

Vliv koncentrace lipofilního nosiče na vlastnosti hydrofilně-lipofilních matricových systémů

DVOŘÁČKOVÁ K., RABIŠKOVÁ M., MASTEIKOVÁ, R., OKÁČOVÁ, L.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo 6. října 2008 / Přijato 29. října 2008

SOUHRN

Vliv koncentrace lipofilního nosiče na vlastnosti hydrofilně-lipofilních matricových systémů

Cílem práce bylo sledování vlivu koncentrace lipofilního nosiče na vlastnosti hydrofilně-lipofilních matricových tablet pro prodloužené uvolňování diklofenaku sodné soli se zaměřením na optimalizaci disolučního profilu v podmínkách *in vitro*. Lipofilním nosičem byl cetylalkohol, který měl současně funkci tajícího pojiva v procesu termoplastické granulace, povidon se použil jako gelotvorný polymer, plnivem byla sacharosa nebo laktosa. Výsledky ukázaly, že koncentrace cetylalkoholu měla vliv na jakostní parametry granulátů i připravených matricových tablet. Koncentrace cetylalkoholu ovlivňovala disoluční profil sacharosových vzorků statisticky významně, v případě vzorků s obsahem laktosy se výrazně projevila pouze při jeho vyšší koncentraci. S rostoucí koncentrací cetylalkoholu se uvolňování léčiva zpomalovalo; vzorky s obsahem sacharosy uvolňovaly léčivo rychleji ve srovnání s identickými vzorky s obsahem laktosy. Vliv byl výraznější při nižší koncentraci lipofilního nosiče.

Klíčová slova: matricové tablety – řízené uvolňování – cetylalkohol – termoplastická granulace

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 269–274

SUMMARY

The effect of lipophilic carrier concentration on hydrophilic-lipophilic matrix systems characteristics

The present experimental paper aimed to examine the effect of lipophilic carrier concentration on diclofenac sodium prolonged release from hydrophilic-lipophilic matrix tablets with respect to the optimization of its dissolution profile *in vitro*. The lipophilic carrier was cetyl alcohol contemporaneously acting as the melting binder in thermoplastic granulation, povidone was used as the gel-forming agent, sucrose or lactose were fillers. The obtained results indicated that cetyl alcohol concentration influenced both characteristics of the granulates and the tablets. The dissolution profile of sucrose samples was affected statistically significantly by cetyl alcohol concentration, in the case of lactose samples only when a higher cetyl alcohol concentration was used. The increasing concentration of cetyl alcohol led to a slower drug release. From the obtained results it is apparent that sucrose samples released drug faster in comparison with the lactose monohydrate ones, especially when a lower lipid carrier concentration was used.

Key words: matrix tablets – controlled release – cetyl alcohol – melt granulation

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 269–274

Má

Úvod

Matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva jsou tvořeny léčivou látkou rovnoměrně rozptýlenou v látkách pomocných. Pomocná látka, resp. látky, kte-

ré mají pro řízené uvolňování léčiva rozhodující vliv, lze označit jako nosné. Podle povahy nosiče můžeme rozlišit polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné, tzv. hydrofilně-lipofilní matricové tablety¹⁾.

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Kateřina Dvořáčková
Ústav technologie léků FaF VFU
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: dvorackovak@vfu.cz

Tab. 1. Složení matricových tablet

| Vzorek | diklofenak sodná sůl (mg) | cetylalkohol (mg) | PVP-30 (mg) | sacharosa (80–125 µm) (mg) | laktosa monohydrát (mg) | stearan hořečnatý (mg) | aerosil 200 (mg) |
|--------|------------------------------|----------------------|----------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| I | 100 | 80 | 60 | 60 | – | 15,9 | 1,6 |
| II | 100 | 60 | 60 | 60 | – | 14,8 | 1,5 |
| III | 100 | 40 | 60 | 60 | – | 13,8 | 1,4 |
| IV | 100 | 80 | 60 | – | 60 | 15,9 | 1,6 |
| V | 100 | 60 | 60 | – | 60 | 14,8 | 1,5 |
| VI | 100 | 40 | 60 | – | 60 | 13,8 | 1,4 |

Pro přípravu matricových tablet lze využít jako lipofilní nosič pomocnou látku cetylalkohol. Jedná se o směs tuhých alkoholů obsahující hlavně hexadekan-1-ol ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_2\text{OH}$) s molekulovou hmotností 242,44 Da. Představuje směs cetylalkoholu (60–70 %), stearylalkoholu (20–30 %), zbytek jsou příbuzné alkoholy²⁾. Cetylalkohol je bílý na omak mastný prášek, vločky nebo granule, prakticky nerozpustný ve vodě, snadno až mírně rozpustný v lihu 96%, snadno rozpustný v etheru. Má široké uplatnění v kosmetice i ve farmaceutickém průmyslu. Lze jej použít pro topickou, perorální i rektální aplikaci. Vzhledem k hydrofilně-lipofilnímu charakteru jeho molekuly patří mezi neiontové povrchově aktivní látky a jako emulgátor typu v/o se využívá například při výrobě emulzí, omývadel, krémů, dále jako změkčovadlo, popř. jako sekundární emulgátor v systémech o/v. Přispívá ke zvýšení stability a zlepšení vzhledu přípravků³⁾. V pevných lékových formách se tato pomocná látka uplatňuje při výrobě čípků a tablet. Cetylalkohol zvyšuje teplotu tání čípkového základu. Při výrobě tablet se používá například jako nízkotající tuhé pojivo při granulaci tavením⁴⁾, kde se využívá jeho nízké teploty tání. Dle ČL 2005 taje mezi 45–52 °C, čistá látka při teplotě 49 °C. Práškovou směs je možné granulovat také pomocí jeho lihového roztoku. U lékových forem vyšších generací se využívá jako nosná pomocná látka lipofilních matric¹⁾, jako součást směsných matric hydrofilně-lipofilní povahy^{5,6)} a jako obalový materiál. Cetylalkohol se spolu s tuhým parafínem úspěšně použil jako modifikátor uvolňování hydrofilního léčiva paracetamolu ze skeletové celulosové matrice⁷⁾. Použil se také jako pomocná látka při formování mikrosfér s řízeným uvolňováním ibuprofenu⁸⁾ a flurbiprofenu⁹⁾. Kulaté částice vznikly odkapáváním taveniny do studené vodní lázně⁸⁾. Při formování niozomů se cetylalkohol využil jako stabilizátor dvojvrstvy¹⁰⁾.

Cílem této experimentální práce byla příprava a hodnocení směsných, tj. hydrofilně-lipofilních matricových tablet s obsahem diklofenaku sodné soli jako modelového léčiva a cetylalkoholu jako lipofilního nosiče. Hydrofilními složkami byly gelotvorný polymer povidon a plniva (sacharosa, resp. laktosa monohydrát). Hlavní pozornost se věnovala vlivu koncentrace lipofilního nosiče na vlastnosti matricových tablet se zaměřením na optimalizaci disolučního profilu vzorků.

POKUSNÁ ČÁST

Použité suroviny

Jako modelové léčivo se při formulaci matricových tablet použil diklofenak sodná sůl – DNa (Amoli Organics, Indie), aritmetický střední průměr 59,7 µm. Jako lipofilní nosič se použil cetylalkohol (Cognis, D); k experimentu se použila frakce < 500 µm. Další součástí matricových tablet byl gelotvorný polymer povidon-30 – PVP-30 (BASF, D), aritmetický střední průměr 47,33 µm. Plnivem byla sacharosa (Cukrovary, CZ) ve velikostní frakci 80–125 µm získané síťováním a laktosa monohydrát Mesh 200 (Cerapharm, A). Stearan hořečnatý (Peter Greven, D) a koloidní oxid křemičitý – Aerosil 200, dále Aerosil, (Degussa, I) se použily jako kluzné a antiadhezivní pomocné látky¹¹⁾. Všechny použité substance vyhovovaly lékopisným požadavkům.

Velikost částic použitých plniv (sacharosy, laktosy) se stanovila (měřeno minimálně 200 částic) pomocí optického mikroskopu (DN 45, Lambda, Praha, CZ) spojeného s CCD kamerou (Alphaphot, Nikon, JAP) s použitím softwaru Ia32.

Výroba granulátů a jejich hodnocení

Vzorky (300 g) připravené smísením jednotlivých složek (DNa, cetylalkohol, PVP-30, plnivo – sacharosa, resp. laktosa monohydrát) se homogenizovaly v zařízení Turbula (T2C, CH) po dobu 10 minut. Složení vzorků je shodné se složením matricových tablet uvedeným v tabulce 1, vyjádřeno v gramech, bez Aerosilu a stearanu hořečnatého. Práškové směsi vzorků I–VI se taval ve skříňové sušárně Horo (typ 048B, D) při teplotě 55 °C po dobu 5 minut. Teplota se zvolila o 3 °C vyšší než je horní hodnota rozmezí teplot tání pro cetylalkohol uvedená v ČL 2005. Vzniklý granulát se přesal přes síto o velikosti ok 1,25 mm. U připravovaných granulátů se hodnotila sypnost (Medipo, CZ, dle Ph.Eur., velikost otvoru 15 mm), Hausnerův poměr (HR) a index stlačitelnosti neboli Carr's index (CI) (SVM 102, Erweka, D, dle Ph.Eur.). Následně se zhodnocené granuláty homogenizovaly s 0,5 % Aerosilu a 5 % stearanu hořečnatého.

Výroba a hodnocení matricových tablet

Složení matricových tablet uvádí tabulka 1. Ploché tablety o průměru 10 mm se vyrobily na výstředníkovém tabletovacím lisu (Korsch, EK 0, D) lisováním granulátů připravených termoplastickou granulací. Matricové tablety se lisovaly při stejném lisovacím tlaku.

U jednotlivých vzorků tablet se provedly lékopisné zkoušky (ČL 2005), tj. hmotnostní stejnoměrnost (analytické váhy Kern 870-13, D), obsahová stejnoměrnost (UV spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA) při vlnové délce 276 nm pro DNa, pevnost (C50 Tablet Hardness & Compression tester, GB), oděr tablet (friabilátor Erweka, typ TAR 10, D) a zkouška disoluce. Výška tablet se vyjádřila jako průměr z 10 měření (posuvné digitální měřidlo Mahr 16EX, D).

Stanovení disolučního profilu modelové léčivé látky

Disoluční profil DNa se stanovil s použitím automatické disoluční aparatury Sotax AT 7 Smart (DonauLab, CH) míchadlovou metodou (ČL 2005). Disolučním médiem byl fosforečnanový tlumivý roztok o pH 6,8 (ČL 2005). Objem disoluční tekutiny byl 1000 ml, teplota $37 \pm 0,5$ °C a rychlost otáčení míchadel byla 100/min. V daných časových intervalech (30 min, 60 min, 120 min a dále po 2 hod. v rámci 24hodinové disoluční zkoušky) se z disolučních nádob automaticky odebíraly vzorky, které se analyzovaly při vlnové délce 276 nm (UV spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer, USA) v průtočných květech a stanovilo se uvolněné množství léčiva v daném čase.

Hodnocení podobnosti disolučních profilů

K posouzení statistické významnosti vlivu koncentrace cetylalkoholu se vypočítal faktor podobnosti f_2 mezi disolučními profily jednotlivých vzorků. Je-li hodnota

tohoto faktoru menší než 50, disoluční profily jsou si nepodobné a závislost na sledovaném parametru je statisticky významná. Hodnoty faktoru podobnosti f_2 se vypočítaly podle vztahu ¹²⁾:

$$f_2 = 50 \log\{ [1 + (1/N)\sum(R_i - T_i)^2]^{-0.5} * 100\}, \quad [1]$$

kde N je počet časových bodů, R_i a T_i jsou hodnoty množství uvolněné léčivé látky srovnávacího (R) a testovaného (T) vzorku v daném čase.

Pro posouzení vlivu cetanolu na disoluční profil vzorku se vypočítal faktor podobnosti mezi vzorky I : II, I : III, II : III obsahujícími sacharosu ve funkci plniva a vzorky IV : V, IV : VI, V : VI obsahujícími ve funkci plniva laktosu. Významnost vlivu použitého plniva se hodnotila podle f_2 počítaného mezi vzorky I : IV, II : V, III : VI.

Hodnocení průběhu disoluce léčiva

Pro hodnocení průběhu disoluce diklofenaku sodné soli z matricových tablet se z křivek získaných zkouškou disoluce počítalo množství léčiva uvolněné ze vzorků za 1 hodinu ¹³⁾ a stanovil se střední disoluční čas $t_{50\%}$ ¹⁴⁾, který vyjadřuje dobu, za kterou se uvolní 50 % léčivé látky.

VÝSLEDKY A DISKUZE

Vzorky I, II a III obsahovaly jako indiferentní plnivo sacharosu, vzorky VI, V a VI potom laktosu monohydrát. Z výsledků obrazové analýzy plyne, že částice sacharosu velikostní frakce 80–125 μm mají střední velikost větší (99,17 μm) než částice laktosu monohydrátu 200 Mesh (34,60 μm). Distribuce velikosti částic je uvedena v tabulce 2.

Tab. 2. Distribuce velikosti částic použitých plniv

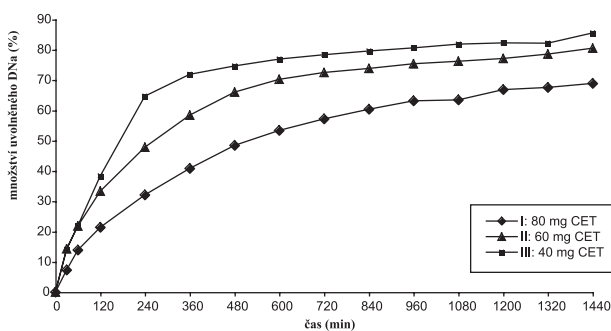
| PLNIVO: aritmetický střední průměr částic (μm) | | | | | | |
|---|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| sacharosa (80–125 μm): 99,17 | střed velikostní třídy (μm) | 60 | 80 | 100 | 117,5 | 135,0 |
| | četnost výskytu (%) | 8,63 | 23,35 | 37,06 | 20,30 | 10,66 |
| laktosa-monohydrát Mesh 200: 34,60 | střed velikostní třídy (μm) | 9,4 | 17,5 | 30,0 | 65,0 | 109,6 |
| | četnost výskytu (%) | 33,57 | 15,02 | 26,17 | 15,14 | 10,10 |

Tab. 3. Hodnocení tokových vlastností granulátů

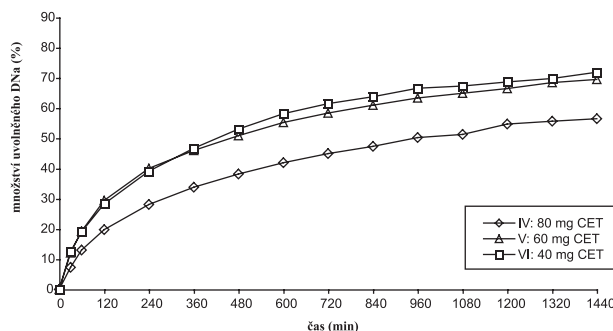
| Vzorek | synopt (s) | index stlačitelnosti (%) | Hausnerův poměr | hodnocení toku dle ČL 2005 |
|--------|------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|
| I | 5,217 | 11,60 \pm 0,69 | 1,131 \pm 0,009 | dobry |
| II | 6,313 | 12,26 \pm 3,80 | 1,140 \pm 0,009 | dobry |
| III | 6,550 | 15,47 \pm 0,18 | 1,183 \pm 0,025 | dobry/přiměřeny |
| IV | 6,570 | 13,08 \pm 0,37 | 1,151 \pm 0,067 | dobry |
| V | 7,647 | 13,65 \pm 0,38 | 1,158 \pm 0,005 | dobry |
| VI | 7,963 | 15,46 \pm 0,42 | 1,183 \pm 0,006 | dobry/přiměřeny |

Tab. 4. Vlastnosti připravených matricových tablet

| Vzorek | teoretická hmotnost (mg) | průměrná hmotnost (mg) | průměrný obsah DNa (%) | pevnost (N) | oděr (%) | výška tablety (mm) |
|--------|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------|---------------|--------------------|
| I | 317,50 | 320,07 ± 1,39 | 98,95 ± 3,36 | 79,80 ± 7,72 | 0,29 | 3,63 ± 0,02 |
| II | 296,30 | 303,04 ± 1,13 | 96,11 ± 0,64 | 72,91 ± 2,16 | 0,56 | 3,32 ± 0,01 |
| III | 275,20 | 274,32 ± 2,84 | 97,42 ± 0,44 | 56,09 ± 9,46 | zlom 2 tablet | 2,94 ± 0,02 |
| IV | 317,50 | 318,33 ± 2,01 | 100,26 ± 2,05 | 84,48 ± 3,46 | 0,31 | 3,67 ± 0,01 |
| V | 296,30 | 301,63 ± 1,39 | 98,72 ± 0,41 | 76,97 ± 1,82 | 0,42 | 3,38 ± 0,01 |
| VI | 275,20 | 276,01 ± 1,11 | 99,89 ± 2,31 | 68,98 ± 2,21 | 0,48 | 3,02 ± 0,01 |



Obr. 1. Disoluční profily sacharosových vzorků v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8



Obr. 2. Disoluční profily laktosových vzorků v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8

Tab. 5. Disoluční profily vzorků v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8

| čas (min) | Množství uvolněného DNa (%) z matricových tablet ve fosforečnanovém tlumivém roztoku o pH 6,8 v závislosti na čase (min) Ī směrodatná odchylka | | | | | |
|-----------|--|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| 0 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| 30 | 7,35 ± 0,53 | 14,25 ± 1,37 | 14,10 ± 1,23 | 7,25 ± 1,09 | 12,02 ± 1,65 | 12,45 ± 1,52 |
| 60 | 13,90 ± 0,21 | 21,79 ± 1,74 | 21,86 ± 2,61 | 12,98 ± 0,78 | 19,22 ± 1,50 | 19,05 ± 2,02 |
| 120 | 21,32 ± 0,19 | 33,30 ± 2,50 | 38,36 ± 3,17 | 19,73 ± 1,28 | 29,48 ± 3,11 | 28,26 ± 2,08 |
| 240 | 32,11 ± 0,23 | 47,88 ± 2,40 | 64,72 ± 10,11 | 28,12 ± 1,26 | 40,02 ± 3,93 | 39,10 ± 2,97 |
| 360 | 40,83 ± 0,80 | 58,40 ± 3,03 | 71,94 ± 8,50 | 33,84 ± 1,37 | 45,97 ± 4,05 | 46,70 ± 3,61 |
| 480 | 48,41 ± 1,85 | 66,06 ± 3,37 | 74,70 ± 7,70 | 38,20 ± 1,56 | 50,85 ± 4,68 | 53,03 ± 3,99 |
| 600 | 53,39 ± 2,31 | 70,23 ± 2,66 | 76,95 ± 7,81 | 41,93 ± 1,49 | 55,25 ± 4,34 | 58,19 ± 4,59 |
| 720 | 57,19 ± 2,74 | 72,48 ± 2,50 | 78,36 ± 7,83 | 44,90 ± 1,52 | 58,38 ± 4,14 | 61,48 ± 4,20 |
| 840 | 60,35 ± 2,81 | 73,89 ± 2,28 | 79,59 ± 7,85 | 47,37 ± 1,61 | 60,95 ± 3,95 | 63,76 ± 3,89 |
| 960 | 63,14 ± 2,66 | 75,44 ± 2,24 | 80,63 ± 7,16 | 50,25 ± 1,42 | 63,33 ± 3,98 | 66,61 ± 2,91 |
| 1080 | 63,49 ± 2,74 | 76,23 ± 2,14 | 81,83 ± 7,74 | 51,29 ± 1,48 | 64,95 ± 3,90 | 67,28 ± 3,50 |
| 1200 | 66,85 ± 2,74 | 77,11 ± 1,62 | 82,28 ± 7,45 | 54,74 ± 1,40 | 66,48 ± 3,88 | 68,70 ± 3,30 |
| 1320 | 67,61 ± 2,74 | 78,60 ± 1,64 | 82,24 ± 6,45 | 55,51 ± 1,32 | 68,51 ± 3,89 | 69,79 ± 3,30 |
| 1440 | 68,89 ± 2,39 | 80,51 ± 1,93 | 85,57 ± 7,95 | 56,45 ± 1,32 | 69,51 ± 3,87 | 71,93 ± 2,89 |

Výsledky hodnocení tokových vlastností granulátů uvádí tabulka 3. Tok připravených granulátů odpovídal slovnímu hodnocení dobrý, u vzorků III a VI (s nejnižším množstvím cetanolu) hodnocení dobrý/přiměřený. Z výsledku je patrná tendence zhoršení tokových vlastností s klesající koncentrací cetanolu v důsledku tvorby menších granulátových zrn. Toto zjištění koresponduje s výsledky Pereira de Souza et al. ¹⁵⁾. Horší tokové vlastnosti se projevují růstem HR, CI a sypnosti. Větší částice sacharosy ve srovnání s částicemi laktosy byly pravděpodobně příčinou lepších tokových vlastností vzorků I, II a III ve srovnání se vzorky s obsahem laktosy jinak stejného složení.

Vlastnosti připravených matricových tablet uvádí tabulka 4. Ze získaných výsledků je zřejmé, že rostoucí koncentrace cetanolu vedla ke zlepšení jejich mechanických vlastností. Při použití stejné lisovací síly se pevnost tablet pohybovala v intervalu 56,09–84,48 N. Nejnižších hodnot dosahovaly vzorky III (56,09 N) a VI (68,98 N) s nejnižším množstvím cetylalkoholu (14,5 % m/m). Nejvyšších hodnot dosahovaly vzorky I (79,80 N) a IV (84,48 N) s nejvyšším množstvím cetylalkoholu (25,2 % m/m). S těmito výsledky korelují výsledky oděru tablet vzorků, které se pohybovaly v intervalu 0,29–0,56 %. Vzorek III z důvodu příčného lomu tablet zkoušce na oděr nevyhověl. Zhoršení mechanických vlastností

Tab. 6. Faktory podobnosti f_2 mezi disolučními profily vzorků

| Srovnávané disoluční profily vzorků | faktor podobnosti f_2 | hodnocení podobnosti disolučních profilů |
|-------------------------------------|-------------------------|--|
| I : III | 34,17 | nepodobné |
| II : III | 55,44 | podobné |
| IV : V | 46,26 | nepodobné |
| IV : VI | 43,38 | nepodobné |
| V : VI | 82,11 | podobné |
| I : IV | 50,25 | podobné |
| II : V | 47,94 | nepodobné |
| III : VI | 39,08 | nepodobné |

v řadě I–III a IV–VI bylo výrazně podpořeno také klesající hmotností a výškou tablet ¹⁶⁾. Z výsledků byly dále patrné lepší mechanické vlastnosti vzorků s obsahem laktosy monohydrátu, pravděpodobně díky jejím menším částicím ve srovnání se sacharosou, které jsou předpokladem pro tvorbu pevnějších výlisků ¹⁷⁾.

Disoluční profily vzorků v prostředí fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8 ukazuje obrázek 1, 2 a tabulka 5, ve které jsou uvedeny směrodatné odchylky průměrných hodnot. Koncentrace lipofilního nosiče cetylalkoholu ovlivňovala uvolňování modelového léčiva bez ohledu na použité plnivo. S klesající koncentrací cetylalkoholu se DNA při použití obou plniv uvolňoval z matricových tablet rychleji. V průběhu 24hodinové disoluční zkoušky vzorky uvolnily 56,45–85,57 % léčivé látky. Pro posouzení statistické významnosti tohoto vlivu se počítaly faktory podobnosti f_2 mezi jednotlivými vzorky (tab. 6). Stanovení faktoru podobnosti f_2 mezi disolučními profily vzorků s plnivem sacharosou prokázalo statistickou významnost vlivu koncentrace cetylalkoholu na uvolňování modelové léčivé látky při použití tohoto plniva. Faktor podobnosti f_2 u vzorků I–III s obsahem sacharosy dosahoval hodnot v intervalu 42,55–55,44. I přes hraniční hodnotu 55,44 mezi vzorkem II a III lze považovat disoluční profily vzorků za vzájemně nepodobné a vliv koncentrace lipofilního nosiče za statisticky významný. K jinému závěru se dospělo v případě vzorků IV–VI s obsahem laktosy. Hodnota faktoru podobnosti $f_2 = 46,26$ mezi vzorkem IV a V ukazuje na nepodobné disoluční profily, avšak hodnoty faktoru podobnosti $f_2 = 82,11$ mezi vzorky V a VI jednoznačně hovoří o podobnosti sledovaných disolučních profilů. Z těchto výsledků je patrné, že při změně koncentrace cetylalkoholu ze 25,2 % (vzorek IV) na 20,2 % (vzorek V) měl cetylalkohol vliv statisticky významný, další pokles koncentrace lipofilního nosiče z 20,2 % (vzorek IV) na 14,5 % (vzorek VI) již statisticky významný vliv neměl. Jak u vzorku s obsahem sacharosy, tak laktosy je patrné, že vliv změny koncentrace cetylalkoholu na disoluční profil DNA se výrazněji projevuje při vyšším zastoupení lipofilního nosiče v matrici (obr. 1, 2).

Z dosažených výsledků disoluční zkoušky a vypočítaných faktorů podobnosti je dále zjevné, že použitá plniva ovlivňují průběh disoluce DNA z matricových tablet statisticky významně. Faktory podobnosti f_2 mezi jednotlivými disolučními profily nabývaly hodnot $f_2 = 50,25$ u vzorků I a IV s největším obsahem lipofilního nosiče

Tab. 7. Sledování vybraných parametrů disolučních profilů vzorků

| Vzorek | množství uvolněného DNA (%) v čase 60 min | $t_{50\%}$ (min) |
|--------|---|------------------|
| I | 13,90 | 533,34 |
| II | 21,79 | 271,11 |
| III | 21,86 | 173,33 |
| IV | 12,98 | 1075,56 |
| V | 19,22 | 471,01 |
| VI | 19,05 | 435,56 |

a $f_2 = 39,08$ u vzorků III a VI s nejmenším obsahem lipofilního nosiče. Typ použitého plniva výrazně ovlivňuje disoluční profil DNA při nižší koncentraci cetylalkoholu. Rychlejší uvolňování DNA ze vzorků s obsahem sacharosy jako plniva lze připsat její lepší rozpustnosti a rychlejší disoluci ve srovnání s laktosou ²⁾.

Průběh disoluce se hodnotil na základě dvou parametrů. Rychlejší uvolňování DNA z matricových tablet v počátku disoluce – *burst efekt* se kvantifikovalo jako množství léčiva uvolněné za 1 hodinu. Dalším sledovaným parametrem, který popisuje průběh řízeného uvolňování, je $t_{50\%}$, který vyjadřuje dobu, za kterou se uvolnilo 50 % inkorporovaného léčiva z lékové formy. Výsledky uvádí tabulka 7. Velikost *burst efektu* byla ovlivněna množstvím lipofilního nosiče přítomného v matrici. Nejmenších hodnot dosahovala u vzorků s největším množstvím cetylalkoholu (vzorek I – 13,90 %; vzorek IV – 12,98 %). Rozdíl *burst efektu* mezi vzorky se středním a nejnižším množstvím cetylalkoholu byl nepatrný (vzorek II – 21,79, vzorek III – 21,86; vzorek V – 19,22, vzorek VI – 19,05). Jako nevýrazný se jevil i rozdíl mezi vzorky lišícími se typem použitého plniva. Koncentrací lipofilního cetylalkoholu však byla ovlivněna velikost parametru $t_{50\%}$, výraznější byla závislost u sacharosových vzorků I–III (tab. 7). Hodnoty $t_{50\%}$ potvrzují taktéž výrazný rozdíl disolučních profilů při použití odlišných plniv – sacharosy nebo laktosy.

Ze sledování hodnot směrodatných odchylek (SD) disolucí jednotlivých vzorků vyplynulo, že i tento parametr je ovlivněn koncentrací lipofilního nosiče. Z hodnot SD uvedených v tabulce 5 vyplývá, že nejnižší hodnoty SD, a tedy nejednotnější disoluční profil vykazovaly vzorky I a IV s nejvyšší koncentrací cetylalkoholu. Nejméně jednotný profil vykazoval vzorek III, tj. vzorek sacharosový s nejnižší koncentrací cetylalkoholu. Nejvyšší hodnoty SD lze přisoudit nejnižší koncentraci tajícího pojiva a širší distribuci velikosti částic sacharosy s odlišnou rychlostí rozpouštění.

ZÁVĚR

Připravily se hydrofilně-lipofilní matricové tablety pro 24hodinový přívod diklofenaku sodné soli. Koncentrace

cetylalkoholu měla signifikantní vliv na disoluční profil vzorků, a lze ji tedy využít jako modifikátor řízeného uvolňování pro daný typ matrice. Jako nejvhodnější se ukázaly vzorky s nejvyšším množstvím lipofilního nosiče, nejmenším burst efektem a nejjednodušším disolučním profilem. Vzhledem ke střednímu disolučnímu času a celkovému uvolněnému množství se z těchto dvou vzorků zdá vhodnější sacharosový vzorek.

LITERATURA

1. **Rabišková, M.:** *Remedia*, 2007; 17, 188-192.
2. **Raymond, C., et al.:** *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5. ed. London: The Pharmaceutical Press, 2006, s. 651.
3. **Rabišková, M., Komárek, P. et al.:** *Technologie léků*. 3. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2006, s. 399.
4. **Dvořáčková, K. et al.:** *Čes. slov. Farm.*, 2007; 56, 129-134.
5. **Bozi, D. Z., Vreer, F., Kozjek, F.:** *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1997; 5, 163-169.
6. **Gil, E. C. et al.:** *Int. J. Pharm.*, 2006; 317, 32-39.
7. **Gren, T., Nyström, C.:** *Int. J. Pharm.*, 1999; 184, 7-19.
8. **Maheshwari, M. et al.:** *Int. J. Pharm.*, 2003; 261, 57-67.
9. **Paradkar, A. et al.:** *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2003; 4(4) Art 65.
10. **Devaraj, G. N. et al.:** *J Colloid Interface Sci.*, 2002; 251, 360-365.
11. **Savickas A., Bernatoniene J.:** *Medicina (Kaunas)*, 2005; 41(3), 226.
12. **Avachnnt, A., Kotwal, V.:** *AAPS PharmSciTech*, 2007, 8, Art. 88 (<http://www.aapspharmstech.org>).
13. **Chopra, S., Patil, G. V., Motwani, S. K.:** *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 66, 73-82.
14. **Singh, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N.:** *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2006; 7 (1) Art. 3 (<http://www.aapspharmstech.org>).
15. **Pereira de Souza, T. et al.:** *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2007, 8(2), Art. 34 (www.aapspharmstech.org).
16. **Saravanan, M. et al.:** *Biol. Pharm. Bull.*, 2002; 25, 541-545.
17. **Rabišková, M. et al.:** *Čes. slov. Farm.*, 2003; 52, 211-217.