_{\max}$  u Methocelu K4M s glycerol-dibehenátem a bez něj není statisticky významný rozdíl. Tento výsledek je dán tím, že po přidavku glycerol-dibehenátu k Methocelu K4M se  $E_2$  snižuje (graf č. 8),  $E_1$  se ze stejného důvodu zvyšuje (graf č. 5) a mezi hodnotami  $E_3$  není významnější rozdíl (graf č. 11).

Vlivem přídavku glycerol-dibehenátu k Methocelu K100M dochází k velmi lehkému nárůstu hodnot  $E_{\max}$ , což je patrné z grafu č. 3. Závislosti ostatních energií jsou stejné jako v předchozím případě (grafy č. 6, 9, 12). Energie lisování  $E_{\text{lis}}$  znázorněna v grafech č. 13-15 vzniká součtem energie akumulované tabletou  $E_2$  a energie dekomprese  $E_3$  a její hodnota roste s lisovací silou. Z grafu č. 13 je zřejmé, že mezi hodnotami v rámci typu Methocelu u jejich použité koncentrace není statisticky významný rozdíl. U tabletovin s oběma Methocely hodnoty  $E_{\text{lis}}$  lehce rostou s navýšením jeho koncentrace. Z grafů č. 14-15 je patrné, že přídavek glycerol-dibehenátu k tabletovinám s oběma typy Methocelu způsobuje pokles  $E_{\text{lis}}$ , která dále klesá s jeho rostoucí koncentrací. Grafy č. 16-18 znázorňují hodnoty plasticity, které klesají s rostoucí lisovací silou, což je dáno snižujícím se počtem pórů ve výlisku. U tabletovin s Methocelem K4M hodnoty plasticity lehce rostou s navýšením jeho koncentrace. V případě tabletovin s Methocelem K100M není mezi hodnotami zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci použitých koncentrací (graf č. 16). Stejně tak nejsou statisticky významné rozdíly mezi hodnotami v rámci typu Methocelu při jeho stejné koncentraci. Z grafů č. 17 a 18 lze vyčíst, že přídavek glycerol-dibehenátu k tabletovinám s oběma typy Methocelu způsobuje pokles plasticity, která dále klesá s jeho rostoucí koncentrací.

#### *Pevnost tablet v tahu*

Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle je zobrazena na grafech č. 19-21. Graf č. 19 znázorňuje pevnost tablet v tahu pro tabletoviny obsahující pouze hypromelosu ve dvou viskozitních stupních. Pevnost roste s lisovací silou a také s rostoucí koncentrací obou Methocelů v tabletovině. Vyšší hodnoty však vykazují tablety s obsahem hypromelosy vyššího viskozitního stupně, tedy s Methocelem K100M. Grafy č. 20 a 21 znázorňují závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro tabletoviny s Methocely a glycerol-dibehenátem. Z grafů je patrné, že přítomnost voskovité látky glycerol-dibehenátu zvyšuje pevnost vazeb v tabletách. S jeho rostoucí koncentrací v tabletovině se pevnost tablet zvyšuje. Pro porovnání je v těchto grafech uvedena i hodnota pro tablety se samotným příslušným Methocelem v koncentraci 30 %. Hodnota pevnosti těchto tablet Methocelu v koncentraci 30 % je nejbližší hodnotě pevnosti tablet, které obsahují příslušný Methocel v koncentraci 20 % a 10 % glycerol-dibehenátu. Výjimkou je v tomto případě hodnota pevnosti tablet s 30 % Methocelu K100M při 8kN (graf č. 21), kdy je tato hodnota nejbližší pevnosti tablet s 20 % příslušného Methocelu a 20 % glycerol-dibehenátu.

## 7.2. Hodnocení disoluce tablet

Rychlost uvolňování léčiva z tablet různého složení popisuje tabulka č. 28 a graf č. 22. Zkouška disoluce se dělala buď do úplného uvolnění léčiva, nebo do druhého zaznamenaného poklesu koncentrace anebo celkem 24 hodin, přičemž se vzorky testovaly v hodinových intervalech. Nejrychleji se uvolňovalo léčivo z tablet, které obsahovaly 20 % Methocelu K4M, u těchto tablet došlo k úplnému uvolnění léčivé látky do 8 hodin. Navýšení koncentrace tohoto typu Methocelu na 30 % vedlo ke zpomalení uvolňování, celková koncentrace uvolněného léčiva byla cca 95 % ve 20. hodině, pak začala klesat a proto bylo testování ukončeno. Přídavek glycerol-dibehenátu k tabletovině, která obsahovala 20 % Methocelu K4M měl v podstatě na uvolňování léčiva stejný vliv jako 10% navýšení koncentrace Methocelu K4M. Průběhy disolučních křivek se příliš neliší, přídavek vyšší koncentrace glycerol-dibehenátu (20 %) jen lehce dále zpomaluje uvolňování léčivé látky. Použití vyššího viskozitního stupně Methocelu K100M v tabletovinách zpomaluje uvolňování léčiva více než použití Methocelu K4M ve všech příslušných tabletovinách. Stejně tak jeho zvýšená koncentrace (30 %) dále uvolňování zpomaluje a průběh disoluce je opět prakticky shodný s tabletami, které obsahují kromě 20 % Methocelu K100M ještě 10 a 20 % glycerol-dibehenátu. Vyšší koncentrace glycerol-dibehenátu má na další zpomalení uvolňování opět velmi malý vliv.

## 8. ZÁVĚR

Závěr práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisování roste s lisovací silou a s koncentrací obou hypromelos. Průběh celkové energie lisování je dán především hodnotami energie na tření, která je její dílčí složkou, neboť mezi hodnotami energie akumulované tabletou po vylisování a energie dekomprese nejsou výraznější rozdíly. Přídavek glycerol-dibehenátu celkovou energii lisování nijak výrazně neovlivňuje.
2. Plasticita klesá s lisovací silou u všech tabletovin, přičemž u tabletovin s Methocelem K4M její hodnoty lehce rostou s navýšením jeho koncentrace. Přídavek glycerol-dibehenátu k tabletovinám s oběma typy Methocelu způsobuje pokles plasticity.
3. Vyšší koncentrace obou hypromelos a přítomnost glycerol-dibehenátu v tabletovinách s oběma typy hypromelos zlepšuje lisovatelnost, neboť dochází ke zvýšení pevnosti tablet.
4. Rychlost uvolňování léčiva z tablet klesá s rostoucí koncentrací obou typů Methocelu a s rostoucím viskozitním stupněm hypromelosy. Přídavek glycerol-dibehenátu do tablet s 20 % obou typů Methocelu má na uvolňování léčivé látky prakticky stejný vliv jako navýšení koncentrace příslušné hypromelosy o 10 %.

## 9. LITERATURA

1. RABIŠKOVÁ, M. Principy řízeného uvolňování léčiv, přednáška květen 2014, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.
2. RABIŠKOVÁ, M. Matricové systémy, přednáška duben 2014, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.
3. CHANG, R. K., ROBINSON, J. R. Sustained drug release from tablets and particles through coating, In H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwarz eds. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 2nd Ed., New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1990, 3, 238-241. ISBN 082478300X.
4. COLOMBO, P., SANTI, P., SIEPMANN, J., COLOMBO, G., SONVICO, F., ROSSI, A., STRUSI, O., L. Swellable and rigid matrices: Controlled release matrices with cellulose ethers, In L., L., Augsburger, S., W., Hoag eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Third Ed. Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 2, 433-468. ISBN 9780849390159.
5. MCINDOE, L. M. E. Glyceryl Behenate. In Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C. eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5<sup>th</sup> Ed. London: Pharmaceutical Press, 2006, 304-305, ISBN 0-85369-618-7.
6. GATTEFOSSÉ. Developing sustained release tablets with Compritol<sup>®</sup> 888 ATO. Formulation Guidelines, Version 2, 2010.
7. THE DOW CHEMICAL COMPANY. Methocel Cellulose Ethers Technical Handbook, Fir. lit., 2002, [cit. 29. 5. 2014]. Dostupné na: <http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/192-01062.pdf>.
8. RABIŠKOVÁ, M. a FRIČOVÁ V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství*, 2008, 4 (4), 186-190. ISSN 1801-2434.
9. PHARMACOPEDIA, Oral Modified Release Dosage Forms, 2013, [cit. 25. 4. 2013]. Dostupné na: [https://learn.pharmacy.unc.edu/pharmacopedia/pharmaceutics411/index.php/Oral\\_Modified\\_Release\\_Dosage\\_Forms](https://learn.pharmacy.unc.edu/pharmacopedia/pharmaceutics411/index.php/Oral_Modified_Release_Dosage_Forms)
10. RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, *Remedia* [online], 2007, 17 (2), 188-192, [cit. 22. 5. 2013]. Dostupné na: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/2-2007/Peroralni-matricove->

- [tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/e-9p-9W-hD.magarticle.aspx](http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/e-9p-9W-hD.magarticle.aspx). ISSN 0862-8947.
11. RABIŠKOVÁ, M. Pelety-moderní perorální léková forma, *Remedia* [online], 2006, 16 (6), 605-608, [cit. 28. 6. 2013]. Dostupné na: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/6-H-h8.magarticle.aspx>. ISSN 0862-8947.
  12. FLORENCE, A. T., SIEPMANN, J. Time-Controlled Drug Delivery Systems, In A. T. Florence, J. Siepmann eds. *Modern Pharmaceutics Applications and Advances*, 5<sup>th</sup> Ed. CRC Press, 2, 2009, 1-20, ISBN 978-1-4200-6566-4.
  13. RABIŠKOVÁ, M. Zásobníkové systémy, přednáška duben 2014, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.
  14. DVOŘÁČKOVÁ, K. Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu, *Chem. Listy* [online], 2009, 66-72, [cit. 10. 3. 2014]. Dostupné na: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009\\_01\\_66-72.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf). ISSN 0009-2770; 1213-7103.
  15. HARNISH, P., DHRUPESH R. PANCHAL, UPENDRA, P., TUSHAR, B., MAYUR, S. Matrix Type Drug Delivery Systems, *JPSBR* [online], 1 (3), 2011, 143-151, [cit. 26. 7. 2014]. Dostupné na: [http://www.jpssr.org/index\\_htm\\_files/3\\_1151.pdf](http://www.jpssr.org/index_htm_files/3_1151.pdf). ISSN 2277-3681.
  16. RANADE, V. V. Role of Polymers in Drug Delivery, In Ranade, V. V., Cannon, J., B. eds. *Drug delivery systems*, Third Ed. CRC Press, 2011, 79-136, ISBN 978-1-43-98-0618-0.
  17. ALI NOKHODCHI, SHAISTA RAJA, PRYIA PATEL, KOFI ASARE-ADDO. The Role of Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems, In Dr. Y. Omid ed., *BioImpact* [online], 2 (4), 2012, 175-187, [cit. 14. 5. 2014]. Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/>. ISSN 2228-5652.
  18. THOMAS J. DÜRIG. Advances in cellulose ether Based Modified, In Rathbone, M., J., Hadgraft, J., Roberts, M., S., Lane, M., E. eds. *Modified release drug delivery technology*. 2<sup>nd</sup> Ed., 1, 2008, 143-151, ISBN 978-1-42-00-4435-5.
  19. SHOKRI, J., ADIBKIA K. Application Of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries, In van de Ven, T., Godbout, L. eds. *Cellulose-Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications* [online], 2013, 47-66, [cit. 17. 6. 2014].

- Dostupné na: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/45635.pdf>. ISBN 978-953-51-1191-7.
20. BAJEROVÁ, M., GAJZIOK, J., DVOŘÁČKOVÁ, K., MASTEIKOVÁ, R., KOLLÁR, P. Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů, *Čes. Slov. Farm.* [online], 57, 2008, 63-69, [cit. 11. 6. 2014]. Dostupné na: [http://www.medvik.cz/kramerius/document/ABA008\\_05702\\_MED00010977-2008-57.2\\_s.53-104.pdf;jsessionid=05A1BB755242217F95FA28C2ED2A6EB3?id=355187](http://www.medvik.cz/kramerius/document/ABA008_05702_MED00010977-2008-57.2_s.53-104.pdf;jsessionid=05A1BB755242217F95FA28C2ED2A6EB3?id=355187) ISSN 1210-7816.
  21. ALI R. RAJABI- SIAHBOOMI. Slow Drug Release from HPMC Matrix, Fir. lit., 2010, [cit. 6. 6. 2014]. Dostupné na: [http://www.manufacturingchemist.com/technical/article\\_page/Slow\\_drug\\_release\\_from\\_HPMC\\_matrix/31111](http://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Slow_drug_release_from_HPMC_matrix/31111).
  22. THE DOW CHEMICAL COMPANY, Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drug in Hydrophilic Matrix Systems, Fir. lit., July 2000, [cit. 4. 6. 2014]. Dostupné na: [http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph\\_matrix\\_broch.pdf](http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph_matrix_broch.pdf).
  23. THE DOW CHEMICAL COMPANY, Chemistry of Methocel™ Cellulose Ethers, Fir. lit., [cit. 27. 5. 2014]. Dostupné na: [http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/Technical\\_METHOCEL.pdf](http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/Technical_METHOCEL.pdf).
  24. SANDIP B. TIWARI, ALI R. RAJABI-SIAHBOOMI. Modulation of drug release from hydrophilic matrices, Fir. lit., 2008, [cit. 19. 5. 2014]. Dostupné na: <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/PTEarticle.pdf>.
  25. CHEMICAL BOOK. Glycerol dibehenate, Fir. lit., 2008, [cit. 21. 3. 2014]. Dostupné na: [http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0587745\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0587745_EN.htm).
  26. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český Lékopis 2009*. 1. Vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 324-332, ISBN 978-80-247-2994-7.
  27. RAGNARSON, G. Force-Displacement and Network measurements. In Alderborn, G., Nyström, CH. eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technolog*. First Ed. New York, Basel and Hongkong: 1996, 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.

28. STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol.*, 22, 1976, 7-16.
29. FELL, J. T., NEWTON, J. M. Determination of Tablet Strength by Diametral-Compression Test, *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59 (5), 688-691. ISSN 1520-6017.
30. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. ž.*, 1976, 10 (3), 105-111.