

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



Studium vlivu pomocných látek na disoluci léčiva z tablet
Study of excipients' influence on the drug dissolution from tablets

Diplomová práce

Hradec Králové 2020

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Miroslav Ouzký

Prohlášení

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

V Hradci Králové 29.4.2020

Miroslav Ouzký

Poděkování

Rád bych poděkoval paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za vedení mé diplomové práce, podporu a cenné rady při jejím vypracování. Dále děkuji Mgr. Janě Brokešové a Mgr. Danielu Pěčkovi za konzultace a pomoc při vypracování této práce a Janě Fendrichové za pomoc při experimentální části práce. Dále děkuji své rodině za podporu během vypracování diplomové práce i celého studia.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam zkratk a symbolů	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	12
6.1	Charakteristika surovin	12
6.1.1	Laktosa.....	13
6.1.2	Mikrokrystalická celulóza.....	16
6.1.3	Kroskarmelosa	19
6.1.4	Krospovidon.....	20
6.2	Zkouška disoluce.....	22
6.2.1	Parametry disoluční metody	23
6.2.1.1	Fyzikální a chemické vlastnosti aktivní látky	23
6.2.1.2	Výběr disolučního přístroje	24
6.2.1.3	Další faktory ovlivňující uvolňování léčiva	29
7	Experimentální část.....	32
7.1	Použité suroviny.....	32
7.2	Použité přístroje	33
7.3	Použité metody.....	34
7.3.1	Příprava granulátu.....	34
7.3.2	Příprava tabletoviny	35
7.3.3	Příprava tablet	36
7.3.4	Příprava disolučního média	37
7.3.5	Kalibrace	37
7.3.6	Disoluční testy	39
7.3.7	Zpracování výsledků.....	40

8	Výsledky a diskuze	42
8.1	Uvolňování léčivé látky z tablet v čase T0M.....	47
8.1.1	Vliv použitého plniva.....	47
8.1.2	Vliv použitého disintegrantu a jeho koncentrace.....	50
8.2	Stabilitní studie.....	52
8.2.1	Stabilitní bod T1,5M.....	52
8.2.2	Stabilitní bod T3M.....	54
8.2.3	Stabilitní bod T6M.....	58
9	Závěry	60
10	Použitá literatura	62

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutické technologie
Školitel:	doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultanti:	Mgr. Jana Brokešová, Mgr. Daniel Pěček
Posluchač:	Miroslav Ouzký
Název diplomové práce:	Studium vlivu pomocných látek na disoluci léčiva z tablet

Cílem této diplomové práce bylo studium vlivu pomocných látek na disoluci léčiva z tablet s vysokou dávkou aktivní látky. Tablety byly připraveny z granulátu získaného vlhkou granulací. Bylo připraveno celkem 11 šarží tablet, které se lišily použitím dvou různých plniv – mikrokrytalické celulosy nebo laktosy a extragranulárně přidaným disintegranem – kroskarmelosou nebo krosopovidonem ve třech koncentracích 2 %, 3,7 % nebo 5,4 %. Tablety byly adjustovány do PVC/Al blistrů. S využitím metody s pádlem bylo hodnoceno uvolňování léčiva z tablet do fosforečnanového pufru pH 7,2 po výrobě (čas 0) a po 1,5, 3 a 6 měsících stabilitního testu při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti vzduchu.

Výsledky ukazují, že tablety s mikrokrytalickou celulosou uvolňovaly léčivo rychleji než tablety s laktosou. Podobný efekt byl pozorován, když byla extragranulárně přidána kroskarmelosa v porovnání s krosopovidonem. V průběhu stabilitního testu se navíc na povrchu tablet s krosopovidonem objevily viditelné defekty. Nejrychlejší uvolnění léčiva bylo zaznamenáno pro nejvyšší koncentraci rozvolňovadla.

3 Zadání

Tato diplomová práce bude zaměřena na studium vlivu pomocných látek: plniv a rozvolňovadel na uvolňování léčiva z tablet s využitím disolučního přístroje s míchadlem. V teoretické části je úkolem popsat disoluční metody pro pevné lékové formy a jejich využití ve vývoji a hodnocení tablet. Literární rešerše bude zahrnovat také aktuální poznatky o studovaných pomocných látkách.

V praktické části bude pomocí testu disoluce hodnoceno uvolňování léčiva z připravených šarží tablet vylisovaných z 11 šarží tabletovin složených z kombinace zvolených pomocných látek. Konkrétně budou studovány tablety obsahující dva typy plniv: mikrokrytalickou celulosu a laktosu v kombinaci se dvěma typy extragranulárně přidaných rozvolňovadel, kroskarmelosou a krosprovidonem, jejichž koncentrace je zvolena na třech úrovních. Uvolňování v časových intervalech do 30 minut bude sledováno po výrobě a poté během 6 měsíců stabilitní studie za podmínek zrychlené stability (40 °C, 75 % relativní vlhkosti vzduchu).

4 Seznam zkratek a symbolů

Zkratka	Jednotky	Vysvětlení
A		Absorbance
API		Aktivní farmaceutická substance, Active Pharmaceutical Ingredient
BCS		Biofarmaceutický klasifikační systém, Biopharmaceutics Classification System
c	(mg/ml)	Koncentrace léčivé látky
C		Mikrokrytalická celulóza
CK		Kroskarmelosa
CP		Krospovidon
ČL		Český lékopis
L		Laktosa
m	(mg)	Množství uvolněné léčivé látky
PVC/Al		Polyvinylchlorid/hliník
RV	(%)	Relativní vlhkost vzduchu
SD		Směrodatná odchylka
t	(min)	Čas odběru
T		Tabletovina
T0M		Bod stabilitní studie – po výrobě
T1,5M		Bod stabilitní studie – 1,5 měsíce
T3M		Bod stabilitní studie – 3 měsíce
T6M		Bod stabilitní studie – 6 měsíců
USP		United States Pharmacopeia

5 Úvod

Tablety jsou v současnosti jednou z nejvyužívanějších lékových forem. Mezi jejich největší výhody patří snadná a dnes velmi propracovaná výroba, která umožňuje vysokou produkci za poměrně krátkou dobu. Dalším plusem je jejich snadné použití a manipulace s nimi. Obsahují přesně určenou dávku aktivní látky, ve formě, kterou již pacient nemusí nijak upravovat. Mohou se také různě modifikovat a tím u nich dosáhnout například prodlouženého uvolňování nebo cílení do různých částí trávicího traktu. Mezi nevýhody tablet se řadí problém s aplikací u některých pacientů, kteří mají potíže s polykáním nebo trpí častým zvracením či jinými poruchami gastrointestinálního traktu, nejčastěji u dětí nebo starších pacientů. Také ne všechny léčivé látky lze podávat perorálně, ať už z důvodu nestability či nízké biodostupnosti nebo zvýšení nežádoucích účinků.¹

Tablety jsou při procesu výroby a kontroly podrobovány různým zkouškám, jako jsou například pevnost, doba rozpadu, oděr, dávková (případně hmotnostní, obsahová) stejnoměrnost. K těmto testům je nutné zahrnout také zkoušku disoluce. Jejím principem je hodnocení množství uvolněného léčiva za daný čas a v daném médiu. Disoluce je součástí kontroly při propouštění šarže. Díky datům z disolučního testu je možno předvídat, jak se z testovaného léčiva bude pravděpodobně uvolňovat aktivní látka v živém organismu. Těchto informací se dá využít při formulaci nového přípravku a optimalizaci jeho složení a výroby, čehož se využívá zejména u generických přípravků.²

Pro stanovení doby používání a podmínek skladování léčivých přípravků a jejich možných fyzikálních a chemických změn vlivem extrémních podmínek slouží stabilitní testy. Provádí se u všech léčivých přípravků, které jsou uváděny na trh (originální i generické) nebo při změnách ve výrobě nebo specifikaci již obchodovaného přípravku. Mezi stabilitní testy patří: zátěžové testy, při nichž jsou působením extrémních podmínek urychlovány změny v přípravku a slouží tak pro sledování vlivu těchto změn na kvalitu, bezpečnost a účinnost léčiva. Zrychlené testy jsou prováděny ve stabilitních komorách nejčastěji při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti vzduchu po dobu 6 měsíců, případně při 30 °C a 65 % relativní vlhkosti vzduchu po dobu 1 roku. Slouží k ověření vhodnosti formulace, stanovení skladovacích podmínek a předběžnému stanovení expirace. Pro potvrzení, případně

prodloužení doby použitelnosti se využívají dlouhodobé stabilitní testy, které jsou prováděny v podmínkách stanovených Světovou zdravotnickou organizací, která svět rozdělila do klimatických pásem, Česká republika patří do pásma s teplotou 25 °C a relativní vlhkostí vzduchu 60 %.³

Tato diplomová práce je zaměřena na zkoumání vlivu použitých plniv a disintegrantů a jejich koncentrace na uvolňování aktivní látky z tablety pomocí disolučního testu. Zvolená účinná látka je ze skupiny analgetik – antiflogistik (NSAID) a je široce užívaná pacienty, nejen v tabletách, ale i v dalších lékových formách. Patří do skupiny BCS II, to znamená, že se špatně rozpouští ve vodě, ale dobře prostupuje přes biomembrány.⁴ Zpracovává se buď ve formě volné kyseliny, nebo solí; podobně jako u ostatních léčiv může typ aniontu ovlivnit její vstřebávání.⁵

6 Teoretická část

Při výrobě tablet se nejprve připraví tabletovina. V praxi se vychází z granulátu vyrobeného vlhkou nebo suchou granulací nebo ze směsi léčivých a pomocných látek získaných prostým smísením. Sypká směs jednotlivých složek je následně upravena na tabletovinu přimícháním dalších excipientů, např. rozvolňovadel, mazadel a dalších, a lisována za vzniku tablety.¹ V této práci byl vlhkou granulací připraven granulát z aktivní látky, plniva, kroskarmelosy, kyseliny stearové a hypromelosy, ke kterému byly po prosítování přes 1,5mm síto extragranulárně přidány koloidní oxid křemičitý a rozvolňovadlo, společně se stearanem hořečnatým. Tablety oválného tvaru (oblong) o rozměrech 20x10 mm byly vylisovány na tabletovacím stroji lisovací silou v rozmezí 8-10 kN.

6.1 Charakteristika surovin

Pomocné látky (excipienty) používané při výrobě tablet jsou látky, které slouží k usnadnění výroby, podání nebo vstřebání aktivní látky, ale neměly by mít vliv na obsaženou léčivou látku (API).⁶ Podle jejich funkce v dané jednotce je rozdělujeme do několika skupin, například plniva, pojiva, rozvolňovadla, kluzné látky, barviva a další. Tato práce je zaměřena na skupinu plniv a rozvolňovadel.

Jako plnivo se využívá mnoho látek, např. různé typy laktosy a mikrokrystalické celulosy, dále například hydrogenfosforečnan a fosforečnan vápenatý, škrob, mannitol, sorbitol atd. Do skupiny rozvolňovadel patří například škrob a jeho deriváty (včetně superdisintegrantu sodné soli karboxymethylškrobu) a kroskarmelosa, algináty nebo krospovidon. Některé ze zmíněných látek jsou multifunkční a mohou plnit v tabletách různé role.¹ V této práci je jako součást tabletoviny použita laktosa monohydrát (GranuLac 200) nebo mikrokrystalická celulosa (Avicel PH-101). Extragranulárně přidaným rozvolňovadlem je kroskarmelosa nebo krospovidon.

6.1.1 Laktosa

Laktosa je přírodní disacharid, který se vyskytuje v mateřském mléce. Je to bílá až bělavá prášková nebo krystalická substance s lehce nasládlou chutí a bez zápachu, snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě.⁷ Její molekula se skládá z glukosy a galaktosy, které jsou spojené 1→4 glykosidickou vazbou. Podle uspořádání na molekule glukopyranózy rozlišujeme α -laktosu a β -laktosu. Podle obsahu vlhkosti pak formu bezvodou a monohydrát. Pro zlepšení vlastností se může ještě technologicky zpracovat sprejovým sušením nebo granulací, takto připravené typy laktosy se používají při výrobě tablet přímým lisováním.⁸

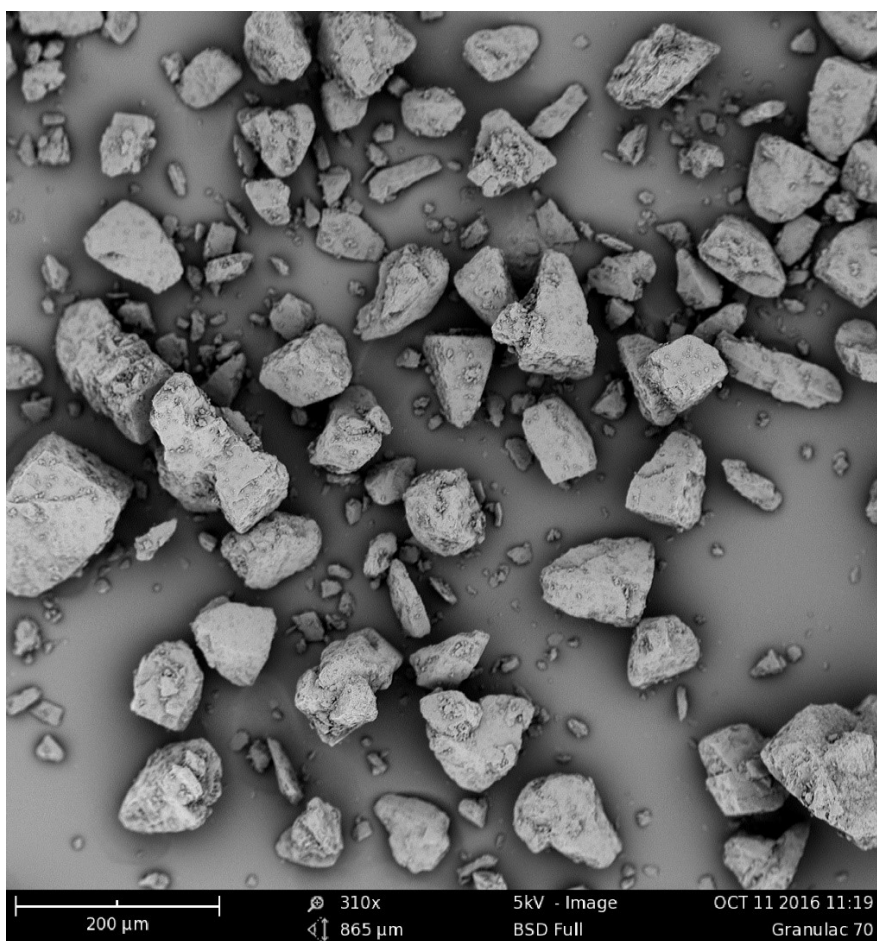
α -laktosa monohydrát se vyznačuje dobrou sypností a lisovatelností, používá se výhradně pro granulace. Aglomerovaná laktosa monohydrát má výborné tokové vlastnosti (u typů s menšími částicemi je sypnost horší) a může být použita pro granulaci i přímé lisování. Bezvodá laktosa má sypnost a lisovatelnost průměrnou. Obecně nejlepší vlastnosti má sprejově sušená laktosa, která díky uniformitě částic vyniká v tokových vlastnostech i lisovatelnosti a je nejvýhodnější pro přímé lisování.⁹ Všechny typy se vyznačují svojí dostupností, relativně nízkou cenou, kompatibilitou, stabilitou a rozpustností.⁸

Sypnost, dynamické sypné chování (lavinové) a konsolidaci různých komerčních druhů laktosy studovali Hurychová a kol.¹⁰ a Trpělková a kol.¹¹. Z jejich prací vyplývá, že typy laktos, které mají aglomerované částice, např. Excipress™ GR 150, Lactopress® Granulated nebo Tablettose® 80, mají výborné tokové vlastnosti a rychle dochází k jejich konsolidaci, naopak typy, jejichž částice byly sice pravidelné, ale se širokou distribucí, se sypaly velmi omezeně a vzduch z interpartikulárních prostor uvolňovaly při konsolidaci pomalu. Obě práce potvrzují, že tvar a velikost částic (včetně šířky distribuce) jsou pro chování sypkých materiálů zásadní.

Výrazně vylepšené vlastnosti mají dnes laktosy, které se připravují takzvaným koprocesingem v kombinaci s dalšími látkami, např. mikrokrytalickou celulosou, škrobem nebo povidonem.¹²

Laktosa se využívá jako plnivo a pojivo do tablet, plnivo do tobolek, pro své vlastnosti i jako strukturotvorná látka v lyofilizovaných přípravcích nebo nosič v inhalačních formách. Nevýhodou při jejím použití je její potenciální intolerance u některých pacientů, která může způsobit mírné i závažnější trávicí potíže.¹²

Vztah rozpustnosti plniva k disoluci tablet se špatně rozpustnými léčivy ze skupiny BCS II zkoumal Zhurnal a kol.¹³ Jimi připravené tablety s různými ve vodě rozpustnými a nerozpustnými plnivy potvrdily, že k výraznému zlepšení uvolnění léčiva při disolučních testech dojde, pokud k nerozpustné API přidáme rozpustné plnivo.



Obrázek 1: Laktosa monohydrát – zvětšeno 310x (archiv školitele)

I když je laktosa obecně doporučovaným plnivem pro výrobu granulátů vlhkou metodou ve vysokosmykovém granulátoru, Viana a kol. zjistili, že u jejich tablet s mikrokystalickou celulosou, laktosou a theofylinem došlo vlivem tvorby aglomerátů při vlhké granulaci ke zpomalení disoluce. Když granulát před lisováním

podrobili mletí, rychlost uvolňování léčiva se podstatně zvýšila.¹⁴ Při zkoumání vlivu množství vody použitého při vlhké granulaci na disoluční profily donepezilu v tabletách s mikrokrytalickou celulosou, laktosou a hypromelosou zjistili Shikata a kol.¹⁵, že pokud je množství vody při granulaci vyšší, vykazují tablety vyšší pevnost a nižší porozitu, což vede ke zpomalení rychlosti uvolňování léčiva.

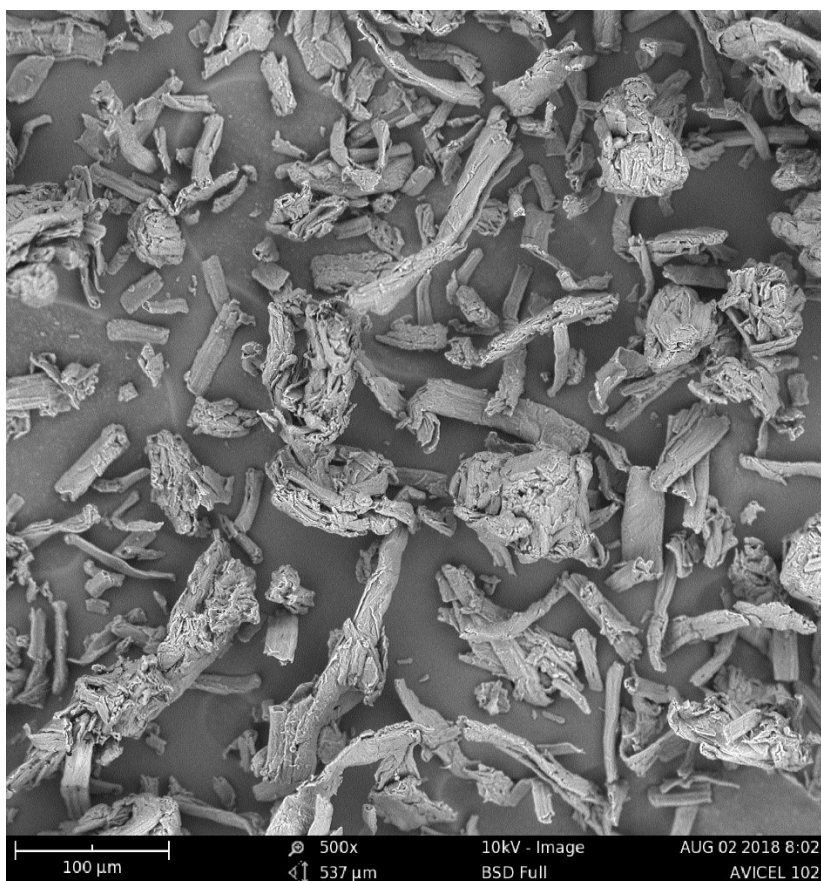
Laktosa se při lisování fragmentuje na menší částice, je tedy poněkud hůře lisovatelná a výlisky mohou mít vyšší pevnost, která skladováním dále vzrůstá.^{16,17} Keleb a kol.¹⁸ zjistili, že u tablet s vysokou dávkou paracetamolu v kombinaci s laktosou došlo po jednom roce skladování při 25 °C a 60 % relativní vlhkosti (RV) ke snížení porozity tablet a ke zpomalení uvolňování paracetamolu z tablety. Peltonen a kol. zkoumali tablety s různými API, ve kterých byla vysoká dávka laktosy jako plniva, a zjistili, že díky nízké porozitě se takto připravené tablety hůř smáčejí a dochází ke zpomalení disoluce.¹⁹

Využití různých typů laktosy v interaktivních směsích zkoumali Allahham a kol.²⁰ Granulací laktosy s povidonem připravili velké částice granulátu, které smíchali s mikronizovaným ibuprofenem nebo indometacinem. V této směsi se mikronizované přilnavé částice léčiva „nalepily“ na nosič za vzniku interaktivní směsi, která měla lepší sytnost a disoluční profil než pouhá směs tří látek. Ke směsím dále přidali mikronizovanou laktosu připravenou sprejovým sušením a znovu zkoumali vliv na sytnost a disoluci. U směsi s indometacinem došlo k dalšímu zlepšení disolučních profilů, kdežto u ibuprofenu se naopak uvolňování zhoršilo. Autoři to vysvětlují jinou pevností částic, rozdílnou strukturou indometacinu a ibuprofenu a interakcemi mezi mikronizovanou laktosou a aktivní látkou.

Laktosa je také velmi dobrým plnivem v matricových tabletách s hypromelosou. Díky její rychlé rozpustnosti (oproti mikrokrytalické celuloze a fosforečnanu vápenatému) se v tabletě vytvoří póry, kterými se může do nitra tablety pohybovat tekutina a uvolňování léčiva je tedy velmi dobře předvídatelné.²¹

6.1.2 Mikrokrystalická celuloza

Mikrokrystalická celuloza (MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza ve formě bílého krystalického prášku bez chuti a zápachu, prakticky nerozpustná ve vodě.⁷ Získává se z celulosy, přírodního polysacharidu složeného z β -D-glukosy, který nachází se v buněčných stěnách rostlin, pomocí kyselá depolymerizace. Výsledná neutralizovaná tekutina se sprejově suší a vzniká čistá mikrokrystalická celuloza. Její částice se skládají z krystalické (60-80 %) a amorfni (20-40 %) části.²² Výhodou je její dobrá kompatibilita s většinou aktivních látek a bezpečnost pro pacienty. Kromě farmacie se dále využívá v papírenském a textilním průmyslu.²³



Obrázek 2: Mikrokrystalická celuloza (*Avicel PH-102*) – zvětšeno 500x (archiv školitele)

Mikrokrystalická celuloza se nejvíce využívá jako plnivo do tablet a tobolek. Při kontaktu s vodou snadno bobtná a trhá tabletu na menší části; má tedy i disintegrační účinky. Vysoká poréznost jejích částic navíc zlepšuje pronikání vody do celé tablety, což vede ke snazšímu rozpouštění aktivní látky.²² Pokud je ale do formulace použita

příliš vysoká dávka MCC, je bobtnání příliš intenzivní, vzniká gelovitá vrstva na povrchu tablety a rozpad i uvolnění léčiva z lékové formy jsou naopak zpomaleny.¹⁹ Je také dobrým suchým pojivem a díky svému nízkému koeficientu tření i lubrikantem.²³

Při lisování se MCC plasticky deformuje a díky velkému povrchu a přítomnosti mnoha volných hydroxylových skupin vytváří velké množství pevných vodíkových vazeb.^{13,24} Z toho důvodu se dá MCC využít kromě vlhké a suché granulace i pro přímé lisování tabletoviny. Takto vylisované výlisky jsou velmi pevné, odolné a vykazují velmi nízký oděr.²⁵ S plastickou deformací plniv se však pojí i nevýhoda v podobě citlivosti k mazadlům. V praxi to znamená, že pokud k MCC přidáme mazadlo (například stearan hořečnatý), obsadí mazadlo vazebná místa na povrchu částice, která slouží pro tvorbu silných můstků při tabletování.¹⁶ Kvůli tomu, že se mikrokrytalická celulosa působením lisovací síly nedrtí (jako je tomu například u laktosy), nemůže dojít k vytvoření nových vazebných míst a tableta je pak méně pevná. Citlivější jsou typy s velkými částicemi, např. typ 200, protože u MCC s menšími částicemi, které mají mnohem větší povrch než větší částice, se mazadlo více rozptýlí. Při nastavování parametrů dané formulace je třeba správně zvolit množství mazadla a dobu, po kterou je tabletovina s mazadlem mísená.²⁶ Další možností je pak přidání fragmentujícího plniva, které při tabletování vytvoří nové plochy a vazebná místa.²⁷

Mikrokrytalická celulosa je dnes dostupná v různých typech, které se liší hlavně velikostí částic a obsahem vlhkosti. Obecně platí, že typy s většími částicemi, například typ 200, který obsahuje aglomeráty s velikostí kolem 200 μm , mají tokové vlastnosti lepší než typy s nižší střední velikostí částic (například typ 102 s velikostí částic kolem 100 μm).²⁸ Sypnost záleží také na tvaru částic, typ 101 s jehličkovitými částicemi má horší sypnost než typ 102 (směs jehliček a aglomerátů).²⁹

MCC se řadí mezi látky hygroskopické, to znamená, že při skladování v běžných laboratorních podmínkách se musí uchovávat ve vzduchotěsných obalech, jinak by došlo k nasátí okolní vlhkosti. To platí hlavně pro typy s vyšším podílem amorfni složky, protože voda se na ní více váže.³⁰ Pro aktivní látky, které jsou citlivé

na vlhko, se používají MCC s nižším obsahem vlhkosti, například typy 112 a 113, aby se předešlo jejich degradaci.²⁹

Mikrokrystalická celulosa je také dobrým plnivem pro tablety, které jsou určeny jako jádra pro filmové potažení. Khan a kol.³¹ zkoumali adhezi a pevnost filmového potahu z hypromelosity a polyethylenglykolu na tabletách obsahujících MCC a laktosu jako plniva. Bylo zjištěno, že díky velkému množství hydroxylových skupin z MCC, které byly umístěny na povrchu tablety, byla adheze a pevnost filmu na tabletě s MCC vyšší než u tablet bez mikrokrystalické celulosy. Nicméně i zde je nevýhodou citlivost MCC vůči mazadlům. Jak zjistil Wang a kol.²⁶ u tablet s obsahem stearanu hořečnatého byl povrch tablety ovlivněn tímto excipientem natolik, že potah správně nepřilnul a došlo k popraskání potahové vrstvy.

Suzuki a kol. studovali ovlivnění vlastností tablet mírou krystalinity MCC.³⁰ Zjistili, že pokud mletím MCC sníží podíl krystalické části pod 37 %, dojde ke zhoršení disoluce tablet s paracetamolem a snížení množství uvolněného léčiva. Když snížili krystalinitu na 26 %, uvolňování léčiva bylo lepší než u běžně dostupné mikrokrystalické celulosy, dalším snížením na 12 % již došlo ke zhoršení sypanosti a tabletovatelnosti.³⁰

Také MCC se dnes zpracovává s dalšími látkami pro zlepšení jejich vlastností (např. toku, lisovatelnosti atd.), existují tak koprocesované excipienty s karmelosou, karagenanem, laktosou a dalšími.²³ Jeden z nich, Cellactose®, tvořený kombinací MCC a laktosy, zkoumal v detailu Zhurnal¹³ a došel k závěru, že obě složky navzájem zlepšují vlastnosti výsledného koprocesovaného excipientu. Mikrokrystalická celulosa v této směsi funguje jako pojivo a díky plastické deformaci umožňuje přímé lisování, laktosa zlepšuje sypanost prášku a díky fragmentaci při lisování snižuje výslednou senzitivitu na mazadla.

Další modifikací MCC je silicifikovaná mikrokrystalická celulosa (SMCC), vyrobená koprocesingem MCC a koloidního oxidu křemičitého. Tento excipient má výhodnější vlastnosti než běžná MCC nebo pouhá směs MCC a koloidního oxidu křemičitého, je lépe lisovatelný, má lepší tokové vlastnosti a není tolik citlivý na mazadla jako MCC.³² Dva typy SMCC (Prosolv® SMCC 90 a Prosolv® HD 90

s vyšší hustotou) zkoumaly Mužíková a Nováková.³³ Bylo zjištěno, že Prosolv HD poskytuje výlisky s nižší pevností a je také citlivější na mazadla. Nicméně doba rozpadu tablet s Prosolv HD je kratší než u Prosolv SMCC.

Dalším příkladem koprocesovaného excipientu je Combilac®, vyráběný z α -laktosy monohydrátu, MCC a škrobu. Mužíková a kol.³⁴ zjistili, že tento materiál má lepší sypnost a lisovatelnost než prostá směs výchozích látek, což je v souladu s obecným očekáváním u koprocesovaných produktů; doba rozpadu byla srovnatelná.

6.1.3 Kroskarmelosa

Sodná sůl kroskarmelosy (synonymum: sodná sůl karboxymethylcelulosity, KK) je bílý prášek bez chuti a zápachu. Vyrábí se zesíťováním karmelosy za vzniku dlouhých polymerových částic (viz obrázek 3).³⁵



Obrázek 3: Kroskarmelosa – zvětšeno 100x³⁵

Ve vodě je prakticky nerozpustná, ale intenzivně bobtná až 4-8krát oproti původní velikosti částic. Používá se jako rozvolňovadlo, v dnešní době se spolu s dalšími řadí do skupiny tzv. superrozvolňovadel (superdisintergantů).³⁶ Její částice jsou při

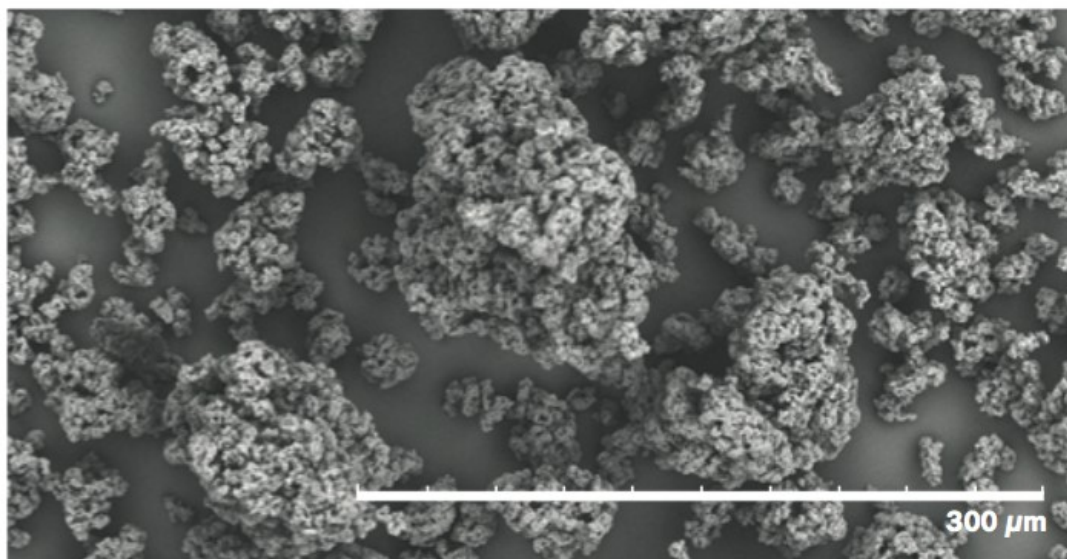
tabletování zkrouceny, když ale přijdou následně do kontaktu s vodou, snaží se získat svůj původní tvar a tím dojde k roztrhnutí tablety.³⁷

Kroskarmelosa se může využít při výrobě tablet přímým lisováním i lisováním granulátu. Nejčastěji se používá v koncentraci 1-5 %.³⁵ Jak zjistili Mallikarjuna Setty a kol.³⁸ u tablet s aceklofenakem, zvýšením koncentrace kroskarmelosy v tabletě dochází ke zrychlení rozpadu a uvolnění léčiva.

Kroskarmelosa měla také mnohem vyšší rozvolňovací účinek v tabletách s naproxenem, laktosou a fosforečnanem vápenatým oproti krosповidonu a karboxymethylškrobu a uvolnění léčiva z tablety bylo rychlejší.³⁹ Přesto je u tablet vyráběných z granulátu účinnější, pokud kromě kroskarmelosy jsou do formulace použita i další rozvolňovadla, jak intragranulárně, tak extragranulárně.⁴⁰

6.1.4 Krosповidon

Rovněž krosповidon (KP, synonyma: *Kollidon*, *Polyplasdone*) je látka řadící se mezi superdisintegranty. Tento bílý, hygroskopický prášek bez chuti a zápachu je prakticky nerozpustný ve vodě. Je složen ze zesíťovaného povidonu a jeho částice mají sférický tvar.⁴¹ Využívá se při výrobě tablet přímou kompresí i kompresí granulátu připraveného vlhkou granulací, většinou se přidává extragranulárně v koncentraci 2-5 %.



Obrázek 4: Krosповidon – zvětšeno 100x⁴²

Ohledně mechanismu účinku krospondonu nepanuje jednotný názor, obecně se ale připisuje kapilárnímu sání vody a bobtnání částic KP.³⁷ Rudnic a kol.⁴³ u tablet s kyselinou acetylsalicylovou zjistili, že při použití KP s větší střední velikostí částic dojde ke zlepšení rozpadu tablet a zrychlení uvolňování léčiva při disolučních testech.

Určitým problémem při použití KP je, že při zvýšené vlhkosti dochází k tvorbě adduktů, tj. produktů adičních reakcí s některými látkami, například jodem, pryskyřicemi, kyselinou salicylovou, taninem nebo fenobarbitalem. Ty se pomaleji rozpouštějí a dochází ke zpomalení uvolňování léčiva z lékové formy.⁴¹

Další potenciální problém popsali Desai a kol.⁴⁴ pro povidon. Autoři podrobili tobolky s granulátem obsahujícím povidon a kyselinu stearovou s různými aktivními látkami podmínkám zrychlených stabilitních testů (40 °C a RV 75 % a 50 °C a RV 75 %) po dobu 6 týdnů. V disolučních testech, provedených po ukončení stabilitních testů, bylo zjištěno, že z tobolek s obsahem kyseliny stearové se léčivo uvolňovalo pomaleji v porovnání s analogickými jednotkami, do kterých byl přidán stearan hořečnatý; v prvních 30 minutách se léčivo dokonce neuvolnilo vůbec. Provedením infračervené spektroskopie a rentgenové difrakce bylo zjištěno, že povidon a kyselina stearová tvoří vlivem tepla a vlhkosti pevné disperze, které výrazně snižují porozitu granulí a tím zpomalují uvolňování léčiva. Vzhledem k velmi blízkému chemickému složení povidonu a krospondonu by mohla tato interakce být potenciálně riziková i pro rozvolňovadlo KP.

Tablety obsahující laktosu, naproxen, fosforečnan vápenatý a KP zkoumal Gordon a kol.³⁹ Tablety vykazovaly po skladování v běžných laboratorních podmínkách až 20% zpomalení uvolňování API z lékové formy oproti tabletám, které byly hodnoceny krátce po výrobě. Dále bylo popsáno, že působením okolní vlhkosti může dojít k předčasnému smáčení krospondonu a zhoršení jeho funkčnosti, zpomalení rozpadu a uvolnění léčivých látek a snížení pevnosti tablet. Byly dokonce pozorovány povrchové defekty znázorněné na obrázku 5.⁴⁵



Obrázek 5: Povrchové defekty tablety s kroskovidonem (dle Hiew a kol.)⁴⁵

Obecně je možné říci, že disintegranty fungují mnohem lépe, pokud jsou použity ve formulacích s nerozpustnými plnivy, jako je např. fosforečnan vápenatý, mikrokrystalická celulóza a další.^{37,46}

Zajímavým směrem do budoucna je používání směsí disintegrantů. Jak vyplývá z práce Desai a kol.,⁴⁷ u tablet s kyselinou askorbovou, kyselinou acetylsalicylovou a ibuprofenem byla množství uvolněné aktivní látky vyšší, pokud byly použity kombinace dvou disintegrantů, oproti tabletám s pouze jedním disintegrantem. Pravděpodobný důvod spočívá v synergismu disintegrantů a kombinaci jejich odlišných mechanismů funkce. Jako potenciálně výhodné se jeví směsi karboxymethylškrobu s kroskovidonem a kroskarmelosy s kroskovidonem.

6.2 Zkouška disoluce

Mezi základní testy využívané pro hodnocení pevných a polotuhých lékových forem se řadí disoluční testy. Slouží pro vyhodnocení uvolňování aktivní látky z lékových forem například při kontrole léčiv (Quality Control, QC), kde se zjišťuje, jestli nedochází k odchylkám v množství uvolněného léčiva mezi jednotlivými šaržemi, ale i jednotkami v dané šarži. Dále se disoluční metody používají i při vývoji nových léčivých přípravků a při optimalizaci složení a výroby těch stávajících.⁴⁸ Dají se použít pro testování bioekvivalence, kde je v určitých případech srovnatelného

chování *in vitro/in vivo* možno předvídat chování lékové formy v živém organismu. V neposlední řadě je disoluce nutná i pro zhodnocení stabilitních testů a stanovení expirace přípravku.⁴⁹

Kromě tablet s konvenčním, modifikovaným i řízeným uvolňováním se disoluční testy používají i pro další lékové formy jako jsou zrněné prášky, žvýkácí tablety, žvýkácí gummy, tobolky, čípky nebo transdermální přípravky.⁴⁸

6.2.1 Parametry disoluční metody

Při nastavování postupu disolučního testu je třeba vzít v úvahu velké množství proměnných, které zásadním způsobem ovlivňují průběh a výsledek disoluce.⁴⁹ Část těchto parametrů je dána vlastnostmi lékové formy a léčiva, další část fyziologickými podmínkami v lidském těle, pro které se metoda nastavuje.⁷ Při vytváření nové disoluční metody, například při vývoji nového přípravku, je nutné všechny faktory důkladně zvážit, aby metoda zůstala robustní a poskytovala validní výsledky.⁵⁰ Většina parametrů by se měla pohybovat v mezích určených lékovou autoritou, při užití hodnot mimo tato rozmezí je třeba patřičně zdůvodnit, proč jsou tyto podmínky nutné, a autorita je musí schválit.⁴⁹

6.2.1.1 Fyzikální a chemické vlastnosti aktivní látky

Při vývoji disoluční metody je nejprve nutné shromáždit informace o vlastnostech aktivní látky, které ovlivňují její chování při disolučních testech. Mezi ně patří například:

- Disociační konstanta (pK_a) – důležitá pro stanovení náboje substance při daném pH
- Rozpustnost léčiva a stabilita roztoku vzhledem k pH
- Velikost částic
- Krystalinita či polymorfie

Je nutné zvážit vliv jednotlivých složek média a jeho pH na rozpouštění aktivní látky a její stabilitu v roztoku. Kromě vlastností účinné látky je taktéž podstatné znát vlastnosti použité lékové formy. Nejlepší je, pokud určujícím procesem pro disoluční test není rychlost rozpouštění API v médiu, ale její uvolňování z lékové formy.⁴⁹

6.2.1.2 Výběr disolučního přístroje

Disoluční přístroj se vybírá podle lékové formy. Přednost se dává přístrojům, jejichž parametry jsou lékopisně ustálené, jinak je potřeba jakoukoli odchylku konzultovat se státní autoritou.⁴⁹ Český lékopis rozeznává následující disoluční přístroje:

Přístroj s košíčkem

Přístroj s košíčkem znázorněný na obrázku 6 pochází ze 70. let 20. století z Kanady.⁵¹ Je to přístroj složený z nádoby ze skla nebo jiného inertního materiálu (aby nedocházelo k reakci, interferenci nebo absorpci aktivní látky a ovlivnění výsledků disoluce), která je většinou zakrytá víkem; motoru, hnací hřídele a válcovitého košíčku. Stálá požadovaná teplota se udržuje díky částečnému ponoření nádoby do vodní lázně.

Nádoba na médium s půlkulatým dnem má objem od 500 do 1000 ml, většinou v uspořádání sedmi nádob v jednom zařízení. Hřídel a košíček bývají vyrobeny z nerezové oceli jako inertního materiálu, košíček i nádoby mají přesně stanovené rozměry, včetně velikosti otvorů mezi drátky sítě, ze které je košíček vyroben.⁷



Obrázek 6: Přístroj 1 s košíčkem, detail košíčku⁵²

Disoluční test začíná vložením testované jednotky do košíčku, jeho připevněním na hřídel, kterou pohání motor, a jeho umístěním do disolučního média. Tím dochází

ke stálému proudění média v nádobě. V průběhu testu by nemělo docházet k třesení, vibračním nebo jinému pohybu jakékoli části zařízení, který by mohl zkreslit výsledky.⁷

Přístroj 1 patří mezi nejčastěji používané disoluční přístroje pro pevné lékové formy s konvenčním uvolňováním. Jeho výhody spočívají v jeho jednoduchosti a robustnosti.⁵¹

Přístroj s míchadlem (pádlem)

Tento přístroj má uspořádání velmi podobné předchozímu aparátu, místo košíčku je však jako míchací jednotka použito míchadlo (pádlo), které je umístěno na hřídeli (obrázek 7). Nádoba je vyrobena nejčastěji ze skla, její parametry jsou stejné jako u košíčkové metody, hřídel s míchadlem je vyrobena z nerezové oceli. Všechny rozměry jsou opět specifikovány v lékopisném článku 2.9.3 *Zkouška disoluce pevných lékových forem*.⁷



Obrázek 7: Přístroj 2 s míchadlem/pádlem⁵²

U této metody se zkoušená jednotka vkládá na dno disoluční nádoby. Pokud dochází ke vznášení lékové formy v médiu, což by mohlo negativně ovlivnit výsledek testu, je nutné použít tzv. sinker (obrázek 8), což je spirálka z inertního drátku, která svou vahou drží jednotku na dně nádoby.⁷



Obrázek 8: Sinker⁵²

Rovněž toto zařízení je poměrně jednoduché a robustní.

Nevýhodou obou jmenovaných zařízení mohou být například omezený objem disolučního média, nemožnost simulace přechodu přes bariéru v trávicím traktu nebo hydrodynamika média v nádobě.^{51,53}

Přístroj s vratným válcem

Jak vyplývá z obrázku 9, tento přístroj se skládá ze sady válcovitých skleněných nádob s plochým dnem, sady skleněných vratných válců, inertních úchytek (nejčastěji z nerezové oceli) a sítěk z inertního materiálu. Přístroj je poháněn motorem, který zajišťuje vratný pohyb válců svisle uvnitř nádob. Stálá teplota je udržována ponořením do temperované vodní lázně.⁷



Obrázek 9: Přístroj 3 s vratným válcem, detail vratného válce⁵²

Testovaná jednotka se vkládá do suchého válce. Vratný válec se pohybuje ve svislém směru po dráze 10 cm a tím dochází k uvolňování aktivní látky.⁷

Toto zařízení je vhodné pro testování lékových forem s prodlouženým uvolňováním, například pro tobolky obsahující potahované pelety.⁴⁹ Mezi pozitiva přístroje patří možnost použití různých médií nebo snadná změna média v průběhu disolučního testu, například pro jednotky s enterosolventním potahem při simulaci průchodu přes žaludek do tenkého střeva. Přesné podmínky jsou uvedeny v článku 5.17.1 *Doporučení pro zkoušku disoluce*. Nevýhodami jsou: pění média při použití surfaktantů, malé objemy disolučního média a horší výsledky u rozpadajících se lékových forem.^{51,7}

Přístroj s průtokovou celou

Tento přístroj sestává ze zásobní nádoby, ze které pumpa čerpá médium a prohání jej průtokovou celou, ve které je umístěna testovaná jednotka (viz obrázek 10). Průtoková cela je vyrobena z inertního materiálu a je vybavena filtračním systémem k zamezení úniku částic z lékové formy do oběhu média. Celý systém je opět ponořen do vodní lázně pro udržení nastavené teploty.⁷



Obrázek 10: Přístroj 4 s průtokovou celou⁵⁴

Při přípravě cely se obvykle do její dolní kuželovité části vkládají malé skleněné kuličky, které zajišťují laminární proudění média, a jedna větší kulička do špičky, která koriguje vstup tekutiny do cely. Pro testování disoluce tablet je možné použít i speciální držák. Existuje velké množství cel různých konstrukcí pro testování různých lékových forem, například pro granule, čípky, tobolky, masti a další.⁵¹

Před zahájením testu se léková forma vloží do držáku nebo položí na skleněné kuličky, případně mezi ně. Nastaví se průtok média (ml/min) a pumpa se zapne. Disoluční médium zajistí uvolnění léčiva.⁴⁹

Test je možné provádět ve dvou nastaveních, v uzavřeném nebo otevřeném systému. Uzavřený systém znamená, že je použit daný objem disolučního média, které stále koluje v systému. Nezbytnou podmínkou je použití dostatečného objemu média, který zabrání efektu nasycení a ovlivnění průběhu rozpouštění léčiva. V otevřeném systému je naopak čisté disoluční médium čerpáno ze zásobní nádoby a po průchodu přípravkem (nebo práškem léčiva) není dále použito; koncentrační gradient je po celou dobu uvolňování maximální. Otevřený systém je výhodný pro špatně rozpustná léčiva, nevýhodou je však poměrně vysoká spotřeba disolučního média. Pro uspoření média lze použít u dobře rozpustných léčiv uzavřený systém.⁵⁵

Přístroj s průtokovou celou je výhodný pro svou možnost použití jakéhokoli množství média, vhodný je pro málo rozpustné látky a pro simulaci průchodu lékové formy gastrointestinálním traktem (změna pH a složení disolučního média je u tohoto přístroje snadná). Negativem je možný vliv nepřesnosti pumpy na přesnost výsledků a nutnost optimalizace všech faktorů ovlivňujících test.⁴⁹

Další přístroje

Kromě uvedených čtyř přístrojů jsou v americkém lékopisu (USP) popsána další uspořádání. USP 5 je označení pro Aparát s pádly nad diskem, který se podobá Přístroji s pádlem. Používá se pro testování transdermálních náplastí, které jsou při testu umístěny na disku v nádobě.⁵¹ Podobně probíhá testování transdermálních přípravků, které je popsáno v Českém lékopise, v kapitole 2.9.4. (tzv. disková metoda).⁷

Aparát s rotujícím válcem (USP 6) je obdobou Přístroje s košíčkem, místo košíčku a hřídele se ale v disoluční nádobě otáčí nerezový válec. Používá se také pro testování transdermálních náplastí.⁵¹ I toto uspořádání je uvedeno v ČL v kapitole 2.9.4., jako metoda rotujícího válce.⁷

Poslední přístroj je USP 7, který reprezentuje Aparát s vratným držákem. Toto uspořádání se kromě transdermálních lékových forem používá pro moderní lékové formy, například stenty, kontaktní čočky a další.⁵⁶

6.2.1.3 Další faktory ovlivňující uvolňování léčiva

Disoluční médium

Správným výběrem disolučního média můžeme často použitou disoluční metodu zjednodušit a nastavit ideální podmínky pro rozpad tablety a rozpouštění účinné látky.⁴⁹

Jako **médium** pro disoluční testování se nejčastěji používá čištěná voda. V případě, že je potřeba nasimulovat prostředí gastrointestinálního traktu, použije se tlumivý roztok. Při nastavení **pH** média se bere v úvahu chování aktivní látky a její fyzikálně-chemické vlastnosti a předpokládané místo rozpadu tablety a vstřebávání léčiva do oběhu.⁵⁷ Nejčastěji se pH disolučního média pohybuje mezi 1-7, v případě forem s řízeným uvolňováním až 8. Těchto hodnot se dosahuje použitím fosforečnanového nebo acetátového pufru (pro zásaditá, neutrální až mírně kyselá média) či kyseliny chlorovodíkové (pro kyselá média).

U forem s enterosolventním potahem, které cílí svůj rozpad a vstřebání až do tenkého střeva, musí být potahová vrstva odolná vůči působení žaludeční kyseliny. Jejich testování probíhá nejprve 2 hodiny v kyselé fázi (kyselina chlorovodíková), ve které by léková forma měla odolat a neuvolňovat aktivní látku do média. Následně je médium vyměněno či zneutralizováno na médium s pH 6,8 a test pokračuje, nyní už s předpokladem uvolňování léčivé látky.⁷

Kromě základních typů médií mohou být použita i média simulující složení trávicích tekutin nalačno či po jídle. Kromě vody a pufru obsahují i další látky, jako například žlučové kyseliny, bílkoviny, enzymy a další.⁴⁸ Tato média nejsou běžně využívána

pro účely kontroly kvality při výrobě, své místo však mají při zkoumání *in vitro-in vivo* korelací.⁴⁹ Pro špatně rozpustné API je možno do média přidat povrchově aktivní látky (tenzidy, např. laurylsulfát sodný, polysorbáty a další), které napomáhají rozpouštění. Použití surfaktantů však musí být dobře zdůvodněno.⁵⁷

Dalším parametrem média je jeho **teplota**. Pro lékové formy užívané perorálně, rektálně či vaginálně se nastavuje na $37 \pm 0,5$ °C, některá doporučení pracují s hodnotou $38 \pm 0,5$ °C pro rektalia a vaginalia (z důvodu o něco vyšší teploty v těchto dutinách). Pro transdermální a dermální přípravky je stanovena teplota $32 \pm 0,5$ °C.⁴⁹ Uvedené hodnoty se musí ustálit před zahájením testu, v průběhu disoluce už nesmí kolísat mimo dané odchylky.⁷

Důležitým faktorem je i **objem** použitého média. U disolučních testů je důležité nastavit takzvané *sink podmínky*. To znamená, že množství použitého média by mělo být 3-10krát větší, než je objem nasyceného roztoku použité aktivní látky. Při nedodržení *sink podmínek* může dojít k nasycení disolučního média a tím zpomalení až zastavení rozpouštění aktivní látky.⁴⁹ Jak již bylo zmíněno, nejvyšší koncentrační spád zajišťuje otevřená smyčka u průtokové disoluce.

Bublinky plynu, přítomné v disolučním médiu, mohou zásadním způsobem narušit výsledek testu. Může dojít ke zrychlení nebo zpomalení rozpouštění aktivní látky vlivem změny povrchu lékové formy, nebo k zachycování částecek lékové formy ke stěně nádoby či dalším součástem disolučního přístroje.⁴⁹ Z toho důvodu se médium před disolučním testem **odplyňuje**, nejčastěji pomocí ultrazvukové lázně.⁵⁸

Otáčky a průtok média

Rychlost otáčení košíčku či míchadla má podstatný vliv na rychlost rozpouštění aktivní látky. Čím rychleji se otáčí, tím více se víří médium a snižuje se výška difuzní vrstvy kolem lékové formy a tím rychleji se látka rozpouští.⁵¹ Nejčastější hodnoty otáček jsou mezi 50-150 otáčkami za minutu, s povolenou odchylkou ± 2 otáčky.⁷ Léková forma by se měla dobře rozpadat, musí však zůstat na dně nádoby tak, aby ji proud média neunášel. Zároveň by nemělo docházet

k laminárnímu ani příliš prudkému proudění disolučního média z důvodu zachování ideálních hydrodynamických podmínek a dobrého promíchávání postupně vznikajícího roztoku léčiva.⁴⁹

U průtokové cely je rychlost průtoku média průtočnou celou optimálně 4-16 ml/min, aby nedocházelo k unášení lékové formy nebo jejích částí z cely.⁷

Čas testu

Při stanovování konečné koncentrace účinné látky v médiu pro lékové formy s okamžitým uvolňováním se provede odběr po 30, 45 nebo 60 minutách disolučního testu (podle nastavení dané metody), pro lékové formy s prodlouženým nebo zpožděným uvolňováním je čas prodloužen až na několik hodin.⁴⁹

Detekce

Při volbě detekčního aparátu je důležité zvážit vlastnosti aktivní látky a její množství, aby použitá metoda byla dostatečně citlivá a selektivní pro sledovanou substanci. Dnes jsou nejčastěji používány metody založené na UV detekci nebo kapalinové chromatografii. Pro správné vyhodnocení je často potřeba přefiltrovat získaný vzorek, u většiny disolučních přístrojů se tak děje již při jeho odběru.⁴⁹

Moderní disoluční metody

V poslední době většina světových autorit vyžaduje od výrobců co nejvyšší automatizaci disolučních metod tak, aby nemohlo dojít k manipulaci s výsledky a zanesení lidského faktoru. Dnešní automatické přístroje umí provést kompletní disoluční test, od naplnění média a teploty, přes zahájení testu, odběr vzorků a jejich analýzu, až po vyčištění přístroje a přípravu na další test.^{49,59}

Jedním z nejmodernějších úprav disolučního přístroje je tzv. Hollow shaft™. Sonda z optického vlákna připevněná na míchadlo/pádlo je schopna pomocí UV detekce v reálném čase měřit množství uvolněného léčiva přímo v disoluční nádobě a vyhnout se tak možným chybám při manipulaci se vzorkem a jejich analýzou.^{60,61}

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Léčivá látka (API)

Laktosa monohydrát (**L**, GranuLac 200) (šarže L101850819, Molkerei MEGGLE Wasserburg, Spolková republika Německo)

Celulosa mikrokrystalická (**C**, Avicel PH-101) (šarže K1179, Gujarat Microwax Pvt. Ltd. Ahmedabad, Indie)

Kroskarmelosa sodná sůl (**CK**, Ac-Di-Sol) (šarže T1841C, FMC BioPolymer Philadelphia, Spojené státy americké)

Krosopovidon (**CP**, šarže 0002349236, ISP Chemicals LLC Midrand, Jihoafrická republika)

Kyselina stearová (šarže 18041032, Stéarinerie Dubois Boulogne-Billancourt, Francie)

Hypromelosa (Methocel E5) (šarže 20180337, Shandong Head Co. Ltd., Čína)

Oxid křemičitý koloidní (Aerosil 200) (šarže 159012514, Evonik Industries AG Essen, Spolková republika Německo)

Magnesium-stearát (šarže C855163, Peter Greven Nederland C.V. Venlo, Nizozemsko)

Dihydrogenfosforečnan draselný (Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká republika)

Hydroxid sodný (PENTA s.r.o., Česká republika)

7.2 Použité přístroje

Navažovací váhy CPA34001S-OCE (Sartorius AG, Spolková republika Německo)

Granulovací zařízení VG-50 (Glatt GmbH, Spolková republika Německo)

Fluidní zařízení WSG-CD 15 (Glatt GmbH, Spolková republika Německo)

Sítovací zařízení FWMG123 (Schneider electric, Francie)

Elektronický analyzátor vlhkosti MA 150 (Sartorius AG, Spolková republika Německo)

Mísící zařízení Turbula T10 B (Willy A. Bachofen – WAB-Group, Švýcarsko)

Tabletovací stroj Pressima AX (IMA Kilian GmbH & Co. KG, Spolková republika Německo), razidla oblong Calibrum 20x10 mm

Ultrazvuková lázeň WITEG WISD CS (WITEG, Spolková republika Německo)

Analytické váhy Sartorius Entris 323I-1S (Sartorius AG, Spolková republika Německo)

pH metr Hanna Instruments HI 221 (Hanna Instruments, USA)

Disoluční přístroj SOTAX AT-7 Smart (SOTAX AG, Švýcarsko)

Glass microfiber filters GF/D, diameter 25 mm, CAT No. 1823-025 (GE Healthcare, Spojené království)

Spektrofotometr Specord 205 (Analytik Jena, Spolková republika Německo)

7.3 Použité metody

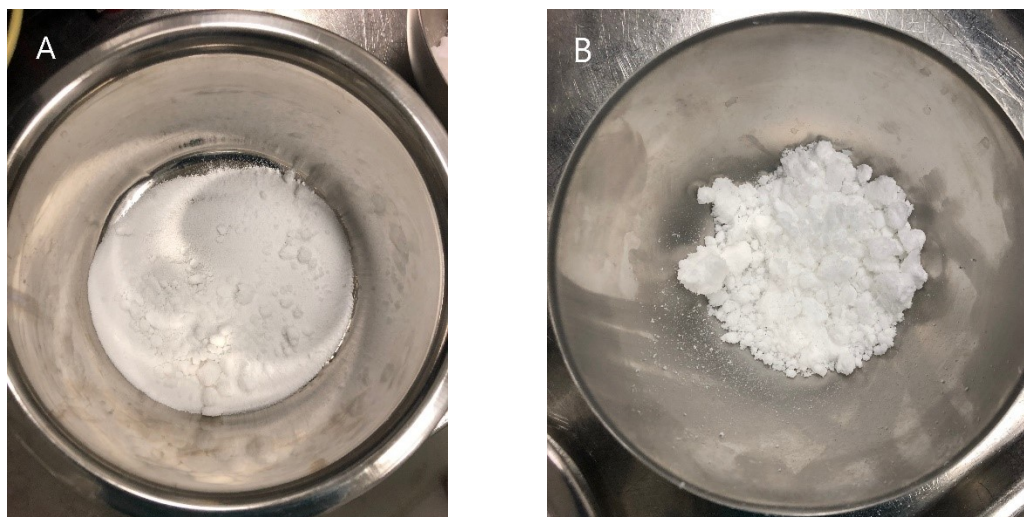
7.3.1 Příprava granulátu

Pro přípravu tablet byly použity dva granuláty připravené metodou vlhké granulace. Granuláty se od sebe lišily použitým plnivem: granulát **01G** obsahuje mikrokrytalickou celulosu (Avicel PH-101), granulát **02G** laktosu monohydrát (GranuLac 200), oba ve stejném použitém množství (6 %). Dále byly jako excipienty použity kroskarmelosa sodná sůl (2,5 %), kyselina stearová a hypromelosa, pojivem byla v obou šaržích čištěná voda. Granulát obsahoval 83 % léčiva (API).



Obrázek 11: Vysokosmykové granulační zařízení Glatt VG-50⁶²

Všechny složky byly převedeny do vysokosmykového granulovacího zařízení VG-50, homogenizovány po dobu pěti minut při otáčkách míchadla 140 za minutu a granulátoru 1000 za minutu. Poté byla postupně během 4 minut přidána voda a následně 14 minut granulováno při otáčkách míchadla 195 a granulátoru 1500 otáček za minutu. Granulát byl vysušen ve fluidním zařízení WSG-CD 15, prosítován síťovacím zařízením FWMG123 o velikosti oka 1,5 mm a ověřena jeho vlhkost pomocí elektronického analyzátoru vlhkosti MA 150.



Obrázek 12: Vzhled granulátů před sušením: A – 01G, B – 02G

7.3.2 Příprava tabletoviny

Z těchto granulátů bylo připraveno 11 tabletovin, které se liší použitým plnivem v granulátu a typem a množstvím extragranulárního rozvolňovadla. Složení jednotlivých tabletovin 010619 až 110619 je uvedeno v tabulce 1. Pro rozlišení jednotlivých typů tabletoviny jsou použity kódy, které odrážejí její složení. Např. T_{LKK2} označuje tabletovinu s laktosou jako plnivem a kroskarmelosou v koncentraci 2 % jako disintegranem. Koncentrace oxidu křemičitého koloidního (0,5 %) a magnesium-stearátu (1,0 %) byla ve všech tabletovinách stejná.

Tabletoviny byly připraveny mísením granulátu s extragranulárně přidaným disintegranem a koloidním oxidem křemičitým na mísícím zařízení Turbula při 30 otáčkách za minutu po dobu 10 minut. Poté byl přidán magnesium-stearát a směs byla znovu zhomogenizována při stejných otáčkách tři minuty.

Tabulka 1: Hlavní rozdíly ve složení testovaných šarží tabletovin (údaje v %)

	Intragranulární složky		Extragranulární složky	
	Granulát 01G (C)	Granulát 02G (L)	KK	KP
010619 T _{CKK3,7a}	94,80	---	3,70	---
020619 T _{LKP2}	---	94,80	---	2,00
030619 T _{CKP2}	94,80	---	---	2,00
040619 T _{LKK2}	---	94,80	2,00	---
050619 T _{CKK2}	94,80	---	2,00	---
060619 T _{LKP5,4}	---	94,80	---	5,40
070619 T _{CKP5,4}	94,80	---	---	5,40
080619 T _{LKK5,4}	---	94,80	5,40	---
090619 T _{CKK5,4}	94,80	---	5,40	---
100619 T _{CKK3,7b}	94,80	---	3,70	---
110619 T _{LKK3,7}	---	94,80	3,70	---

7.3.3 Příprava tablet

Z připravených tabletovin byly na tabletovacím stroji Pressima AX vylišovány oválné tablety (oblong) o velikosti 20x10 mm (hlavní lisovací síla v rozmezí 8-10 kN, síla předlisování 1-2,2 kN). Rychlost lisu byla nastavena na 3000 tablet za hodinu. Výška nasypané tabletovin v matici se podle množství disintegrantu (kroskarmelosa/krospovidon) pohybovala od 10,10 mm až k 11,80 mm.



Obrázek 13: Tabletovací stroj Pressima AX⁶³

Ze všech takto vytvořených šarží tablet jsem odebral 6 jednotek a podrobil je disolučnímu testu. Další část tablet byla adjustována do PVC/Al blistrů a uložena do stabilitní komory při 40 °C a 75 % RV.

7.3.4 Příprava disolučního média

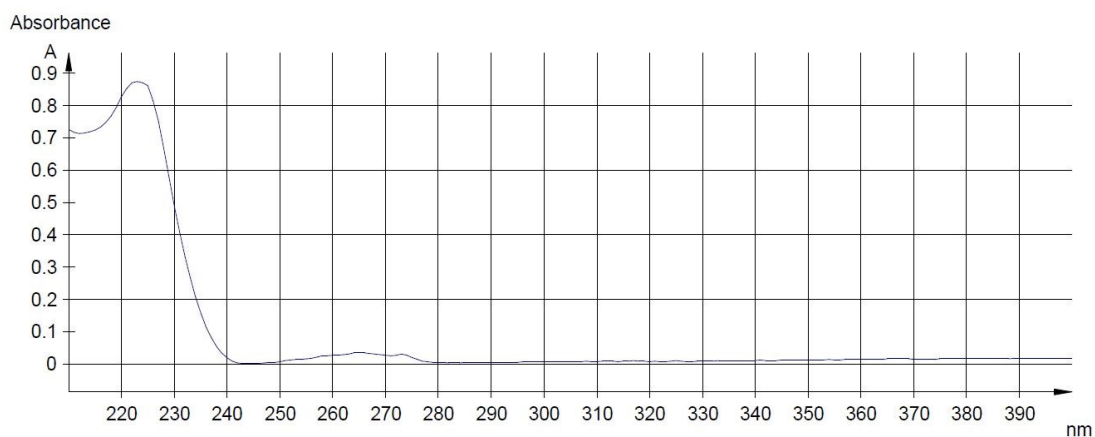
Pro přípravu kalibrační přímky a provedení disolučních testů jsem použil jako médium *Tlumivý roztok o pH 7,2*. Připravil jsem roztok 6,8 gramu dihydrogenfosforečnanu draselného ve 250 ml čištěné vody a roztok 4 g hydroxidu sodného v 500 ml čištěné vody. Do roztoku dihydrogenfosforečnanu jsem přidával roztok hydroxidu do cílového pH 7,2 (kontrola na pH metru) a nakonec doplnil čištěnou vodou na 1000 ml.⁷

7.3.5 Kalibrace

Nejprve jsem připravil základní referenční roztok účinné látky R1 tak, že jsem navážil 50 mg API a přidal *Tlumivý roztok o pH 7,2* (cca 20 ml), rozpustil v ultrazvukové lázni po dobu 15 minut a nakonec doplnil v odměrné baňce na 50 ml. 1 ml roztoku R1 jsem naředil tlumivým roztokem na 50 ml v odměrné baňce a získal referenční roztok R2. Celkem jsem připravil 3 referenční roztoky R2.

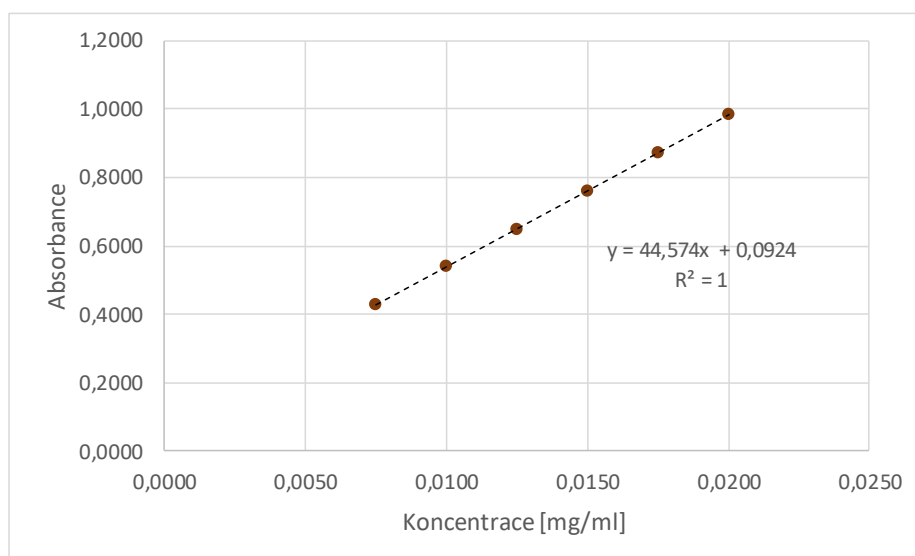
Pro roztok R2 jsem v křemenné kyvetě o tloušťce 10 mm proměřil absorpční spektrum v rozmezí 210-400 nm. Maximální absorbance látky byla naměřena při

223 nm (obrázek 14), tato vlnová délka byla použita při tvorbě kalibrační křivky i měření absorbance jednotlivých vzorků z disoluce.



Obrázek 14: Absorpční spektrum API

Následně jsem ředěním roztoku R2 připravil řadu kalibračních roztoků v koncentračním rozmezí 0,0200 – 0,0175 – 0,0150 – 0,0125 – 0,0100 – 0,0075 mg/ml a změřil absorbanci proti tlumivému roztoku jako slepému vzorku. Každý vzorek byl změřen pětkrát.



Obrázek 15: Kalibrační přímka aktivní látky

Z výsledků jsem vypracoval kalibrační přímku závislosti absorbance na koncentraci účinné látky (obrázek 15) a získal kalibrační rovnici:

$$A = 44,574c + 0,0924 \quad (1)$$

$$R^2 = 1$$

kde A je absorbance, c koncentrace léčiva v roztoku v mg/ml a R^2 hodnota spolehlivosti (koeficient determinace).

7.3.6 Disoluční testy

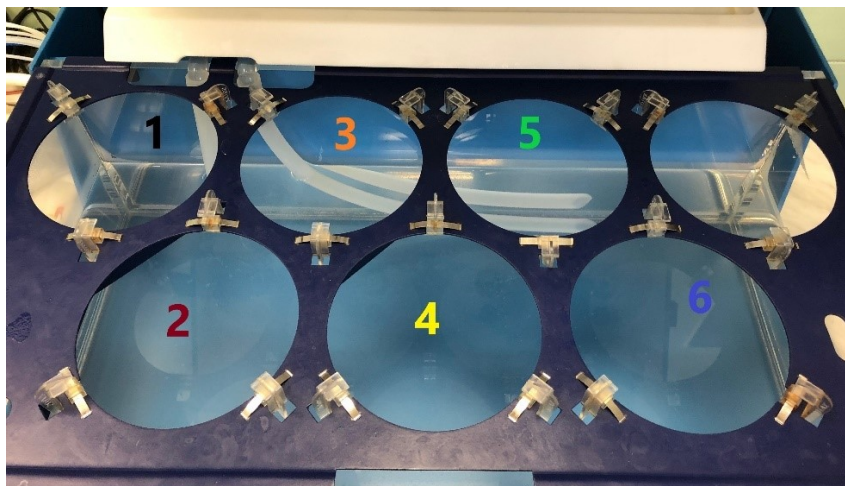
Pro provedení disolučních testů tablet s aktivní látkou jsem použil disoluční přístroj SOTAX AT-7 Smart v uspořádání *Přístroj 2* s pádlem⁷ s doplňováním média a s automatickým sběrem vzorků do kolektoru. Jako disoluční médium bylo použito 900 ml tlumivého roztoku pH 7,2. Disoluční test probíhal v šesti disolučních nádobách při teplotě $37 \pm 0,5$ °C. Pádlo se otáčelo rychlostí 50 otáček za minutu.



Obrázek 16: Disoluční přístroj SOTAX AT-7 Smart

V časech 5, 10, 15, 20, 25 a 30 minut bylo z každé disoluční nádoby odebráno 5 ml vzorku pomocí peristaltické pumpy rychlostí 32 ml/min; před každým odběrem byl celý systém promyt 25 ml média. Odebraný objem vzorků byl nahrazen čistým médiem. Po každém odběru jsem vyměnil filtr.

Z každého vzorku jsem odebral 1 ml, který jsem v odměrné baňce nařadil na 50 ml disolučním médiem a změřil absorbanci proti slepému vzorku, vždy ve třech opakováních.



Obrázek 17: Rozložení nádob v disolučním přístroji

7.3.7 Zpracování výsledků

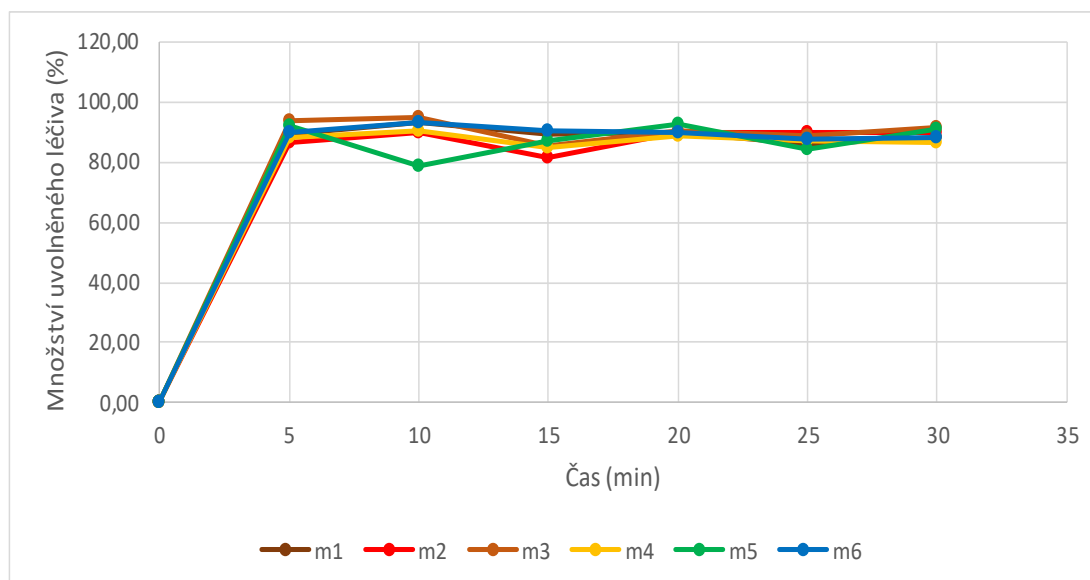
Pro měření a získání výsledků spektrofotometrie jsem použil program WinASPECT. Z naměřených absorbancí jednotlivých odběrů jsem podle kalibrační rovnice vypočítal množství uvolněné aktivní látky v miligramech v odebraném objemu, následně přepočítal na celkový objem média v nádobě a vyjádřil množství uvolněné aktivní látky v % z celkové dávky API. Pro každý vzorek (šarži) bylo hodnoceno 6 tablet. Vypočítal jsem průměr a směrodatnou odchylku.

Postup zpracování výsledků disolučních testů je ilustrován v tabulce 2 a na obrázku 18 pro šarži T_{CKK2}.

Získané výsledky jsem dále zpracovával v programu Excel a shrnul v tabulkách 3-6 a na obrázcích 19-21, 23-26, 28-29 a 33-34.

Tabulka 2: Množství uvolněného léčiva z jednotlivých 6 tablet šarže T_{CKK2}

čas (min)	m ₁	m ₂	m ₃	m ₄	m ₅	m ₆
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	713,05	693,76	748,08	707,47	736,50	717,93
10	745,92	717,70	758,30	723,26	627,48	746,76
15	713,78	651,39	683,99	680,33	696,40	721,12
20	717,28	717,28	724,88	708,20	742,75	720,29
25	689,09	720,77	711,36	697,23	673,09	702,38
30	706,72	719,49	732,46	693,69	729,31	703,53



Obrázek 18: Průběh disoluce jednotlivých 6 tablet šarže T_{CKK2}

8 Výsledky a diskuze

Tablety jsou jedna z nejoblíbenějších lékových forem pro podávání léčiv. Mezi jejich hlavní výhody patří jednoduché podávání, přesné dávkování a dostatečná stabilita vůči zevním vlivům. Při formulaci nových tablet je velmi důležité vzít v potaz vliv jednotlivých dílčích technologických postupů při zpracování tabletoviny a vliv pomocných látek, které mohou ovlivnit jejich vlastnosti a také chování v organismu.² Tato práce je součástí projektu výrobce, jehož cílem je připravit tablety, ze kterých se uvolní více jak 85 % aktivní látky do 15 minut, zhodnotit vliv použitých látek na uvolňování léčiva a zároveň prověřit změny v průběhu stabilitního testu za podmínek uchování při 40 °C a 75 % RV po dobu 6 měsíců.

Byly připraveny dva typy granulátů stejným postupem a ve stejném složení, lišící se pouze zvoleným plnivem a rozvolňovadlem. Jako plniva byly použity mikrokrystalická celulóza (C) Avicel PH-101 nebo laktosa (L) GranuLac 200, jejich obsah v granulátu byl stejný. Při přípravě tabletoviny byly kromě jiného extragranulárně přidány disintegranty kroskarmelosa (KK) nebo krosprovidon (KP). Jejich koncentrace byla nastavena ve třech hladinách: 2 % (nízká), 3,7 % (střední) a 5,4 % (vysoká). Celkem bylo hodnoceno 11 šarží tablet. Jejich označení se skládá z kombinace písmen a číslic odpovídajících složení vzorku, jak bylo vysvětleno v experimentální části práce; T_C je označení pro tablety s mikrokrystalickou celulosou a T_L tablety s laktosou, dále doplněné kódem pro rozvolňovadlo: KK pro kroskarmelosu a KP pro krosprovidon. Číselné označení určuje koncentraci použitého disintegrantu. Složení šarží T_CKK_{3,7a} a T_CKK_{3,7b} bylo shodné, pro účely statistického vyhodnocení výrobcem se jedná o středový bod.

Zvolenou disoluční metodou je Přístroj 2, tedy uspořádání s pádlem/míchadlem, při teplotě 37±0,5 °C, v kombinaci s *Tlumivým roztokem o pH 7,2*.⁷ V tomto prostředí je API snadno rozpustná, a disoluce z tablet je ovlivněna pouze složením jednotlivých šarží tablet. Časový interval odběru vzorků byl nastaven na 5 minut. Disoluční metoda a její parametry byly převzaty od výrobce a cílem této práce tedy nebyla její optimalizace.

Intervaly hodnocení vlivu použitých excipientů na uvolňování aktivní složky za podmínek zrychlené stability (v měsících) byly zvoleny následovně:

- T0M – počáteční čas po výrobě
- T1,5M – 1,5 měsíce
- T3M – 3 měsíce
- T6M – 6 měsíců

Souhrnné výsledky všech šarží ze stabilitních bodů T0M, T1,5M, T3M a T6M jsou vždy uvedeny jako průměry ze šesti tablet, včetně směrodatné odchylky (SD) v tabulkách 3, 4, 5 a 6. Tyto přehledy slouží ke komentování vlivu plniva a rozvolňovačů na chování tablet a uvolňování API.

Protože je tato práce součástí rozsáhlé studie s využitím moderních statistických metod, jsou jednotlivé vlivy zde komentovány v obecné rovině a jejich významnost nebyla dílčím způsobem statisticky hodnocena.

Tabulka 3: Průměrné množství uvolněné aktivní látky (v %) podle šarže pro tablety v bodě T0M, v závorce uvedené SD

čas (min)	5	10	15	20	25	30
TCKK2	89,93 (2,26)	89,99 (5,46)	86,40 (2,88)	90,22 (1,33)	87,37 (1,92)	89,28 (1,75)
TCKK3.7a	90,99 (7,89)	93,93 (2,66)	93,92 (2,92)	95,73 (1,82)	94,65 (1,57)	94,67 (1,69)
TCKK3.7b	92,99 (9,82)	91,95 (3,91)	90,66 (2,13)	90,93 (1,32)	90,32 (1,99)	84,64 (4,92)
TCKK5.4	88,40 (9,08)	94,57 (3,30)	92,93 (2,03)	91,16 (2,30)	91,27 (1,73)	88,71 (3,23)
TCKP2	99,00 (5,60)	102,07 (3,00)	97,62 (1,91)	95,67 (2,19)	96,42 (2,39)	94,73 (1,05)
TCKP5.4	90,11 (6,42)	90,41 (1,73)	90,27 (1,76)	89,12 (1,05)	89,99 (0,86)	89,66 (3,41)
TLKK2	39,11 (2,56)	82,08 (3,67)	94,65 (1,86)	89,99 (4,61)	92,30 (3,25)	91,11 (3,27)
TLKK3.7	42,14 (2,04)	83,01 (2,34)	88,03 (5,39)	87,93 (3,44)	88,25 (2,27)	87,24 (3,85)
TLKK5.4	52,94 (4,29)	96,43 (2,49)	94,19 (1,46)	90,42 (3,57)	90,95 (1,81)	90,65 (1,77)
TLKP2	39,90 (3,30)	82,65 (2,69)	91,18 (2,48)	91,53 (1,48)	91,67 (1,53)	91,65 (1,93)
TLKP5.4	67,85 (5,60)	86,88 (5,30)	90,12 (1,73)	88,29 (0,77)	84,37 (5,60)	87,60 (1,78)

Tabulka 4: Průměrné množství uvolněné aktivní látky (v %) podle šarže pro tablety v bodě T1,5M, v závorce uvedené SD

čas (min)	5	10	15	20	25	30
TCKK2	77,69 (4,39)	99,23 (2,42)	97,05 (0,61)	96,23 (0,93)	95,92 (0,76)	95,18 (0,58)
TCKK3.7a	72,95 (12,75)	92,40 (4,07)	92,46 (3,01)	92,57 (1,04)	91,45 (1,31)	90,55 (1,82)
TCKK3.7b	84,58 (3,39)	92,23 (1,31)	93,11 (2,33)	91,95 (1,10)	91,10 (0,66)	90,03 (1,58)
TCKK5.4	83,80 (0,92)	94,05 (1,88)	96,00 (1,92)	96,27 (0,79)	96,20 (1,59)	97,87 (0,14)
TCKP2	39,57 (9,71)	79,04 (4,39)	88,46 (2,60)	94,12 (1,35)	94,28 (1,54)	95,03 (1,12)
TCKP5.4	75,28 (6,04)	96,03 (2,52)	96,18 (0,66)	96,51 (1,35)	95,75 (1,85)	96,04 (0,23)
TLKK2	36,61 (3,39)	73,14 (6,18)	89,90 (3,49)	91,32 (2,51)	91,94 (2,66)	92,97 (2,05)
TLKK3.7	35,52 (2,33)	73,69 (4,93)	89,52 (1,27)	90,67 (1,58)	90,22 (0,77)	90,62 (1,77)
TLKK5.4	57,58 (3,48)	94,86 (0,69)	95,41 (1,96)	96,88 (1,14)	96,81 (0,67)	96,31 (1,13)
TLKP2	17,21 (1,41)	44,01 (3,02)	69,75 (4,89)	87,68 (2,26)	92,48 (0,80)	93,61 (1,74)
TLKP5.4	30,51 (3,56)	74,77 (6,07)	90,92 (2,16)	95,83 (1,86)	94,72 (1,63)	95,72 (0,60)

Tabulka 5: Průměrné množství uvolněné aktivní látky (v %) podle šarže pro tablety v bodě T3M, v závorce uvedené SD

čas (min)	5	10	15	20	25	30
TCKK2	73,24 (2,93)	92,60 (1,07)	92,76 (0,36)	93,11 (0,34)	94,87 (1,44)	93,45 (2,36)
TCKK3.7a	77,19 (8,44)	95,01 (5,48)	96,22 (4,41)	96,84 (4,98)	95,51 (5,07)	95,09 (5,01)
TCKK3.7b	84,10 (2,56)	93,54 (1,31)	94,53 (1,36)	95,32 (1,71)	95,67 (1,17)	95,69 (1,00)
TCKK5.4	88,32 (2,79)	94,45 (2,63)	93,44 (2,19)	94,44 (1,57)	94,24 (2,06)	94,14 (1,55)
TCKP2	23,01 (6,00)	53,37 (7,67)	74,67 (4,04)	84,92 (2,71)	87,74 (0,96)	89,52 (1,16)
TCKP5.4	5,99 (1,91)	18,20 (3,17)	25,60 (4,37)	30,91 (4,34)	34,34 (4,97)	37,75 (5,07)
TLKK2	36,08 (4,93)	74,96 (3,28)	92,54 (1,99)	92,77 (0,97)	93,23 (1,23)	92,48 (1,07)
TLKK3.7	34,19 (3,29)	76,99 (4,99)	89,63 (5,12)	91,54 (2,70)	92,67 (2,07)	93,32 (0,89)
TLKK5.4	57,91 (3,00)	93,19 (0,63)	92,63 (0,91)	92,07 (1,31)	92,31 (0,64)	92,05 (1,20)
TLKP2	2,49 (1,45)	18,98 (3,67)	35,37 (5,07)	51,10 (5,79)	64,75 (8,11)	78,08 (8,57)
TLKP5.4	-3,69 (0,98)	-2,11 (0,85)	0,97 (0,99)	3,16 (0,77)	5,50 (1,53)	7,13 (0,53)

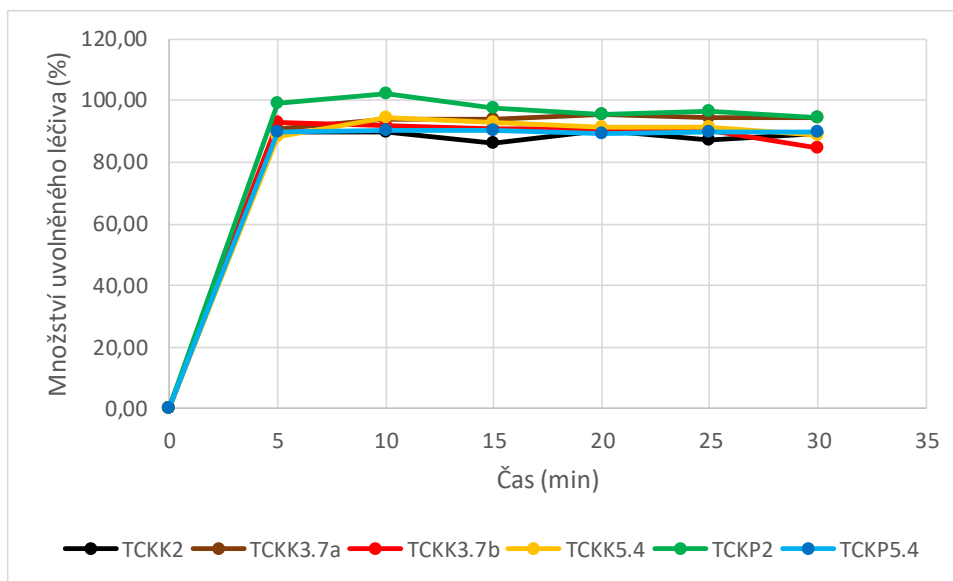
Tabulka 6: Průměrné množství uvolněné aktivní látky (v %) podle šarže pro tablety v bodě T6M, v závorce uvedené SD

čas (min)	5	10	15	20	25	30
T_{CKK2}	46,70 (2,55)	74,53 (1,60)	79,39 (1,67)	87,31 (3,39)	87,50 (1,05)	89,41 (3,21)
T_{CKK3.7a}	47,26 (1,97)	68,24 (1,22)	77,66 (2,08)	86,00 (3,48)	86,83 (2,15)	90,62 (2,16)
T_{CKK3.7b}	44,78 (3,46)	68,75 (2,56)	76,49 (1,65)	84,23 (1,71)	85,72 (0,88)	87,30 (1,42)
T_{CKK5.4}	59,17 (1,54)	75,98 (3,73)	81,01 (2,50)	88,05 (2,01)	88,94 (1,24)	90,85 (1,45)
T_{LKK3.7}	28,17 (1,65)	68,06 (2,80)	77,14 (1,00)	85,85 (0,66)	85,21 (0,65)	88,44 (0,80)
T_{LKK5.4}	48,73 (2,70)	73,98 (2,39)	78,04 (1,69)	84,91 (1,26)	85,84 (1,05)	87,97 (1,54)

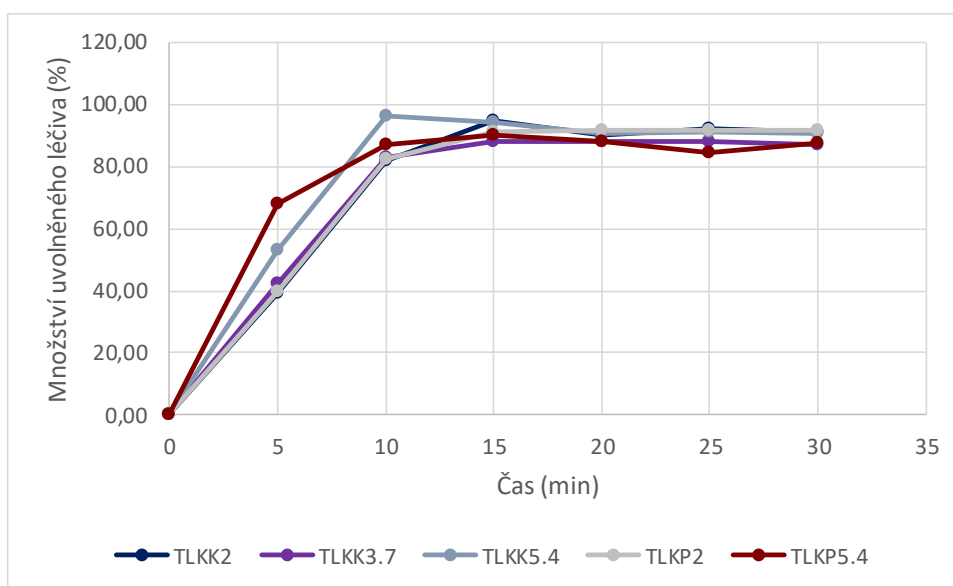
8.1 Uvolňování léčivé látky z tablet v čase T_{0M}

8.1.1 Vliv použitého plniva

Laktosa i mikrokrystalická celulosa patří k běžně používaným plnivům při tabletování. V této práci byly hodnoceny dva odlišné typy tabletoviny označené podle typu použitého plniva, mikrokrystalické celulosy Avicel PH-101 (T_C) nebo laktosy monohydrátu Granulac 200 (T_L). Uvolňování léčiva bylo sledováno po dobu 30 minut. Vliv typu použitého plniva na časový průběh disolučního profilu API z obou rozdílných granulátů/tabletovin po výrobě (časový bod T_{0M}) ukazují obrázky 19 a 20.



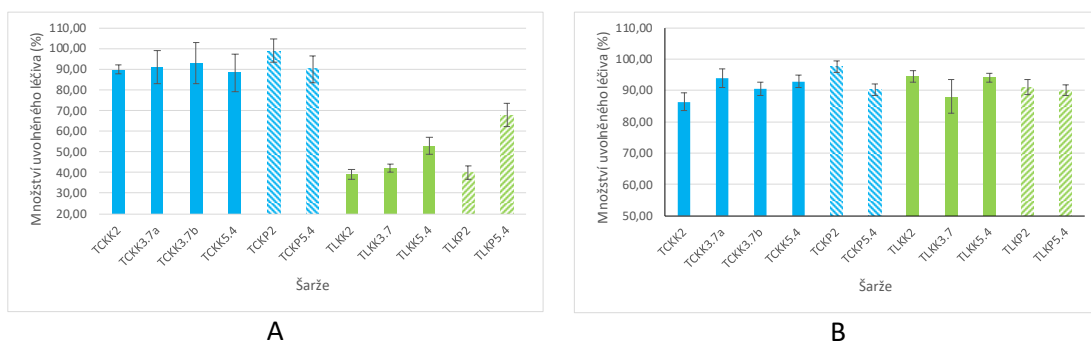
Obrázek 19: Průběh disoluce léčiva z tablet s mikrokrystalickou celulosou (šarže T_c)



Obrázek 20: Průběh disoluce léčiva z tablet s laktosou (šarže T_L)

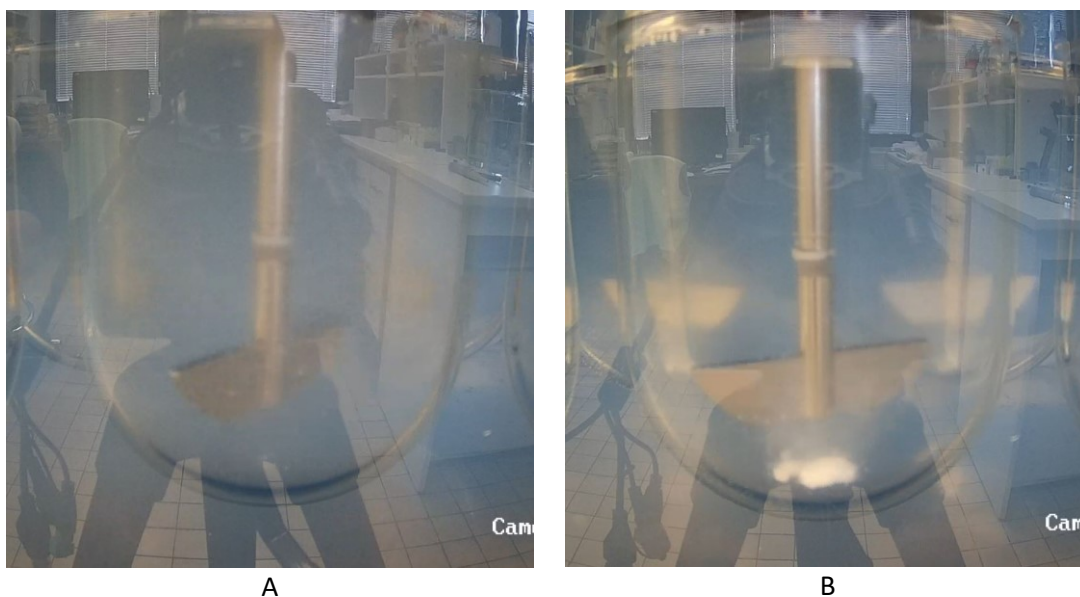
Bez ohledu na typ přidaného rozvolňovačla a jeho koncentraci jsou při porovnání obrázků a profilů zřejmé rozdíly mezi tabletovinami především v počátcích uvolňování. Zatímco uvolňování z tablet s mikrokrystalickou celulosou probíhá rychle (obr. 19), tablety s laktosou uvolňují léčivo pomaleji. Tento rozdíl nejlépe dokumentuje obrázek 21A, který porovnává množství uvolněné API při prvním odběru v pěti minutách (t_5). Uvolňování z tablet s laktosou (zelené sloupce) je tomto

časovém bodě o 20-50 % nižší než u tablet s MCC (modré sloupce). Po 15 minutách testu se rozdíly mezi šaržemi s L a MCC vyrovnávají (obr. 21B).



Obrázek 21: Množství uvolněného léčiva v % v čase t₅ (A) a t₁₅ (B)

Protože obě tabletoviny měly stejné složení z pohledu intragranulárně přidaného rozvolňovačla (v obou případech 2,5 % sodné soli kroskarmelosy), rozdíl v uvolňování léčiva z tablet s mikrokrystalickou celulosou a laktosou pravděpodobně spočívá v jejich (ne)rozpuštěnosti ve vodě, rozdílné lisovatelnosti a chování během komprese. Laktosa se obecně vlivem tlaku deformuje a drtí na menší částice.¹⁷ Jak již bylo uvedeno v teoretické části^{15,18,19}, tablety s laktosou se díky nižší porositě mohou pomaleji smáčet a rozpouštět.



Obrázek 22: Záběry z videozáznamů v čase t₅ (A = tablety s C, B = tablety s laktosou)

Mikrokrystalická celulóza je naopak plasticky deformovatelná.¹³ V malých koncentracích díky své nerozpustnosti funguje také jako rozvolňovadlo a může tak urychlit rozpad tablety a uvolnění léčiva bez ohledu na použití dalšího disintegrantu.²⁵ Situaci dokládá i obrázek 22 získaný z videodokumentace disolučního testu.

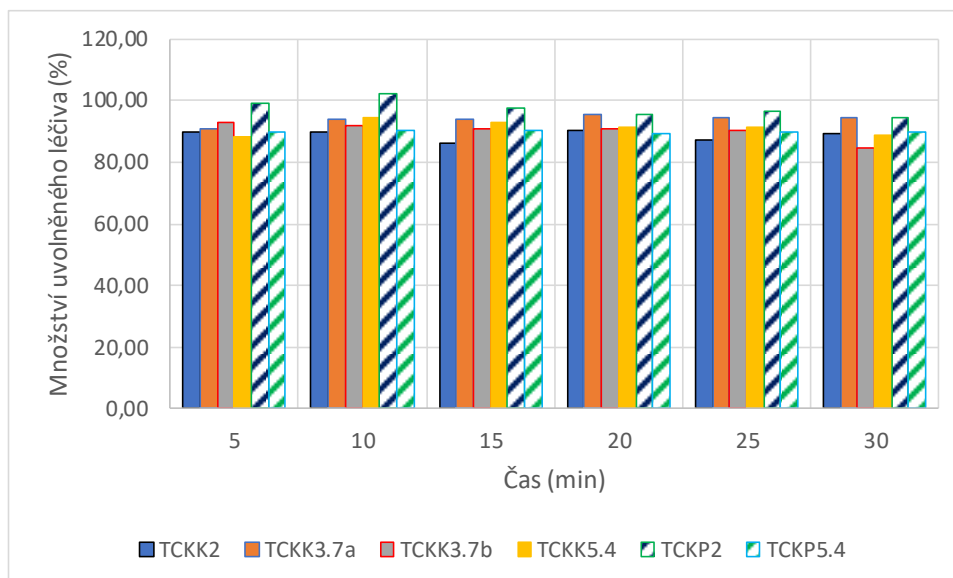
Podobné výsledky pozorovali při studiu tablet s rozpustným plnivem Caramella a kol.⁴⁶ Zjistili, že tyto tablety se rozpadají pomalou difuzí tekutiny do tablety, kdežto tablety s nerozpustným plnivem se rozdělují na jednotlivé vrstvy. To způsobí, že tablety obsahující ve vodě nerozpustné plnivo se rozpadnou a uvolní účinnou látku rychleji.

8.1.2 Vliv použitého disintegrantu a jeho koncentrace

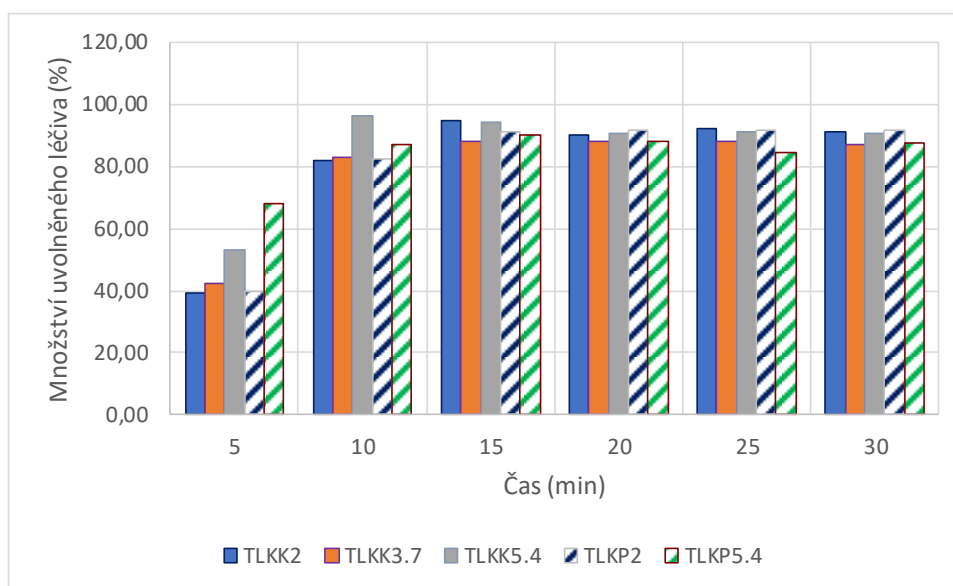
Disintegranty (rozvolňovadla) jsou v tabletách běžně používány pro zrychlení rozpadu tablety, který je podmínkou pro uvolnění léčivé látky z lékové formy. Mnohem lépe účinkují, pokud jsou použity ve formulacích s nerozpustnými léčivy.^{37,46} V této práci byly hodnoceny nepotažené tablety, u nichž se předpokládá rozpad do 15 minut.⁷ Použity byly extragranulárně přimísená kroskarmelosa nebo krosprovidon, které jsou řazeny mezi tzv. superdisintegranty.¹ Obě látky při kontaktu s vodou bobtnají a zároveň nasávají vodu do nitra tablety. Kroskarmelosové částice se navíc při kontaktu s vodou navrací do své původní vláknité podoby, která byla zdeformována při tabletování.³⁷

Na obrázku 23 je zachyceno množství uvolněného léčiva pro jednotlivé odběrové časy a jednotlivé tabletoviny, které obsahují mikrokrystalickou celulosu. Plné sloupce přitom charakterizují šarže obsahující kroskarmelosu, zatímco šrafované sloupce vyznačují přidaný krosprovidon. Bezprostředně po výrobě (časový odstup cca 2-5 dní, čas studie T0M) není mezi tabletami výrazný rozdíl.

Situace pro šarže s laktosou na obrázku 24 ukazuje odlišné chování především na počátku disoluce (diskutováno výše jako vliv plniva). V čase t_5 , případně i t_{10} , je nejvyšší koncentrace uvolněného léčiva u obou disintegrantů použitých v nejvyšší koncentraci (viz dále, sloupec $T_{LKK5,4}$ a $T_{LKP5,4}$). Po 15 minutách se ale efekt, podobně jako u tabletovin s MCC, vyrovná a rozdíl mezi KK a KP je malý.



Obrázek 23: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s mikrokrystalickou celulosou (T_C)



Obrázek 24: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s laktosou (T_L)

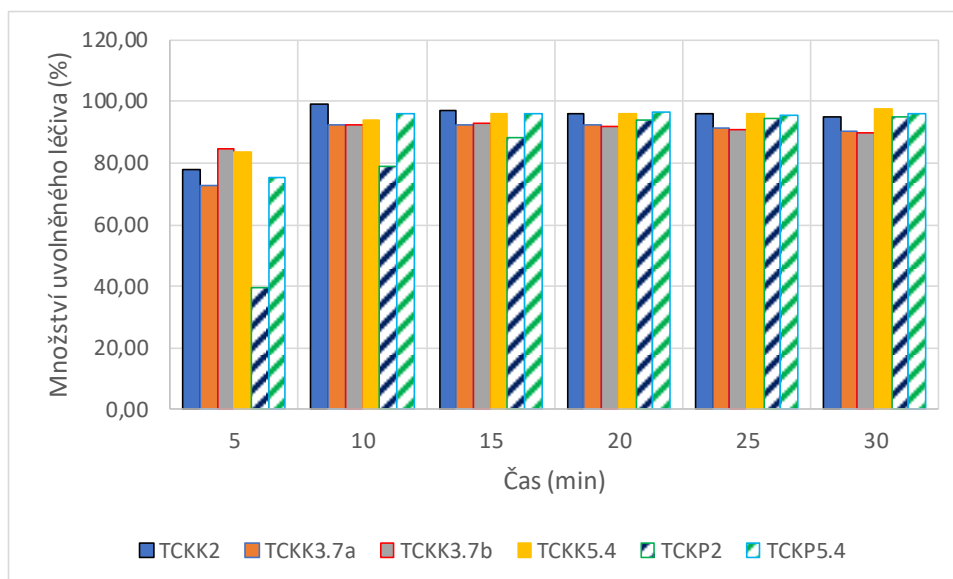
Množství použitého disintegrantu může výrazně ovlivnit chování tablety a urychlit tak její rozpad a uvolnění API. Jak již bylo uvedeno, v práci byly hodnoceny rozdílné koncentrace zvolené na nízké (2 %), střední (3,7 %) a vysoké (5,4 %) úrovni. Zatímco u šarží T_C nemělo vyšší použité množství kroskarmelosy přímo pozorovatelný dopad na zvýšení množství uvolněného léčiva a nejvyšší sloupec je pozorovatelný pro střední obsah KK (obrázek 23), u šarží s krosopovidonem lze

po celý čas disoluce vidět vyšší efekt pro koncentraci 2 % oproti 5,4 %. U šarží T_L (obrázek 24) je vyšší efekt 5,4 % KK evidentní zejména v počáteční fázi uvolnění (t₅, t₁₀), což pro tablety s aceklofenakem pozorovali i Mallikarjuna Setty a kol.³⁸ Pro krosopovidon je efekt koncentrace zřejmý v t₅, později se ale dominantní vliv koncentrace ztrácí a efekty se víceméně vyrovnávají.

8.2 Stabilitní studie

8.2.1 Stabilitní bod T1,5M

Pro posouzení vlivu pomocných látek na výsledky disolučních testů v bodě T1,5M (1,5 měsíce od výroby za podmínek zrychlené stability) slouží obrázky 25 a 26.



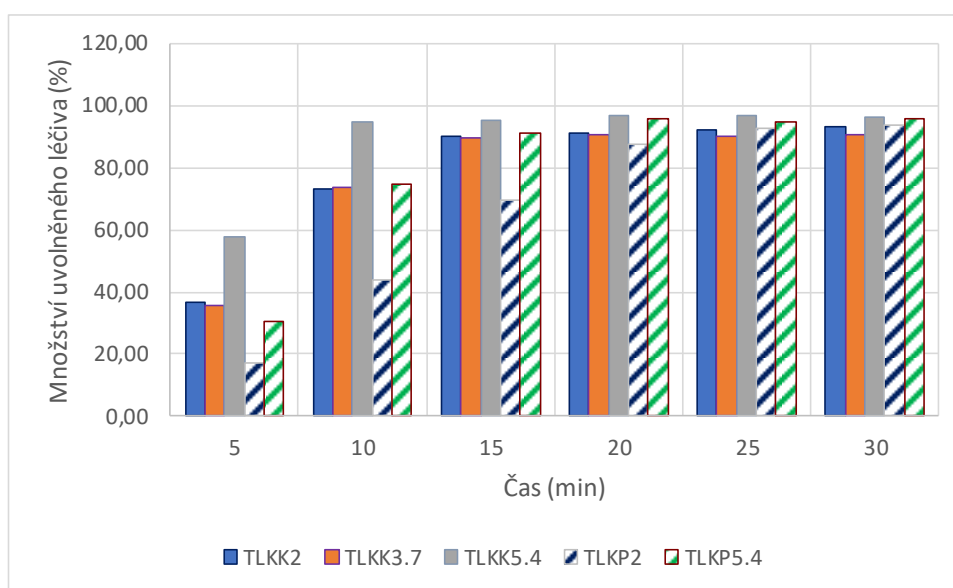
Obrázek 25: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s mikrokrystalickou celulosou (T_C) v bodě T1,5M

Porovnání průběhu uvolňování pomocí sloupcových grafů ukazuje, že po 15-20 minutách testu není žádný výrazný rozdíl mezi oběma **zvolenými typy plniv** a u obou typů šarží je dosaženo srovnatelného množství uvolněného léčiva, cca 95 %. Výjimkou je šarže T_{LKP2}, což bude diskutováno později.

V počátečních fázích uvolňování jsou však již rozdíly zřetelné. U tablet s mikrokrystalickou celulosou je pozorováno snížené množství uvolněného léčiva z cca 90 % (T_{0M}) na cca 80 % nebo méně, u šarže T_{CKP2} dokonce pouze 40 %.

U laktosových šarží došlo v tomto stabilitním bodě oproti T0M ještě k dalšímu zpomalení v čase t_5 (s výjimkou $T_{LKK5,4}$), především ale také v čase t_{10} , a u některých (T_{LKP2}) i v čase t_{15} . Přesto je stále celkové uvolněné množství léčiva po 30 minutách testu cca 90 % (obrázek 26).

Při shrnutí vlivu plniva je možno říci, že pokračuje trend nastavený už v bodě T0M, kdy tablety s mikrokrystalickou celulosou uvolňují léčivo v prvních dvou odběrových časech rychleji než tablety s laktosou.



Obrázek 26: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s laktosou (T_L) v bodě T1,5M

Jak ilustruje obrázek 25, rozdíl mezi **typem použitého rozvolňovadla** u tablet s mikrokrystalickou celulosou je minimální a obě varianty (KK i KP) poskytují velmi podobné výsledky. V tomto stabilitním bodě se do popředí dostává šarže T_{CKK2} , kde od času 10 minut bylo uvolněno více než 95 % léčiva (Tabulka 4).

U laktosových tablet (obrázek 26) je rozdíl mezi rozvolňovadly více znatelný, zejména v čase t_5 tablety s KK vykazují lepší rozpad a uvolnění oproti KP, nicméně v t_{15} - t_{20} se celkové množství uvolněného léčiva u obou typů srovnává na cca 90 %.

Oproti situaci v bodě T0M je na počátku uvolňování ve stabilitním bodě T1,5M rozdíl mezi **koncentracemi disintegrantů** již zřejmý, a to především v případě krospovidonu. U obou typů tabletoviny je efekt 5,4 % přídavku KP vyšší než efekt 2% koncentrace. Jak bylo uvedeno výše, šarže T_{CKK2} uvolnila více než 95 % léčiva

již v 10. minutě testu. U tablet s laktosou je podle očekávání vyšší koncentrace KK účinnější.

V této fázi stabilitního testu byly kromě rozdílů disolučních testů zaznamenány také změny vzhledu tablet. Při vyjmutí tablet z blistrů, v nichž byly uloženy ve stabilitní komoře, jsem u všech šarží s obsahem krosopovidonu pozoroval patrné „hrbolky“ na povrchu jednotek. Situaci dokumentuje obrázek 27. Pravděpodobnou příčinou je nasávání vlhkosti z okolního prostředí a bobtnání částic KP umístěných blíž u povrchu tablet. K této domněnce vede porovnání velikosti hrbolku (cca 1 mm) a velikosti nabobtnalých částic tohoto disintegrantu. Podobné chování pozorovali i Hiew a kol.⁴⁵ v jejich studii zabývající se vlivem vlhkosti na vlastnosti krosopovidonu.



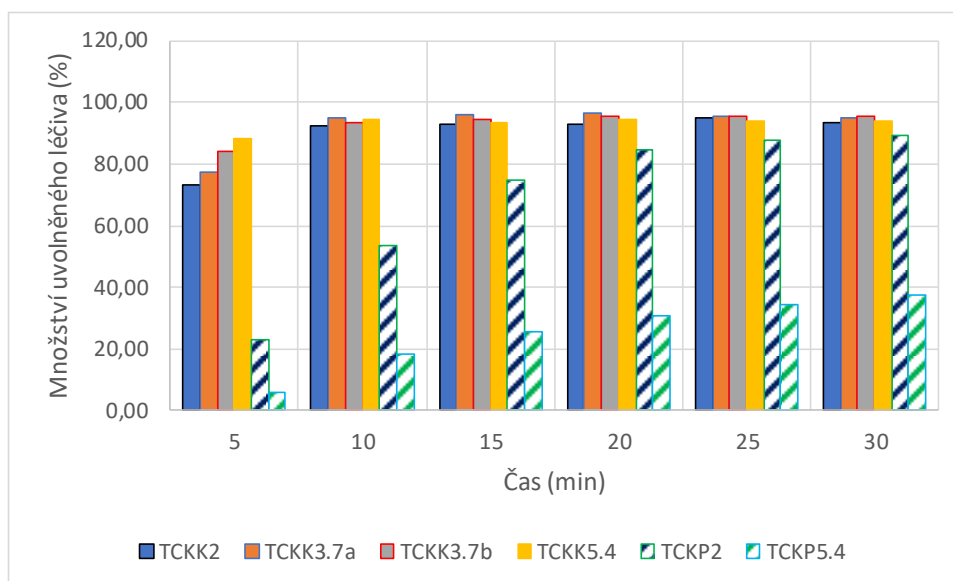
Obrázek 27: Tablety s KP s pozorovanou změnou vzhledu („hrbolky“)

8.2.2 Stabilitní bod T3M

Pro posouzení vlivu pomocných látek na výsledky disolučních testů ve stabilitním bodu T3M (3 měsíce od výroby za podmínek zrychlené stability) lze použít obrázky 28 a 29.

V této fázi studie stále tablety s mikrokrytalickou celulosou uvolňují léčivo v prvních 5-10 minutách 2-3krát rychleji než tablety s laktosou, dramaticky se ale prohlubují rozdíly mezi extragranulárně přidanými rozvolňovadly a pro krosopovidon také stoupá vliv použité koncentrace. Po 15-20 minutách disolučního testu jsou koncentrace léčiva srovnatelné u obou **plniv** pouze v případě kroskarmelosy, zatímco

u krosprovidonu se dosahuje celkového uvolněného množství cca 80-85 % pouze pro 2% přídavek KP.

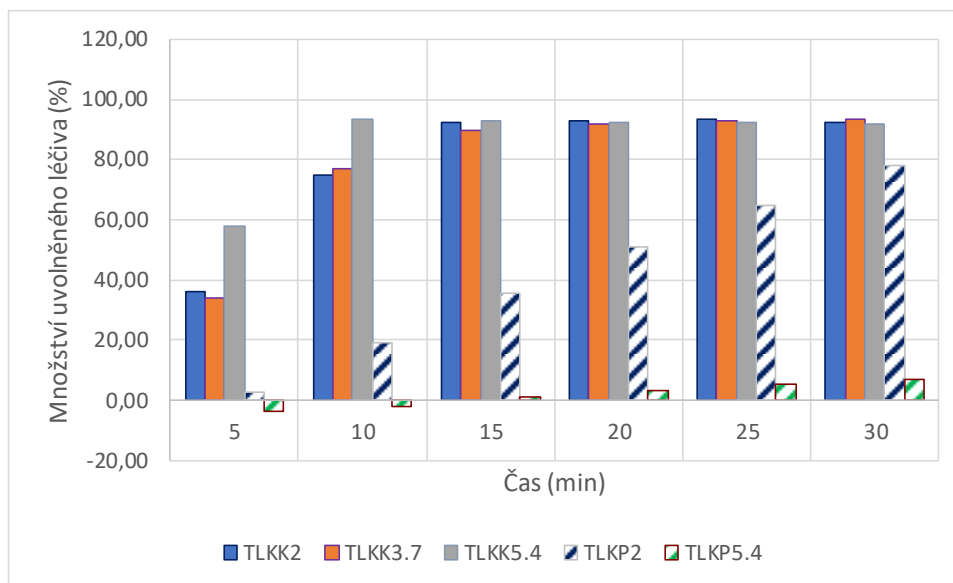


Obrázek 28: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s mikrokrystalickou celulosou (T_C) v bodě T3M

Z obrázků 28 a 29 vyplývá, že po 3 měsících skladování za podmínek zrychleného stabilitního testu mají šarže s kroskarmelosou z pohledu rychlosti uvolnění i celkové koncentrace uvolněného léčiva stále vhodné vlastnosti u obou plniv. Zásadní je, že v tomto stabilitním bodě už v průběhu testu nedošlo k vyrovnání hodnot KK a KP. Důvodem byly změny v průběhu rozpadu tablet (viz dále).

U tablet šarží T_{CKK} je na počátku disoluce patrný přímý efekt koncentrace KK (vzestupná tendence množství uvolněné API směrem od nízké koncentrace k vysoké koncentraci). V t_{10} se ale hodnoty vyrovnávají (obr. 28). U tablet s laktosou je vliv koncentrace KK obdobný jako v předchozím stabilitním bodě.

Nejvýraznější změny chování tablet byly zaznamenány v případě přídavku krosprovidonu (šrafované sloupce na obrázku 28 a 29). Nižší koncentrace (2 %) poskytuje lepší výsledky u obou plniv. U šarží s MCC (T_C) se uvolnilo z tablet celkem cca 38 % léčivé látky při použití koncentrace 5,4 %, zatímco u 2% hladiny bylo dosaženo 90 % uvolněné API. U tablet s laktosou koncentrace uvolněného léčiva v disoluční nádobě průběžně v čase rostla až cca k 80 % v případě 2% přídavku KP, zatímco tablety s 5,4 % KP měly uvolnění téměř nulové.



Obrázek 29: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s laktosou (T_L) v bodě T3M

Příčinou těchto dramatických změn jsou změny v průběhu rozpadu tablet. Přes vysoký obsah extragranulárního krospovidonu se tablety šarže $T_{CKP5,4}$ a $T_{LKP5,4}$ do ukončení testu nestačily rozpadnout. To dokumentuje obrázek 30, který ukazuje tabletu šarže $T_{LKP5,4}$ po ukončení disolučního testu a vyjmutí jednotky z nádoby. U této šarže ani nebylo v čase t_5 a t_{10} možné v odebraném vzorku změřit absorbanci, neboť koncentrace léčiva byla příliš nízká. Tyto výrazné změny u tablet s přidaným krospovidonem byly potvrzeny hodnocením rozpadu a pevnosti v paralelně prováděné diplomové práci Tranové⁶⁴.

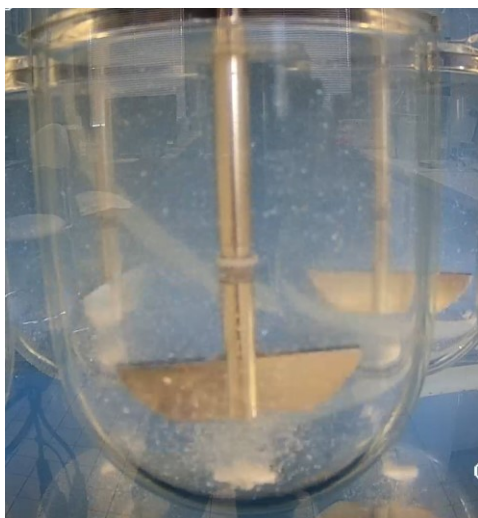


Obrázek 30: Tableta šarže $T_{LKP5,4}$ po ukončení disolučního testu

Možným vysvětlením je interakce mezi kyselinou stearovou a krospovidonem, podobně jako bylo popsáno autory Desai a kol. pro granuláty s povidonem.⁴⁴ Pozorovali, že povidon a kyselina stearová tvoří za podmínek zrychlené stability

pevné disperze, které snížily rozpad. Vzhledem k obsahu kyseliny stearové v granulátu je pravděpodobné, že k podobné interakci může dojít také pro KP. To musí být potvrzeno dalším studiem.

V případě, že se tablety s krospondonem (bez ohledu na použité plnivo) rozpadly, pozoroval jsem v disoluční nádobě malé granulky, které se vznášely v disolučním médiu (obrázek 31). Po skončení disolučního testu se zbytek z tablety usadil na dně nádoby (obrázek 32), aniž by se zcela rozpustil. To může být příčina, proč se neuvolnilo celkové množství léčiva obsaženého v tabletě. Na podobné chování ve svých testech narazil i Mallikarjuna Setty a kol.³⁸ při zkoumání vlivu superdisintegrantů na uvolňování aceklofenaku z tablet. Pouze na základě výsledků disolučních studií však není možné zcela specifikovat, k jakým změnám či interakcím pomocných látek, příp. pomocných látek a léčiva, dochází, a studie bude nutné rozšířit o specifitější analytické/fyzikální metody.



Obrázek 31: Snímek z videozáznamu průběhu disolučního testu tablet s KP



Obrázek 32: Zbytek na dně disoluční nádoby po tabletě s KP

Z dalších zajímavých jevů, které jsem pozoroval u tablet s KK, je třeba zmínit „nafouknutí“ tablet. K tomu docházelo u obou typů tablet, významněji u tablet s mikrokrytalickou celulosou. Výrazné pohlčení média a nafouknutí tablet vedlo k tomu, že plávaly v disoluční nádobě. Vzhledem k tomu, že hlavním předpokladem

pro test disoluce je, že jednotka lékové formy musí ležet na dně nádoby, bude nutné do budoucna pro správný průběh testu použít sinker. Tablety s laktosou v kombinaci s kroskarmelosou sice také zvětšily svůj objem, ale pouze uprostřed a zůstávaly ležet na dně nádoby po celou dobu testu. Navíc jsem u tablet s kombinací L/KK a všech tablet s KP před úplným rozpadem tablety pozoroval zbytky, které připomínaly „rámeček“ tvořený z boků tablet. To může být způsobeno rozdílným působením lisovací síly na vypouklou tabletu (oblong) v jejím průřezu; největší působení je právě v oblasti nejmenší výšky, tj. po obvodu tablety.

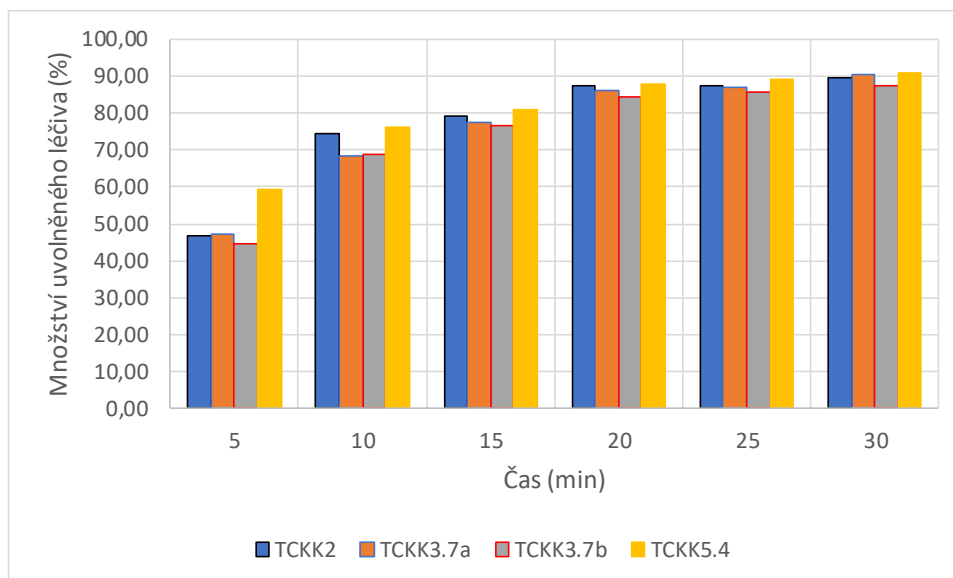
Stejně jako ve stabilitním bodě T1,5M jsem i v bodě T3M pozoroval povrchové nerovnosti na tabletách, které obsahovaly krosopvidon. Navíc se tyto změny projeví i u tablet, které zbyly z předchozího testování v čase T0M a které byly skladovány za normálních podmínek v laboratoři (při teplotě 25 °C a vlhkosti 60 %).

8.2.3 Stabilitní bod T6M

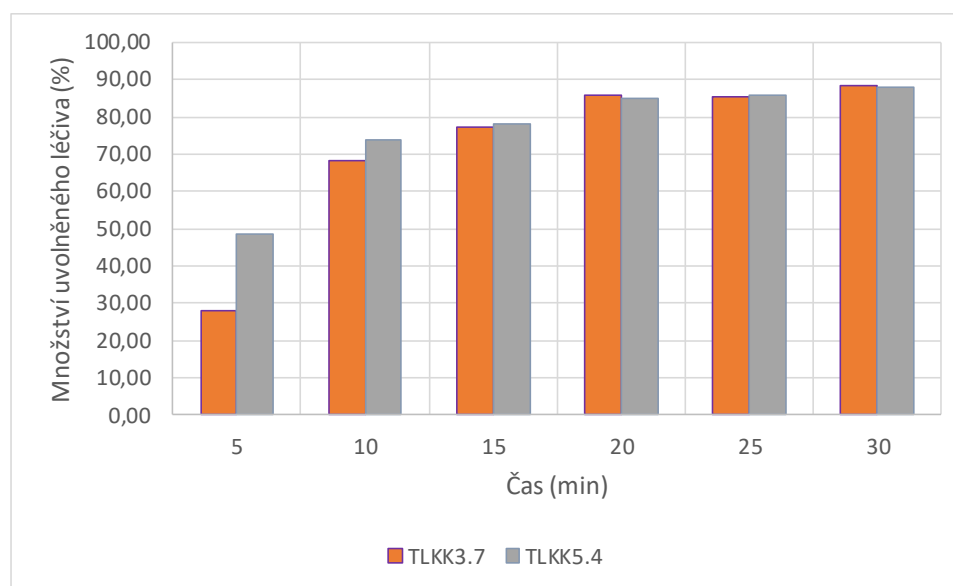
Z hodnocení uvolňování léčiva ve stabilitním bodě T6M byly vypuštěny šarže, u nichž nedošlo k rozpadu a plnému uvolnění aktivní látky do konce testu (30 minut) v předchozím bodě T3M, tedy všechny vzorky s krosopvidonem (bez ohledu na plnivo). Z časových důvodů byla vypuštěna také šarže T_{LKK2}.

Výsledky po 6 měsících od výroby za podmínek zrychlené stability ukazují obrázky 33 a 34. Tablety hodnocených šarží s MCC i laktosou mají velmi podobný disoluční profil. Po 6 měsících však u obou **plniv** došlo ke zpomalení a snížení celkového množství uvolněného léčiva na pouze necelých 90 % obsahu látky v tabletě.

Nejvýraznější rozdíl mezi plnivy je stále v čase t_5 , kde platí, že pro vysoké hladiny rozvolňovadla jsou množství uvolněného léčiva o 10-20 % vyšší než u nižších hladin disintegrantu. To je evidentní zejména pro laktosové šarže. Od 10. minuty disolučního testu se však tento rozdíl vyrovnává.



Obrázek 33: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s mikrokrystalickou celulosou (T_C) v bodě T6M



Obrázek 34: Množství uvolněného léčiva (v %) pro šarže s laktosou (T_L) v bodě T6M

9 Závěry

Z výsledků této práce hodnotící vliv použitých plniv (mikrokrytalická celuloza nebo laktosa) a vliv extragranulárně přidaného rozvolňovadla (kroskarmelosa nebo krosповidon) na uvolňování léčivé látky z tablet v průběhu stabilitní studie za podmínek zrychlené stability (teplota 40 °C, relativní vlhkost vzduchu 75 %) vyplývají závěry, které je možné shrnout následovně:

1. Vliv typu plniva

- a. Tablety obsahující mikrokrytalickou celulosu uvolňovaly účinnou látku rychleji než tablety obsahující laktosu. To je zřejmé především na počátku uvolňování (do cca 10 minut). Rychlejší uvolnění z tablet šarže T_C lze přisoudit rozvolňovacímu efektu mikrokrytalické celulosy. V reálné aplikaci by se to mohlo projevit v rychlosti nástupu účinku léčivého přípravku.
- b. Celkové množství uvolněného léčiva bylo u obou plniv srovnatelné, v závislosti na přidaném rozvolňovadle.

2. Vliv použitého extragranulárně přidaného rozvolňovadla

- a. Po výrobě (v bodě TOM) nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v efektu rozvolňovadel.
- b. V průběhu stabilitní studie byl přídavek kroskarmelosy shledán jako vhodnější než přídavek krosповidonu. Po třech měsících stabilitní studie se tablety s KP do 30 minut nerozpadly a množství uvolněného léčiva v 15. minutě testu bylo nižší než cílových 85 %.
- c. U tablet s obsahem krosповidonu došlo v průběhu jejich skladování ke změně vzhledu a vzniku povrchových nerovností. Tomuto jevu by bylo možné předcházet potažením tablety filmem a zvolením vhodnějšího, více chránícího obalového materiálu, například hliníkového stripu.
- d. U tablet s kombinací mikrokrytalická celuloza/kroskarmelosa došlo vlivem nasátí média do tablety k výraznému zvětšení jejího objemu

a unášení disolučním médiem. Z toho důvodu by bylo vhodné použít sinker k udržení tablet na dně nádoby anebo zvolit jiný disoluční přístroj, např. přístroj s košíčkem.

3. Vliv koncentrace rozvolňovačů ve třech úrovních: nízká (2 %), střední (3,7 %) a vysoká (5,4 %)

- a. V závislosti na typu rozvolňovačů lze konstatovat, že u šarží s mikrokrystalickou celulosou nebyl pozorován mezi koncentracemi kroskarmelosy výrazný rozdíl v efektu. Přesto je možné doporučit nejvyšší koncentraci pro rychlejší uvolnění účinné látky. Pro laktosové šarže vysoká koncentrace kroskarmelosy zajistila rychlejší uvolnění léčiva.
- b. U tablet obsahujících krosprovidon došlo během stabilitní studie ke zhoršení rozpadavosti tablet, zejména u vysoké koncentrace, což zabránilo uvolnění léčiva.

4. Stabilitní studie

- a. Ve čtyřech časových bodech (T0M, T1,5M, T3M a T6M) uchovávání za podmínek zrychlené stability se u obou typů tabletoviny celkové množství uvolněného léčiva snižovalo.

10 Použitá literatura

- ¹ COX GAD, S.: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. 2008. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 1370 s., ISBN 978-0-470-25958-0. LEE, B.J.: *Pharmaceutical Preformulation: Physicochemical Properties of Excipients and Powders and Tablet Characterization*. s. 881-931
- ² ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9. vydání, 2011. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 710 s., ISBN 978-0-7817-7934-0. *Chapter 8: Tablets*. s. 225-256
- ³ VETCHÝ, D.: Stabilitní testy ve farmacii. *Prakt. Lékařem.*, 2016, 2(6), s. 276-277. ISSN 1803-5329
- ⁴ KAWABATA, Y., WADA, K., NAKATANI, M., YAMADA, S., ONOUE, S.: Formulation Design for Poorly Water-Soluble Drugs Based on Biopharmaceutics Classification System: Basic Approaches and Practical Applications. *Int. J. Pharm.*, 2011, 420(1), s. 1-10. ISSN 0378-5173, DOI 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032
- ⁵ DOLEŽAL, M. a kol.: *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*. 2013. Praha: Karolinum, 188 s., ISBN 978-80-246-2382-5
- ⁶ FATHIMA, N., MAMATHA, T., QURESHI, H. K., ANITHA, N., RAO, J. V.: Drug-Excipient Interaction and Its Importance in Dosage Form Development. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2011, 1(6), s. 66-71, ISSN 2231-3354
- ⁷ *Český Lékopis 2017*, 2017. Praha: Grada, 4904 s., ISBN 978-80-271-0500-7
- ⁸ KUBBINGA, M., MOGHANI, L., LANGGUTH, P.: Novel Insights into Excipient Effects on the Biopharmaceutics of Apis from Different BCS Classes: Lactose in Solid Oral Dosage Forms. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014, 61, s. 27-31, ISSN 0928-0987, DOI 10.1016/j.ejps.2014.03.008
- ⁹ ILIČ, I., KÁSA, P. JR., DREU, R., PINTYE-HÓDI, K., SRČIČ, S.: The Compressibility and Compactibility of Different Types of Lactose. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35(10), s. 1271-1280. ISSN 1520-5762, DOI 10.1080/03639040902932945

-
- ¹⁰ HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Fractal Aspects of Static and Dynamic Flow Properties of Pharmaceutical Excipients. *J. Pharm. Innov.*, 2018, 13, s. 15-26. ISSN 1872-5120, DOI 10.1007/s12247-017-9302-0
- ¹¹ TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., SVĚRÁK, T., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Predicting the Angle of Internal Friction from Simple Dynamic Consolidation Using Lactose Grades as Model. *J. Pharm. Innov.*, 2019. ISSN 1872-5120, DOI 10.1007/s12247-019-09387-3
- ¹² ROWE, R. C, SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London. APhA/Pharmaceutical Press, 2009, s. 364-369. ISBN 978-0-85369-792-3
- ¹³ EMSHANOVA, S. E., ZHURNAL, K.-F.: Methodological Approaches to the Selection of Excipients for Preparation of Tablets by Direct Pressing. *Pharm. Chem. J.*, 2008, 42(2), s. 89-94. ISSN 1573-9031, DOI 0091-150X/08/4202-0089
- ¹⁴ VIANA, M., CARAMIGEAS, E., VACHON, M. G., N'DRI, B., CHULIA, D.: Effect of Formulation Excipients and the Manufacturing Process for Solid Dosage Form on the Initial Dissolution of Theophylline. *STP Pharma. Sci.*, 2000, 10(5), s. 363-371. ISSN 1157-1489
- ¹⁵ SHIKATA, F., KIMURA, S., HATTORI, Y., OTSUKA, M.: Application of Near-Infrared Spectroscopy to Optimize Dissolution Profiles of Tablets According to the Granulation Mechanism. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2018, 44(5), s. 713-722. ISSN 1271-1280, DOI 10.1080/03639045.2017.1411938
- ¹⁶ KVELAN, I., NORDSTRÖM, J., THO, I., ALDERBORN, G.: A Statistical Approach to Evaluate the Potential Use of Compression Parameters for Classification of Pharmaceutical Powder Materials. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2010, 75, s. 425-435, ISSN 0928-0987, DOI 10.1016/j.ejpb.2010.04.006
- ¹⁷ MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M., FASCHINGBAUER, H.: Agglomerated α -Lactose Monohydrate and Anhydrous β -Lactose in Direct Compression of Tablets. *Chem. Listy*, 2012, 106, s. 36-40. ISSN 1213-7103
- ¹⁸ KELEB, E. I., VERMEIRE, A., VERVAET, C., REMON, J. P.: Extrusion Granulation and High Shear Granulation of Different Grades of Lactose and Highly

Dosed Drugs: A Comparative Study. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2004, 30(6), s. 679-691. ISSN 1520-5762, DOI 10.1081/DDC-120039338

¹⁹ PELTONEN, L., LILJEROTH, P., HEIKKILÄ, T., KONTTURI, K., HIRVONEN, J.: A Novel Channel Flow Method in Determination of Solubility Properties and Dissolution Profiles of Theophylline Tablets. *J. Drug. Del. Sci. Tech.*, 2004, 14(5), s. 389-394. ISSN 1773-2247

²⁰ ALLAHAM, A., MASWADEH, H. M.: Study of Dissolution Kinetics for Poorly Water-Soluble Drugs from Ternary Interactive Mixtures in Comparison with Commercially Available Capsules. *J. Pharm. Innov.*, 2014, 9, s. 106-114. ISSN 1872-5120, DOI 10.1007/s12247-014-9177-2

²¹ TUKARAM, B. N., RAJAGOPALAN, I. V., SHARTCHANDRA, P. S. I.: The Effects of Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: Texture Analyzer. *Iran. J. Pharm.*, 2010, 9(4), s. 349-358. ISSN 1726-6890

²² THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B.: Microcrystalline Cellulose, a Direct Compression Binder in a Quality by Design Environment – A Review. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473, s. 64-72. ISSN 0378-5173, DOI 10.1016/j.ijpharm.2014.06.055

²³ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London. APhA/Pharmaceutical Press, 2009, s. 129-133. ISBN 978-0-85369-792-3

²⁴ SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 624-629. ISSN 1213-7103

²⁵ PODCZECK, F., RÉVÉZS, P.: Evaluation of the Properties of Microcrystalline and Microfine Cellulose Powders. *Int. J. Pharm.*, 1993, 91, s. 183-193, ISSN 0378-5173, DOI 0378-5173/93/\$06.00

²⁶ WANG, J., WEN, H., DESAI, D.: Lubrication in Tablet Formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 75, s. 1-15. ISSN 1873-3441, DOI 10.1016/j.ejpb.2010.01.007

-
- ²⁷ VAN VEEN, B., BOLHUIS, G. K., WU, Y. S., ZUURMAN, K., FRIJLINK, H. W.: Compaction Mechanism and Tablet Strength of Unlubricated and Lubricated (Silicified) Microcrystalline Cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, 59, s. 133-138. ISSN 1873-3441, DOI 10.1016/j.ejpb.2004.05.009
- ²⁸ SHLIEOUT, G., ARNOLD, K., MÜLLER, G.: Powder and Mechanical Properties of Microcrystalline Cellulose with Different Degrees of Polymerization. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3, s. 45-54. ISSN 1530-9932, DOI 10.1208/pt030211
- ²⁹ CHAERUNISAA, A. Y., SRIWIDODO, S., ABDASSAH, M.: Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient (online), publikováno 19.7.2019, citováno 1.1.2020. Dostupné z <https://www.intechopen.com/online-first/microcrystalline-cellulose-as-pharmaceutical-excipient>
- ³⁰ SUZUKI, T., NAKAGAMI, T.: Effect of Crystallinity of Microcrystalline Cellulose on the Compactability and Dissolution of Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, 47, s. 225-230. ISSN 1873-3441
- ³¹ KHAN, H., FELL, J. T., MACLEOD, G. S.: The Influence of Additives on the Spreading Coefficient and Adhesion of a Film Coating Formulation to a Model Tablet Surface. *Int. J. Pharm.*, 2001, 227(1-2), s. 113-119. ISSN 0378-5173, DOI 10.1016/S0378-5173(01)00789-X
- ³² ALJABERI, A., CHATTERJI A., SHAH, N. H., SANDHU, H. K.: Functional Performance of Silicified Microcrystalline Cellulose Versus Microcrystalline Cellulose: A Case Study. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35(9), s. 1066-1071. ISSN 1520-5762, DOI 10.1080/03639040902774131
- ³³ MUŽÍKOVÁ, J., NOVÁKOVÁ, P.: A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2007, 33, s. 775-781. ISSN 1520-5762, DOI 10.1080/03639040601050197
- ³⁴ MUŽÍKOVÁ, J., SRBOVÁ, A., SVAČINOVÁ, P.: A Study of a Novel Coprocessed Dry Binder Composed of α -Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose and Corn Stach. *Pharm. Dev. Technol.*, 2017, 22(8), s. 964-971. ISSN 1097-9867, DOI 10.3109/10837450.2015.1131717

-
- ³⁵ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London. APhA/Pharmaceutical Press, 2009, s. 206-208. ISBN 978-0-85369-792-3
- ³⁶ SHARMA, N., PAHUJA, S., SHARMA, N.: Immediate Release Tablets: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2019, 10(8), s. 3607-3618. ISSN 0975-8232, DOI 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3607-18
- ³⁷ DESAI, P. M., LIEW, C. V., HENG, P. W. S.: Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J. Pharm. Sci.*, 2016, 105, s. 2545-2555. ISSN 0022-3549, DOI 10.1016/j.xphs.2015.12.019
- ³⁸ MALLIKARJUNA SETTY, C., PRASAD, D. V. K., GUPTA, V. R. M., SA, B.: Development of Fast Dispersible Aceclofenac Tablets: Effect of Functionality of Superdisintegrants. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2008, 70(2), s. 180-185. ISSN 1998-3743
- ³⁹ GORDON, M. S., RUDRARAJU, V. S., RHIE, J. K., CHOWHAN, Z. T.: The Effect of Aging on the Dissolution of Wet Granulated Tablets Containing Super Disintegrants. *Int. J. Pharm.*, 1993, 97, s. 119-131. ISSN 0378-5173, DOI 0378-5173/93/\$06.00
- ⁴⁰ KHATTAB, I., MENON, A., SAKR, A.: Effect of Mode of Incorporation of Disintegrants on the Characteristics of Fluid-Bed Wet-Granulated Tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45(8), s. 43-47. ISSN 2042-7158
- ⁴¹ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London. APhA/Pharmaceutical Press, 2009, s. 208-210. ISBN 978-0-85369-792-3
- ⁴² VIVAPHARM® PVPP Crospovidone (online). Markan Global Enterprises, Inc., citováno 24.11.2019. Dostupné z: <https://www.markanglobal.com/pharmaceutical-excipients/vivapharm-pvpp-crospovidone/>
- ⁴³ RUDNIC, E. M., LAUSIER, J. M., CHILAMKURTI, R. N., RHODES, C. T.: Studies of the Utility of Cross-Linked Polyvinylpolypyrrolidone as a Tablet Disintegrant. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1980, 6(3), s. 291-309. ISSN 1520-5762
- ⁴⁴ DESAI, D., KOTHARI, S., HUANG, M.: Solid-state Interaction of Stearic Acid with Povidone and Its Effect on Dissolution Stability of Capsules. *Int. J. Pharm.*, 2008, 354, s. 77-81. ISSN 0378-5173, DOI 10.1016/j.ijpharm.2007.11.042

-
- ⁴⁵ HIEW, T. N., JOHAN, N. A. B., DESAI, P. M., CHUA, S. M., LOH, Z. H., HENG, P. W. S.: Effect of Moisture Sorption on the Performance of Crospovidone. *Int. J. Pharm.*, 2016, 514, s. 322-331. ISSN 1873-3476, DOI 10.1016/j.ijpharm.2016.06.022
- ⁴⁶ CAMELLA, C., COLOMBO, P., CONTE, U., FERRARI, F., GAZZANIGA, A., LA MANNA, A.: A Physical Analysis of the Phenomenon of Tablet Disintegration. *Int. J. Pharm.*, 1988, 44, s. 177-186. ISSN 0378-5173
- ⁴⁷ DESAI, P. M., ER, P. X. H., LIEW, C. V., HENG, P. W. S.: Functionality of Disintegrants and Their Mixtures in Enabling Fast Disintegration of Tablets by a Quality by Design Approach. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(5), s. 1093-1104. ISSN 1530-9932, DOI 10.1208/s12249-014-0137-4
- ⁴⁸ AZARMI, S., ROA, W., LÖBENBERG, R.: Current Perspectives in Dissolution Testing of Conventional and Novel Dosage Forms. *Int. J. Pharm.*, 2007, 328, s. 12-21. ISSN 0378-5173, DOI 10.1016/j.ijpharm.2006.10.001
- ⁴⁹ DRESSMAN, J., KRÄMER, J.: *Pharmaceutical Dissolution Testing*. 2005. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 419 s., ISBN 0-8247-5467-0. BROWN, C. K.: *Dissolution Method Development: An Industry Perspective*. s. 351-372
- ⁵⁰ SIEWERT, M., DRESSMAN, J., BROWN, C., SHAH, V.: FIP/AAPS Guidelines for Dissolution/In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. *Dissolut. Technol.*, 2003, 10, s. 6-15. ISSN 1521-298X
- ⁵¹ UDDIN, R., SAFFOON, N., SUTRADHAR, K. B.: Dissolution and Dissolution Apparatus: A Review. *Int. J. Cur. Biomed. Phar. Res.*, 2011, 1(4), s. 201-207. ISSN 2395-6429
- ⁵² STIPPLER, E.: Compendial Dissolution: Theory and Practise (online). 2011, citováno 30.12.2019. Dostupné z: http://www.aaps.org/uploadedFiles/Content/Sections_and_Groups/Focus_Groups/In_Vitro_Release_and_Dissolution_Testing/Resources/IVRDFTFGStippler2011.pdf
- ⁵³ BROWN, C. K., BUSHE, L., FRIEDEL, H., KEITEL, S., KRAEMER, J., MORRIS, J. M., STICKELMEYER, M., YOMOTA, C., SHAH, V. P.: FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus. *AAPS*

PharmSciTech, 2009, 10(3), s. 924-927. ISSN 1530-9932, DOI 10.1208/s12249-009-9291-5

⁵⁴ SOTAX: Flow-Through Dissolution USP 4 (online), citováno 30.12.2019. Dostupné z: https://www.sotax.com/usp4_dissolution_testing/

⁵⁵ JIRÁSKOVÁ, J., ONDREJČEK, P., WOLASCHKA, T., ŘEHULA, M., RABIŠKOVÁ, M: Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chem. Listy*, 2015, 109, s. 34-40. ISSN 1213-7103

⁵⁶ Agilent Technologies: 400-DS Apparatus 7 (video). Publikováno 19.2.2016, citováno 30.12.2019. Dostupné z <https://www.youtube.com/watch?v=hBFO7Zti8bE>

⁵⁷ BOU-CHACRA, N., MELO, K. J. C., MORALES, I. A. C., STIPPLER, E. S., KESISOGLOU, F., YAZDANIAN, M., LÖBENBERG, R.: Evolution of Choice of Solubility and Dissolution Media After Two Decades of Biopharmaceutics Classification System. *The AAPS Journal*, 2017, 19(4), s. 989-1001. ISSN 1550-7416, DOI 10.1208/s12248-017-0085-5

⁵⁸ ROHRS, B. R., STELZER, D. J.: Deaeration Techniques for Dissolution Media. *Dissolut. Technol.*, 1995, 2(2), s. 7-8. ISSN 1521-298X

⁵⁹ SOTAX: Automation (online), citováno dne 1.1.2020. Dostupné z: https://www.sotax.com/automated_dissolution_testing/

⁶⁰ HOSMANI, A. H., KARMARKAR, A. B., KARMARKAR, B. B.: Dissolution Testing: Past, Current and Future Perspectives. *Curr. Pharm. Res. J.*, 2006, 1(1), s. 1-10. ISSN 2230-7842

⁶¹ HENGST, R., ROLLI, R.: Hollow Shaft™ Sampling Method for Dissolution Testing. *Dissolut. Technol.*, 1999, 6(1), s. 8-13. ISSN 1521-298X

⁶² Granulovací zařízení Glatt VG-50 (online), citováno 10.7.2019. Dostupné z: <https://www.indiamart.com/proddetail/glatt-vg-65-2-5-liter-lab-and-pilot-high-shear-granulator-system-20281190330.html>

⁶³ Tabletovací stroj Pressima AX (online), citováno 10.7.2019. Dostupné z: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/pressima-ax-force-feed-die-filling-tablet-0001>

⁶⁴ TRANOVÁ, T.: *Vliv typu plniva a rozvolňovadla na vlastnosti tablet s vysokodávkovým léčivem*. Diplomová práce. 2020. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 96 s.