

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Diplomová práce

Vliv sodné soli kroskarmelosy na vlastnosti tablet připravených ze sprejově sušeného materiálu

Effect of croscarmellose sodium on the properties of tablets prepared
from spray-dried material

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Alžběta Mauzerová

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

V Hradci Králové

A handwritten signature in blue ink, reading "Mauzerová", written on a light blue rectangular background. Below the signature is a horizontal dotted line.

Alžběta Mauzerová

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, rady a čas, které mi trpělivě věnovala při vypracování mé diplomové práce. Dále bych chtěla vyjádřit své díky PharmDr. Tereze Vařilové, která mi byla oporou při zpracování experimentální části. Velké poděkování náleží taktéž mé rodině a příteli, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

OBSAH

1	Abstrakt	6
2	Abstract	7
3	Zadání a cíl práce	8
4	Seznam zkratk	9
5	Úvod	10
6	Teoretická část	11
6.1	Metody pro zvýšení rozpustnosti LL	11
6.1.1	Úprava pH	12
6.1.2	Tvorba soli	13
6.1.3	Kosolvent	13
6.1.4	Snížení velikosti částic	13
6.1.5	Proléčiva	14
6.1.6	Sprejové sušení	14
6.2	Sprejové sušení	15
6.3	Meloxikam	18
6.4	Chitosan	20
6.5	Laurylsíran sodný	21
6.6	Rozvolňovadla	23
6.7	Lisování tablet	31
6.8	Disoluce	33
6.8.1.	Přístroj s košíčkem	34
6.8.2.	Přístroj s pádly	34
6.8.3.	Přístroj s vratným válcem	35
6.8.4.	Přístroj s průtokovou celou	36
7	Experimentální část	41
7.1.	Použité suroviny	41

7.2.	Použité přístroje.....	41
7.3.	Použité metody	42
7.3.1	Příprava sprejově sušeného prášku	42
7.3.2	Příprava tabletoviny	43
7.3.3	Lisování tablet	44
7.3.4	Disoluční testy	45
7.3.5	Testování rozpadu tablet.....	46
7.3.6	Měření destrukční síly a výpočet radiální pevnosti tablet.....	47
7.3.7	Plynová pyknometrie a výpočet porozity tablet	47
7.3.8	Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).....	48
7.3.9	Zpracování výsledků	49
8	Výsledky.....	52
8.1.	Radiální pevnost a porozita	52
8.2.	Rozpad tablet.....	53
8.3.	Disoluce.....	54
8.4.	DSC	58
9	Diskuze.....	62
9.1	Radiální pevnost a porozita	62
9.2	Rozpad tablet.....	64
9.3	Testy disoluce	64
9.4	DSC	68
10	Závěr.....	70
11	Seznam obrázků	72
12	Seznam tabulek	74
13	Citovaná literatura	75

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Tereza Vařilová

Posluchač: Alžběta Mauerová

Název diplomové práce: Vliv sodné soli kroskarmelosy na vlastnosti tablet
připravených ze sprejově sušeného materiálu

V této diplomové práci bylo zkoumáno, jakým způsobem ovlivnilo přidání sodné soli kroskarmelosy (CMC) vlastnosti připravených tablet. CMC byla do jednotlivých směsí, které byly připraveny sprejovým sušením a obsahovaly různé množství meloxicamu (MX), přidávána vždy v koncentraci 1, 2, 3 a 4 % (m/m). Z těchto směsí byly následně lisovány tablety, které byly podrobeny několika zkouškám. U jednotlivých vzorků byla hodnocena doba rozpadu tablet, drtící síla, pyknometrická hustota, DSC charakteristika a rovněž byly provedeny testy disoluce. Ze získaných hodnot byla dále dopočítána porozita a radiální pevnost tablet (RP). Výsledky jednotlivých zkoušek byly vždy porovnány se standardem, který rozvolňovadlo neobsahovalo. Hodnocení doby rozpadu probíhalo pomocí přístroje s košíčky a dle daných výsledků se doba rozpadu po přidání CMC u většiny směsí zkrátila. Dále se ukázalo, že přidáním CMC došlo u zkoumaných vzorků k poklesu porozity. Díky plastické deformaci, která je pro CMC charakteristická, docházelo po přidání CMC u některých vzorků ke zvyšování pevnosti. U některých vzorků však po jejím přidání naopak docházelo k jejímu poklesu. Disoluční testování probíhalo pomocí přístroje USP-4 a byl zvolen otevřený systém pro proudění disolučního média. U disolucí bylo hodnoceno relativní množství uvolněného léčiva m_{rel} (%) a relativní rychlost rozpouštění r_{rel} (min^{-1}). Dle výsledků měření lze říci, že přítomnost CMC převážně zvýšila uvolnění MX z tablety. Naopak nelze říci, že by se množství uvolněného léčiva zvyšovalo s rostoucí koncentrací CMC. Uvolňování MX ovlivňuje výrazně také chitosan (CHIT), který byl použit jako nosič.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Department of Pharmaceutical Technology
Supervisor:	PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Consultant:	PharmDr. Tereza Vařilová
Student:	Alžběta Mauzerová
Title of Thesis:	Effect of croscarmellose sodium on the properties of tablets prepared from spray-dried material

In this thesis, the effect of the addition of croscarmellose sodium (CMC) on the properties of the prepared tablets was investigated. CMC was added to the individual mixtures in concentrations of 1, 2, 3 and 4% (w/w). The mixtures were prepared by spray drying and contained different amount of meloxicam (MX). Tablets were compressed from these mixtures. Subsequently the disintegration time, crushing force, pycnometric density, DSC characteristics and dissolution tests were performed. The porosity and tensile strength of the tablets was further calculated from the obtained values. The results of the individual tests were compared with standard tablets without the disintegrant. According to the results obtained, the disintegration time was shortened after the addition of CMC for most of the mixtures. Furthermore, it was shown that the addition of CMC resulted in a decrease in porosity in the investigated samples. Due to the plastic deformation of CMC, the tensile strength of some samples increased after addition of CMC. However, in some samples it decreased after its addition. The dissolution testing was carried out using a USP-4 apparatus and an open system for the flow of the dissolution medium. For the dissolutions, the relative amount of released drug m_{rel} (%) and the relative dissolution rate r_{rel} (min^{-1}) were evaluated. According to the results of the measurement, it can be concluded that the presence of CMC mostly increased the release of MX from the tablets. On the contrary, it cannot be said that the amount of drug released increases with increasing concentration of CMC. Chitosan, which was used as a carrier, also significantly affects the release of MX.

3 ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE

Cílem diplomové práce je posoudit vliv rozvolňovadla sodné soli kroskarmelosy na vlastnosti tablet připravených ze sprejově sušeného prášku s obsahem chitosanu, léčiva a tenzidu. V teoretické části budou popsány některé metody používané pro zvyšování rozpustnosti špatně rozpustných léčiv, podrobněji pak bude charakterizován proces sprejového sušení. Dále budou popsány jednotlivé látky použité pro přípravu vzorků, proces lisování tablet a hodnocení uvolňování léčiva disolučními testy.

V experimentální části budou vylisovány tablety ze směsí sprejově sušeného prášku a rozvolňovadla, které bude obsaženo v různých koncentracích. U připravených tablet budou následně hodnoceny doba rozpadu, radiální pevnost, porozita a množství uvolněného léčiva v rámci disoluční zkoušky. U práškových směsí budou hodnoceny také termální charakteristiky.

Výsledky práce budou tvořit prvotní soubor dat sloužící především jako základ pro další experimentální práce, které se budou zabývat zpracováním sprejově sušeného prášku do pevné lékové formy.

4 SEZNAM ZKRATEK

Zkratka	Význam	Jednotka
A	absorbance	-
API	léčivá látka	-
BCS	biofarmaceutický klasifikační systém	-
c	koncentrace	g/l
cmc	kritická micelární koncentrace	-
CMC	sodná sůl kroskarmelosy	-
ČL	Český lékopis	-
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv	-
GIT	gastrointestinální trakt	-
CHIT	chitosan	-
LF	léková forma	-
LP	léčivý přípravek	-
MCC	mikrokrystalická celulóza	-
m/m	hmotnostní procenta	%
m_{int}	množství léčiva uvolněné v intervalu	mg
m_{rel}	relativní množství uvolněného léčiva	%
m_{tot}	celkové množství uvolněného léčiva	mg
MX	meloxikam	-
NSAID	nesteroidní antiflogistikum	-
PL	pomocná látka	-
RP	radiální pevnost	MPa
r_{rel}	relativní rychlost uvolňování	min ⁻¹
SD_{RP}	směrodatná odchylka radiální pevnosti	MPa
$SD_{\epsilon 24}$	směrodatná odchylka porozity po 24 hodinách	-
SLS	laurylsíran sodný	-
ϵ_{24}	porozita po 24 hodinách	-

5 ÚVOD

Perorální podávání léčiv je v současné době stále nejvyužívanější cestou pro aplikaci léčiv se systémovým i lokálním účinkem. Nejčastěji volenou lékovou formou jsou tablety a tobolky, které poskytují řadu výhod. Obliba tablet tkví především v jejich přesném dávkování a snadném užívání. Nejčastěji volenou metodou pro výrobu tablet je proces přímého lisování, kdy je do lisu vkládána směs léčiva a pomocných látek (PL). Druhou metodou, kterou lze pro jejich výrobu použít je lisování granulátu připraveného suchou nebo vlhkou granulací. (1) (2) (3)

Po podání tablety do organismu je třeba, aby se tableta dostatečně rychle rozpadla a došlo k uvolnění léčivé látky (API), která se dále rozpouští. Po rozpuštění může dojít ke vstřebání z gastrointestinálního traktu (GITu) a dosažení terapeutického účinku. Rozpad tablet společně s rozpustností daného léčiva jsou tedy stěžejní vlastnosti pro dostatečné uvolnění léčiva z tablety a pro samotné dosažení terapeutické koncentrace léčiva v organismu. (4)

Metody pro zvýšení rozpustnosti léčivých látek jsou v současné době ve farmaceutické technologii velmi diskutovány, jelikož až 70 % látek, které jsou hodnoceny v klinických studiích, vykazuje špatnou rozpustnost ve vodném prostředí. Za účelem ovlivnění rozpadu lékové formy (LF) jsou do tabletoviny přidávány PL, které nesou označení dezintegrační činidla nebo rozvolňovadla. Tyto látky fungují na různých principech, ale v zásadě podporují pronikání tekutiny do tablety. Následně dochází k rozpadu tablety na menší části, které se rozpouštějí snadněji a rychleji díky nárůstu plochy povrchu. Rozvolňovadla jsou využívána především u tablet s okamžitým uvolňováním, kde je třeba dosáhnout rychlého nástupu účinku (např. analgetika nebo kaptopril). (5) (6) (7)

Předmětem této diplomové práce bylo zkoumání vlastností tablet s obsahem MX, které obsahovaly různé koncentrace rozvolňovadla CMC. MX je nesteroidní antiflogistikum (NSAID), které je využíváno pro symptomatickou léčbu osteoartrózy a revmatoidní artritidy.

6 TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Metody pro zvýšení rozpustnosti LL

Rozpustnost je jednou z důležitých chemických vlastností látek. Udává maximální množství dané látky, které lze rozpustit v daném množství rozpouštědla. Špatná rozpustnost léčiva ve vodě je zásadním problémem, který je řešen během vývoje nového léčivého přípravku (LP). Studie uvádějí, že 70–90 % chemických sloučenin, u kterých je zkoumána biologická aktivita, je obtížně rozpustných ve vodném prostředí a odhaduje se, že až 40 % léčiv, která jsou dnes využívána k terapii, je špatně rozpustných ve vodném prostředí. Pokud se léčivo rozpouští ve vodném prostředí pomalu, tak zpravidla dochází k jeho nepravidelnému a neúplnému vstřebávání, což má za následek snížení biologické dostupnosti tohoto léčiva při podání per os. (8) (9) (10)

Český lékopis (ČL) rozděluje léčiva dle jejich rozpustnosti do sedmi skupin (viz. Tabulka 1). Ve farmaceutické technologii však nehraje roli pouze rozpustnost dané API, ale i to, jak velkou terapeutickou dávkou je třeba podat. Může se stát, že malé množství špatně rozpustné API se v organismu rozpustí bez problémů, zatímco velké množství API dobře rozpustné se v GITu nerozpustí. Mezi léčiva s nízkou terapeutickou dávkou se řadí například hormonální přípravky, naopak antibiotika jsou obvykle podávána ve vysoké dávce. (10)

Tabulka 1: Rozpustnost dle ČL 2017 (11)

Rozpustnost léčiv dle ČL 2017	
Klasifikace	Objem rozpouštědla v ml na gram rozpuštěné látky
Velmi snadno rozpustné	< 1
Snadno rozpustné	1 – 10
Dobře rozpustné	10 - 30
Mírně rozpustné	30 - 100
Těžce rozpustné	100 - 1000
Velmi těžce rozpustné	1000 – 10 000
Prakticky nerozpustné	> 10 000

Protože je třeba brát v potaz i podávanou dávku léčiva, tak byl vytvořen další systém pro členění API. Jedná se o biofarmaceutický klasifikační systém (BCS), podle kterého jsou API členěny do čtyř tříd (viz. Tabulka 2). Zohledňuje se zde rozpustnost API a její permeabilita z GITu. API je klasifikována jako vysoce rozpustná, pokud se její nejvyšší terapeutická dávka rozpustí ve 250 ml a méně vodného rozpouštědla s pH 1–7,5. Pokud je pro rozpuštění léčiva zapotřebí více než 250 ml vodného média, tak je API označena za špatně rozpustnou. Objem 250 ml je odvozen z množství vody, kterým je obvykle zapijena perorální léková forma při bioekvivalence studii. Posouzení prostupnosti je založeno na zkoumání vstřebávání API ze střeva. Jako vysoce permeabilní je označována látka, u které střevní absorpce přesáhne 90 %. Pokud se API vstřebává z méně než 90 %, tak je brána jako špatně propustná. (12) (13)

Tabulka 2: Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS) (14)

Biofarmaceutický klasifikační systém		
Třída	Rozpustnost	Propustnost
I.	Vysoká	Vysoká
II.	Nízká	Vysoká
III.	Vysoká	Nízká
IV.	Nízká	Nízká

Rozpustnost API je důležitá pro biologickou dostupnost léčiva. Pro správné vstřebání je nutné, aby byla API v místě absorpce ve vodném roztoku. Pro zvýšení rozpustnosti ve vodě špatně rozpustného léčiva je používáno několik metod, které jsou popsány dále. (8)

6.1.1 Úprava pH

Je známo, že většina léčiv může být ionizována, pokud se dostane do kontaktu s molekulami zásaditého nebo kyselého charakteru. Za předpokladu, že je pH upraveno správně, lze získat stabilní ionizované léčivo, které je rozpustné ve vodě. Při výrobě takto upravených API je třeba klást důraz také na výběr pomocných látek, které mohou rozpustnost API rovněž ovlivnit. LP, u nichž je využíváno úpravy pH, se dostávají na trh poměrně často, protože jejich výroba je poměrně snadná. Příkladem

takového LP je všeobecně známý Aspirin, kde je rozpustnost kyseliny acetylsalicylové v šumivých tabletách zajištěna za pomoci přídatku hydrogenuhličitanu sodného a kyseliny citronové. Dalším léčivem, u kterého je jeho rozpustnost závislá na pH, je ciprofloxacin. Jedná se o slabě zásadité léčivo, které je za neutrálního pH prakticky nerozpustné, ale rozpouští se při kyselém pH okolí. (15)

6.1.2 Tvorba soli

V případě, kdy je léčivo slabou zásadou nebo kyselinou, lze dosáhnout jeho vyšší rozpustnosti tvorbou soli. Tvorba soli nastává, pokud dochází k ionizaci sloučeniny v daném roztoku. Je však nezbytné, aby léčivo obsahovalo ionizovatelné funkční skupiny. Tento princip je používán jak v kapalných, tak i v pevných LF. Příkladem takto upravovaných léčiv jsou kyselina acetylsalicylová, barbituráty nebo theofylin. (16) (17)

6.1.3 Kosolvent

Zvýšení rozpustnosti je možné dosáhnout rovněž použitím kosolventu. Kosolvent je rozpouštědlo, které je mísitelné s vodou a ve kterém je daná látka rozpustná. Principem působení kosolventu je, že snižuje mezipovrchové napětí mezi hydrofobním léčivem a vodným médiem. Tato metoda je obecně nazývána mísením rozpouštědel. (16)

6.1.4 Snížení velikosti částic

Snížení velikosti částic je jednou z nejhojněji používaných metod pro zvýšení rozpustnosti API. Zmenšením velikost částic získáme větší poměr plochy povrchu vůči objemu. Díky zvětšení povrchu může rozpouštěná látka interagovat s rozpouštědlem ve vyšší míře. Touto cestou můžeme dosáhnout jak zlepšení rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí, tak i zrychlení rozpouštění. Mezi nesporné výhody tohoto procesu patří to, že se jedná o metodu účinnou a dobře reprodukovatelnou, při které dochází k tvorbě částic, do kterých snadněji proniká voda. Nevýhodou může být poměrně velký povrchový náboj na drobných částicích, díky kterému může docházet k aglomeraci částic. (16) (18) (19)

Během zmenšování velikosti částic se uplatňuje hned několik mechanismů. Jedná se o řez, kompresi, náraz a tření. Na těchto principech fungují drtiče nebo mlýny, kterých

je ve farmaceutické technologii využíváno hned několik typů. Nejčastěji používanými jsou čelistový, válcový a kuželový drtič a kladivový, kulový nebo koloidní mlýn. Jednotlivé přístroje se liší ve stupni rozdrobnění částic a také v tom, zda může k mletí docházet suchou nebo mokrou cestou. (20)

6.1.5 Proléčiva

Proléčiva jsou biologicky neaktivní deriváty API, které jsou v organismu přeměněny na aktivní molekuly díky enzymatické nebo chemické reakci. Takto nově vzniklá molekula nese farmakologický účinek. Uvádí se, že z celosvětově schválených léčivých přípravků se jedná o proléčiva asi z 5–7 %. Díky přípravě proléčiva lze dosáhnout zvýšení rozpustnosti, zajištění stability účinné látky nebo snížení jejího toxického vlivu na organismus. Pokud je cílem přípravy proléčiva dosáhnout lepší rozpustnosti ve vodném prostředí, tak je do sloučeniny zakomponována polární skupina. (18) (21)

6.1.6 Sprejové sušení

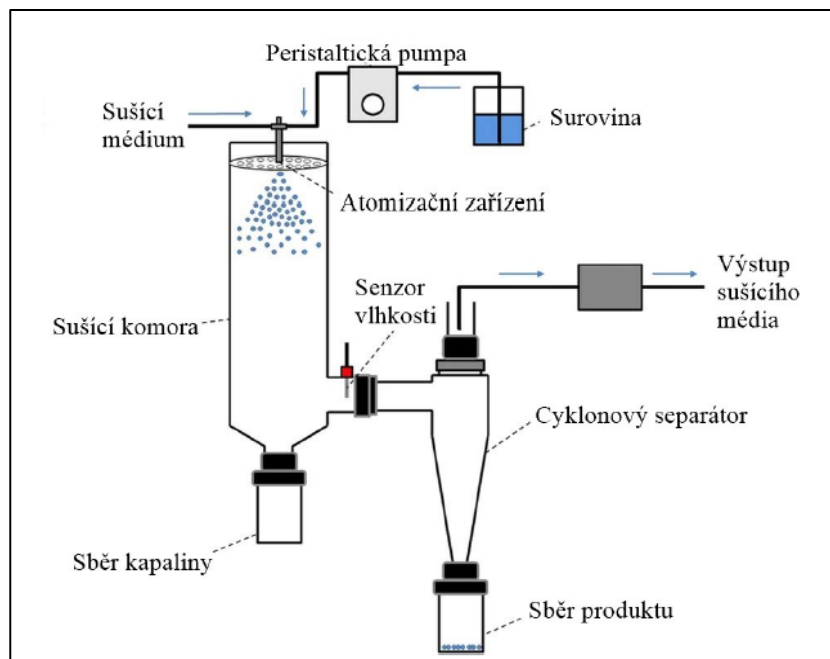
Tato metoda funguje na principu rozprášení roztoku jedné či více látek do horkého sušícího média. Po usušení jsou získány částice požadovaných vlastností. Sprejové sušení je ve farmaceutické technologii hojně využíváno, protože se jedná o vysoce efektivní proces, díky kterému je možné zvýšit jak biologickou dostupnost léčiva v organismu, tak i jeho rozpustnost ve vodě. (22)

Mezi další metody, jimiž lze zvýšit rozpustnost ve vodě, patří tvorba komplexů (23), pevné disperze (24), liquid-solid systémy (25) nebo kokrystaly (26).

6.2 Sprejové sušení

Sprejové sušárny (viz. Obrázek 1) jsou zařízení, která se již řadu let využívají ve farmaceutickém, potravinářském i chemickém průmyslu. Sprejové sušení je jednokrokový, kontinuální proces, který je zároveň nákladově efektivní a snadno realizovatelný. Výhodou sušení rozprašováním je snadná obsluha, hromadná výroba, kontrola kvality produktu a zpracování látek citlivých na teplo. Ve farmacii je sprejové sušení používáno pro výrobu porézních materiálů k přímému lisování, maskování chuti nebo zlepšení rozpustnosti léčiv v organismu. Dále se tato metoda využívá pro mikroenkapsulaci, kdy se docílí stabilizace aktivních sloučenin. Jednou z dalších oblastí, kde se sprejové sušení uplatňuje, jsou inhalanda, kdy se touto technologií získává suchý prášek pro inhalaci. Během sprejového sušení dochází k přeměně kapaliny na suché homogenní částice, které mají stejné vlastnosti. To, jak bude výsledný prášek vypadat, může být ovlivněno podmínkami, za kterých sušení probíhá. Může tak být zvolena výsledná velikost částic, jejich tvar nebo drsnost povrchu. (27)

Proces sprejového sušení je složen ze tří hlavních fází: atomizace, odpařování rozpouštědla a sběr částic.



Obrázek 1: Schématické zobrazení sprejové sušárny (89)

Atomizace

Během fáze atomizace je výchozí kapalina přeměňována na drobné kapičky. K rozprašování kapaliny slouží dva typy atomizérů. Při použití rotačního atomizéru dochází k atomizaci odstředivou silou, zatímco u tryskového atomizéru dochází k atomizaci tlakem. Velikost vznikajících kapek je dána typem trysky a dále vlastnostmi kapaliny jako je hustota, povrchové napětí nebo viskozita. Do atomizéru mohou být vpravovány vodné i organické roztoky nebo jejich směsi. (28)

Odpařování rozpouštědla

Potom, co vzniknou pomocí atomizéru drobné kapičky, je třeba, aby došlo k odpaření rozpouštědla. Rozprašené kapky tedy procházejí sušící komorou, kde se dostávají do kontaktu se sušícím plynem. Kapky se sušícím plynem mohou komorou procházet v souproudu, protiproudu nebo smíšeně. Obvykle se jako sušící plyn používá atmosférický vzduch, který je předem ohřátý a přefiltrovaný. V případě, kdy je třeba použít hořlavá rozpouštědla nebo látky citlivé k oxidaci, je vzduch nahrazen inertními plyny, např. dusíkem. Doba sušení je závislá na velikosti sušící komory. Sušení v malé komoře probíhá rychleji než ve velké sušící komoře. (28)

Sběr částic

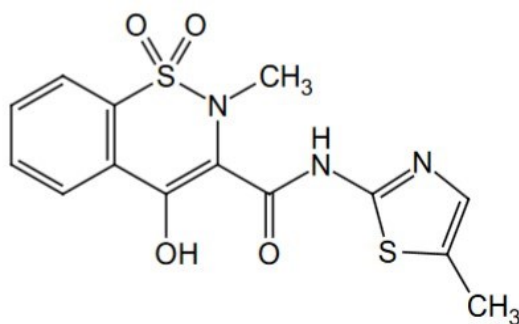
Po odpaření rozpouštědla se získají suché částice, které postupují do spodní části sušící komory. Částice jsou následně odváděny ze sušící komory pomocí separačních zařízení nebo sedimentují na dně. Jedním z nejčastěji používaných separačních zařízení jsou cyklony. Tyto separátory fungují na principu odstředivé síly. Sušící plyn vstupuje do cyklonu v jeho horní části a je usměřován do spirálovitého kruhového pohybu. Částice unášené v proudu sušícího plynu jsou odstředivou silou hozeny na stěny cyklonu a padají dolů, kde jsou shromažďovány. Částice se mohou usazovat také na stěnách cyklonu nebo sušící komory, což snižuje účinnost sušícího procesu. Jelikož je třeba zabránit nežádoucímu usazování produktu a mechanickému poškození komory, tak jsou zařízení často potahována nepřilnavými povrchy. Další pomůckou proti nežádoucímu usazování je přijímač cyklonu ve tvaru kužele. (28)

Tato metoda má tu výhodu, že ji lze použít na sušení prakticky jakéhokoli léčiva, které je do sušárny vpraveno ve formě roztoku, suspenze nebo emulze. Technologie

sprejového sušení je také vhodná pro kombinování sloučenin s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, protože zde mohou být použita jak vodná, tak organická rozpouštědla. Díky této technologii může být zlepšena stabilita léčiva, zvýšena jeho biologická dostupnost a může být zajištěno také řízené uvolňování léčiva. Co se oblasti farmacie týče, tak lze díky této metodě snížit velikost částic daného léčiva a tím zvětšit jeho specifický povrch. Takto je dosaženo zvýšení rozpustnosti léčiva ve vodě a vyšší biologické dostupnosti. Zároveň je možné kombinovat léčiva s různými polymery a dalšími pomocnými látkami a tím zajistit řízené uvolňování léčiva v těle. (28)

6.3 Meloxikam

MX je žlutý prášek, jehož chemický název zní 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1,1-di-oxo-2H-1λ⁶,2-benzothiazin-3-karboxamid a jeho chemický vzorec je zobrazen na obrázku číslo 2. Je prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v dimethylformamidu a velmi těžce rozpustný v ethanolu 96 %. Špatná rozpustnost ve vodě vede k tomu, že je zapotřebí podávat poměrně vysoké dávky tohoto léčiva, aby bylo dosaženo požadované biologické dostupnosti. (29) (30)



Obrázek 2: Chemický vzorec MX (30)

Jedná se o léčivo z třídy oxikamů řadící se do nesteroidních analgetik, antiflogistik a antipyretik. Mechanismem účinku NSAID je inhibice enzymu cyklooxygenázy. Tento enzym se v těle vyskytuje ve dvou izoformách. Cyklooxygenáza-1 (COX-1) je zodpovědná za produkci prostaglandinů (např. PGE₂, PGF₂), které zajišťují ochranu gastrické mukózy, kontrakce dělohy nebo bronchodilataci. Cyklooxygenáza-2 (COX-2) oproti tomu souvisí se zánětem, bolestí a horečkou. COX-2 selektivní NSAID jsou proto ideálními analgetiky, protože neovlivňují funkci COX-1 a mají méně nežádoucích účinků. MX je jeden z nověji objevených preferenčních inhibitorů COX-2. Pro svůj protizánětlivý a analgetický účinek je v současné době užíván v terapii revmatoidní artritidy a osteoartrózy. (1) (8) (31)

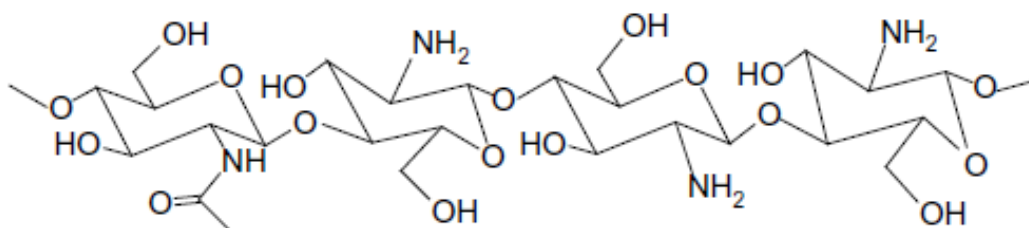
Studie ukázaly, že MX má dlouhý plazmatický poločas, a proto je vhodný pro podávání jednou denně. Jeho účinek trvá asi 20 hodin. Při zkoumání jeho dalších vlastností však vyšlo najevo, že v porovnání s vysoce specifickými inhibitory COX-2 vykazuje větší gastrotoxicitu. Podávání MX může způsobovat ulcerace žaludeční

sliznice a krvácení v GITu, jehož příčinou je inhibice produkce prostaglandinů, které mají protektivní účinek na žaludeční mukózu. (31) (32)

Při podání orální cestou se lze u MX setkat i s dalšími nežádoucími účinky, které jsou zapříčiněny podáváním vysokých dávek tohoto léčiva. Vyšší dávky jsou podávány z toho důvodu, že MX je velmi špatně rozpustný ve vodě, což komplikuje vývoj farmaceutických formulací a vede to k proměnlivé biologické dostupnosti po podání perorální cestou. Aby bylo možné podávat nižší dávky MX perorálně, tak se musí zvýšit jeho rozpustnost, a tím i jeho absorpce v organismu. (29) (31)

6.4 Chitosan

CHIT je polosyntetická látka získávaná deacetylací chitinu, který se hojně vyskytuje v přírodě. Strukturně se jedná o obnovitelný, přírodní, alkalický polysacharid, který nemá žádnou toxicitu. Nevykazuje žádné nežádoucí účinky a má dobrý hydratační a absorpční potenciál. Jeho bezpečnost pro výrobu potravin a léků byla schválena Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Jedná se o látku nerozpustnou ve vodě a nerozpouští se ani ve většině organických rozpouštědel. Výhodou CHIT je však obsah aktivních funkčních skupin (viz. Obrázek 3), které můžeme chemicky modifikovat a získat tak deriváty CHIT s lepšími fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Nejčastěji dochází k chemickým reakcím na skupinách $-OH$ a $-NH_2$. Mezi nejčastější modifikace patří alkylace, acylace, karboxylace a kvarternizace. Tyto deriváty jsou lépe rozpustné ve vodě, vykazují vyšší citlivost na pH a dají se použít k cílené distribuci. (33)

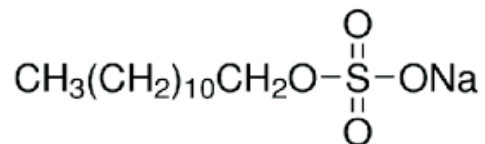


Obrázek 3: Chemický vzorec CHIT (34)

Jakožto biologicky odbouratelný materiál je široce využíván v lékařských materiálech a biomedicíně. Deriváty CHIT jsou často užívány jako PL, které přispívají ke zvýšení stability léčiv a umožňují pomalé a prodloužené uvolňování léčiva. Kombinací API a CHIT lze dosáhnout snížení nežádoucích účinků a pozitivně ovlivnit biologickou dostupnost. Ve farmaceutické technologii je CHIT rovněž používán jako nosič léčiv. (33)

6.5 Laurylsíran sodný

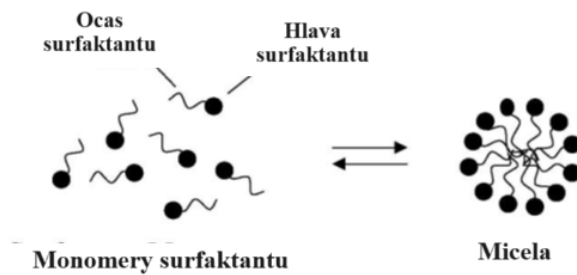
Laurylsíran sodný (SLS) je bílá nebo slabě žlutá látka s aniontovým charakterem ve formě prášku nebo krystalů. Jedná se o sodnou sůl laurylalkoholu neboli 1-dodekanolu s chemickým vzorcem $C_{12}H_{25}NaO_4$ (viz. Obrázek 4). (35) (36)



Obrázek 4: Chemický vzorec SLS (37)

Je to surfaktant široce využívaný ve zdravotnictví a farmaceutickém průmyslu. Bývá součástí kosmetiky, zubních past, mýdel nebo šamponů. Dále funguje jako detergent v čistících prostředcích do domácnosti. To, jaká koncentrace SLS je použita, závisí na tom, jaký produkt se vyrábí. Běžně je používán v koncentraci 0,5 - 2 % (m/m). V kosmetice může být ale přítomen v koncentraci 0,01 % - 50 % (m/m), v čistících prostředcích se pak setkáváme s koncentrací 1% - 30%. (35) (38)

Ve farmaceutické technologii našel své využití jako látka pro zvýšení rozpustnosti špatně rozpustných léčiv a je přidáván hlavně do pevných LF. SLS je typickým surfaktantem, který snižuje povrchové napětí látek a usnadňuje rozpustnost látek na principu micelární solubilizace. Povrchově aktivní látky jsou dnes ve vývoji nových LF využívány poměrně hojně, protože díky nim lze u výsledného produktu kontrolovat stabilitu, smáčení i biologickou dostupnost. Micelární solubilizace je metodou, kterou je možné využít pro usnadnění rozpouštění API špatně rozpustných v hydrofilním prostředí GITu. Molekula SLS obsahuje jak hydrofilní hlavu – sulfátovou skupinu, tak hydrofobní ocas – uhlíkový řetězec, díky čemuž jsou nad kritickou micelární koncentrací (cmc) tvořeny micely (viz. Obrázek 5). (35) (39) (40)



Obrázek 5: Schéma tvorby micel (40)

Čím vyšší je hodnota cmc pro konkrétní surfaktant, tím jsou vznikající micely méně stabilní. Pokud je pracováno s látkou dobře rozpustnou ve vodném prostředí, tak může být tato látka naadsorbována na povrchu micely, hydrofobní látky se oproti tomu nacházejí v micelárním jádře. (40)

6.6 Rozvolňovadla

Jednou z nejoblíbenějších a nejčastěji používaných LF jsou tablety. Nejběžněji jsou tablety vyráběny procesem přímého lisování, kdy je do lisu vpravována sypká směs API a PL. Dalším způsobem výroby tablet je lisování granulátu, kdy je ze sypké směsi API a PL metodou suché nebo vlhké granulace připraven granulát, který je následně lisován. Popularita tablet je dána především přesným dávkováním a pro pacienty představují LF se snadným užíváním. Tablety jsou polykány celé a je důležité, aby se následně rozpadly a došlo k uvolnění API, která se dále rozpouští. Je zapotřebí dosáhnout rychlého terapeutického účinku v GITu. Rozpad tablet je klíčovým dějem pro správné uvolňování léčiva z tablety a může být ovlivněn přidáním PL, které nazýváme dezintegrační činidla neboli rozvolňovadla. (1) (2) (3)

Jedná se o látky nebo jejich směsi, které hrají po přidání do lékové formulace zásadní roli. Pomáhají rozpadu tablet např. tím, že podporují pronikání rozpouštědla do matrice tablety a po hydrataci expandují. Dochází ke snadnějšímu rozpadu lékové formy na drobnější části, které se rozpouštějí rychleji než samotná tableta nebo tobolka v nepřítomnosti rozvolňovadel díky tomu, že dojde k nárůstu povrchové plochy. S pomocí těchto látek může vlhkost snadněji pronikat do tablety, čímž je možné dosáhnout rychlejšího uvolnění API z LF. (5) (6)

Pokud je zapotřebí podat léčivo perorálně, tak je nutné zajistit, aby se API uvolnila z LF v dostatečném množství a předepsaném čase. To, v jaké míře se API uvolňuje z LF a její adsorpce do organismu, je dáno jejími biofarmaceutickými vlastnostmi. (4)

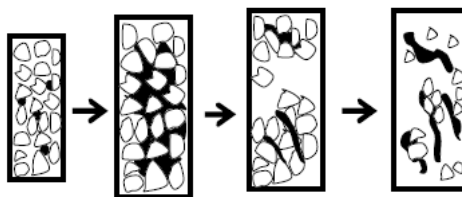
Rozvolňovadla jsou využívána především u tablet s okamžitým uvolňováním. Naopak u tablet s modifikovaným uvolňováním hrají důležitou roli PL, které dokážou ovlivnit rozpad LF v čase. Mezi takto používané látky jsou řazeny nejrůznější polymery. Látky ze skupiny rozvolňovadel jsou přidávány do tabletoviny a po styku s tělními tekutinami pomáhají rozrušovat strukturu tabletové matrix, čímž dochází ke snadnějšímu rozpadu tablety. Následuje uvolnění API z LF, její rozpouštění a potom její absorpce dál do těla. U tablet s okamžitým uvolňováním je žádoucí, aby se tableta rozpadla ještě v žaludku, následně pak dochází ke vstřebávání jak ze žaludku, tak z tenkého střeva. Látky používané jako rozvolňovadla jsou děleny do dvou podskupin, jedná se o tradiční dezintegrační činidla a superrozvolňovadla. Superrozvolňovadla

jsou charakterizována tím, že lze dosáhnout rychlejšího rozpadu LF již za použití nižších koncentrací. Běžně jsou tyto látky zastoupeny v jedné dávkové jednotce asi z 1–10 %. Superdezintegranty jsou při výrobě pevných LF používány asi v 85 %, protože mají oproti jiným výhodnější vlastnosti. V současné době využívá farmaceutická technologie superrozvolňovadla jak nativní, tak syntetická. (3) (6) (41)

Jednotlivá rozvolňovadla mohou fungovat na různých principech.

1) Bobtnání

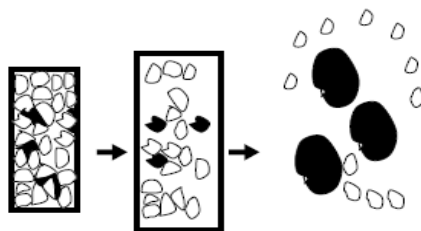
Díky bobtnání (viz. Obrázek 6) během kontaktu s tekutinou jsou překonány přitažlivé síly mezi jednotlivými složkami tablety, čímž dochází k jejímu rozpadu. Jako dezintegrační činidlo na principu bobtnání funguje například škrob. I když je pronikání vody do matrice nezbytnou podmínkou, aby tento mechanismus fungoval, tak je bobtnání pravděpodobně nejrozšířenějším účinkem dezintegrantů používaných v tabletách. (6) (41)



Obrázek 6: Schématické zobrazení principu bobtnání (41)

2) Pórovitost a vzlínání

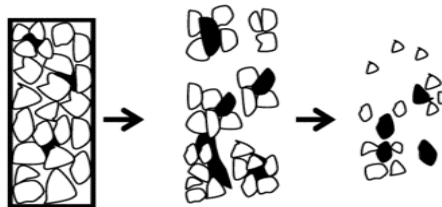
Další z teorií, jak mohou fungovat rozvoňovadla, která nebobtnají, je porozita a následný kapilární účinek (viz. Obrázek 7). Na základě pórovitosti tablet jsou k dispozici cesty pro průnik vlhkosti do LF. Částice dezintegračního činidla díky své nízké stlačitelnosti a soudržnosti zvyšují poréznost lékové formulace. Tekutina se do těchto cest dostává díky kapilárnímu působení. Pokud je tableta ponořena do vodného prostředí, tak dojde k nahrazení vzduchu adsorbovaného na částicích tímto médiem. Takto jsou oslabeny vazby mezi částicemi a dojde k rozpadu tablety na drobnější části. To, do jaké míry přijme LF vodu, závisí na hydrofilitě API a PL, které byly použity k její výrobě. (6) (41)



Obrázek 7: Schématické zobrazení principu pórovitosti a vzlínání (41)

3) Deformace

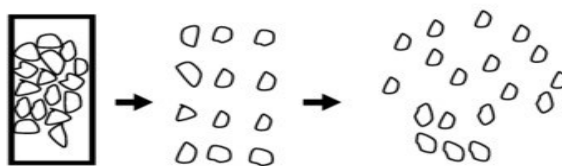
Tento princip je často vysvětlován na příkladu škrobových zrn, která jsou pod tlakem deformována. Částice škrobu jsou v tomto případě deformovány elastickou deformací a jsou „bohatá na energii“, která se během lisování kumuluje. Potom, co je tableta vystavena vodnému prostředí, dojde k navrácení energie z této deformace a zrna škrobu mají tendenci vrátit se zpět do původního tvaru. Získáním původního tvaru nabydou zrna také do původní velikosti, čímž dojde k rozbití tablety (viz. Obrázek 8). (6) (41)



Obrázek 8: Schématické zobrazení principu deformace (41)

4) Odpuvivé síly

Jedná se o mechanismus, kdy se tablety rozpadají díky elektrostatickým silám mezi částicemi. Aby tato metoda správně fungovala, je k ní zapotřebí přítomnost vody, v jejíž přítomnosti dochází k ionizaci molekul. Voda je nasávána do pórů v tabletové matrix a částice látky jsou vzájemně odpuzovány díky vznikajícím elektrostatickým silám, což je zobrazeno na obrázku číslo 9. Tento princip se snaží objasnit rozpad tablety, ve které jsou obsaženy neobtnající dezintegrační komponenty. (6) (41) (42)



Obrázek 9: Schéma rozvolňování na principu odpudivých sil (41)

Panuje přesvědčení, že většina rozvolňovadel nefunguje pouze na základě jednoho principu, ale že dochází ke kombinaci výše uvedených mechanismů.

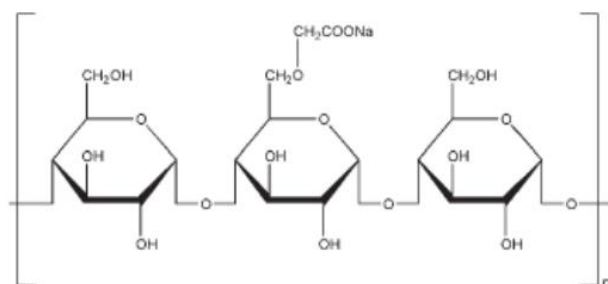
Dále jsou uvedeny příklady nejčastěji používaných rozvolňovadel ve farmaceutické technologii.

1) Sodná sůl glykolátu škrobu (sodná sůl karboxymethylškrobu)

Sodná sůl glykolátu škrobu je jemný bílý prášek, který se dobře sype. Jedná se o hygroskopický dezintegrant, který s vodou tvoří průhlednou suspenzi. Chemický vzorec je znázorněn na obrázku číslo 10. Přírodní škrob byl objeven jako jedno z prvních dezintegračních činidel a obvykle byl používán v koncentraci 10-15 %. Škrob je tvořen ze dvou polymerů, lineární amylozy, která obsahuje glukózové jednotky spojené α -(1→4) - glykosidovými vazbami, a rozvětveného amylopektinu, jenž tvoří glukózové řetězce propojené α -(1→4) a α -(1→6) glykosidovými vazbami. U jednotlivých rostlinných druhů je rozdíl v poměru amylopektinu a amylozy. Po hydrataci škrobových zrn je získán poměrně viskózní materiál, čímž dojde ke zpomalení absorpce vody a samotného bobtnání. Z tohoto důvodu je přistupováno k chemické úpravě nativního škrobu, čímž je získán produkt s menší viskozitou. (43) (44)

Sodnou sůl glykolátu škrobu je možné syntetizovat z celé řady přírodních škrobů, běžně je však používán škrob bramborový, jehož produkty mají nejlepší dezintegrační potenciál. K tomu, aby škrob získal požadované vlastnosti, je nutné docílit jeho zesítnění. To se provádí pomocí esterifikačních činidel, která schvaluje FDA. Díky tomuto kroku vzniká polymer, který velmi rychle absorbuje vodu, ale zároveň nevytváří viskózní gel, který by zpomaloval proces rozpouštění. Při kontaktu takto

upraveného škrobu s vodou dochází k rychlému pohlcení vody a obrovskému nárůstu objemu škrobových zrn. Nativní škroby dokážou nabobtnat o 10-20 %, zatímco takto upravené granule expandují o 200-300 %. Dochází tak k rychlému a stejnoměrnému rozpadu tablety. (3) (6) (41)



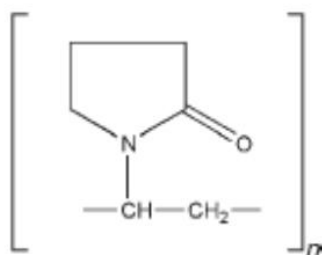
Obrázek 10: Chemický vzorec sodné soli glykolátu škrobu (3)

2) Zesítný polyvinylpyrrolidon (krospovidon)

Krospovidon je prášek bílé až téměř bílé barvy, jehož chemický vzorec znázorňuje obrázek číslo 11. Mezi jeho organoleptické vlastnosti patří mírně slaná chuť a nevykazuje žádnou specifickou vůni. Jedná se o hygroskopický materiál a je třeba ho uchovávat v dobře utěsněné nádobě. Díky své struktuře je ve vodě nerozpustný, při kontaktu s ní a některými organickými rozpouštědly však bobtná. (45)

Toto rozvolňovadlo funguje na principu bobtnání a zároveň vzlínání. V tabletách je nejčastěji využíván v koncentraci 2-5 % (m/m). Krospovidon rychle nasává do tablety vodu, což způsobuje rychlou objemovou expanzi a dostatečný hydrostatický tlak pro rozpad tablety. To, že krospovidon dobře váže vodu, je dáno jeho porézní strukturou, která je pozorovatelná pod elektronovým mikroskopem. Tato jedinečná struktura materiálu zajišťuje rovněž jeho velmi dobrou stlačitelnost. Jeho další velká výhoda spočívá v rychlém bobtnání bez gelovatění, které je dáno jeho hustým zesítním. Oproti ostatním dezintegrantům nevykazuje krospovidon téměř žádné sklony ke gelaci a tato vlastnost mu zůstává i při použití vyššího množství. Pokud jsou v tabletách dispergovatelných v ústech nebo žvýkacích LF použity látky, které gelují, může to mít za následek ne moc příjemnou gumovou strukturu. (6)

Krospovidon může také zvyšovat rozpustnost látek tím, že jako rozvolňovadlo vede k rozpadu LF na menší částice, které mají větší specifický povrch dostupný pro interakci s rozpouštědlem. Dále je ve farmacii používán jako pojivo, díky jeho tokovým vlastnostem může být součástí směsí pro suchou i vlhkou granulaci anebo pro přímé lisování. Jelikož je kompatibilní s řadou organických i anorganických látek je využitelný prakticky ve všech lékových formulacích. (41) (45)



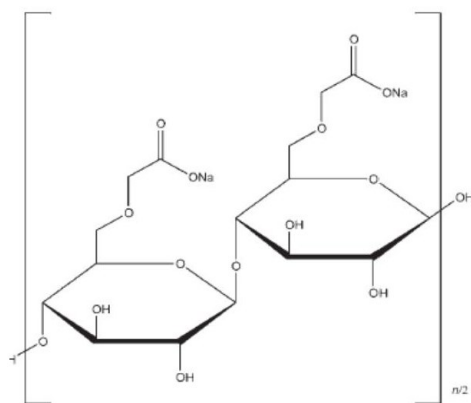
Obrázek 11: Chemický vzorec krospovidonu (3)

Krospovidon byl použit jako superrozpouštědlo ve studii, kterou provedl Nagabhushanam a kol., (46) jež zkoumala rychlost rozpouštění kyseliny mefenamové. Tato kyselina je NSAID používaným k léčbě lehké až středně těžké bolesti týkající se svalů, páteře, menstruace nebo pooperačních a poúrazových stavů. V této studii byly připraveny pevné disperze díky přidání superrozvolňovadla do roztoku léčiva. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno a vznikla nám suchá, pevná disperze, která byla dále upravována. Ukázalo se, že rychlost rozpouštění léčiva v kombinaci s krospovidonem (1:4) byla 2,26 - krát rychlejší než v případě samotného léčiva.

Další studie, provedená Chaulangem a kol., (47) zkoumala vliv krospovidonu na rozpustnost tablet obsahujících furosemid. Furosemid řadíme do skupiny kličkových diuretik a v praxi je často užíván v léčbě vysokého krevního tlaku. Tyto tablety byly připraveny technikou hnětení a jako rozpouštědlo zde byly použity ethanol a voda (1:1). U pevné disperze furosemidu a krospovidonu (1:2) se rozpustnost zvýšila 5,11 - krát oproti samotné API.

3) Sodná sůl kroskarmelosy

Jedná se o vnitřně zesíťovaný polymer sodné soli karboxymethylcelulózy. CMC je tedy derivátem celulózy, která se řadí mezi nejpoužívanější látky ve farmaceutickém průmyslu. Celulóza se skládá z glukózových jednotek, které jsou vzájemně propojeny pomocí β (1->4) glykosidickými vazbami. Její oblíbenost je dána její snadnou dostupností, obnovitelností, nízkou cenou a důležitou roli hraje i to, že je biologicky odbouratelná. Karboxymethylcelulóza vzniká z celulózy navázáním karboxymethylových řetězců (-CH₂-COOH) na vybrané hydroxylové skupiny glukopyranózových monomerů, ze kterých je tvořen skelet tohoto přírodního polymeru. Jako superdezintegrant je používána její sodná sůl. K syntéze dochází díky reakci celulózy s kyselinou chloroctovou, která je alkalicky katalyzována. Chemický vzorec CMC znázorňuje obrázek číslo 12. (3) (48) (49)



Obrázek 12: Chemický vzorec CMC (3)

CMC je vysoce bobtnavá látka, která se vyznačuje zanedbatelnou gelací, díky čemuž je možné při jejím použití dosáhnout rychlého rozpadu tablety. Jako dezintegrant v tabletách je obvykle používána v koncentraci do 5 % (m/m). Během výroby tablet je CMC použitelná buď ve směsi pro přímé lisování nebo ji můžeme zapracovat do tabletoviny během přípravy granulátu za pomoci vlhké granulace. Během procesu přímého lisování předem dochází k dobrému promísení všech složek, ze kterých má být vzniklá LF sestavena a následně je tato směs lisována za předem daných podmínek. Pokud zvolíme proces vlhké granulace, je nejvýhodnější, aby byla CMC přidána jak

ve fázi suché, tak mokré. Zajistí se tak její přidání do směsi intragranulární i extragranulární cestou. (41) (48) (50)

Studie, kterou provedl Tonglairoum a kol. (51) na farmaceutické fakultě v Thajsku, pracovala s tabletami dvojího druhu. V prvním případě se jednalo o tablety lisované ze směsi mikrokrytalické celulózy (MCC) a CMC, ve druhém případě byla použita směs CMC a hydrogenfosforečnanu sodného. CMC byla do směsi přidávána v různých koncentracích od 0 až do 100 % (m/m). Studie prokázala, že u tablet, jež obsahovaly MCC, se jako nejvýhodnější jevílo přidání 2 % (m/m) CMC. Tyto tablety vykazovaly výrazně kratší dobu rozpadu než tablety, do kterých dezintegrační činidlo přidáno nebylo. Naopak tablety, do kterých bylo přidáno více než 5 % (m/m) CMC již vykazovaly delší čas rozpadu. U tablet s hydrogenfosforečnanem sodným bylo nejvýhodnější použití směsi s obsahem 5 % (m/m) CMC.

6.7 Lisování tablet

Nejhojněji využívané formy LP jsou pevné perorální LF, kam řadíme tablety a tobolky, přičemž tablety jsou výhodnější z hlediska výrobních nákladů, jsou odolnější, snadno se balí a proces výroby je lehce kontrolovatelný a efektivní. Tablety jsou oblíbené jak u zdravotníků, tak u pacientů, protože se snadno užívají a dávkuje. Lisování tablet je jedním z nejvíce účinných procesů ve farmaceutické technologii vedoucích k získání jednodávkové LF. (52) (53)

Výroba tablet může být realizována hned několika metodami. Nejčastěji využívanými jsou přímé lisování, granulační metoda, metoda 3D tisku nebo laserové sintrování. Jednotlivé metody mohou zahrnovat hned několik výrobních postupů. Jsou to míchání API a PL, lisování, vlhká nebo suchá granulace, kontrola vyrobených tablet, jejich potahování a následná manipulace. Pokud to situace dovolí, tak je zvolena metoda přímého lisování, protože celý proces zahrnuje méně kroků než vlhká granulace a je výhodnější po ekonomické stránce. (54)

Přímé lisování je technologický postup, kdy jsou tablety lisovány ze směsi API a PL, které byly pouze smíseny bez jakékoli předchozí úpravy. Výroba tablet přímým lisováním se ve farmaceutické technologii těší stále větší oblibě, protože oproti ostatním metodám přináší řadu výhod. Je výhodnější po ekonomické stránce a výrobní čas je poměrně krátký, protože zahrnuje méně kroků. Přímé lisování lze použít rovněž u látek citlivých na vlhkost a látek tepelně nestabilních. To, že tableta není během výroby vystavena vlivu vlhkosti, má vliv jak na stabilitu API, tak na mikrobiální jakost. Bylo prokázáno, že tablety, které prošly procesem přímého lisování vykazují nižší mikrobiální kontaminaci než tablety vyráběné metodou vlhké granulace. (55)

Při výrobě tablet metodou přímého lisování jsou často používány PL, které mají charakter suchého pojiva a které plní zároveň funkci pojiva a plniva. Díky těmto PL je možné vyrábět tabletu metodou přímého lisování bez předchozí granulace. Je třeba důkladně kontrolovat fyzikální charakter těchto látek. Pečlivě jsou sledovány

především sypanost a lisovatelnost. Jako suchá pojiva se používají látky na bázi laktózy, cukerných alkoholů, škrobu nebo celulózy. (56)

Lisovací proces zahrnuje několik kroků. Jedná se o násyp tabletoviny do matrice, předlisování, elastickou a plastickou deformaci. Během fáze předlisování nebo také fáze zhutnění dochází k prostorovému přeuspořádání a částice se ocitají v přímém kontaktu. Nastává také vyplnění mezičásticových prostor, ze kterých je vytlačen vzduch. Během elastické deformace se postupně zaplňují intrapartikulární prostory, ze kterých je odstraněn vzduch. Povrchy částic se do sebe vmačkávají. Tato část lisovacího procesu je stále ještě reverzibilní a pokud přestane síla působit, tak se částice vracejí do své původní polohy a nabývají dřívějšího tvaru a objemu. Posledním lisovacím stádiem je plastická deformace, kdy dochází k překročení elastické meze a změny jsou již nevratné. Dochází zde k částicové fragmentaci a vznikají nové vazby. Tato fáze určuje fyzikální charakter vyráběných tablet. (57)

U vyrobených tablet se dle ČL 2017 testuje:

- Doba rozpadu
- Pevnost
- Disoluce pevných LF
- Oděr
- Stejnoměrnost dávkových jednotek
- Hmotnostní stejnoměrnost
- Obsahová stejnoměrnost

6.8 Disoluce

Disoluční test je jeden z běžně prováděných úkonů, které jsou používány k ověření kvality perorálních LF. Je důležitý nejen v analytické chemii, ale je významně používán také ve farmaceutické technologii a ve vývoji nových LP. Proces vývoje léčiva tak může být usnadněn, protože díky disolučním testům lze snadno rozpoznat potenciální problémy s uvolňováním API z LF. Zároveň tyto testy slouží pro kontrolu jednotlivých šarží již vyrobeného LP. Disoluce in vitro je tedy jedním ze zásadních parametrů, který je v současnosti zkoumán při vývoji nového léčiva. Za určitých podmínek je tento parametr používán k hodnocení bioekvivalence léčiv. Pro znázornění profilu uvolňování léčivé látky je používáno hned několik modelů, které znázorňují množství API uvolněné z LF za jednotku času. (58) (59)

Pomocí disolucí lze zjistit rychlost uvolňování API z LF. Je třeba, aby byla použita metoda citlivá k parametrům, které tuto rychlost ovlivňují. Řadí se sem například velikost částic léčiva, krystalická forma, charakter a množství PL, lisovací síla nebo podmínky skladování jako jsou teplota a vlhkost. Uvolňování a rozpouštění léčivé látky in vitro je zkoumáno, protože API se musí nejprve rozpustit ve vodném prostředí GITu, aby mohla být absorbována. Po vstřebání následuje distribuce API, její metabolizace a vyloučení (ADME). V průběhu postupu API tělem se dostavuje její farmakologický účinek. To, jak je API v organismu distribuována, závisí na mnoha okolnostech. Jedná se o vazbu na plazmatické bílkoviny, patologické změny, prokrvení a propustnost tkání nebo interakce mezi léky. (59) (60) (61)

Existuje asi 7 druhů přístrojů, které se dají k danému testování použít. To, jaká metoda je zvolena, závisí především na vlastnostech testované LF. V drtivé většině případů je však disoluce prováděna pomocí košíčkové či pádlové metody. Tyto metody byly poprvé popsány ve 13. dílu Amerického lékopisu. (59)

Mezi v praxi nejčastěji využívané přístroje patří:

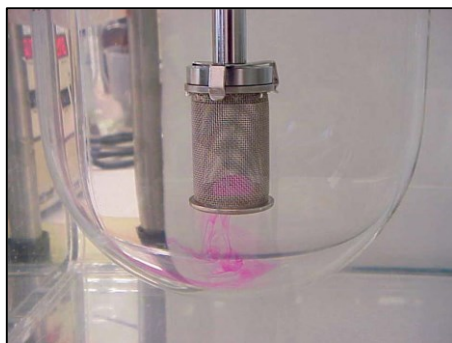
- Přístroj s košíčky (USP Aparát 1)
- Přístroj s pádly (USP Aparát 2)
- Přístroj s vratným válcem (USP Aparát 3)
- Přístroj s průtokovou celou (USP Aparát 4)

V experimentální části této diplomové práce byl použit přístroj s průtokovou celou.

6.8.1. Přístroj s košíčkem

Tento přístroj (viz. Obrázek 13) je nejčastěji tvořen skleněnou nádobou, která je ponořena do vodní lázně nebo může být vybavena vyhřívaným pláštěm. Díky vodní lázni je možné udržet během zkoušky předepsanou teplotu, která je $37 \pm 0,5$ °C. Důležitou součástí je také motor, hnací hřídel a košíček ve tvaru válce. Průhledná nádoba je volena z toho důvodu, aby bylo možné během zkoušky pozorovat jak zkoušený LP, tak míchací zařízení. Standardně je používána nádoba o objemu 1000 ml. Je třeba, aby byl daný přístroj vyráběn z inertních materiálů, aby nedocházelo k ovlivnění výsledků měření. (62)

Výhodou tohoto přístroje je, že ho je možné použít pro zjištění disolučních parametrů u LF, které nedrží u dna a není ani zapotřebí používat komponenty, které by je na dně košíčku udržely. Jistou nedokonalostí tohoto zařízení je, že může docházet k ucpávání ok v košíčku, čímž mohou vznikat odchylky. (63)

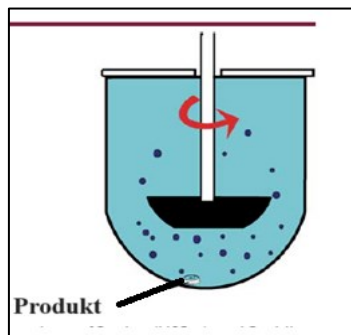


Obrázek 13: Přístroj s košíčkem (64)

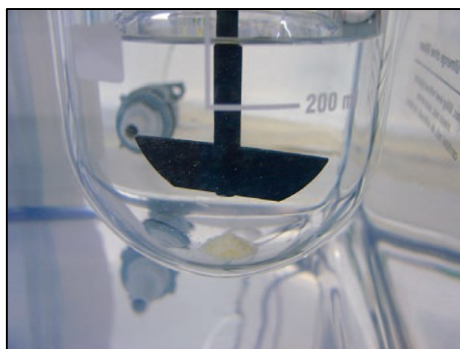
6.8.2. Přístroj s pádly

Tento přístroj vychází ze zařízení přístroje s košíčky s tím rozdílem, že místo košíčku je zde míchadlo s lopatkami (viz. Obrázek 14 a Obrázek 15). Jak hřídel, tak i míchadlo by měly být z neohebného materiálu a může na ně být aplikován inertní potah. Jednotka léčivého přípravku je umístěna na dno skleněné nádoby před zapnutím

míchadla. K tomu, aby zkoušená jednotka neplavala vzhůru, slouží různé pomůcky, jedná se například o drátěnou spirálku (sinker), do které je dávková jednotka umístěna. (62)



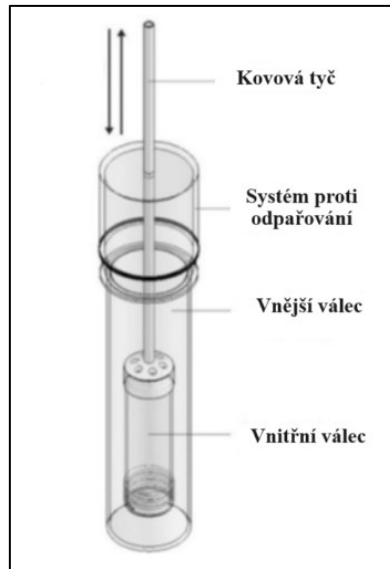
Obrázek 14: Schéma přístroje s pádly (90)



Obrázek 15: Přístroj s pádly (88)

6.8.3. Přístroj s vratným válcem

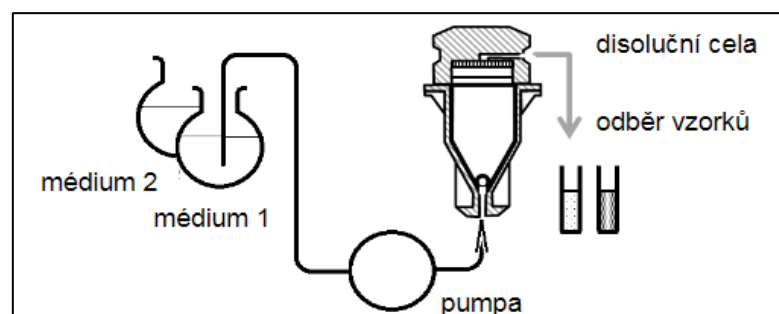
Jedná se o sestavu nádob, které mají tvar válce a jsou nejčastěji vyrobeny ze skla. Dále přístroj obsahuje vratné válce, které jsou rovněž ze skla a úchytky z nereaktivního materiálu. Skleněné nádoby, v nichž jsou umístěny vratné válce, jsou ponořeny do vodní lázně, která pomáhá temperovat teplotu na $37 \pm 0,5$ °C. Schéma přístroje zobrazuje obrázek číslo 16. (62)



Obrázek 16: Přístroj s vratným válcem (65)

6.8.4. Přístroj s průtokovou celou

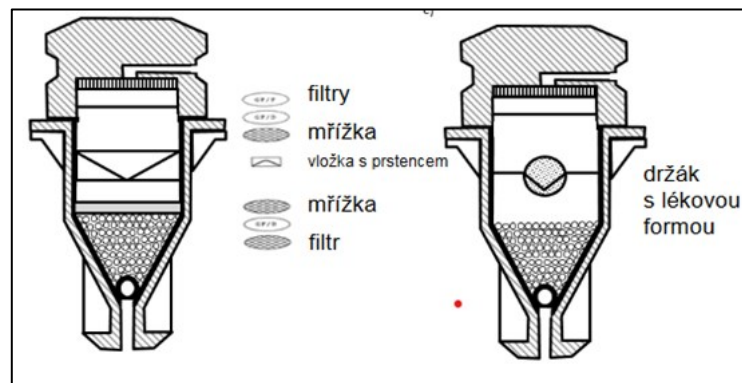
Toto zařízení je složeno ze zásobníku na disoluční médium, vodní lázně, průtokové cely, do které se umisťuje zkoumaná LF, a pumpy (viz. Obrázek 17). Během zkoušky je udržována teplota $37 \pm 0,5$ °C. Pumpa pumpuje disoluční médium směrem vzhůru skrz průtokovou celu. Čerpání disolučního média může probíhat rychlostí 240–960 ml/h a je třeba, aby tato rychlost byla konstantní. Běžně zde nastavujeme průtok 4 ml/min, 8 ml/min nebo 16 ml/min.



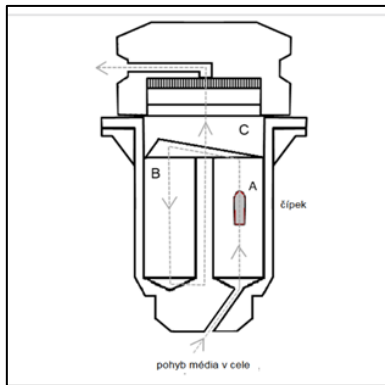
Obrázek 17: Přístroj s průtokovou celou (66)

Tato metoda je používána především pro testování špatně rozpustných léčiv a nejčastěji jsou zkoumány LF s řízeným uvolňováním, kde je důležité během práce

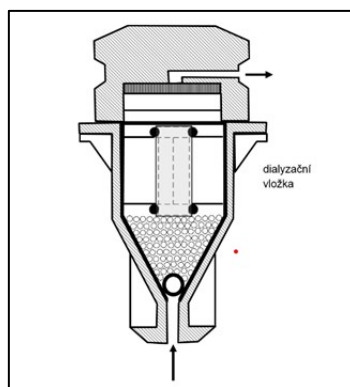
udržet sink podmínky. U tohoto přístroje je možné dosáhnout sink podmínek díky neustálému proudění disolučního média ze zásobníku. Mezi další benefity tohoto zařízení patří možnost záměny disolučních médií během měření, lze tak lépe napodobit podmínky v GITu. Toto zařízení je však možné používat také jako uzavřený systém, kdy je disoluční médium pumpováno stále dokola. Jako nevýhodu lze zmínit, že při časově delším měření může být tato metoda dosti nákladná, a to zejména tehdy, kdy se používají disoluční média, která opravdu věrně simulují podmínky v organizmu. I přes to, že průtoková cela byla původně zkonstruována pro testování pevných perorálních forem (viz. Obrázek 18), tak je dnes využívána i pro zkoumání dalších LF (viz. Obrázek 20 a Obrázek 21). Můžeme zde měřit disoluci u transdermálních náplastí, lipofilních LF jako jsou čípky (viz. Obrázek 19) nebo u parenterálií s řízeným uvolňováním. Přístroj lze pro různé LF formy transformovat buďto změnou týkající se disolučního média (objem, teplota nebo složení) nebo úpravou průtokové cely jako takové. (66)



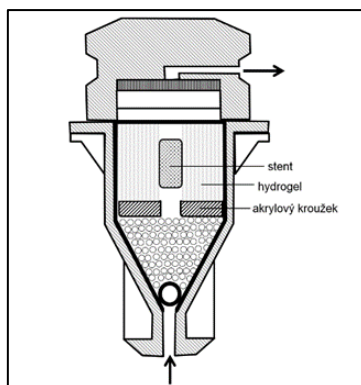
Obrázek 18: Náskres průtokové cely pro prášek a tablety (66)



Obrázek 19: Nákres průtokové cely pro lipofilní LF (66)



Obrázek 20: Průtoková cely pro hodnocení mikro- a nanočásticových systémů (66)

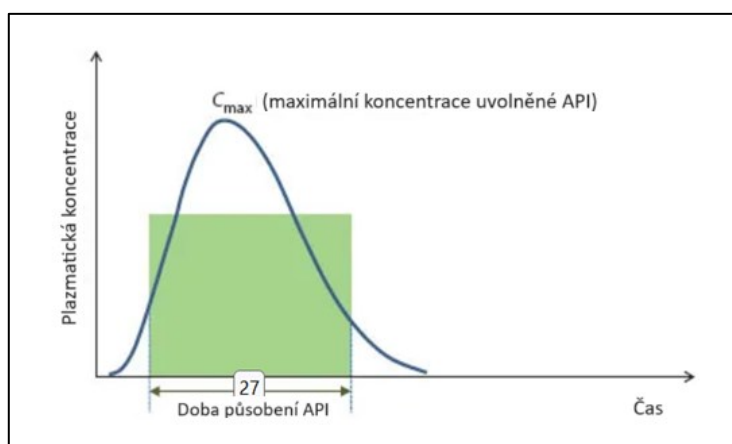


Obrázek 21: Průtoková cely pro disoluce ze stentů (66)

Specifikace pro jednotlivé perorální LF

LF s běžným uvolňováním

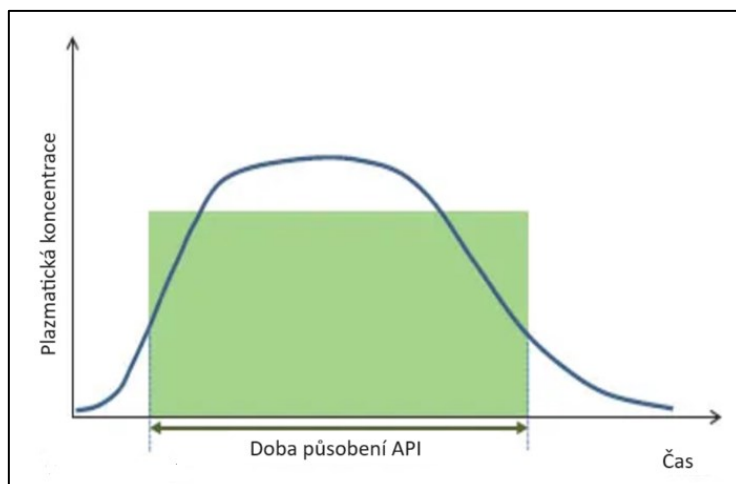
LF s běžným neboli okamžitým uvolňováním jsou koncipovány tak, že dochází k okamžitému rozpouštění API bez toho, aby bylo její uvolnění a následné vstřebávání nějakým způsobem odkládáno (viz. Obrázek 22). Pro tablety s okamžitým uvolňováním je tedy charakteristický rychlý rozpad a rozpouštění, aby se mohla API rychle uvolnit a začít působit v organismu. U LF s běžným uvolňováním je nastaven limit, že 80 % API se má uvolnit za 45 a méně minut. (60) (61) (67)



Obrázek 22: Uvolňování API z LF s běžným uvolňováním (68)

LF s prodlouženým uvolňováním

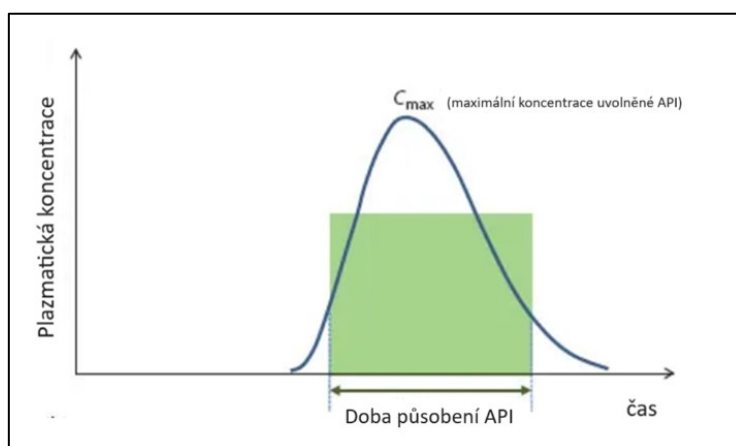
Tyto LF jsou navrhovány tak, aby se API uvolňovala z LF postupně a byla tak k dispozici po delší dobu (viz. Obrázek 23). Tímto způsobem můžeme docílit toho, že může být LP podáván v delších časových intervalech. Při zkoušce disoluce se kontrolují tři body specifikace. První bod ověřuje, zda nedošlo k nežádoucímu předčasnému uvolnění API. V tomto časovém bodě by neměla hodnota uvolněné API přesáhnout 20 až 30 %. Druhý bod specifikuje časový interval, ve kterém došlo k disoluci 50 % API. Třetí bod hodnotí, zda došlo k téměř kompletnímu uvolnění API z LF a je zde nastaven limit 80 %. (60) (67)



Obrázek 23: Uvolňování API z LF s prodlouženým uvolňováním (68)

LF se zpožděným uvolňováním

V případě, kdy API není uvolňována bezprostředně po podání do organismu, jedná se o LF se zpožděným uvolňováním. Díky těmto formulacím je API uvolňována až po nějaké době, co byla podána do organismu nebo je uvolňována až na určitém místě (viz. Obrázek 24). Typickým příkladem jsou enterosolventní tablety, které díky svému obalu projdou neporušeně žaludkem a rozpadají a rozpouštějí se až v tenkém střevě. U těchto LF jsou u zkoušky disoluce stanoveny dva body specifikace. Zaprvé by v kyselém médiu nemělo dojít k uvolnění API po dobu trvající 1-2 hodiny. Druhý bod stanovuje interval, ve kterém by mělo dojít k uvolnění 80 % API za použití tlumivého roztoku. (60) (61) (69)



Obrázek 24: Uvolňování API z LF se zpožděným uvolňováním (68)

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1. Použité suroviny

- Meloxicam – číslo šarže není k dispozici, poskytnuto farmaceutickou společností Zentiva Group, a.s., Česká republika
- Laurylsíran sodný – číslo šarže PP/2021/06960, Lach-Ner, Česká republika
- Chitosan – číslo šarže JB-CH190301, JBiChem, Čína

Z výše uvedených surovin byl pomocí sprejové sušárny Niro atomizer D-400 připraven sprejově sušený prášek, který vyrobila PharmDr. Tereza Vařilová.

- Sodná sůl kroskarmelosy Vivasol® – číslo šarže 32010212140, JRS Pharma, Německo
- Fosfátový pufr o pH 6,8

Pufr byl připraven rozpuštěním 6,8 g KH_2PO_4 v 250 ml vody, pH bylo následně upraveno přidáním roztoku NaOH o koncentraci 0,2 mol/l. Objem pufru byl nakonec upraven doplněním vody do 1000 ml.

- Čištěná voda – Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Česká republika

7.2. Použité přístroje

- Analytické váhy BOECO BBI-32, Německo; max 110 g, d = 0,1 mg
- Analytické váhy A&D HR-120, Helago, Česká republika; max 120 g, d = 0,1 mg
- Mísící zařízení Turbula T2F Maschinenfabrik, Švýcarsko
- Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50 Zwick GmbH & Co. KG, Německo
Trhací lis je propojen s počítačovým systémem testXpert III.
- Vodní lázeň TW20 Julabo, Německo

- Vodní lázeň TW-2,03 Elmi Ltd, Lotyšsko
 - Přístroj pro disoluce s průtokovou celou SOTAX CE-1, Švýcarsko
 - Pístová pumpa CY 1-50 SOTAX, Švýcarsko
 - Spektrofotometr SPECORD 205 Analytik Jena AG, Německo
 - Přístroj pro měření pevnosti tablet Schleuniger 8M Tablet hardness tester Dr. Scheuniger Pharmatron AG, Thun, Švýcarsko
 - Přístroj pro hodnocení doby rozpadu tablet Erweka GmbH, Německo
 - Heliový pyknometr AccuPyc II 134 Micromeritics®, USA
 - DSC 200 F3 NETZSCH Maia Netzsch-Geratebau GmH, Německo
- Přístroj je propojen s počítačovým programem DSC 200 F3 NETZSCH Proteus a pro měření byly používány hliníkové kelímky Netzsch 100 DSC.

7.3. Použité metody

7.3.1 Příprava sprejově sušeného prášku

Prášek byl připraven metodou sprejového sušení pomocí sprejové sušárny Niro atomizer D-400 za sušící teploty 170 °C. Pro jeho přípravu byly použity MX, SLS a CHIT. Celkem byly připraveny čtyři vzorky, které se navzájem lišily obsahem MX. Sprejově sušený prášek vyrobila PharmDr. Tereza Vařilová ve spolupráci s STU Bratislava. Složení (na 100 ml roztoku) je uvedeno v tabulce číslo 3.

Tabulka 3: Suroviny pro přípravu sprejově sušeného prášku

Vzorek	Meloxicam (mg)	Chitosan (g)	Laurylsíran (g)	Sušící teplota (°C)
1.vzorek	10	5	3	170
2.vzorek	15	5	3	170
3.vzorek	20	5	3	170
4.vzorek	25	5	3	170

1.vzorek = SDML1; 2.vzorek = SDML2; 3.vzorek = SDML3; 4.vzorek = SDML4

7.3.2 Příprava tabletoviny

Tabletovina byla připravována z výše popsaného prášku, který byl mísen s CMC, která zde působí jako rozvolňovadlo. Každý ze čtyř sušených prášků byl smíchán se čtyřmi různými koncentracemi rozvolňovadla (1%; 2%; 3%; 4%), čímž vzniklo 16 tabletovin. Pro mísení bylo využito mísící zařízení Turbula. Tabletoviny byly míseny po dobu 5 minut při 34 otáčkách za minutu. Směsi SDML1, SDML2 a SDML3 byly připraveny v celkovém množství 10 g, zatímco od směsi SDML4 bylo namícháno 5 g. Část materiálu byla použita na prvotní studie, které byly prováděny za účelem nastavení lisovací síly.

Tabulka 4: Suroviny pro přípravu tabletoviny

Vzorek	SDML 1	SDML 2	SDML 3	SDML 4	CMC
SDML 1 1%	9,9 g (99%)				0,1 g (1%)
SDML 1 2%	9,8 g (98%)				0,2 g (2%)
SDML 1 3%	9,7 g (97%)				0,3 g (3%)
SDML 1 4%	9,6 g (96%)				0,4 g (4%)
SDML 2 1%		9,9 g (99%)			0,1 g (1%)
SDML 2 2%		9,8 g (98%)			0,2 g (2%)
SDML 2 3%		9,7 g (97%)			0,3 g (3%)
SDML 2 4%		9,6 g (96%)			0,4 g (4%)
SDML 3 1%			9,9 g (99%)		0,1 g (1%)
SDML 3 2%			9,8 g (98%)		0,2 g (2%)
SDML 3 3%			9,7 g (97%)		0,3 g (3%)
SDML 3 4%			9,6 g (96%)		0,4 g (4%)
SDML 4 1%				4,95 g (99%)	0,05 g (1%)
SDML 4 2%				4,90 g (98%)	0,10 g (2%)
SDML 4 3%				4,85 g (97%)	0,15 g (3%)
SDML 4 4%				4,80 g (96%)	0,20 g (4%)

7.3.3 Lisování tablet

Lisování tablet probíhalo pomocí trhacího lisu Zwick/Roell T1-FRO 50, který je propojen s počítačovým systémem testXpert III. Pro lisování tablet byla zvolena matrice s průměrem 9 mm.

Před samotným lisováním bylo třeba nastavit podmínky lisování v počítačovém programu a navážit potřebné množství tabletoviny na analytických vahách. Jelikož se nejedná o automatický lis, tak se navažovala každá tableta zvlášť. Navážené množství tabletoviny bylo následně nasypáno do matrice, kde byl již umístěn dolní lisovací trn. Po násypu tabletoviny byl vložen také horní lisovací trn a celá matrice byla umístěna do lisovacího zařízení. Po skončení lisovacího procesu došlo k vyjmutí matrice z lisovacího zařízení. Z matrice byla poté jemně uvolněna vylisovaná tableta. Matrice byla následně očištěna lihem gázou.

Od každého vzorku bylo z důvodu nedostatku materiálu lisováno 10 tablet. Dále bylo vylisováno 10 tablet od každého vzorku placebo (tablety bez rozvolňovačů). U jednotlivých vzorků se lišila hmotnost tablety z toho důvodu, aby každá tableta obsahovala stejné množství MX (0,5 mg). Navážky pro konkrétní vzorky jsou zobrazeny v níže uvedené tabulce číslo 5.

Mezi jednotlivými vzorky byl rovněž rozdíl v lisovací síle, která byla použita. Lisovací síla se pohybovala v rozmezí 4,2 – 5,2 kN a byla zvolena na základě předběžných experimentů tak, aby během lisování a vysouvání tablety z matrice nedocházelo k jejímu poškození nebo rozpadu z důvodu nízké pevnosti.

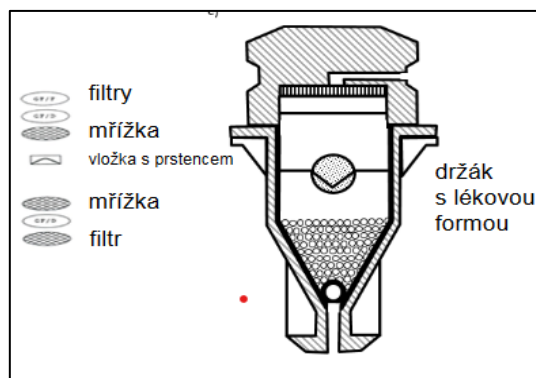
Tabulka 5: Navážky tablet

Vzorek	CMC	Hmotnost tablety
SDML 1	1%	0,344 g
	2%	0,348 g
	3%	0,352 g
	4%	0,355 g
SDML 2	1%	0,323 g
	2%	0,327 g
	3%	0,330 g
	4%	0,221 g
SDML 3	1%	0,221 g
	2%	0,223 g
	3%	0,226 g
	4%	0,228 g
SDML 4	1%	0,158 g
	2%	0,159 g
	3%	0,161 g
	4%	0,163 g

7.3.4 Disoluční testy

Testování bylo prováděno na přístroji pro disoluce s průtokovou celou. Od každého vzorku byly sledovány 3 tablety. Dále byly disoluce prováděny u placebo tablet a u samotného MX, který byl hodnocen jako prášek, protože nelze z tak malého množství (0,5 mg) připravit tabletu.

Před začátkem měření bylo třeba správně sestavit průtokovou celu. Do jejího vrcholu se vloží rubínová kulička, která se následně zasype drobnými skleněnými kuličkami. Poté je do cely umístěna soustava sítěk a filtrů, mezi které je vkládán kovový košíček, do kterého se umístí testovaná tableta (viz. Obrázek 25). Během měření byly používány filtry značky Whatman typu GF/F a GF/D a Munktell typu MGD, které jsou vyráběny ze skleněných vláken.



Obrázek 25: Průtoková cela pro tablety (65)

Takto sestavená cela byla uchycena do stojanu, jenž byl za pomoci hadičky propojen s pístovou pumpou. Ta vháněla disoluční médium do průtokové cely. Jako disoluční médium byl použit fosfátový pufr o pH 6,8, který byl pumpován rychlostí 22 ml/min. V průběhu měření byly disoluční aparatura a disoluční médium temperovány na $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$.

Disoluční testování probíhalo 30 minut. Jednotlivé vzorky byly pro další analýzu odebírány ručně v předem stanovených časových intervalech. První 3 minuty se vzorky odebíraly po 20 s, následovaly dva odběry po 1 min a do konce měření se potom odebíraly po 5 min.

Vzorky odebrané během disoluce byly následně vyhodnocovány za pomoci spektrofotometru SPECORD 205. Pro měření byla využita vlnová délka 363 nm a jako slepý vzorek byl zvolen fosfátový pufr o pH 6,8.

7.3.5 Testování rozpadu tablet

Rozpad lisovaných tablet byl testován pomocí přístroje pro hodnocení doby rozpadu tablet Erweka. Testované tablety se vkládaly do šestimístného košíčku, který byl součástí měřicího zařízení. Tento košíček se vertikálně pohyboval konstantní rychlostí, přičemž se zanořoval do kádinky s objemem 1000 ml, která obsahovala 750 ml média. Jako médium zde byla použita čištěná voda, která byla dle lékopisu temperována na $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Během zkoušky byl monitorován čas rozpadu jednotlivých tablet.

Zkouška byla ukončena po rozpadu poslední tablety v měřícím zařízení. Za úplný rozpad tablety je považován stav, kdy na síťce, která je součástí košíčku, nezbyla již žádná část dané tablety. Pro měření byly použity 3 tablety od každé směsi a byl zaznamenán přesný čas jejich rozpadu v sekundách. Jelikož se jednalo o neobalené tablety, tak by se dle lékopisu měly rozpadnout do 15 minut.

7.3.6 Měření destrukční síly a výpočet radiální pevnosti tablet

Měření destrukční síly bylo prováděno na Schleunigerově přístroji. Pro měření byly použity 3 tablety z každé směsi. Tento přístroj se skládá ze dvou čelistí, mezi které je vkládána testovaná tableta. Během měření se pohyblivá čelist sune směrem k čelisti, která je pevně umístěna. Tímto mechanismem dojde k rozdrčení tablety a naměření destrukční síly. Po naměření hodnot jsou z přístroje za pomoci štětce odstraněny zbytky tablety do sběrné nádoby. Kromě destrukční síly nám tento přístroj poskytuje také údaje o výšce a průměru dané tablety. Z těchto hodnot je následně dopočítána RP podle rovnice číslo 6 uvedené níže.

7.3.7 Plynová pyknometrie a výpočet porozity tablet

Pro měření hustoty tablet v g/cm^3 byla použita heliová pyknometrie. Konkrétně bylo pracováno s pyknometrem AccuPyc II 134. Přístroj bylo třeba před měřením zapnout alespoň dvě hodiny předem, aby došlo k temperaci na pokojovou teplotu. Po temperaci přístroje bylo nutné pyknometr zkalibrovat. Kalibrace byla provedena pomocí dvou kovových kuliček, které mají přesně definovaný objem 6,370834 ml. S měřicí celou bylo po celou dobu manipulováno v bavlněných rukavicích. Jako pracovní plyn bylo použito helium a pracovní tlak byl nastaven na 134,45 kPa.

Vlastní měření probíhalo tak, že prázdná měřící cela s objemem 10 ml byla nejprve vytárována na analytických vahách. Následně byl kelímek-cela naplněn zkoumaným vzorkem asi půl centimetru pod vrchní okraj a znovu zvážen. Uzavřený kelímek byl poté umístěn do pyknometru a utěsněn víkem. Do přístroje byla dále zadána hmotnost testovaného vzorku a došlo ke spuštění vlastní analýzy, která probíhala v pěti měřících

cyklech. Jako výstup z měření jsme tedy získaly 5 hodnot udávajících hustotu v g/cm^3 , ze kterých byl vypočítán průměr, jenž byl následně použit pro výpočet porozity podle níže uvedené rovnice číslo 7.

7.3.8 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Testování vzorků pomocí DSC bylo prováděno pomocí přístroje DSC 200 F3 NETZSCH Maia. Díky této metodě je možné zkoumat termické vlastnosti testovaných vzorků. Během měření se pracovalo s malými hliníkovými kelímky, které byly i s víčkem nejprve zváženy na analytických vahách. Po zvážení se do kelímku přeneslo kopístkou malé množství vzorku, jednalo se o 5-10 mg. Kelímky byly posléze uzavřeny víčkem. Takto připravené kelímky se vzorky byly následně vloženy do přístroje spolu s prázdným kelímkem, který zde sloužil jako referenční vzorek. Po celou dobu práce s kelímky byla používána pinzeta. Toto měření bylo prováděno pouze pro směsi SDML 4 (bez CMC, 1%, 2%, 3% a 4%), jelikož mají nejvyšší obsah API a dále se ve složení od ostatních vzorků neliší.

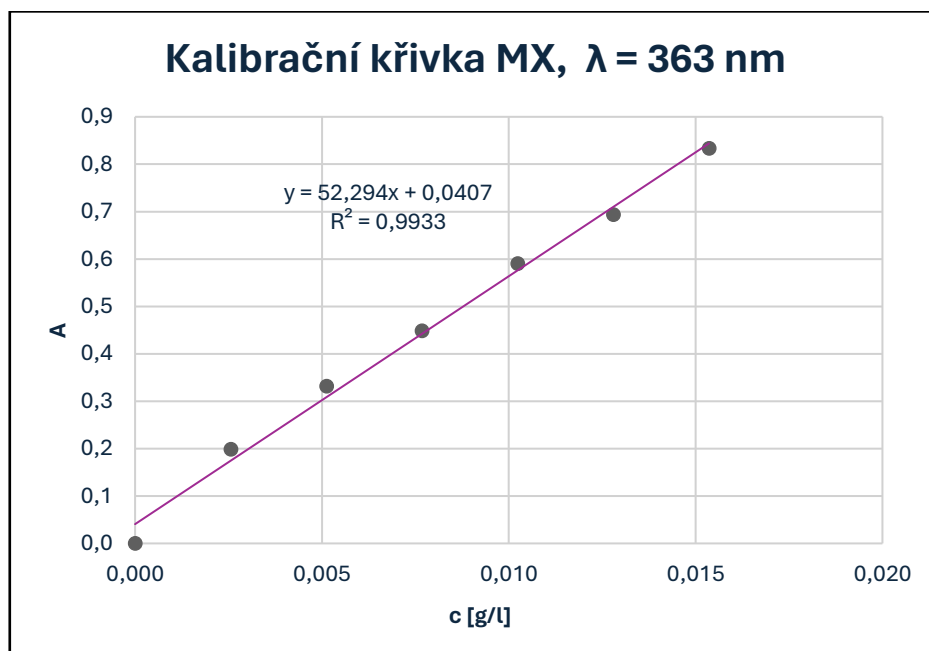
Před samotným měřením byly v počítačovém programu nastaveny teplotní parametry, které jsou uvedeny v tabulce číslo 6. Během měření docházelo k teplotním změnám, které ovlivnily zkoumané vzorky. To, jak se dané změny projeví, bylo zaznamenáno na termogramu. Měření bylo provedeno i u jednotlivých složek sprejově sušeného prášku, rozvolňovadla a sušené směsi bez rozvolňovadla. Na vyhodnocení získaných termogramů byl použit počítačový program Netzsch Proteus Thermalanalysis.

Tabulka 6: Parametry teplotního programu

	Fáze programu	Teplota	Rychlost teplotních změn
Použitý teplotní program	Start	20 °C	-
	Chlazení	-20 °C	-10 K/min
	Izoterma	-20 °C	10 min
	Zahřívání	280 °C	10 K/min
	Izoterma	280 °C	2 min
	Chlazení	-20 °C	-10 K/min
	Izoterma	-20 °C	2 min
	Zahřívání	280 °C	10 K/min

7.3.9 Zpracování výsledků

Z hodnot absorbance (A), které byly získány v průběhu spektrofotometrické analýzy, byla dle kalibrační rovnice číslo 1 ($R^2 = 0,9933$) dopočítána koncentrace (c) MX v g/l u odebraných vzorků.



Obrázek 26: Kalibrační křivka pro MX

$$A = 52,294 * c + 0,0407 \quad (1)$$

A ... absorbance

c ... koncentrace [g/l]

Z těchto hodnot byly následně vypočítány:

- množství API uvolněné v intervalu m_{int} [mg]

$$m_{int} = c * Q * t \quad (2)$$

c ... koncentrace API [mg/l]

Q ... rychlost průtoku disolučního média [l/s]

t ... délka intervalu odebírání vzorku [s]

- celkové množství uvolněné API m_{tot} [mg]

$$m_{tot} = \sum m_{int} \quad (3)$$

m_{int} ... množství API uvolněné v intervalu [mg]

- relativní množství uvolněné API m_{rel} [%]

$$m_{rel} = \frac{m_{tot}}{m_{MX}} * 100 \quad (4)$$

m_{tot} ... celkové množství uvolněné API [mg]

m_{MX} ... množství MX ve vzorku [mg], vzorky obsahovaly 0,5 mg MX

- relativní rychlost uvolňování r_{rel} [min^{-1}]

$$r_{rel} = \frac{c * Q}{m_{MX}} \quad (5)$$

c ... koncentrace API [mg/l]

Q ... rychlost průtoku disolučního média [l/s]

m_{MX} ... množství MX ve vzorku [mg], vzorky obsahovaly 0,5 mg MX

Dále byla díky naměřeným hodnotám vypočítána radiální pevnost RP [MPa].

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (6)$$

RP ... radiální pevnost [MPa]

DS ... drtící síla [N]

d ... průměr tablety [mm]

h ... výška tablety [mm]

Dalším z parametrů, který byl ze získaných výsledků dopočítán, byla porozita tablet po 24 hodinách ε_{24} .

$$\varepsilon_{24} = 1 - \frac{m}{V_{24} \cdot d_{pyc}} \quad (7)$$

m ... hmotnost vzorku [g]

V_{24} ... objem tablety po 24 hodinách po vyjmutí z matrice [cm³]

d_{pyc} ... pyknometrická hustota [g/cm³]

Hodnoty získané provedením výše uvedených testů byly zpracovány do tabulek a grafů v počítačovém programu Microsoft Excel 2021.

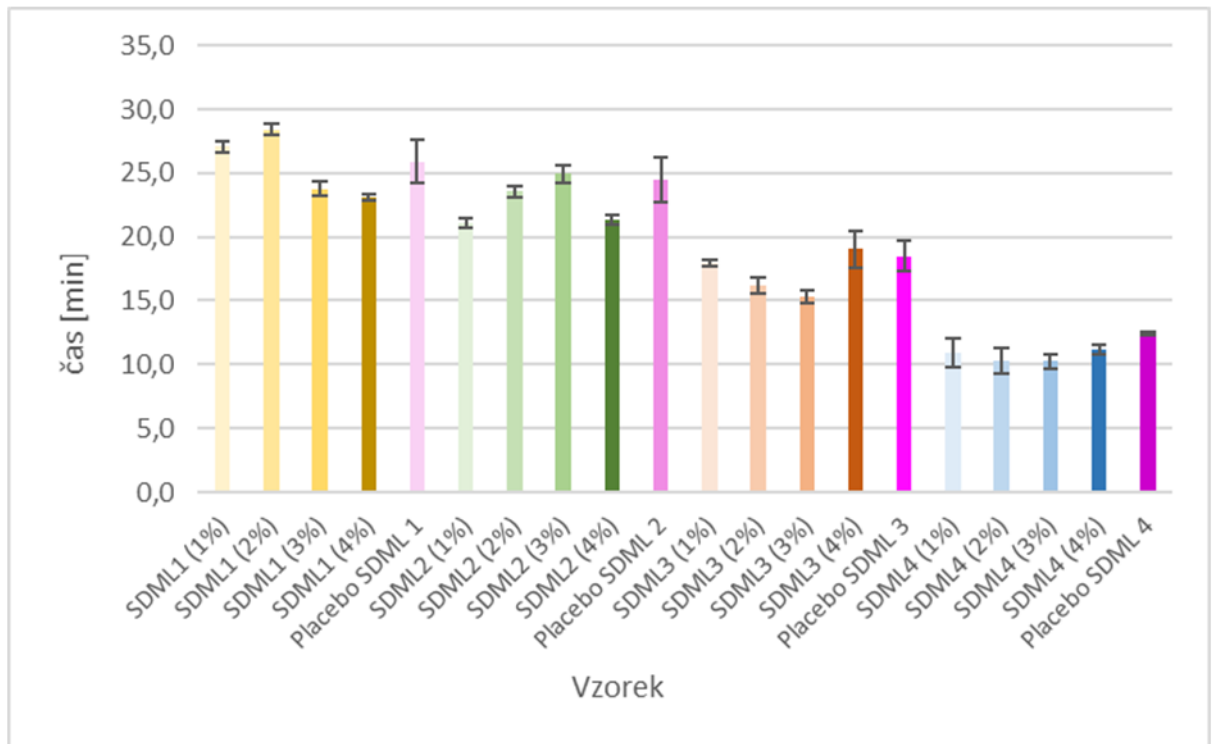
8 VÝSLEDKY

8.1. Radiální pevnost a porozita

Tabulka 7: Radiální pevnost a porozita

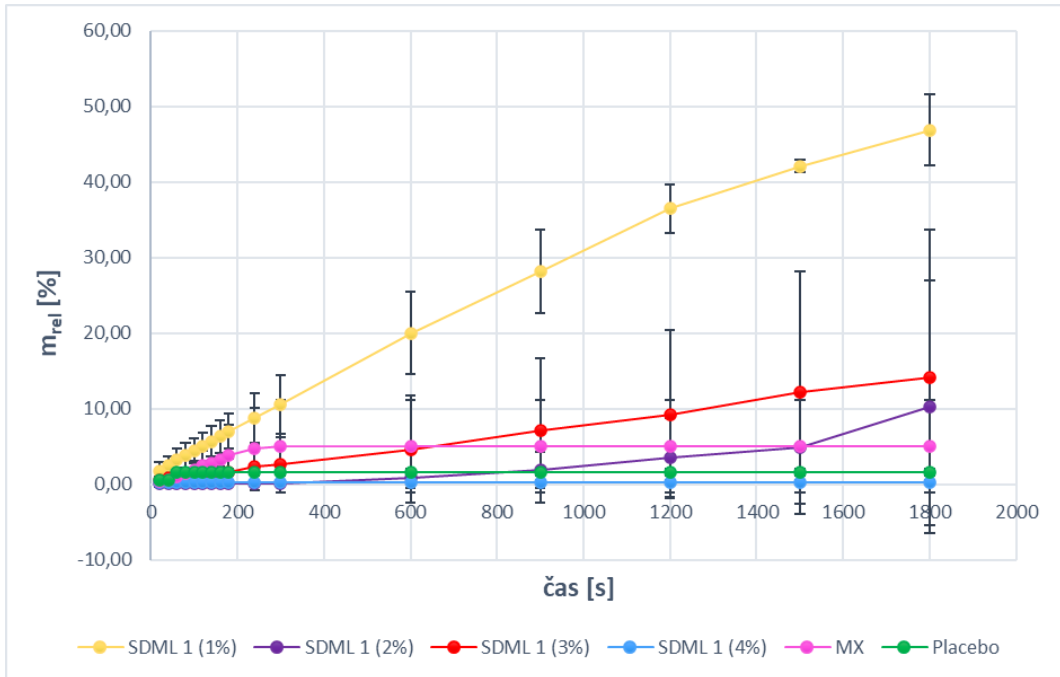
Vzorek	RP [MPa]	SD _{RP}	ε ₂₄ [%]	SD _{ε₂₄}
SDML1 (1%)	1,17	0,037	7,69	0,014
SDML1 (2%)	1,24	0,034	8,39	0,024
SDML1 (3%)	1,19	0,027	7,89	0,021
SDML1 (4%)	1,16	0,028	8,30	0,022
Placebo SDML 1	0,96	0,039	12,07	0,063
SDML2 (1%)	1,14	0,027	6,57	0,028
SDML2 (2%)	1,15	0,018	7,94	0,021
SDML2 (3%)	1,21	0,030	8,52	0,027
SDML2 (4%)	1,26	0,030	7,59	0,014
Placebo SDML 2	0,97	0,067	11,58	0,028
SDML3 (1%)	0,80	0,068	10,57	0,017
SDML3 (2%)	0,99	0,035	8,95	0,014
SDML3 (3%)	0,94	0,044	9,24	0,032
SDML3 (4%)	0,78	0,053	10,50	0,017
Placebo SDML 3	1,02	0,027	11,30	0,036
SDML4 (1%)	0,64	0,088	11,23	0,017
SDML4 (2%)	0,68	0,119	11,24	0,013
SDML4 (3%)	0,67	0,023	10,90	0,012
SDML4 (4%)	0,57	0,082	10,66	0,312
Placebo SDML 4	0,81	0,116	12,93	0,065

8.2. Rozpad tablet

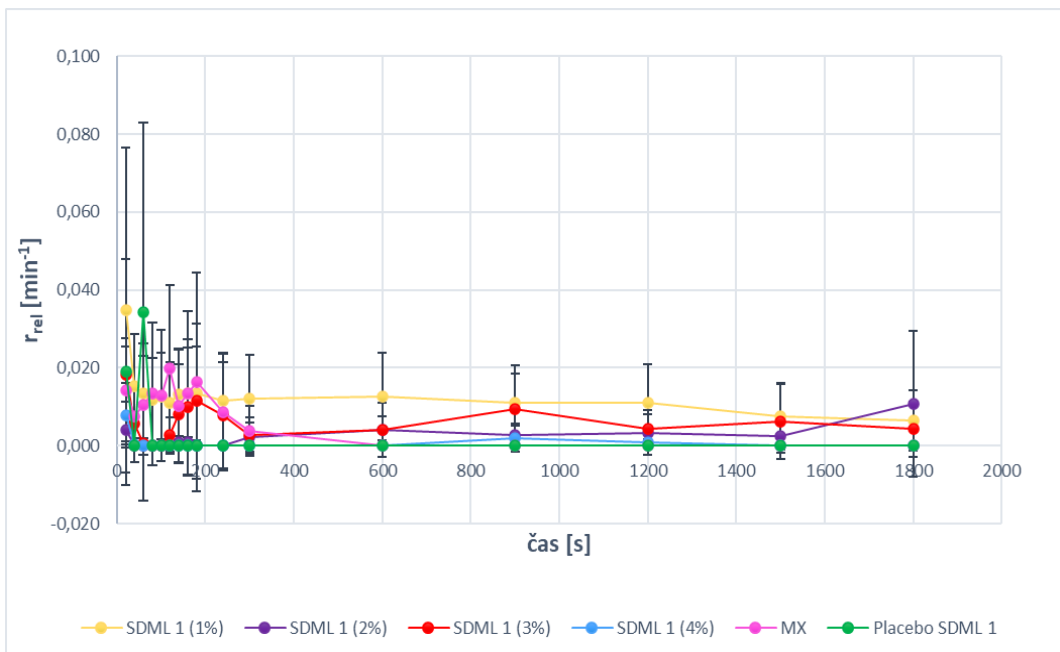


Obrázek 27: Graf rozpadu tablet

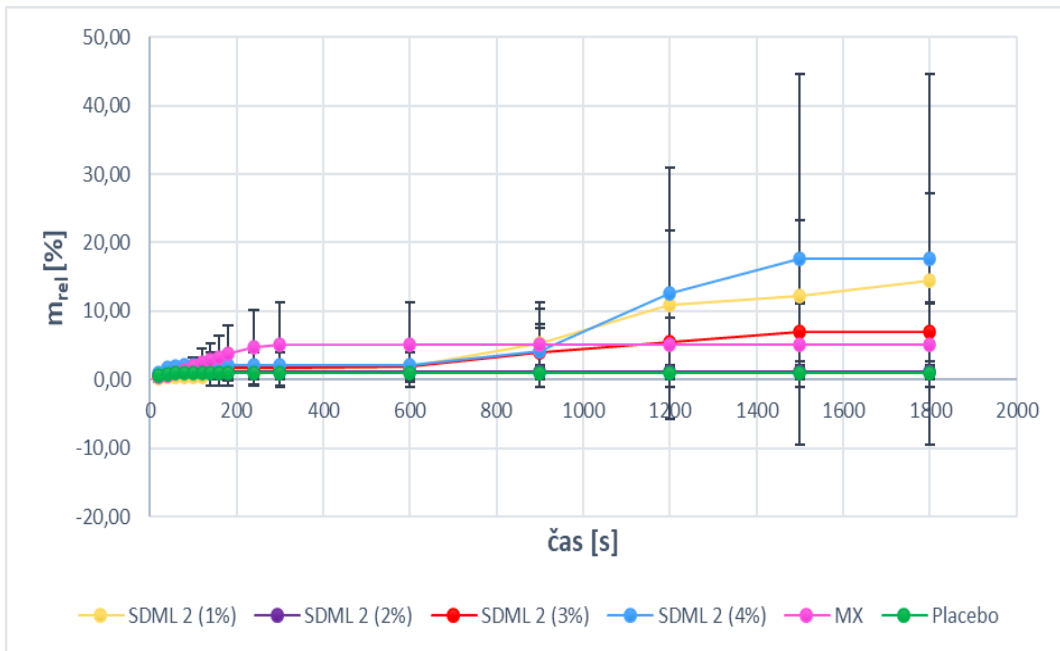
8.3. Disoluce



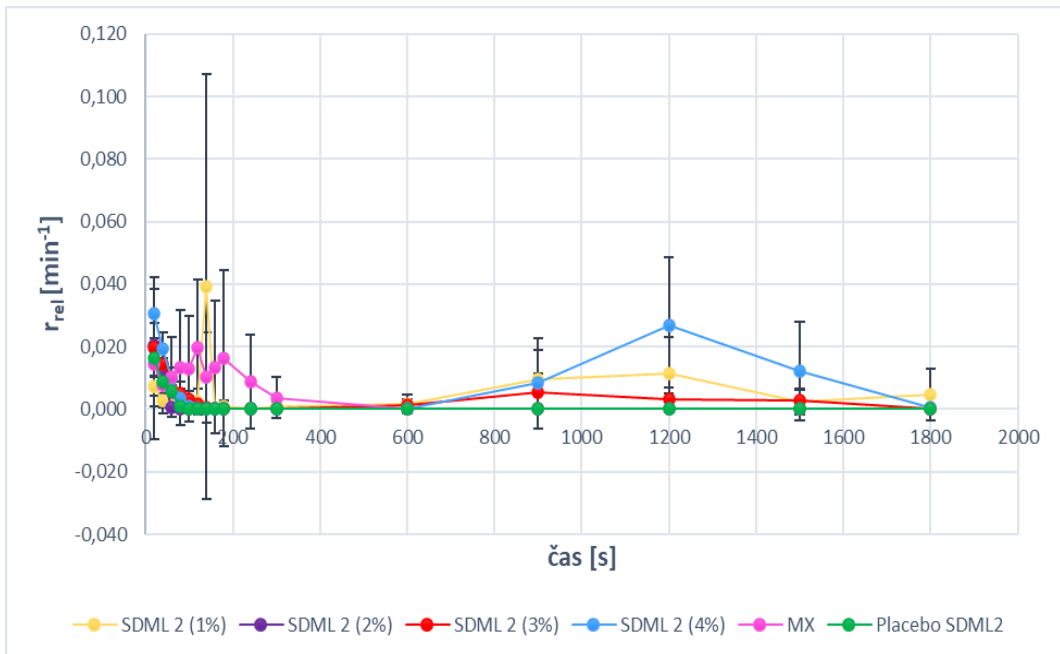
Obrázek 28: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 1



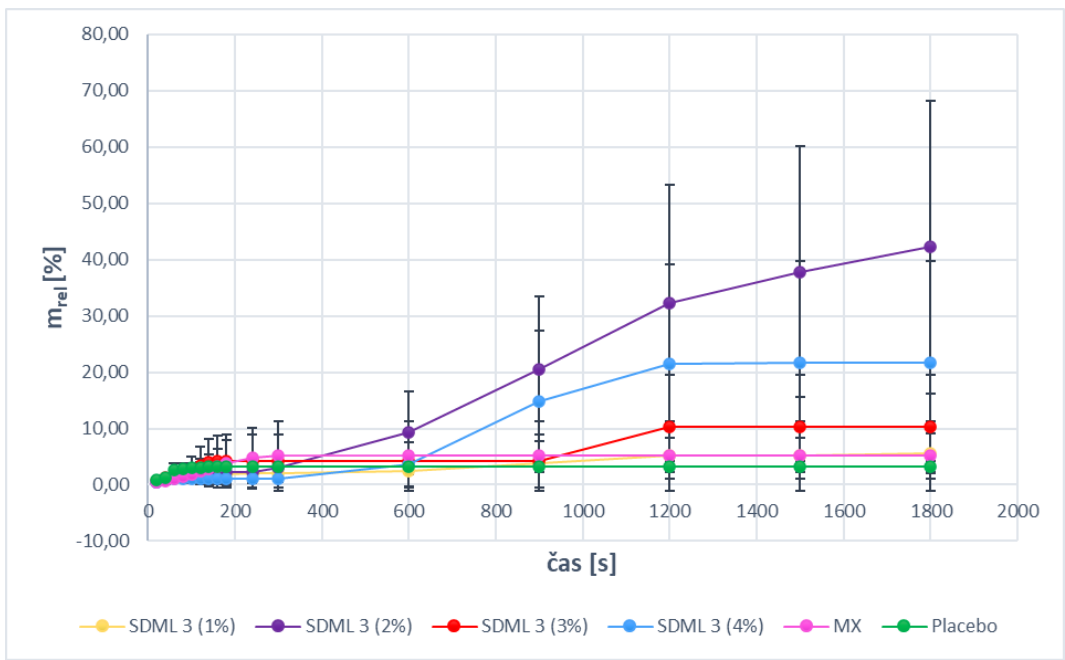
Obrázek 29: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 1



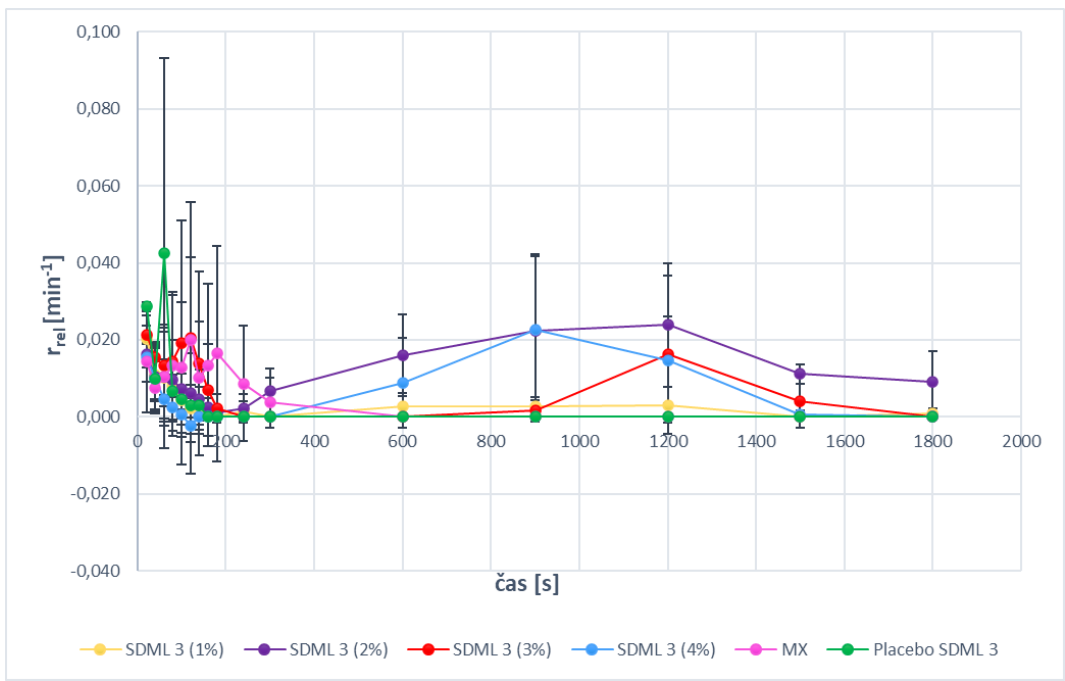
Obrázek 30: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 2



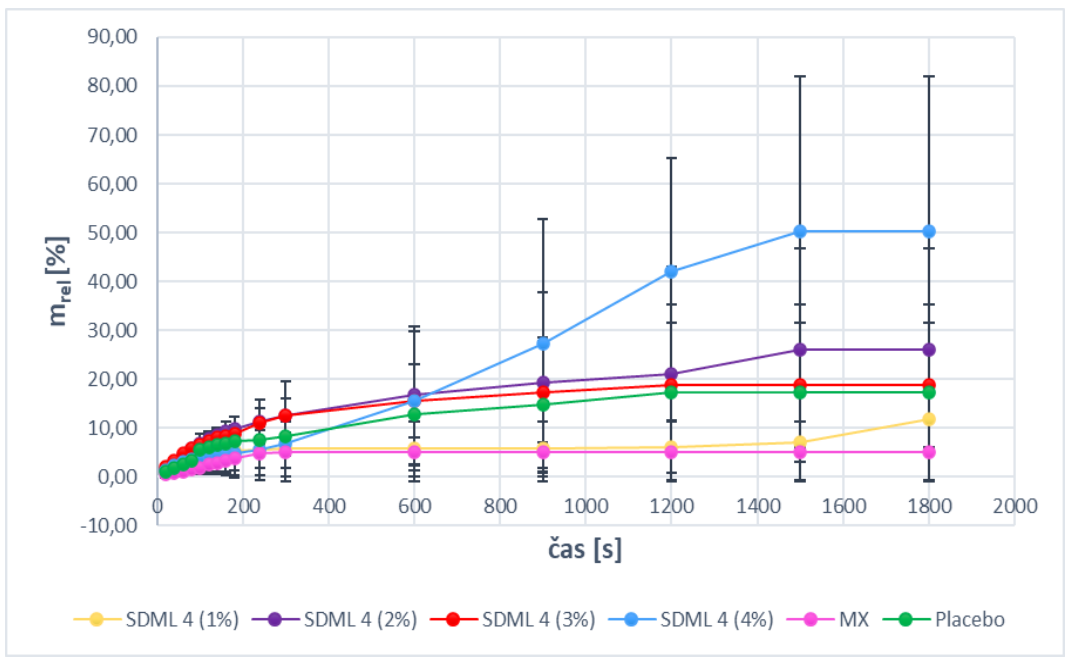
Obrázek 31: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 2



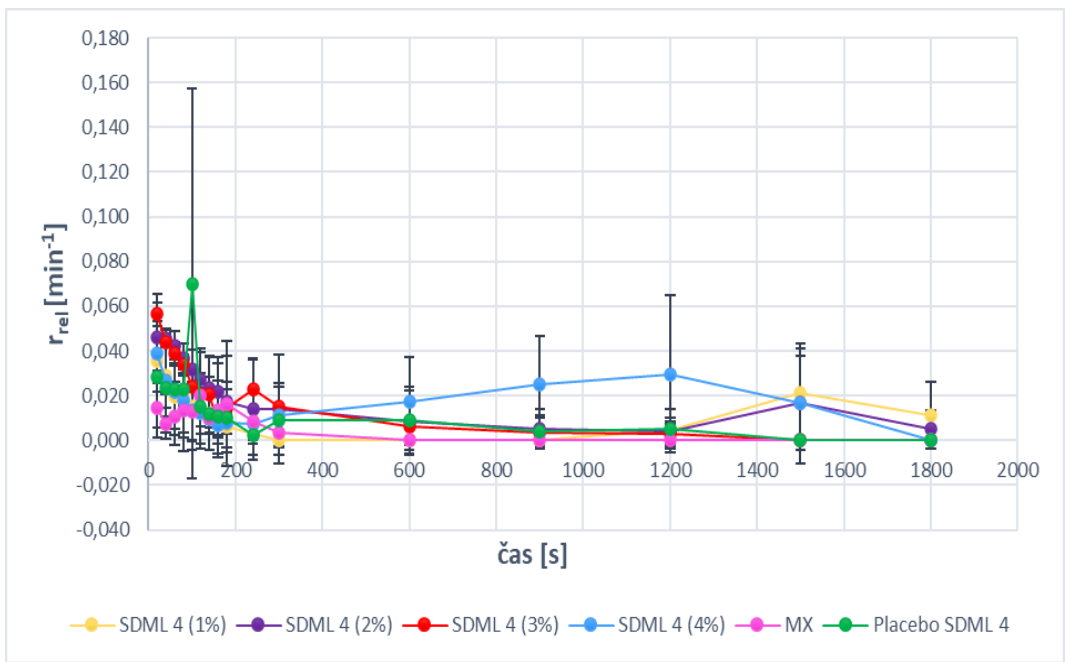
Obrázek 32: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 3



Obrázek 33: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 3

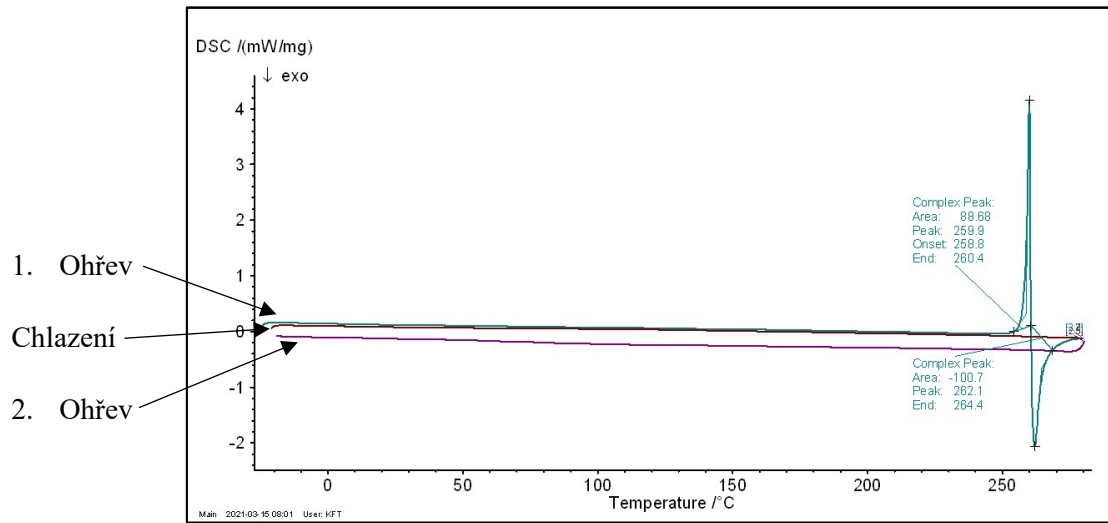


Obrázek 34: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 4

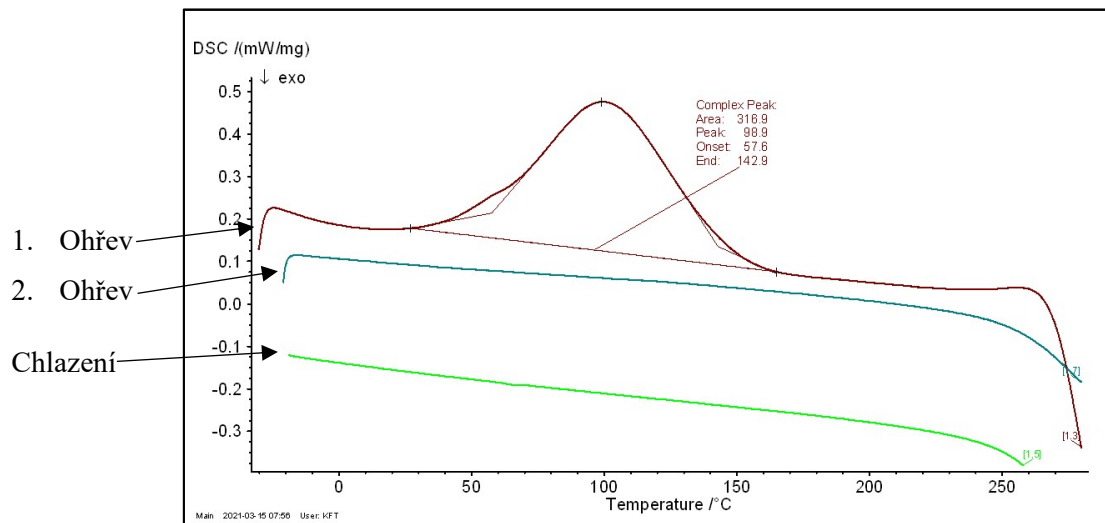


Obrázek 35: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 4

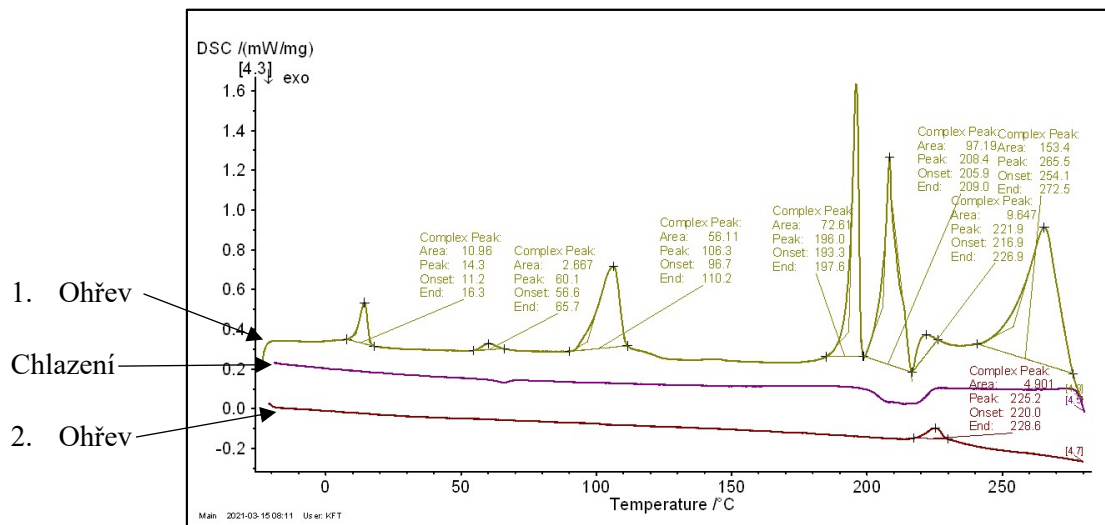
8.4. DSC



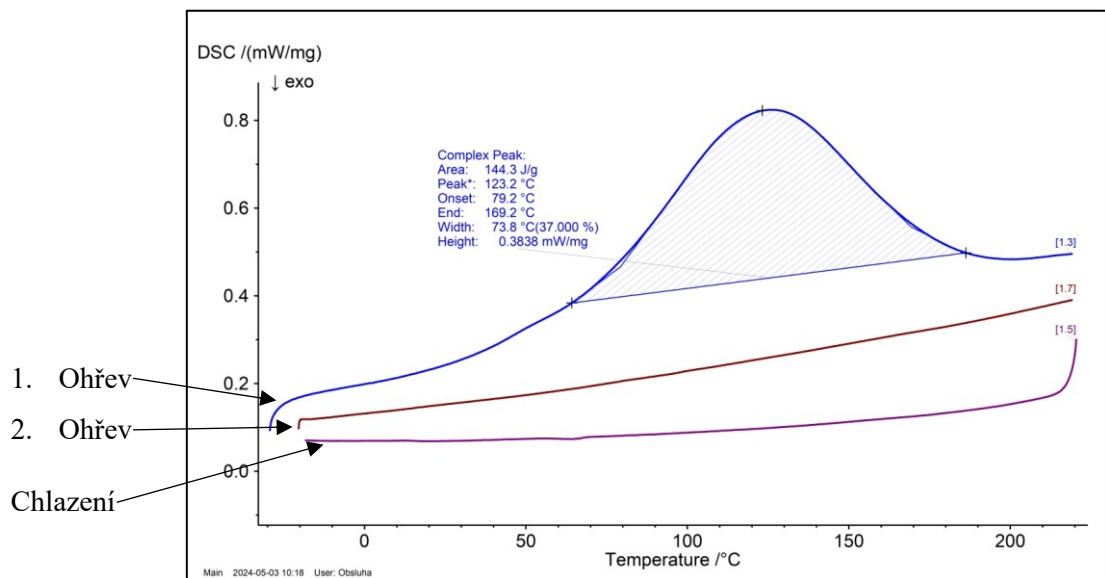
Obrázek 36: Temogram MX



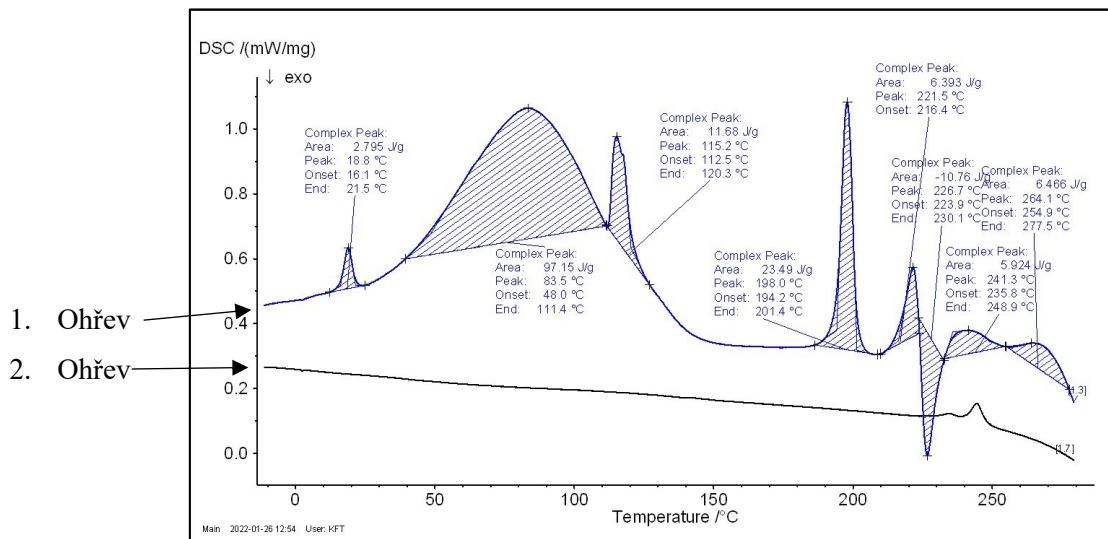
Obrázek 37: Termogram CHIT



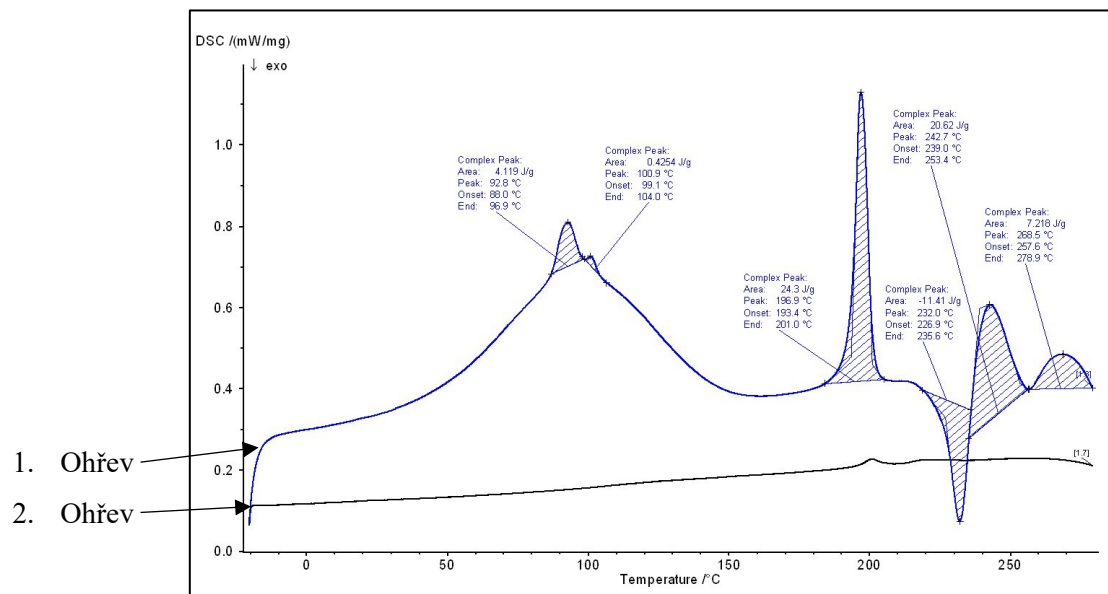
Obrázek 38: Termogram SLS



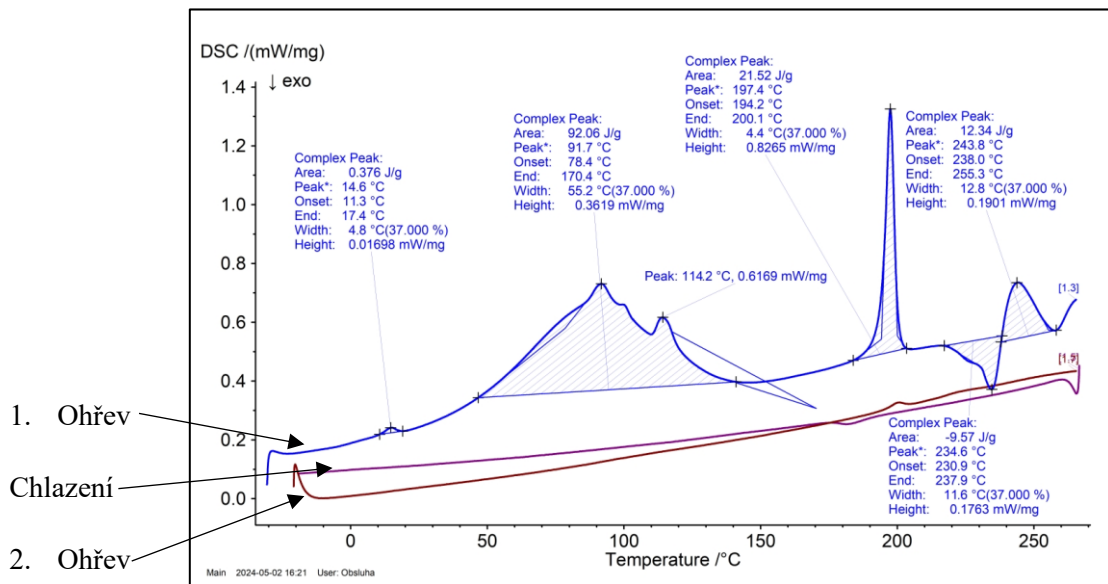
Obrázek 39: Termogram CMC



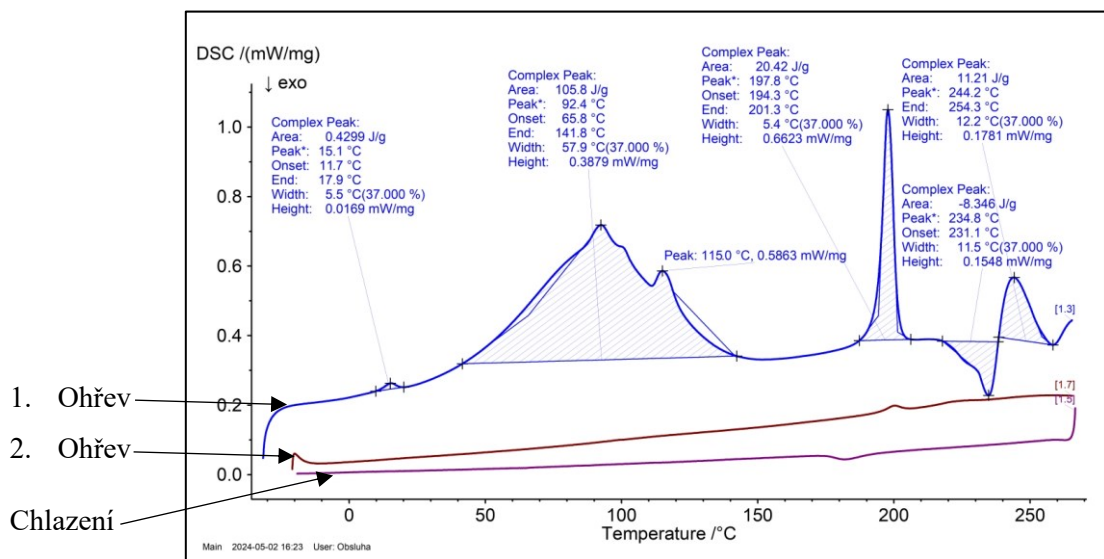
Obrázek 40: Fyzikální směs



Obrázek 41: Termogram SDML 4



Obrázek 42: Termogram SDML 4 (1%)



Obrázek 43: Termogram SDML 4 (4%)

9 DISKUZE

Předmětem této diplomové práce je hodnocení vlastností tablet, které byly lisovány ze směsi MX, CHIT, SLS a CMC (viz. Tabulka 3 a Tabulka 4). Směsi SDML 1-4 se lišily obsahem MX. Do každé z těchto směsí bylo dále přidáno dezintegrační činidlo CMC v koncentraci 1, 2, 3 a 4 %. Tyto tablety byly dále porovnávány s tabletami, do kterých rozvolňovadlo přidáno nebylo. U zkoumaných vzorků byly hodnoceny RP, porozita a rozpad. Dále byly prováděny disoluční testy, ke kterým bylo použito zařízení s průtokovou celou, a DSC.

9.1 Radiální pevnost a porozita

RP a porozita jsou číselně vyjádřeny v tabulce číslo 7. RP lze označit také jako pevnost tablet v tahu, pro její výpočet je třeba znát destrukční sílu, která byla potřebná pro rozdrcení tablety a rozměry dané tablety. Je třeba, aby byla LF dostatečně pevná, aby odolala mechanickému namáhání. Tableta ale zároveň nesmí být příliš pevná, aby mohlo dojít k jejímu rozpadu a následné absorpci API v GITu. U vzorků SDML 1 a SDML 2 došlo po přidání CMC u všech koncentrací k nárůstu RP tablet. Rozdíly mezi jednotlivými koncentracemi jsou ale malé a také hodnoty pevností SDML 1 a SDML 2 se příliš neliší, což může být dáno i minimálními rozdíly v navážkách těchto směsí. Pro samotné směsi bez CMC byly hodnoty pevností 0,96 MPa (SDML1) a 0,97 MPa (SDML2). Hodnoty ostatních směsí se pohybovaly v rozmezí 1,14 – 1,26 MPa. U směsí SDML 3 a SDML 4 byl u RP zaznamenán pokles po přidání rozvolňovadla. Nejvýrazněji se projevil u 4% koncentrace, mezi ostatními koncentracemi jsou rozdíly malé. Hodnota pevnosti pro samotnou směs SDML3 je 1,02 MPa a její směsi s CMC se pohybují v rozmezí 0,78 – 0,99 MPa. Pro SDML4 je pevnost 0,81 MPa a směsi s CMC mají hodnoty v rozmezí 0,57 – 0,68 MPa. I přesto, že má CMC horší lisovatelnost, může zvýšit plastickou energii uloženou v tabletě a tím také její pevnost. Ke zvyšování pevností může docházet s rostoucí koncentrací CMC, ale v některých případech došlo u vyšší koncentrace CMC naopak k poklesu pevnosti tablet. Vliv na pevnost má také typ plniva, kdy pro kombinaci CMC a MCC bylo po přidání rozvolňovadla zjištěno snížení pevnosti tablet a naopak pro kombinaci CMC a

dihydrogenuhličitanu vápenatého došlo s rostoucí koncentrací k nárůstu pevnosti. CHIT je sám o sobě plasticky deformovatelný materiál, ale během deformace se vytváří také větší množství elastické energie, což může způsobit nižší pevnost tablet. Přidání CMC může díky zvýšení plastické energie snížit vliv elasticity a přispět ke zvýšení pevnosti. Zdá se ale, že pokud je lisována tableta s menší hmotností a tím i menšími rozměry (SDML3 a SDML4), převládne tendence částic CMC vrátit se po uvolnění lisovací síly do původního tvaru a tím může dojít k negativnímu ovlivnění soudržnosti částic a dojde ke snížení pevnosti. (51) (70) (71) (72)

Vzhledem k tomu, že pro každou SDML směs byla zvolena jiná lisovací síla, nelze srovnávat jednotlivé skupiny mezi sebou. Lze posuzovat pouze vliv koncentrace u jednotlivých SDML směsí. Celkově rozdílné koncentrace rozvolňovačů nemají výrazný vliv na hodnoty RP. Zvýšení nebo snížení pevnosti po přidání CMC bude spojeno především s celkovou velikostí tablet.

Porozita vylisovaných tablet ze směsí s obsahem CMC se pohybovala v rozmezí 6,57 – 11,24 % (viz Tabulka 7). Mělo by platit, že při vyšší porozitě dochází ke snadnějšímu smáčení a doba rozpadu tablet se zkrátí. Porozita má pozitivní vliv na rychlost vzlínání kapaliny, na druhou stranu může vyšší porozita zpomalit dezintegraci tablet tam, kde rozvolňovač působí mechanismem bobtnání. CMC, která byla v tomto experimentu přidána do tabletoviny jako rozvolňovač, se vyznačuje nízkou soudržností a stlačitelností, což zajišťuje poréznost materiálu a vznik cest pro průnik kapaliny. Tento předpoklad se však nepotvrdil, jelikož nejvíce pórů obsahovaly tablety bez přítomnosti dezintegračního činidla. Jejich hodnoty se pohybovaly v rozmezí 11,30 – 12,93 %. U všech směsí pak došlo s přidáním CMC k poklesu porozity. Snížení porozity po přidání CMC je způsobeno vyplněním pórů částicemi CMC. Mezi jednotlivými koncentracemi jsou rozdíly malé (maximálně 2 %) a u jednotlivých směsí nebyla zjištěna závislost mezi koncentrací CMC a porozitou. Ze vzorků zkoumaných tabletovin vykazovaly nejvyšší porozitu tablety SDML 4 (bez CMC, 1, 2, 3 a 4 %), což má souvislost také s jejich nižší pevností v důsledku použití nižší lisovací síly. (4) (73)

9.2 Rozpad tablet

Rozpad tablet je lékopisná zkouška, během které je sledována doba, za kterou dojde k rozpadu LF. Rozpad tablety je klíčový pro uvolnění API a její absorpci do organismu. ČL stanovuje, že neobalená tableta by se měla rozpadnout do 15 minut. Naměřené hodnoty rozpadu pro jednotlivé vzorky jsou zobrazeny v grafu na Obrázku 27. Zkoumané vzorky SDML 1, 2 a 3 (bez CMC, 1, 2, 3 a 4 %) lékopisnému limitu nevyhovovaly. V rámci tohoto limitu se rozpadly pouze tablety SDML 4 (bez CMC, 1, 2, 3 a 4 %), což mohlo být způsobeno jejich menší velikostí, větší porozitou a nižší pevností tablet. Předpoklad, že nejrychleji by se měly rozpadnout tablety s nejvyšším obsahem rozvolňovačů, se potvrdil u vzorků SDML 1 (4%) a SDML 2 (4%), zatímco u vzorků SDML 3 a SDML 4 se nejrychleji rozpadly tablety SDML 3 (3%) a SDML 4 (3%). V tomto experimentu tedy vykazovaly nejrychlejší rozpad tablety s 3 a 4 % obsahem CMC, zatímco studie provedená Tonglairoum a kol. (51) dosáhla nejlepších výsledků při použití 2 % CMC. Naopak ve studii Ferrero a kol. (74) je doporučena koncentrace 5-8 %. Ačkoli se to nepotvrdilo u všech zkoumaných vzorků, lze obecně říci, že se doba rozpadu díky přidání CMC zkrátila. Mechanismem rozvolňovacího účinku CMC je nasákávání kapaliny a následné bobtnání částic. Dochází ale také k obnovení tvaru stlačených částic. K ovlivnění rozvolňovacího efektu může dojít také vlivech CHIT, který po kontaktu s kapalinou může na povrchu tablety nebo kolem jejich částí vytvářet gelovou vrstvu a tím zpomalovat rozpad. (75) (76)

9.3 Testy disoluce

Disoluční testy jsou jednou z klíčových metod, která je používána pro testování LP. Díky této metodě je možné určit, kolik API se z LF uvolnilo a jakou rychlostí. V této diplomové práci byla zvolena metoda testování za pomoci průtokové cely. Dále byl vybrán otevřený systém disolučního testování, který umožňuje během měření udržet sink podmínky. Pro otevřený systém je charakteristické, že během testování je do zařízení stále pumpováno nové disoluční médium rychlostí 22 ml/min. V tomto případě byl jako disoluční médium použit fosfátový pufr o pH 6,8 a měření probíhalo při teplotě $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Disoluční test probíhal vždy 30 minut. Vzorky se první 3 minuty

odebíraly po 20 s, dále byly dvakrát odebrány po 1 min a do konce testování se pak odebíraly po 5 min. Grafy s výsledky jsou na Obrázku 28-35. Pro porovnání byly do grafu zahrnuty také výsledky disolučních testů samotného MX a směsí bez obsahu rozvolňovačů.

U směsi SDML 1 (viz. Obrázek 28) se nejvíce léčiva (46,90 %) uvolnilo ze směsi, která obsahovala 1 % CMC. U směsí SDML 1 (2%) a SDML 1 (3%) se uvolnilo 10,28 % a 14,20 % MX. Z těchto tablet se po 30 minutách uvolnilo více účinné látky než z tablet bez obsahu rozvolňovačů, jelikož z placebo tablet SDML 1 se uvolnilo pouze 1,61 % MX. Hodnoty byly také vyšší než u samotného MX. Co se týče směsi SDML 1 s obsahem 4 % rozvolňovačů, tak lze říci, že se API neuvolnila vůbec.

Relativní rychlost uvolňování je znázorněna na obrázku číslo 29. Vyšší hodnoty v první minutě uvolňování naznačují rychlejší uvolnění MX při prvním kontaktu tablety s disolučním médiem. Poté dochází k poklesu rychlosti. Vyšší rychlost pak byla zaznamenána u směsi SDML 1 1%, což také odpovídá vyššímu procentu uvolněného léčiva.

Dále byla hodnocena směs SDML 2 (viz. Obrázek 30), u které se uvolnilo 14,54 % léčiva u směsi SDML 2 (1%) a 17,57 % u SDML 2 (4%). U SDML 2 (3%) bylo množství uvolněného léčiva 6,88 %. Z tablet SDML 2 (2%) se uvolnilo jen asi 1 % API a z tablet, které CMC neobsahovaly (Placebo SDML 2) se uvolnilo rovněž pouze 1 % léčiva, což jsou nižší hodnoty, než u samotného MX. K výraznějšímu uvolňování léčiva začalo u směsí s 1 %, 3 % a 4 % CMC docházet až po 10 minutě zkoušky. Do té doby se uvolňovalo pouze menší množství. V průběhu testu tak došlo pravděpodobně k prasknutí tablety nebo odlomení její části. To se projevilo také na záznamu relativní rychlosti na obrázku číslo 31, kde po počátečním poklesu rychlosti došlo k jejímu zvýšení, což může naznačovat vytvoření nového povrchu pro kontakt s médiem a následné uvolnění API.

Ze směsí SDML 3 (viz. Obrázek 32) se nejvíce MX uvolnilo u SDML 3 (2%), kde to bylo 42,27 % léčiva. U tablety SDML 3 (4 %) došlo k uvolnění 21,69 % MX. Dále se uvolnilo 10,28 % API u směsi SDML 3 (3%). Z tablety lisované ze směsi SDML 3 (1%) se uvolnilo jen 5,54 % API, což odpovídá uvolňování samotného MX. U vzorku tablety SDML 3 bez obsahu CMC se uvolnilo 3,17 % MX. Lze tedy říci, že díky

přidání rozvolňovačů do vzorku SDML 3 (2%) se uvolnilo 14-krát více API. U směsi se 2 % CMC docházelo k uvolňování léčiva již od počátku, zatímco u ostatních směsí došlo k výraznějšímu uvolnění API později. U 4% koncentrace CMC to bylo zhruba po 10 minutách a u 3% koncentrace po 15 minutách. Tomu opět odpovídají hodnoty relativní rychlosti zaznamenané na obrázku číslo 33. Nejvyšší rychlost byla zjištěna u směsi se 2 % rozvolňovačů. Zvýšení rychlosti v průběhu testu může opět naznačovat prasknutí nebo ulomení tablety.

Poslední hodnocenou směsí byla SDML 4 (viz. Obrázek 34). V tomto případě došlo k uvolnění největšího množství MX u SDML 4 (4%), kdy se uvolnilo 50,23 %. Následovala směs SDML 2 (2%), kdy se uvolnilo 25,95 %. 18,71 % léčiva se uvolnilo u směsi SDML 4 (3%). Nejméně MX se uvolnilo z tablety SDML 4 (1%), kde to bylo 11,83 % a k uvolnění většího množství zde došlo až po 25 minutách. Do té doby odpovídalo uvolňování hodnotám u samotného MX. U této směsi se z tablet bez obsahu CMC uvolnilo 17,17 % léčiva. Také u SDML 4 směsí docházelo k rychlejšímu uvolnění API na počátku testu a poté hodnoty poklesly (viz. Obrázek 35). Nejvyšší relativní rychlost byla zaznamenána u 4% směsi.

Po vyhodnocení výsledků měření lze říci, že obsah rozvolňovačů zvýšil ve většině případů uvolnění MX z LF v porovnání s tabletami bez rozvolňovačů. Závisí ale také na koncentraci rozvolňovačů a výsledné velikosti (a tím i množství CHIT) připravených tablet. U tablet s menším množstvím CHIT (menší velikostí; SDML3, SDML4) byl vliv CMC výraznější. Díky přítomnosti CMC dochází k vyššímu nasávání kapaliny do tablety, zároveň dochází k nabobtnání rozvolňovačů. Oba tyto mechanismy vedou ke snadnějšímu rozpadu tablety a účinná látka se může snadněji rozpustit v disolučním médiu. Naopak na základě výsledků nelze konstatovat, že čím vyšší je obsah rozvolňovačů, tím je množství uvolněné látky větší, i když přímá závislost koncentrace CMC na množství uvolněného léčiva byla zjištěna např. ve studii Swamy a kol. (77) U zkoumaných vzorků SDML 1, 2, 3 a 4 se lišila koncentrace CMC, při které se uvolnilo největší množství léčiva. Vliv na funkčnost CMC jako rozvolňovačů má také CHIT, který je v tabletách ve vysoké koncentraci a při kontaktu s disolučním médiem bobtná a vytváří gel, který může omezovat nasákávání kapaliny do tablety a tím i funkci rozvolňovačů, rozpad tablet a uvolnění API. Jak lze vidět na obrázcích číslo 44 a 45, tak nedošlo během disoluce k úplnému rozpadu tablet a díky

tomu bylo také množství uvolněného MX nižší. Lze obecně říci, že rychlost uvolňování léčiva byla nejvyšší v první minutě měření. Nerovnoměrné uvolňování léčiva jak v závislosti na koncentraci rozvolňovadla, tak v rámci jedné koncentrace (vyšší směrodatné odchylky) bylo pravděpodobně způsobeno nerovnoměrným rozpadem tablet během testu. Část MX se uvolňovala z povrchu tablet, ale pokud nedošlo k úplnému rozpadu, mohlo dojít pouze k prasknutí tablety nebo odlomení části. Vytvořil se nový povrch, ze kterého se léčivo uvolnilo, ale i zde se následně na povrchu vytvořila vrstva gelu, což zpomalilo další uvolňování. Svou roli může hrát také nižší homogenita směsi. (75) (78) (79)



Obrázek 44: Tableta vzorku po vyjmutí z disolučního zařízení



Obrázek 45: Tablety bez obsahu CMC po vyjmutí z disolučního zařízení

9.4 DSC

Diferenciální skenovací kalorimetrie je metoda, která umožňuje zkoumat tepelné vlastnosti testovaných vzorků. Termogramy získané v experimentální části této diplomové práce jsou zobrazeny na obrázcích číslo 36-43. Termogramy zkoumaných vzorků byly porovnávány s termogramy látek, ze kterých byly vzorky připraveny.

Na termogramu samotného MX na obrázku číslo 36 jsou pozorovány dva píky. První pík zobrazuje tání MX při teplotě 259,9 °C. Hned za ním je druhý pík při teplotě 262,1 °C, který představuje degradaci API. Podobného výsledku dosáhl ve své studii Shinde a kol. (80), kdy teplota tání MX byla 261,8 °C a následovala degradace za teploty 266,4 °C. Ve studii, kterou provedl Todoran a kol. (81), byla teplota tání MX stanovena při 258,0 °C a dekompozice nastala za teploty 262,7 °C. Výsledky získané během vypracování této diplomové práce jsou tedy v souladu s výše uvedenými studiemi. U CHIT na obrázku číslo 37 je patrný pík dehydratace při teplotě 98,9 °C. Tento pík představuje ztrátu vody, která byla na CHIT navázaná. Ve studii, kterou provedl Kumar a kol. (82), byl pík dehydratace CHIT naměřen při 92,0 °C. Ve studii provedené Sivakamim a kol. (83) došlo k eliminaci absorbované vody při 89,0 °C. Na termogramu SLS (viz. Obrázek 38) jsou zobrazeny tři píky dehydratace při teplotách 14,3 °C, 60,1 °C a 100,3 °C. Dále je zde pík tání za teploty 196,0 °C. Pík tání SLS při 198,0 °C naměřili během své studie Reddy a kol. (84). Za těmito následují píky dekompozice. Při testování samotné CMC (viz. Obrázek 39) byl zjištěn jeden pík dehydratace při teplotě 125,1 °C. Podle údajů výrobce obsahuje použitá CMC maximálně 10 % vody, která se během ohřevu vypařuje. Množství se ale může lišit v závislosti na typu CMC. Ve studii Medeiros a kol. (85) byla teplota dehydratace u různých vzorků v rozmezí 81,0 °C – 141,0 °C. Široký pík dehydratace CMC byl zaznamenán také ve studii zabývající se využitím vysoce citlivého DSC pro hodnocení inkompatibilit. (86) (87)

Termogram SDML 4 na obrázku číslo 41 zobrazuje tepelné vlastnosti zkoumané směsi bez obsahu rozvolňovačů. Při teplotě cca 92,8 °C je zde patrný široký pík dehydratace CHIT, ze kterého vystupuje pík dehydratace SLS při 100,9 °C. Dále následuje pík tání SLS při 196,9 °C. Následující píky zobrazují produkty degradace předem popsanych látek. Tyto teploty přibližně odpovídají hodnotám u jednotlivých látek. Malé posuny

v teplotě v rámci několika stupňů mohou být způsobeny zpracováním surovin sprejovým sušením, kombinací látek a také např. jiným obsahem vlhkosti. Kolem 260,0 °C by měl být zobrazen také pík tání MX, vzhledem k nízkému obsahu MX ve vzorku však tento pík není patrný. Důvodem může být také posun teploty tání a splynutí píků tání SLS a MX.

Při porovnání směsi SDML 4 na obrázku číslo 41 s fyzikální směsí na obrázku číslo 40 (obsahuje všechny suroviny ve stejném množství jako SDML4, pouze není sprejově sušená) je možné konstatovat, že došlo pouze k posunu u píku dehydratace CHIT a píku dehydratace SLS. U SLS není po usušení patrný pík při teplotě kolem 19,0 °C a snížila se teplota u druhého píku o přibližně 15,0 °C. Rozdíly mezi fyzikální směsí a SDML 4 jsou pravděpodobně způsobeny tím, že vzorek SDML 4 byl připravován sprejovým sušením a došlo tak i ke změně vlhkosti vzorku. Teploty ostatních píků (teplota tání SLS a píky degradace) zůstaly nezměněny.

Na obrázcích číslo 42 a 43 jsou jako příklady zobrazeny záznamy směsí s obsahem 1 % a 4 % CMC (tedy nejnižší a nejvyšší obsah rozvolňovačů). Na termogramech 1% a 4% směsi lze vidět pík při teplotě okolo 15,0 °C, který odpovídá pravděpodobně dehydrataci SLS, následuje široký pík dehydratace při teplotě 91,7 °C (1%) a 92,4 °C (4%), kde dochází k odpaření vlhkosti z CHIT a CMC. Menší píky, které z něj vystupují mohou odpovídat dehydrataci SLS. Dále se zde vyskytuje pík tání v oblasti kolem 190,0 °C, který odpovídá tání SLS. Podobně jako u SDML4, u směsí s rozvolňovačem není patrný pík tání MX. Při porovnání termogramů pak můžeme konstatovat, že po přidání rozvolňovačů má na termální charakteristiky vliv pouze vlhkost obsažená ve vzorku a koncentrace rozvolňovačů teploty zásadně neovlivňuje.

10 ZÁVĚR

Dle získaných výsledků lze konstatovat, že po přidání rozvolňovačla vzrostla hodnota RP tablet u vzorků SDML 1 a SDML 2 u všech koncentrací a pohybovala se v rozmezí 1,14 – 1,26 MPa. Hodnoty RP u tablet bez obsahu CMC byly 0,96 MPa u SDML 1 a 0,97 MPa u SDML 2. U vzorků SDML 3 a SDML 4 však došlo k poklesu RP po přidání CMC ve všech koncentracích. Hodnoty RP u SDML 3 s obsahem CMC se zde pohybovaly mezi 0,78 – 0,99 MPa, zatímco vzorek SDML 3 bez obsahu rozvolňovačla vykazoval RP 1,02 MPa. Podobně tomu bylo také u směsi SDML 4, kdy vzorek bez CMC měl RP 0,81 MPa a po přidání CMC došlo k jejímu poklesu na 0,57 – 0,68 MPa.

Dále byla v experimentální části zkoumána porozita vylisovaných tablet. Zde se však nepotvrdilo, že po přidání CMC, která je charakteristická svou nízkou soudržností a lisovatelností, dojde k nárůstu porézności materiálu. Nejvyšší porozitu (11,30 – 12,93 %) vykazovaly tablety bez obsahu rozvolňovačla. Zatímco porozita u tablet s CMC byla v rozmezí 6,57 – 11,24 %.

Co se týče hodnocení doby rozpadu tablet, je možné říci, že se doba rozpadu tablet po přidání rozvolňovačla zkrátila. Nelze však říci, že čím vyšší byla koncentrace CMC, tím kratší byla doba rozpadu. Tento předpoklad se potvrdil pouze u vzorků SDML 1 (4%) a SDML 2 (4%). Většina zkoumaných tablet se však ani po přidání CMC nerozpadla v lékopisném limitu pro neobalené tablety. Během 15 minut se rozpadly pouze tablety SDML 4 (bez CMC, 1%, 2%, 3% a 4%), což bylo dáno jejich menší velikostí, vyšší porozitou a nižší pevností.

Dalším testem byla zkouška disoluce za pomoci přístroje s průtokovou celou. Po vyhodnocení měření lze říci, že obsah CMC zvýšil u většiny vzorků množství uvolněného léčiva z LF oproti tabletám, do kterých rozvolňovačlo přidáno nebylo. Vliv rozvolňovačla byl patrný především u menších tablet, které obsahovaly menší množství CHIT. Na základě tohoto experimentu však nelze tvrdit, že existuje přímá úměra mezi koncentrací CMC ve vzorku a množstvím uvolněného léčiva z tablety. Co se týče rychlosti uvolňování léčiva, tak nejvyšší rychlost byla zaznamenána v první minutě měření. Léčivo se během měření uvolňovalo nerovnoměrnou rychlostí, což bylo nejspíše způsobeno nerovnoměrným rozpadem tablety.

Poslední metodou, kterou byly tablety hodnoceny, bylo DSC. Zde je možné konstatovat, že naměřené teploty u hodnocených směsí odpovídají termogramům jednotlivých látek. U hodnocených směsí byly zaznamenány pouze drobné posuny v teplotě v rozmezí několika stupňů. Toto bylo pravděpodobně způsobeno použitím sprejové sušárny při přípravě vzorků, kombinací jednotlivých látek, případně jiným obsahem vlhkosti.

11 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Schématické zobrazení sprejové sušárny (89)	15
Obrázek 2: Chemický vzorec MX (30).....	18
Obrázek 3: Chemický vzorec CHIT (34).....	20
Obrázek 4: Chemický vzorec SLS (37)	21
Obrázek 5: Schéma tvorby micel (40)	22
Obrázek 6: Schématické zobrazení principu bobtnání (41).....	24
Obrázek 7: Schématické zobrazení principu pórovitosti a vzlínání (41).....	25
Obrázek 8: Schématické zobrazení principu deformace (41).....	25
Obrázek 9: Schéma rozvolňování na principu odpudivých sil (41).....	26
Obrázek 10: Chemický vzorec sodné soli glykolátu škrobu (3).....	27
Obrázek 11: Chemický vzorec krosповidonu (3)	28
Obrázek 12: Chemický vzorec CMC (3)	29
Obrázek 13: Příklad s košíčkem (64)	34
Obrázek 14: Schéma přístroje s pádly (90).....	35
Obrázek 15: Příklad s pádly (88).....	35
Obrázek 16: Příklad s vratným válcem (65).....	36
Obrázek 17: Příklad s průtokovou celou (66).....	36
Obrázek 18: Nákres průtokové cely pro prášek a tablety (66)	37
Obrázek 19: Nákres průtokové cely pro lipofilní LF (66)	38
Obrázek 20: Průtoková cely pro hodnocení mikro- a nanočásticových systémů (66).....	38
Obrázek 21: Průtoková cely pro disoluce ze stentů (66)	38
Obrázek 22: Uvolňování API z LF s běžným uvolňováním (68)	39
Obrázek 23: Uvolňování API z LF s prodlouženým uvolňováním (68).....	40
Obrázek 24: Uvolňování API z LF se zpožděným uvolňováním (68).....	40
Obrázek 25: Průtoková cely pro tablety (65)	46
Obrázek 26: Kalibrační křivka pro MX.....	49
Obrázek 27: Graf rozpadu tablet.....	53
Obrázek 28: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 1	54
Obrázek 29: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 1	54
Obrázek 30: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 2	55
Obrázek 31: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 2.....	55

Obrázek 32: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 3	56
Obrázek 33: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 3.....	56
Obrázek 34: Relativní množství uvolněného léčiva SDML 4	57
Obrázek 35: Relativní rychlost uvolňování léčiva SDML 4.....	57
Obrázek 36: Termogram MX	58
Obrázek 37: Termogram CHIT	58
Obrázek 38: Termogram SLS	59
Obrázek 39: Termogram CMC	59
Obrázek 40: Fyzikální směs.....	60
Obrázek 41: Termogram SDML 4	60
Obrázek 42: Termogram SDML 4 (1%)	61
Obrázek 43: Termogram SDML 4 (4 %)	61
Obrázek 44: Tableta vzorku po vyjmutí z disolučního zařízení.....	67
Obrázek 45: Tablety bez obsahu CMC po vyjmutí z disolučního zařízení.....	67

12 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Rozpustnost dle ČL 2017 (11)	11
Tabulka 2: Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS) (14)	12
Tabulka 3: Suroviny pro přípravu sprejově sušeného prášku	42
Tabulka 4: Suroviny pro přípravu tabletoviny	43
Tabulka 5: Navážky tablet	45
Tabulka 6: Parametry teplotního programu	49
Tabulka 7: Radiální pevnost a porozita.....	52

13 CITOVANÁ LITERATURA

1. GATES, B. J., et al. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005, ISSN: 1744-7666.
2. QUODBACH, J. a KLEINEBUDDE, P. A critical review on tablet disintegration. *Pharmaceutical development and technology*. 21. 6 2016, ISSN: 1097-9867.
3. SHIHORA, H. a PANDA, S. Superdisintegrants, utility in dosage forms: a quick review. *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.* 1. 3 2011, ISSN:2320-1924.
4. MORETON, R. Ch. *Disintegrants in tableting*. 2008. ISBN: 9781420063455.
5. BERARDI, A., et al. Alginates as tablet disintegrants: Understanding disintegration mechanisms and defining ranges of applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021, ISSN: 1873-3476.
6. MOHANACHANDRAN, P. S., et al. Superdisintegrants: an overview. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 6. 1 2011, ISSN: 0976 – 044X.
7. AWAD, A., TRENFIELD, S. J. a BASIT, A. Solid oral dosage forms. In: Remington. *Academic Press*. 2021, ISSN: 0244-6650.
8. KALE, A. R., KAKADE, S. a BHOSALE, A. A Review on: Solubility Enhancement Techniques. *Journal of Current Pharma Research*. 2. 10 2020, ISSN:2230-7842.
9. SAHARAN, V., et al. Dissolution enhancement of drugs. Part I: technologies and effect of carriers. *International Journal of Health Research*. 2. 2 2009, ISSN: 2051-5065.
10. VRANÍKOVÁ, B., FRANC, A. a GAJDZIOK, J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*. 2014, ISSN: 2336-3541.
11. *ČESKÝ LÉKOPIS 2017*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2017. str. 68. Sv. Kapitola 1.4. Lékopisné články (monografie). ISBN: 978-80-271-0500-7.

12. KANWALE, S. R a AGRAWAL, A. Effect Of Binder And Superdisintegrants On The Formulation & Development Of Antiviral Drug. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022, ISSN: 2229-7723.
13. YASIR, M., et al. Biopharmaceutical classification system: An account. *International Journal of PharmTech Research*. 3. 2 2010, ISSN: 0974-4304.
14. GIANNINO, V. BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT OF POORLY WATER SOLUBLE DRUGS. *Dizertační práce (Chemické a Farmaceutické vědy)*. Pavia : Universita Degli Studi Di Pavia, 2020.
15. AINUROFIQ, A., et al. A review on solubility enhancement methods for poorly water-soluble drugs. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*. 1. 10 2021, ISSN: 2322-5106.
16. JAGTAP, S. et al. Solubility enhancement technique: a review. *Journal of pharmaceutical sciences and Research*. 9. 10 2018, ISSN: 0975-1459.
17. THORAT, Y. S., GONJARI, I. D. a HOSMANI, A. H. Solubility enhancement techniques: a review on conventional and novel approaches. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 10. 2 2011, ISSN: 0975-8232.
18. JAIN, S., PATEL, N. a LIN, S. Solubility and dissolution enhancement strategies: current understanding and recent trends. *Drug development and industrial pharmacy*. 2015, ISSN: 1520-5762.
19. SAVJANI, K. T., GAJJAR, A. K. a SAVJANI, J. K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*. 2012, ISSN: 2356-7872.
20. YADAV, K., et al. Techniques for increasing solubility: A review of conventional and new strategies. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2. 10 2022, ISSN: 2320-4850.
21. RAUTIO, J., et al. Prodrugs: design and clinical applications. *Nature reviews Drug discovery*. 3. 7 2008, ISSN: 1474-1776.

22. CAL, K. a SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2010, ISSN: 1520-6017.
23. OKÁČOVÁ, L., et al. Increasing bioavailability of poorly water-soluble drugs by technological methods facilitating drug dissolution. *Chemické listy*. 2011, ISSN: 0009-2770.
24. GRUBEROVÁ, L. a KRATOCHVÍL, B. Pevné disperze málo rozpustných léčiv. *Chemické listy*. 2019, ISSN: 1213-7103.
25. VRANÍKOVÁ, Barbora, et al. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures. *International journal of pharmaceutics*. 2020, ISSN: 1873-3476.
26. BAVISHI, D. D. a BORKHATARIA, Ch. H. How cocrystals enhance solubility. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2016, ISSN: 0960-8974.
27. SANTOS, D., et al. Spray drying: an overview. *Biomaterials-Physics and Chemistry*. ISSN: 9789533074184.
28. STROJEWSKI, D. a KRUPA, A. Spray drying and nano spray drying as manufacturing methods of drug-loaded polymeric particles. *Polymers in Medicine*. 2022, ISSN: 2451-2699.
29. SIPOS, B., et al. Mucoadhesive meloxicam-loaded nanoemulsions: Development, characterization and nasal applicability studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022, ISSN: 1879-0720.
30. *ČESKÝ LÉKOPIS 2017*. Praha : Grada Publishing, a. s., 2017. str. 2765. Sv. Meloxicamum. ISBN: 978-80-271-0500-7.
31. SEEDHER, N. a BHATIA, S. Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems. *Aaps Pharmscitech*. 2003, ISSN: 1530-9932.
32. NOBLE, S. a BALFOUR, J. A. Meloxicam. *Drugs*. 1996, ISSN: 1179-1950.
33. WANG, W., et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *International journal of molecular sciences*. 2020, ISSN: 1422-0067.

34. MOURYA, V. K. a INAMDAR, N. N. Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore. *Reactive and Functional polymers*. 2008, ISSN: 1381-5148.
35. SABRI, H., et al. The yin and yang of sodium lauryl sulfate use for oral and periodontal health: a literature review. *Journal of Dentistry*. 2023, ISSN: 0975-1459.
36. ČESKÝ LÉKOPIS 2017. Praha : Grada Publishing, 2017. stránky 2953-2954. Sv. Natrii laurilsulfas. ISBN: 978-80-271-0500-7.
37. NIRMALA, E., et al. Review On Sodium Lauryl Sulphate-A Surfactant. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2021, ISSN: 2277-7105.
38. FENG, M., et al. Toxic effects of sodium dodecyl sulfate on planarian *Dugesia japonica*. *PeerJ*. 2023, ISSN: 2167-8359.
39. BAHR, M. N., et al. Understanding the role of sodium lauryl sulfate on the biorelevant solubility of a combination of poorly water-soluble drugs using high throughput experimentation and mechanistic absorption modeling. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2019, ISSN: 1482-1826.
40. RANGEL-YAGUI, C. de O., PESSOA JR, A. a TAVARES, L. C. Micellar solubilization of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005, ISSN: 1520-6017.
41. PAHWA, R. a GUPTA, N. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2. 11 2011, ISSN: 0975-8232.
42. ZHOU, H.-X. a PANG, X. Electrostatic interactions in protein structure, folding, binding, and condensation. *Chemical reviews*. 2018, ISSN: 1520-6890.
43. MURTADA, A. O., ABDELKARIM, M. A. a HUYAM, A. M. The effect of sodium starch glycolate concentration on physical effectiveness of chlorpheniramine tablets. *Journal of Pharmaceutical Education & Research*. 4. 1 2013, ISSN: 0976-8238.

44. BERARDI, A. a JANSSEN, P. HM. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022, ISSN: 2588-8943.
45. BARABAS, E. S. a ADEYEYE, Ch. M. Crospovidone. In: Analytical profiles of drug substances and excipients. *Academic Press*. 1996, ISSN: 2766-6581.
46. NAGABHUSHANAM, M. V. a RANI, A. Sudha. Dissolution enhancement of mefenamic acid using solid dispersions in crospovidone. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011, ISSN: 0975-1491.
47. CHAULANG, G., et al. Preparation and characterization of solid dispersion tablet of furosemide with crospovidone. *Research journal of pharmacy and technology*. 2008, ISSN: 0974-360X.
48. DOMOSŁAWSKA, M., et al. Study of the influence of cellulose derivatives on physical and analytical attributes of a drug product belonging to BCS class II. *Polimery w Medycynie*. 2018, ISSN: 0370-0747.
49. LAVANYA, D. K. P. K., et al. Sources of cellulose and their applications. *International Journal of Drug Formulation and Research*. 2011, ISSN: 2229-5054.
50. YOUSAF, A. M., et al. Influence of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone on disintegration and dissolution of stevia-loaded tablets. *Polymers in Medicine*. 2019, ISSN: 0272-6335.
51. TONGLAIROUM, P., et al. Effect of particle size and diluent type on critical parameters for disintegration of tablets containing croscarmellose sodium as a disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017, ISSN: 1596-9827.
52. SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*. místo neznámé : CRC Press, 2013. ISBN: 9781351124874.
53. QIU, Y., et al. *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. místo neznámé : Academic press, 2016. ISBN: 9780128024478.

54. ABACI, A., et al. Additive manufacturing of oral tablets: technologies, materials and printed tablets. *Pharmaceutics*. 2021, ISSN: 1999-4923.
55. BUSHRA, R., et al. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. ISSN: 1011-601X.
56. MUŽÍKOVÁ, J. a HOLUBOVÁ, K. Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chemické listy*. 2013, ISSN: 0009-2770.
57. SVAČINOVÁ, P., et al. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy*. 2014, ISSN: 0009-2770.
58. COSTA, P. a LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2001, ISSN: 1879-0720.
59. UDDIN, R., SAFFOON, N. a SUTRADHAR, K. B. Dissolution and dissolution apparatus: a review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2011, ISSN: 0975-7066.
60. SINGHVI, G. a SINGH, M. In-vitro drug release characterization models. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2011, ISSN: 0975-8232.
61. NYOL, S. a GUPTA, M. M. Immediate drug release dosage form: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2013, ISSN: 2250-1177.
62. ČESKÝ LÉKOPIS 2017. Kapitola 2.9.3 Zkouška disoluce pevných lékových forem. Praha : Grada Publishing, a. s., 2017. stránky 373 - 379. ISBN: 80-271-0500-7.
63. TODARO, V., et al. Characterization and simulation of hydrodynamics in the paddle, basket and flow-through dissolution testing apparatuses-a review. *Dissolution Technologies*. 2017, ISSN: 2376-869X.
64. MAUGER, J., et al. Intrinsic dissolution performance testing of the USP dissolution apparatus 2 (rotating paddle) using modified salicylic acid calibrator tablets: proof of principle. *Dissolution Technologies*. 2003, ISSN: 2376-869X.

65. PEZZINI, B. R., et al. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015, ISSN: 2175-9790.
66. JIRÁSKOVÁ, J., et al. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy*. 2015, ISSN: 1213-7103.
67. *ČESKÝ LÉKOPIS 2017*. Kapitola 5.17.1 Doporučení pro zkoušky disoluce. Praha : Grada Publishing, 2017. ISBN: 978-80-271-0500-7.
68. PERRIE, Y., RADES, T. a GRAESER, K. Principles of controlled release. *Drug Delivery: Fundamentals and Applications*. 2016, ISSN: 1741-1750.
69. KANNAN, S., et al. Formulation and evaluation of aspirin delayed release tablet. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*. 2010, ISSN: 0976-8157.
70. YAAKUB, N. A., ANUAR, M. S. a TAHIR, S. M. Compaction behaviour and mechanical strength of lactose-sodium starch glycolate and lactose-croscarmellose sodium binary tablets. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2008, ISSN: 1757-899X.
71. PARFATI, N. a RANI, K. C. The effects of croscarmellose sodium concentration on the physicochemical characteristics of orodispersible tablets of atenolol. *Pharmaciana*. 2018, ISSN: 2477-0256.
72. MIR, V. G., et al. Direct compression properties of chitin and chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, ISSN: 1873-3441.
73. JANSSEN, P. HM, et al. The impact of lactose type on disintegration: An integral study on porosity and polymorphism. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022, ISSN: 1873-3441.
74. FERRERO, C., et al. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *International journal of pharmaceutics*. 1997, ISSN: 1873-3476.

75. DESAI, P. M., LIEW, C. V. a HENG, P. W. S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016, ISSN: 1520-6017.
76. SAWAYANAGI, YOICHI, NAMBU, NAOKI a NAGAI, TSUNEJI. Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to lactose or potato starch. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1982, ISSN: 0009-2363.
77. SWAMY, S. K., et al. Effect of various super disintegrants on the drug release profile of orally disintegrating tablets. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. 2016, ISSN: 2231-5713.
78. HUANBUTTA, K., et al. Impact of salt form and molecular weight of chitosan on swelling and drug release from chitosan matrix tablets. *Carbohydrate polymers*. 2013, ISSN: 1879-1344.
79. KEPSUTLU, A. R., et al. Evaluation of chitosan used as an excipient in tablet formulations. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 1999, ISSN: 0001-6837.
80. SHINDE, A. J., DALAVI, R. S. a MORE, H. N. Design and development of melt solidification of meloxicam for enhancement of solubility and dissolution. *Journal of Research in Pharmacy*. 2020, ISSN: 2630-6344.
81. TODORAN, N., et al. DSC and FT-IR analysis for the formulation of dermal films with meloxicam in bioadhesive polymeric matrices. *Revista De Chimie*. 2018, ISSN: 2668-8212.
82. KUMAR, S. a KOH, J. Physicochemical, optical and biological activity of chitosan-chromone derivative for biomedical applications. *International journal of molecular sciences*. 2012, ISSN: 1422-0067.
83. SIVAKAMI, M. S., et al. Preparation and characterization of nano chitosan for treatment wastewaters. *International journal of biological macromolecules*. 2013, ISSN: 1879-0003.
84. REDDY, S. T., SIVARAMAKRISHNA, D. a SWAMY, M. J. Physicochemical characterization of lauryl glycinate-dodecyl sulfate equimolar complex: A base-

triggerable cationic liposomal system. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2017, ISSN: 1873-4359.

85. MEDEIROS, A., et al. Technological quality determination of pharmaceutical disintegrant by DSC cooling and DSC photovisual. *Journal of thermal analysis and calorimetry*. 2007, ISSN: 1588-2926.

86. www.pharmaexcipients.com. [Online] [Citace: 30. 4 2024.] <https://www.pharmaexcipients.com/product/vivasol/>.

87. SOUSA E SILVA, J. a SOUSA LOBO, J. Compatibility studies between nebicapone, a novel COMT inhibitor, and excipients using stepwise isothermal high sensitivity DSC method. *Journal of thermal analysis and calorimetry*. 2010, ISSN: 1588-2926.

88. KLEIN, S. The mini paddle apparatus—a useful tool in the early developmental stage. Experiences with immediate-release dosage forms. *Dissolution Technologies*. 2006, ISSN: 2376-869X.

89. PENG, T., et al. Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance for dry powder inhalation. *Scientific reports*. 1. 7 2017, ISSN: 2045-2322.

90. QURESHI, S. A. A new crescent-shaped spindle for drug dissolution testing—but why a new spindle. *Dissolution Technologies*. 2004, ISSN: 2376-869X.