

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Kinetika uvolňování pentoxifylinu z lipofilních matricových tablet

Bc. Pavla Filipková

Diplomová práce

2018

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Pavla Filipková**  
Osobní číslo: **C16527**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Technická fyzikální chemie**  
Název tématu: **Kinetika uvolňování pentoxifylinu z lipofilních matricových tablet**  
Zadávací katedra: **Katedra fyzikální chemie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte stručnou literární rešerši na téma "Pevné lékové formy s obsahem pentoxifylinu".
2. Připravte lipofilní matricové tablety s pentoxifylinem a s různým obsahem glyceryl dibehenátu.
3. Proveďte disoluční test připravených matricových tablet v kyselém disolučním médiu při různých teplotách.
4. Na základě získaných experimentálních dat navrhněte vhodný kinetický model pro uvolňování pentoxifylinu z připravených tablet.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí diplomové práce:

**Ing. Václav Lochař, Ph.D.**

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání diplomové práce:

**28. února 2018**

Termín odevzdání diplomové práce:

**11. května 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Libor Čapek, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Diplomová práce vznikla za podpory projektu Modernizace praktické výuky a zkvalitnění praktických dovedností v technicky zaměřených studijních programech, reg. číslo CZ.02.2.67/0.0/0.0/16\_016/0002458 operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání. Tento projekt je spolufinancován Evropskou unií.



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 11. května 2018

Bc. Pavla Filipková

**Poděkování:**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za odborné vedení a konzultace při vypracování této práce. Také bych ráda poděkovala Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za ochotu a praktické odborné rady.

## **ANOTACE**

Tato diplomová práce se zabývá kinetikou uvolňování pentoxifylinu z lipofilních matricových tablet (s různým obsahem glycerol-dibehenátu jakožto retardující komponenty) a duálních matricových tablet složených ze dvou retardujících složek (lipofilního glycerol-dibehenátu a hydrofilní hypromelosity). Byl studován vliv teploty na rychlost uvolňování pentoxifylinu z těchto tablet. Disoluční testy byly prováděny v kyselém disolučním médiu (pH 1,2) při teplotách 35, 37 a 40 °C. Na základě těchto testů byly získány disoluční profily pentoxifylinu, které byly následně vyhodnoceny pomocí nelineární regresní analýzy. Pro popis kinetiky byly využity tyto matematické modely: kinetický model prvního a  $n$ -tého řádu, model Weibull a model Korsmeyer-Peppas. Bylo zjištěno, že se zvyšujícím se obsahem glycerol-dibehenátu v tabletě rychlost uvolňování pentoxifylinu klesá, a zároveň se snižuje vliv teploty na rychlost uvolňování pentoxifylinu.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

pentoxifylin, řízené uvolňování léčiva, lipofilní matricové tablety, glycerol-dibehenát, zkouška disoluce, kinetický model

**TITLE**

Kinetics of pentoxifylline release from lipophilic matrix tablets

**ANNOTATION**

The present master thesis is concerned with the kinetics of pentoxifylline release from lipophilic matrix tablets (with varying amounts of glyceryl-dibehenate as a retarding component) and dual matrix tablets consisting of two retarding components (lipophilic glyceryl-dibehenate and hydrophilic hypromellose). The effect of temperature on the release rate of pentoxifylline from these tablets was studied. Dissolution tests were performed in acidic dissolution medium (pH 1.2) at 35, 37 and 40 °C. Based on these tests, dissolution profiles of pentoxifylline were obtained and subsequently evaluated by the non-linear regression analysis. To describe the kinetics, the following mathematical models were applied: the kinetic model of the first and  $n$ -th order, the Weibull model and the Korsmeyer-Peppas model. It was discovered that with the increasing amount of glyceryl-dibehenate in the tablet the release rate of pentoxifylline decreases and, concurrently, the effect of the temperature on the pentoxifylline release rate decreases.

**KEYWORDS**

pentoxifylline, controlled drug release, lipophilic matrix tablets, glyceryl-dibehenate, dissolution test, kinetic model



# OBSAH

ÚVOD.....	15
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	18
1.1 Řízené uvolňování léčiva.....	18
1.1.1 Prodloužené uvolňování.....	19
1.1.2 Zpožděné uvolňování.....	19
1.1.3 Pulzní uvolňování.....	20
1.2 Matricové tablety.....	20
1.2.1 Polymerní nerozpustné matricové tablety.....	21
1.2.2 Lipofilní matricové tablety.....	22
1.2.3 Hydrofilní gelové matricové tablety.....	22
1.2.4 Směsné matricové tablety.....	22
1.3 Zkouška disoluce.....	23
1.3.1 Lékopisné disoluční přístroje.....	25
1.4 Matematické modely pro vyhodnocení disolučních profilů.....	28
1.4.1 Kinetický model 0. řádu.....	29
1.4.2 Kinetický model I. řádu.....	29
1.4.3 Kinetický model $n$ -tého řádu.....	30
1.4.4 Model Weibull.....	31
1.4.5 Model Korsmeyer-Peppas.....	32
1.5 Teplotní závislost rychlostní konstanty.....	32
1.5.1 Arrheniova teorie.....	32
1.5.2 Eyringova teorie.....	33
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	34
2.1 Použité chemikálie.....	34
2.1.1 Chemikálie na přípravu matricových tablet.....	34

2.1.2	Chemikálie na přípravu disolučního média .....	34
2.2	Laboratorní přístroje a pomůcky .....	35
2.3	Experimentální postupy .....	36
2.3.1	Příprava matricových tablet .....	36
2.3.2	Příprava disolučního média .....	37
2.3.3	Zkouška disoluce .....	38
2.3.4	Měření UV-Vis spekter .....	39
2.4	Použité programy .....	39
3	VÝSLEDKY A DISKUZE .....	40
3.1	Kalibrace pentoxifylinu v kyselém médiu .....	40
3.2	Naměřené disoluční profily pentoxifylinu .....	41
3.3	Kinetika uvolňování pentoxifylinu z připravených matricových tablet .....	44
3.3.1	Lipofilní matricové tablety .....	46
3.3.2	Duální matricové tablety .....	51
3.4	Vliv teploty disolučního média na uvolňování pentoxifylinu .....	55
4	ZÁVĚR .....	67
5	LITERATURA .....	68

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: <i>Chemická struktura pentoxifylinu</i> .....	15
Obrázek 2: <i>Prodloužené uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]</i> .....	19
Obrázek 3: <i>Zpožděné uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]</i> .....	19
Obrázek 4: <i>Pulzní uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]</i> .....	20
Obrázek 5: <i>Schématické znázornění uvolňování účinné látky z matricových tablet /převzato z [19] a upraveno</i> .....	21
Obrázek 6: <i>Polymerní nerozpustné matricové tablety /převzato z [1] a upraveno</i> .....	21
Obrázek 7: <i>Schéma disoluční nádoby s košíčkem /převzato z [30] a upraveno</i> .....	25
Obrázek 8: <i>Schéma disoluční nádoby s míchadlem (pádlem) /převzato z [30] a upraveno</i> ....	26
Obrázek 9: <i>Schéma disoluční nádoby s vratným válcem /převzato z [32] a upraveno</i> .....	26
Obrázek 10: <i>Simulace průchodu léčiva GIT v přístroji s vratným válcem /převzato z [32] a upraveno</i> .....	27
Obrázek 11: <i>Schéma přístroje s průtokovou celou /převzato z [27] a upraveno</i> .....	28
Obrázek 12: <i>Schéma průtokové cely /převzato z [27] a upraveno</i> .....	28
Obrázek 13: <i>Disoluční jednotka Sotax AT 7smart</i> .....	35
Obrázek 14: <i>Tableta před disolucí připravená přímým lisováním</i> .....	37
Obrázek 15: <i>UV-Vis spektrum pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu (pH 1,2)</i> .....	40
Obrázek 16: <i>Kalibrační přímka pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu (pH 1,2)</i> .....	41
Obrázek 17: <i>Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 37 °C</i> .....	42
Obrázek 18: <i>Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 35 °C</i> .....	43
Obrázek 19: <i>Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 40 °C</i> .....	44
Obrázek 20: <i>Disoluční profily pentoxifylinu při 37 °C proložené modelem Korsmeyer-Peppas</i> .....	45
Obrázek 21: <i>Lipofilní matricové tablety (F1, F3 a F5) po 24 hodinové disoluci</i> .....	46
Obrázek 22: <i>Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F1 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull</i> .....	47
Obrázek 23: <i>Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F2 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull</i> .....	47
Obrázek 24: <i>Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F3 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull</i> .....	48
Obrázek 25: <i>Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F4 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull</i> .....	48

Obrázek 26: Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F5 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull.....	49
Obrázek 27: Formulace F7: a) před disolucí; b) během disolučního testu (po 75 minutách disoluce); c) po 24 hodinové disoluci (ihned po vytažení z nádoby s médiem); d) po 24 hodinové disoluci (po vysušení) .....	52
Obrázek 28: Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F6 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas .....	52
Obrázek 29: Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F7 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas .....	53
Obrázek 30: Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F8 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas .....	53
Obrázek 31: Porovnání naměřených disolučních profilů pentoxifylinu ve formulacích F1, F3, F5 a F7 při různých teplotách (35 °C modře; 37 °C černě; 40 °C červeně).....	56
Obrázek 32: Disoluční profily pentoxifylinu naměřené při 35 °C (nahore) a při 40 °C (dole) proložené modelem Korsmeyer-Peppas .....	57
Obrázek 33: Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F1 a F5 při 35 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull .....	58
Obrázek 34: Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F3 a F7 při 35 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a kinetickým modelem n-tého řádu/modelem Korsmeyer-Peppas .....	59
Obrázek 35: Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F1 a F5 při 40 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull .....	59
Obrázek 36: Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F3 a F7 při 40 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a kinetickým modelem n-tého řádu/modelem Korsmeyer-Peppas .....	60
Obrázek 37: Závislost rychlostní konstanty I. řádu $k_1$ na obsahu glycerol-dibehenátu v tabletě při daných teplotách (35 °C modře; 37 °C černě; 40 °C červeně) .....	61
Obrázek 38: Závislost rychlostní konstanty I. řádu $k_1$ na teplotě $T$ pro jednotlivé lipofilní formulace .....	62
Obrázek 39: Vyhodnocení teplotní závislosti rychlostní konstanty $k_1$ u formulace F1 pomocí Arrheniovy a Eyringovy teorie .....	65

Tabulka 1: <i>Léčivé přípravky s účinnou látkou pentoxifylin aktuálně se nacházející na českém trhu [16]</i> .....	17
Tabulka 2: <i>Složení jednotlivých formulací všech studovaných tablet (v %)</i> .....	36
Tabulka 3: <i>Přehled odběrů kapalných vzorků během disolučního testu</i> .....	38
Tabulka 4: <i>Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 37 °C</i> .....	45
Tabulka 5: <i>Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C</i> .....	49
Tabulka 6: <i>Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C</i> .....	50
Tabulka 7: <i>Parametry kinetického modelu n-tého řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C</i> .....	51
Tabulka 8: <i>Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C</i> .....	54
Tabulka 9: <i>Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C</i> .....	54
Tabulka 10: <i>Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C</i> .....	55
Tabulka 11: <i>Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C</i> .....	57
Tabulka 12: <i>Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C</i> .....	60
Tabulka 13: <i>Hodnoty rychlostních konstant I. řádu <math>k_1</math> a příslušných poločasů uvolňování <math>t_{50\%}</math> při daných teplotách</i> .....	62
Tabulka 14: <i>Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C</i> .....	63
Tabulka 15: <i>Parametry kinetického modelu n-tého řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C</i> .....	63
Tabulka 16: <i>Hodnoty rychlostních konstant n-tého řádu <math>k_n</math>, řádových koeficientů <math>N</math> a příslušných poločasů uvolňování <math>t_{50\%}</math> při daných teplotách</i> .....	64
Tabulka 17: <i>Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duální formulaci F7 při 35 a 40 °C</i> .....	64

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CNS – centrální nervová soustava

CR – řízené uvolňování (controlled release)

ČL – Český lékopis

FDA – United States Food & Drug Administration

GIT – gastrointestinální trakt

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)

HPMC – hydroxypropylmethylcelulosa (hypromelosa)

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

*in vivo* – v živém

*in vitro* – v umělých podmínkách laboratoře (ve skle)

p. a. – analytická čistota látek (pro analýsi)

PAD – periferní arteriální onemocnění (peripheral arterial disease)

QC – kontrola kvality (Quality Control)

R&D – výzkum a vývoj (Research and Development)

rpm – otáčky za minutu (revolutions per minute)

SGF – umělá žaludeční šťáva (simulated gastric fluid)

SIF – umělá střevní šťáva (simulated intestinal fluid)

SMCC – silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

SR – postupné uvolňování (sustained release)

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

USP – United States Pharmacopeia (americký lékopis)

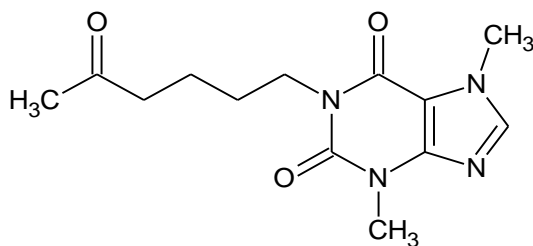
UV-Vis – ultrafialová a viditelná oblast

## ÚVOD

V současné farmakoterapii nacházejí čím dál více své uplatnění lékové formy s řízeným uvolňováním a účinkem léčiva. Jelikož je perorální podání zcela jistě nejčastějším způsobem aplikace léčiva, byly první lékové formy s prodlouženým a později také řízeným uvolňováním účinné látky určeny právě pro tuto cestu podání. Důvodem vývoje lékových forem s řízeným uvolňováním jsou jejich významné výhody oproti formám klasickým, a to především:

- snížení četnosti dávkování léčiva, a tedy zjednodušení dávkovacího režimu a s tím spojená zlepšená compliance pacienta,
- redukce výkyvů plazmatické koncentrace léčiva a s tím související menší výskyt nežádoucích účinků. [1, 2]

Ideálním kandidátem pro vývoj perorálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním je díky svým farmakologickým vlastnostem ve vodě velmi dobře rozpustná účinná látka pentoxifylin (3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion; obrázek 1), což je derivát xantinu. [3, 4, 5]



**Obrázek 1:** Chemická struktura pentoxifylinu

Pentoxifylin se řadí do farmakoterapeutické skupiny periferní vazodilatancia. Zlepšuje průtok krve cévním řečištěm zásahem do reologických vlastností krve (snížením její viskozity) a mírnou vazodilatací. Tento zvýšený krevní průtok pomáhá pacientům s periferním arteriálním onemocněním (PAD) dosáhnout lepší mikrocirkulace a perfuze tkání (nasycení tkání kyslíkem). Pentoxifylin je primárně určen k léčbě intermitentní klaudikace, což je hlavní symptom PAD, při kterém pacienti prožívají silné křečovitě bolesti v nohou při chůzi (v klidu obvykle ustupují), mají studené nohy, parestézii (mravenčení) či necitlivost dolních končetin. Je indikován především při terapii ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) arteriosklerotického nebo diabetického původu a při poruchách prokrvení centrální nervové soustavy (CNS). [5, 6, 7, 8, 9, 10]

Pentoxifylin byl syntetizován v 60. letech 20. století v Německu (Chemische Werke Albert AG) během výzkumu oxoalkyldimethylxantinů spolu s dalšími strukturně příbuznými látkami, přičemž právě u pentoxifylinu byly zjištěny dobré vazodilatační účinky za současné nízké toxicity, což se ukázalo jako dobrý předpoklad pro nové potenciální léčivo. [4] Z důvodu poměrně vysoké nesnášenlivosti derivátů xantinu gastrointestinálním traktem (GIT) byla zpočátku velmi omezená možnost podání těchto látek perorálně (bezpečná jen velmi nízká, a tedy neúčinná dávka), a tak byly používány pouze ve formě injekčních roztoků. Bezpečné perorální podání vyšších dávek bylo umožněno až formulací lékové formy s prodlouženým uvolňováním. To bylo zajištěno přidavkem dostatečného množství tzv. bobtnavé složky (polymeru – např. deriváty celulosy), která zajistí postupné uvolňování účinné látky z přípravku, a tedy konstantní hladinu účinné látky v krvi po relativně dlouhou dobu. [11] Pentoxifylin byl jako léčivo poprvé představen v roce 1972 v Německu a byl uveden na trh pod názvem Trental (400 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním, na bázi hydroxypropylmethylcelulosy) společností Hoechst-Roussel (dnes Sanofi Aventis). Od tohoto roku byl postupně zaváděn na trh v Evropě i mimo ni (Francie 1974, Velká Británie 1975, Itálie 1976, Japonsko 1977). V roce 1984 byl pak Trental schválen FDA (U.S. Food & Drug Administration) a začal se prodávat i v USA. Bylo to první léčivo schválené k léčbě intermitentní klaudikace. Roku 1997 skončila patentová ochrana originálního léku a na trhu se tak začaly objevovat i mnohé přípravky generické (např. Pentoxifylline, Pentoxil, Pentomer, Agapurin, atd). [7, 12, 13, 14, 15]

Seznam léčivých přípravků obsahujících pentoxifylin jako účinnou látku, které jsou aktuálně na lékařský předpis k dostání v České republice, je uveden v tabulce 1. [16] Nejvíce rozšířenými lékovými formami jsou tablety s prodlouženým uvolňováním pro perorální podání. Pentoxifylin je z retardovaných přípravků postupně uvolňován po dobu 10-12 hodin. Obvyklá denní dávka je 1200 mg pentoxifylinu, rozdělená dle snášenlivosti do dvou až tří dávek během dne (podávaných s jídlem). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální obtíže, které lze zmírnit snížením dávky. [6, 9] Kromě toho je možné pentoxifylin podat intravenózně (nitrožilně) ve formě injekčního roztoku. [16]

Základem všech komerčně dostupných tablet s prodlouženým uvolňováním je polymer hydroxypropylmethylcelulosa (hypromelosa, HPMC), jedná se tedy o hydrofilní matricové tablety. Požadovaný disoluční profil léčiv dotváří hydrofilní povidon. [1, 6, 16, 17, 18] Dosud nebyl na trh uveden žádný léčivý přípravek na bázi lipofilní matrice.



**Tabulka 1:** Léčivé přípravky s účinnou látkou pentoxifylin aktuálně se nacházející na českém trhu [16]

Název přípravku	Léková forma
<b>AGAPURIN</b> 20 mg/1 ml	Injekční roztok
<b>AGAPURIN SR 400</b> 400 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
<b>AGAPURIN SR 600</b> 600 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
<b>PENTOMER RETARD</b> 400 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
<b>PENTOMER RETARD</b> 600 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
<b>TRENTAL 400</b> 400 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním

V této práci je proto pozornost zaměřena na pentoxifylin v lipofilních a duálních matricových tabletách. Jako základ lipofilní matrice byl zvolen dnes velmi často používaný glycerol-dibehenát (Compritol® 888 ATO), pro duální matrice byla vybrána kombinace lipofilního glycerol-dibehenátu a hydrofilní hypromelosity (SheffCeI™ 75HD15000CR).

Cílem této diplomové práce je prostudovat kinetiku uvolňování pentoxifylinu z připravených lipofilních a duálních matricových tablet různého složení na základě experimentálně provedených disolučních testů v kyselém disolučním médiu (pH 1,2) a navrhnout pro toto uvolňování vhodný kinetický model. Zároveň je úkolem prozkoumat vliv teploty (35, 37 a 40 °C) na rychlost uvolňování pentoxifylinu z vybraných formulací, a tedy posoudit vliv změny teploty na získané disoluční profily.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Řízené uvolňování léčiva

Klasické perorální lékové formy s běžným uvolňováním podávané vícekrát denně způsobují při léčbě určité problémy, které omezují jejich bezpečné užívání. Jedná se zejména o kolísající koncentraci účinné látky v krevní plazmě – vyšší koncentrace účinné látky v krvi, než je terapeutické optimum, přitom zvyšuje toxicitu léčiva, což vede k vystupňování nežádoucích účinků; při nižší koncentraci naopak nedochází k léčení pacienta. Složitý dávkovací režim (užívání několikrát denně) je navíc obtížné dodržovat, a dochází proto často k vynechání některé dávky. Z těchto důvodů byly již od roku 1950 předmětem zájmu lékové formy s prodlouženým uvolňováním, které tyto problémy minimalizují a s výhodou se proto zavádějí do farmakoterapeutické praxe. Jejich největšími výhodami jsou redukce výkyvů koncentrace účinné látky v plazmě a s tím spojená zvýšená efektivita a bezpečnost léčby (nižší výskyt nežádoucích účinků), dále zjednodušené dávkování (snížení četnosti podávání). Na druhou stranu nevýhodou jsou vyšší náklady na výrobu těchto léčivých přípravků a tím pádem i jejich vyšší cena. [1, 2, 19]

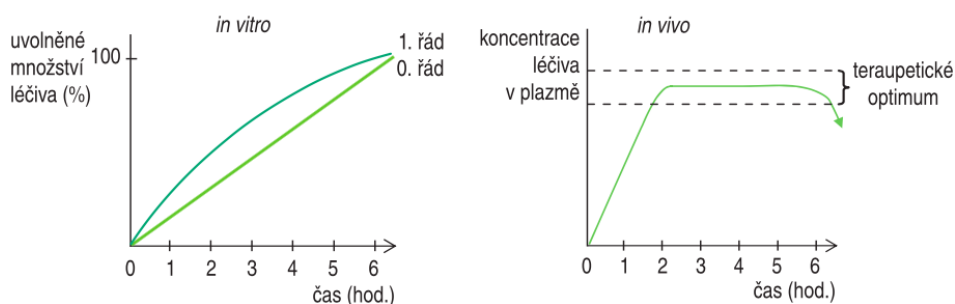
S termínem řízené uvolňování léčiva (CR – controlled release) se lze v literatuře setkat od 70. let 20. století. Z počátku však bylo názvosloví velmi nejednotné, a proto se do běžné praxe vžily i další termíny jako modifikované, prodloužené, pomalé či postupné (SR – sustained release) uvolňování. Přípravky jsou také často označovány RETARD (z angl. retard – zpomalit), případně z toho odvozeným českým názvem retardety. [1]

Perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva jsou vyráběny za použití specifických pomocných látek (excipientů) nebo speciálních postupů farmaceutické technologie (způsob zpracování účinné látky do léčivého přípravku), případně kombinací obojího tak, aby bylo dosaženo požadované rychlosti, místa nebo času uvolňování účinné látky z lékové formy. Mezi lékové formy zajišťující řízené uvolňování léčiva patří matricové tablety, obalované tablety a lékové mikroformy (pelety). [20, 21]

Český lékopis (ČL) rozděluje řízené uvolňování na prodloužené, zpožděné a pulzní. [20]

### 1.1.1 Prodloužené uvolňování

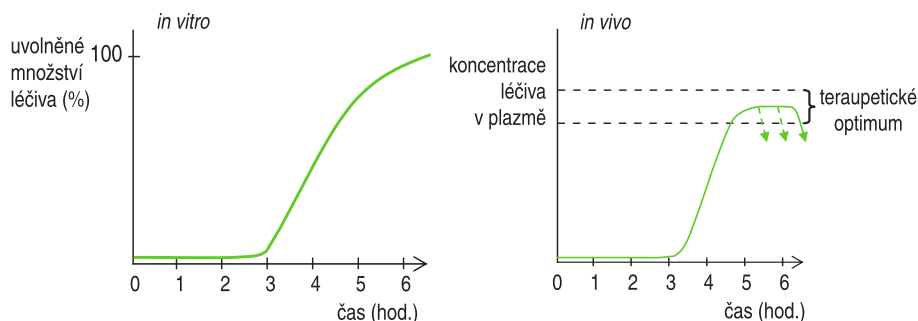
Léčivé přípravky s prodlouženým uvolňováním zajišťují kontinuální uvolňování účinné látky z lékové formy definovanou rychlostí po určitou předem stanovenou dobu. Plazmatická koncentrace účinné látky je tak udržována v terapeuticky efektivní oblasti po výrazně delší dobu než po podání jednotlivé dávky dané pouze charakteristickými farmakokinetickými vlastnostmi dané účinné látky (rychlost absorpce, metabolismus, eliminace). Výsledkem je tedy prodloužený účinek léčiva (obrázek 2) a s tím spojené výše zmíněné výhody. [1, 19]



Obrázek 2: Prodloužené uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]

### 1.1.2 Zpožděné uvolňování

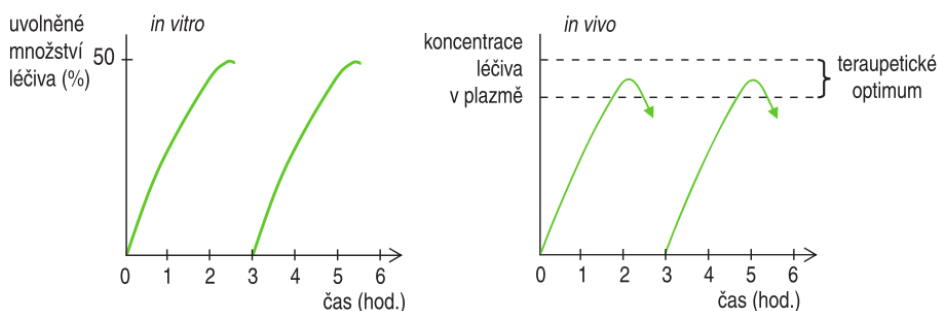
Léčivé přípravky se zpožděným uvolňováním zajišťují uvolnění účinné látky z lékové formy až po určité, předem stanovené době po podání. Opožděný účinek léčiva (obrázek 3) je výhodný zejména v případech, kdy je potřeba léčivo doručit do určitého místa působení v GIT (např. má-li se účinná látka absorbovat až ve střevech). Dále nachází uplatnění u onemocnění, která jsou doprovázena nočními obtížemi (astmatické záchvaty, nespavost) nebo ranními nepříjemnými pocity (artritida, Parkinsonova choroba). [1, 22]



Obrázek 3: Zpožděné uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]

### 1.1.3 Pulzní uvolňování

Léčivé přípravky s pulzním uvolňováním zajišťují uvolňování účinné látky z lékové formy v několika definovaných pulzech. Pulzní přerušovaný účinek léčiva (obrázek 4) je vhodný při nutnosti fyziologického opakovaného denního podání léčiva (inzulin) nebo při vytvoření tolerance na podávanou účinnou látku (nitráty). [1, 22]



Obrázek 4: Pulzní uvolňování a účinek léčiva /převzato z [1]

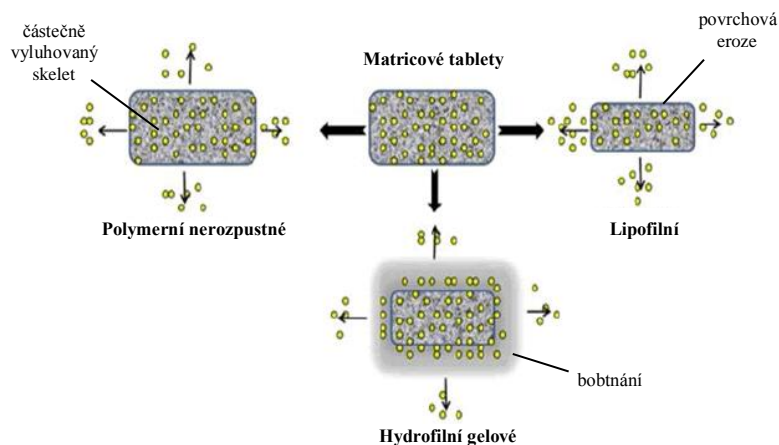
## 1.2 Matricové tablety

Matricové tablety patří k jednotkovým perorálním pevným lékovým formám (tableta funguje jako jeden celek), v nichž je účinná látka rovnoměrně dispergována v polymerní matici, která zajišťuje prodloužené uvolňování a účinek léčiva. Matrice neboli nosná látka (nosič) může být hydrofilní nebo hydrofobní. Vlastnosti tablety jsou dány především vlastnostmi použité matrice a účinné látky, dalšími pomocnými látkami je pak lze do určité míry upravit tak, aby léčivý přípravek splňoval požadované farmakologické vlastnosti a stabilitu. Matricové tablety se nejčastěji vyrábějí přímým lisováním, vlhkou či termoplastickou granulací, případně obalováním. [1, 2, 19, 21]

V závislosti na typu použité matrice lze matricové tablety klasifikovat na:

- **polymerní nerozpustné** (nerozpustné polymery),
- **lipofilní** (tukové a voskové látky),
- **hydrofilní gelové** (bobtnavé hydrofilní polymery),
- a **směsné matricové tablety**. [1, 2, 19, 21]

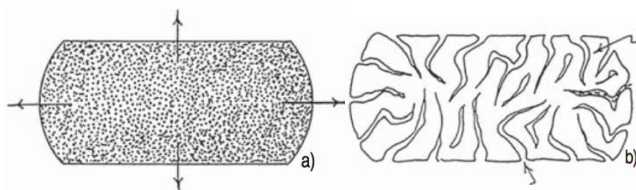
Mechanismus uvolňování účinné látky z různých typů matricových tablet je znázorněn na obrázku 5. [19]



**Obrázek 5:** Schématické znázornění uvolňování účinné látky z matricových tablet /převzato z [19] a upraveno

### 1.2.1 Polymerní nerozpustné matricové tablety

Polymerní nerozpustné matricové tablety (skeletové tablety) byly zavedeny do klinické praxe již po roce 1960 a jsou nejstarším typem matricových tablet. Nerozpustný polymer (nejčastěji se používají nerozpustné amonioalkylmethakrylátové kopolymery a ethylcelulosa, méně často pak polyvinylchlorid, polyethylen a polystyren), který je základem této matrice, vytváří pevnou pórovitou strukturu – skelet. Účinná látka, která je před vylisováním tablety v použitém polymeru homogenně dispergována, se při styku s vodou v pórech pomalu rozpouští a vzniklý roztok kanálky difunduje do okolního prostředí (GIT). Tvar tablety přitom zůstává nezměněn, z organismu je vylučován vyluhovaný polymerový skelet (obrázek 6).



**Obrázek 6:** Polymerní nerozpustné matricové tablety /převzato z [1] a upraveno  
a) homogenní matrice; b) částečně vyluhovaný skelet

Rychlost uvolňování účinné látky z matrice závisí především na její pórovitosti. Dále lze rychlost ovlivnit přidáním dalších pomocných látek – hydrofilní složky rychlost uvolňování zvyšují, hydrofobní naopak zpomalují. [1, 2]

### **1.2.2 Lipofilní matricové tablety**

Lipofilní matricové tablety jsou založené na matrici z tukových a voskových látek. Nejčastěji se používají mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery (např. stearylalkohol, cetylalkohol, glycerol-dibehenát, karnaubský nebo montanglykolový vosk). Účinná látka, která je rovnoměrně dispergována v lipofilní matrici, se uvolňuje povrchovou erozí matrice a postupným zmenšováním tablety (v důsledku hydrolyzy a rozpouštění tuků vlivem účinku enzymů a změny pH v GIT). Rychlost uvolňování účinné látky tedy závisí zejména na vlastnostech použité lipofilní matrice a na její koncentraci v tabletě, dále na dalších přidaných pomocných látkách, které optimalizují disoluční profil. [1, 2, 19]

### **1.2.3 Hydrofilní gelové matricové tablety**

Hydrofilní gelové matricové tablety jsou díky snadné a finančně nenáročné výrobě dnes nejvíce preferovanými matricovými systémy. Základem matrice jsou hydrofilní bobtnavé polymery různého druhu – nejčastěji se jedná o deriváty celulosy (methylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy), dále lze použít modifikované škroby, karbomery, povidon nebo některé přírodní látky. Účinná látka je rovnoměrně dispergována v použité polymerní matrici. Při kontaktu s vodným prostředím (GIT) podléhá povrch tablety zvlhčení a dochází k uvolnění počáteční dávky léčiva. Polymer začíná hydratovat, čímž na povrchu tablety vzniká ochranná gelová vrstva zajišťující prodloužené uvolňování (umožňuje vodě postupně pronikat do tablety, aniž by se okamžitě rozpadla). Nabobtnání gelu způsobí počáteční zvětšení tablety, původní gelová vrstva se však časem rozpouští a nahrazuje ji vždy vrstva nová (hydratace se posouvá směrem k suchému jádru) – tableta se tak postupně zmenšuje, až zcela zaniká. Ve vodě dobře rozpustné účinné látky se primárně uvolňují difuzí vrstvou gelu, špatně rozpustné látky pak erozí tablety. Možná je i kombinace obou dějů. Rychlost uvolňování účinné látky lze ovlivnit složením tablety, zejména vlastnostmi použité matrice (viskozita a struktura polymeru, jeho koncentrace v tabletě) a účinné látky (rozpustnost ve vodě), případně dalšími excipienty a podmínkami výrobního procesu. [1, 2, 19, 21]

### **1.2.4 Směsné matricové tablety**

V poslední době se s oblibou používají také směsné matricové tablety. Základem směsné matrice je kombinace několika různých typů nosných látek, např. hydrofilního bobtnavého polymeru a lipofilní látky (tzv. hydrofilně-lipofilní matrice). [1, 2, 23]

### 1.3 Zkouška disoluce

Zkouška disoluce *in vitro* je významnou lékopisnou metodou pro hodnocení uvolňování účinné látky z pevných lékových forem. Primárně byly disoluční testy vyvinuty ke stanovení množství a rychlosti uvolňování účinné látky z perorálních pevných lékových forem, tedy z tablet a kapslí s okamžitým (běžným) i prodlouženým uvolňováním. Při procesu disoluce léčivého přípravku dochází k uvolňování účinné látky z pevné lékové formy do okolní kapalné fáze – disolučního média, které napodobuje prostředí GIT (simulace podmínek *in vivo*). [24, 25]

Disoluční zkouška je dnes běžnou rutinní metodou, která nachází své uplatnění především ve dvou oblastech farmaceutického průmyslu – R&D (Research and Development) a QC (Quality Control). R&D se zabývá výzkumem a vývojem nových léčivých přípravků, disoluční zkouška zde slouží k odhadu chování léčiva v organismu a biologické dostupnosti účinné látky *in vivo* a je důležitá zejména při bioekvivalenčních studiích generických léčiv (hodnotí se shoda s originálním přípravkem). Výstup je pak nezbytnou částí registrační dokumentace léčiva. V QC laboratořích se disoluční zkouška provádí z důvodu kontroly kvality jednotlivých vyrobených šarží již registrovaných léčiv (kontrola výrobního procesu). [24, 26]

Vždy je třeba přesně specifikovat parametry disolučního testu, kterými jsou:

- používaný přístroj,
  - složení, objem a teplota disolučního média,
  - rychlost otáčení (míchání) / rychlost průtoku disolučního média (dle přístroje),
  - způsob odebrání disolučního média s uvolněným množstvím účinné látky ke vzorkování (časové intervaly, odebírané množství roztoku) při uspořádání off-line/ případně podmínky průběžného automatického vyhodnocování (on-line),
  - metoda analýzy (stanovení uvolněného množství účinné látky ve vzorcích).
- [26, 27, 28, 29]

Pro provedení zkoušky disoluce pevných lékových forem podávaných perorálně jsou lékopisem předepsány 4 typy přístrojů: přístroj s košíčkem, míchadlem (pádlem), vratným válcem a průtokovou celou (více o jednotlivých typech přístrojů v následující podkapitole). Volba přístroje je dána zejména fyzikálně-chemickými vlastnostmi zkoušené lékové formy. Všechny části přístroje, které přicházejí do kontaktu s léčivým přípravkem a disolučním médiem, musí být vyrobeny z chemicky inertních materiálů (nesmí adsorbovat, reagovat

či jinak ovlivňovat výsledky), kovové části jsou zhotoveny z nerezové oceli. S oblibou jsou používány přístroje, které umožňují vizuální sledování léčivého přípravku v průběhu disoluční zkoušky. [28, 29]

Jako disoluční médium se používají roztoky, které se snaží co nejvíce napodobit fyziologické podmínky gastrointestinálního traktu (zejména žaludku a tenkého střeva, kde dochází ke vstřebávání léčiv). Disoluční média prošla značným vývojem od destilované vody a zředěné kyseliny chlorovodíkové, přes vodné tlumivé roztoky (pufry) ve fyziologickém rozmezí pH 1,2 až 7,5 a umělé žaludeční (SGF) a střevní (SIF) šťávy obsahující enzymy, až k nejnovějším biorelevantním formám, které navíc obsahují další přidané složky nacházející se v GIT (např. povrchově aktivní látky) a umožňují simulovat i stavy nalačno/po jídle. Perorálně podané lékové formy *in vivo* procházejí GIT s proměnlivou hodnotou pH (žaludek pH 1-3 (po jídle až 5); tenké střevo: dvanáctník pH 4,5-6,5, lačnick pH 6,8 a kyčelník pH až 7,5), přičemž v jednotlivých částech GIT setrvává léková forma po různě dlouhou dobu. K napodobení průchodu léčiva celým trávicím traktem lze s výhodou použít disoluční metodu s gradientem pH a ohledem na dobu setrvávání lékové formy v jednotlivých částech GIT. Pracuje se vždy s předepsaným objemem disolučního média (nejčastěji 500-1000 ml). Teplota disolučního média je stanovena lékopisem na  $37 \pm 0,5$  °C, což odpovídá fyziologické teplotě lidského organismu. [24, 26, 29, 30, 31, 32]

Rychlost otáčení (míchání) má rovněž významný vliv na průběh disolučního testu, nejčastěji se používá 50, 75, 100, 125 a 150 rpm. V případě provedení disoluce v průtočném zařízení jsou předepsány rychlosti průtoku disolučního média 4, 8 a 16 ml/min. [29]

V daných časech jsou z disolučního média odebírány kapalné vzorky (s uvolněnou účinnou látkou) k analýze. Při měření celého disolučního profilu účinné látky se vzorky odebírají v několika definovaných časových intervalech. Stanovení uvolněného množství účinné látky v odebraných vzorcích se provádí pomocí vhodné analytické kvantifikační metody, nejčastěji se používají metody spektrofotometrické (UV-Vis spektrometrie) a chromatografické (kapalinová chromatografie – HPLC).

Přístroje jsou neustále vylepšovány a modernizovány – od ručního odběru vzorků se přechází na co nejvíce automatizované přístroje, které eliminují lidský faktor. Off-line přístroje umožňují automatické odběry vzorků do kolektoru, jejich analýza pak musí být provedena samostatně. On-line přístroje jsou přímo propojeny se spektrofotometrem/chromatografem a analýza tak probíhá automaticky přímo během disoluční zkoušky.

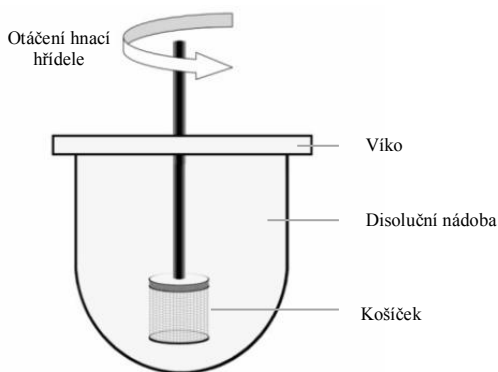


### 1.3.1 Lékopisné disoluční přístroje

Prvním standardizovaným zařízením pro disoluční zkoušku byl přístroj s rotujícím košíčkem, který byl již v roce 1970 zařazen do amerického lékopisu (USP). Nejpoužívanějším disolučním přístrojem nejen pro perorální pevné lékové formy se stal přístroj s míchadlem (pádlem). Dalšími současnými lékopisnými alternativami provedení disoluce jsou přístroj s vratným válcem a přístroj s průtokovou celou. [27, 29, 30]

#### Přístroj 1 – Přístroj s košíčkem:

Zařízení (obrázek 7) se skládá ze skleněné válcovité nádoby s půlkulatým dnem o objemu 1 l, ke zpomalení odpařování může být přikryta vhodným víkem; dále z motoru, hnací hřídele a míchací jednotky, kterou je v tomto případě válcovitý košíček (jeho spodní část je umístěna 2,5 cm od dna nádoby). Rotace hnací hřídele musí být plynulá, lze nastavit požadovanou rychlost otáčení. Nádoba je částečně ponořena ve vodní lázni, která udržuje stálou teplotu média ( $37 \pm 0,5$  °C) uvnitř nádoby během disoluční zkoušky (případně je nádoba k tomuto účelu vybavena zařízením k vyhřívání, např. vyhříváním pláštěm). [29]

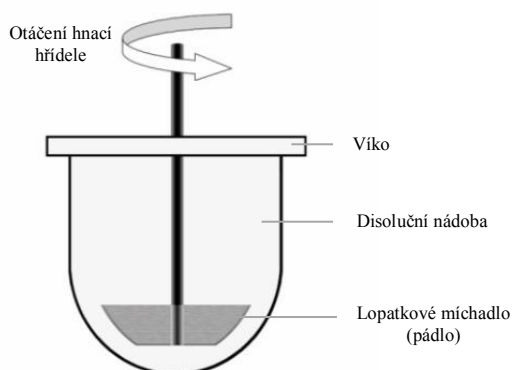


**Obrázek 7:** Schéma disoluční nádoby s košíčkem /převzato z [30] a upraveno

Postup: Nádoba přístroje se naplní předepsaným objemem disolučního média, které je následně vytemperováno na teplotu  $37 \pm 0,5$  °C. Zkoušený léčivý přípravek se před zahájením disoluce vloží do suchého košíčku (sítky), sestaví se přístroj a spustí se míchání předepsanou rychlostí otáčení. V předepsaném čase nebo v určitých časových intervalech se odebírají vzorky disolučního média, v nichž se poté stanoví obsah uvolněné účinné látky pomocí vhodné analytické metody. Po odběrech vzorků se odebrané množství roztoku nahrazuje odpovídajícím objemem čerstvého disolučního média (vyhřátého na 37 °C), případně se změna objemu koriguje ve výpočtu. [29]

### Přístroj 2 – Přístroj s míchadlem (pádlem):

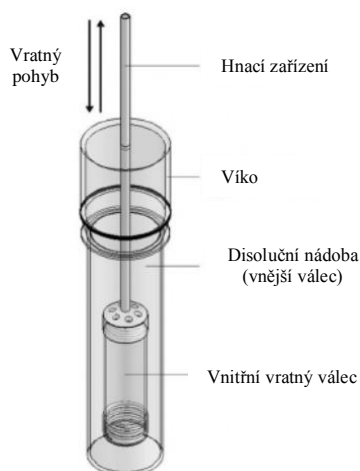
Zařízení (obrázek 8) je konstrukčně i principiálně totožné s přístrojem 1, jedinou odlišností je míchací jednotka, kterou je v tomto případě lopatkové míchadlo (pádlo), jehož spodní část je umístěna 2,5 cm od dna nádoby. Zkoušený léčivý přípravek se před spuštěním míchání vkládá na dno nádoby. V případě plavání či vznášení přípravku v disolučním médiu ho lze přidržet u dna použitím vhodné pomůcky (držáku) z inertního materiálu. [29]



Obrázek 8: Schéma disoluční nádoby s míchadlem (pádlem) /převzato z [30] a upraveno

### Přístroj 3 – Přístroj s vratným válcem:

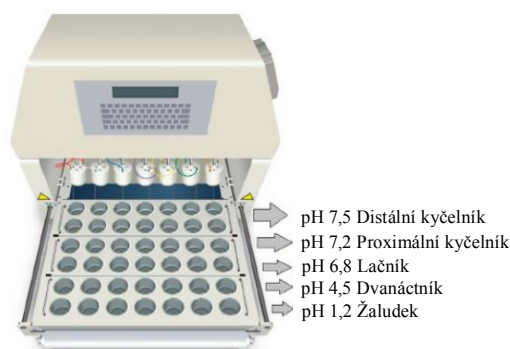
Zařízení (obrázek 9) se skládá z vnější skleněné válcovité disoluční nádoby s plochým dnem (opatřené víkem proti odpařování), do níž se vkládá vnitřní vratný válec (skleněná tuba na svém horním i spodním konci uzavíratelná víčky tvořenými síťkami z vhodného materiálu); dále z motoru a hnacího zařízení, které umožňuje konání plynulého vratného vertikálního pohybu vnitřního válce uvnitř nádoby. Nádoba je částečně ponořena ve vodní lázni, která udržuje stálou teplotu během disoluční zkoušky. [29, 32]



Obrázek 9: Schéma disoluční nádoby s vratným válcem /převzato z [32] a upraveno

Postup: Každá nádoba přístroje se naplní předepsaným objemem disolučního média, které se vytemperuje na teplotu  $37 \pm 0,5$  °C. Do každého vratného válce se umístí jeden zkoušený léčivý přípravek, přístroj se sestaví a uvede do pohybu. V předepsaném čase nebo v určitých časových intervalech se vratný válec z nádoby vytáhne a z jejího středu se odebere vzorek disolučního média k následné analýze. Změna objemu média způsobená odebíráním vzorků je řešena stejným způsobem jako u výše popsanych přístrojů. [29]

Disoluční nádoby jsou v lázni uspořádány v několika řadách (každá horizontální řada je tvořena ze 7 nádob), přičemž do každé řady je možné použít disoluční médium o jiném složení (obrázek 10). Výhodou tohoto přístroje je, že po vytažení vratných válců z první řady nádob je lze automaticky přesunout do řady následující, což umožňuje zkoušenou lékovou formu vystavit několika různým disolučním médiím během jediného testu. Lze tedy pracovat s gradientem pH, a simulovat tak průchod léčiva celým GIT. [32]

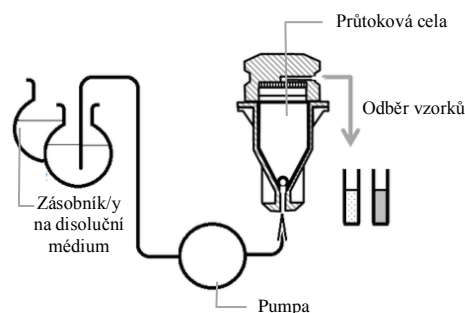


**Obrázek 10:** Simulace průchodu léčiva GIT v přístroji s vratným válcem /převzato z [32] a upraveno

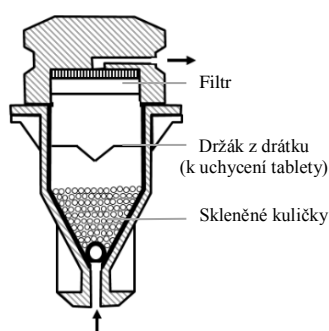
#### **Přístroj 4 – Přístroj s průtokovou celou:**

Zařízení (obrázek 11) se skládá z rezervoáru na disoluční médium a pumpy, která toto médium vytlačuje konstantní průtokovou rychlostí nahoru do průtokové cely ponořené ve vodní lázni, která udržuje stálou teplotu během disoluční zkoušky. [27, 29]

Používá se průtoková cela (obrázek 12) z průhledného inertního materiálu a definované velikosti (o průměru 12 mm nebo 22,6 mm). Spodní kuželovitá část cely je naplněna malými skleněnými kuličkami, které slouží k úpravě průtoku média a vyloučení turbulentního proudění. Pro uchycení lékové formy v cele se využívá vhodný držák (z drátku). V horní části cely je umístěn filtr zabraňující úniku nerozpuštěných částic při odebírání vzorků. [27, 29]



**Obrázek 11:** Schéma přístroje s průtokovou celou /převzato z [27] a upraveno



**Obrázek 12:** Schéma průtokové cely /převzato z [27] a upraveno

Postup: Zkoušený léčivý přípravek se umístí do držáku (případně na skleněné kuličky) uvnitř cely a sestaví se přístroj. Vyhřáté disoluční médium (na teplotu  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) se čerpá pumpou přes dno cely tak, aby se dosáhlo předepsané rychlosti průtoku. V určitých časech se odebírají vzorky média k následné analýze. [29]

Výhodou tohoto přístroje je, stejně jako u přístroje 3, možnost použití několika různých disolučních médií v průběhu jediného testu, a tedy lepší simulace podmínek v GIT. Primárně byl přístroj s průtokovou celou navržen zejména pro špatně rozpustné léčivé látky, dnes má však řadu dalších využití. [27]

#### 1.4 Matematické modely pro vyhodnocení disolučních profilů

Kvantitativní interpretaci naměřených dat – disolučních profilů – umožňuje nelineární regresní analýza s použitím různých matematických modelů, které mohou popisovat uvolňování účinné látky z lékové formy v závislosti na čase prostřednictvím parametrů daného modelu. Běžně se k vyhodnocení naměřených disolučních profilů využívají kinetické modely nultého, prvního a  $n$ -tého řádu, dále modely Weibull, Korsmeyer-Peppas, Higuchi a mnohé další. [33, 34]

### 1.4.1 Kinetický model 0. řádu

Kinetickou rovnicí 0. řádu v diferenciálním tvaru z pohledu účinné látky v testované lékové formě (1) lze zapsat:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_0 \cdot A_{t(s)}^0, \quad (1)$$

kde  $A_{t(s)}$  je aktuální množství účinné látky v lékové formě v čase  $t$  a  $k_0$  je rychlostní konstanta 0. řádu (udávaná v jednotkách koncentrace  $\cdot$  čas<sup>-1</sup>). V kinetickém součinu na pravé straně rovnice je  $A_{t(s)}$  na nultou mocninu ( $A_{t(s)}^0 = 1$ ), z čehož vyplývá, že rychlost uvolňování účinné látky z lékové formy, která má splňovat tento model, musí být po celou dobu disoluce konstantní. Řešením homogenní diferenciální rovnice (1) separací proměnných a následnou integrací v mezích od počátku disoluce ( $A_0, t = 0$ ) do aktuálního času ( $A_{t(s)}, t$ ) se získá rovnice klesající přímky (2):

$$A_{t(s)} = A_0 - k_0 \cdot t, \quad (2)$$

kde  $A_0$  je počáteční množství účinné látky v lékové formě neboli maximálně uvolnitelné množství (někdy se značí také jako  $A_\infty$ ). Cílem disolučních studií je však kvantifikovat  $A_{t(l)}$  – množství účinné látky, které se za daný čas  $t$  uvolnilo z lékové formy do disolučního média. To lze získat pomocí úvahy (vztah (3)), že součet aktuálních množství účinné látky v lékové formě a v disolučním médiu v každém čase  $t$  musí odpovídat počátečnímu množství účinné látky v lékové formě:

$$A_0 = A_{t(s)} + A_{t(l)}. \quad (3)$$

Z rovnic (2) a (3) pak lze získat finální vztah (4), což je rovnice rostoucí přímky:

$$A_{t(l)} = k_0 \cdot t. \quad (4)$$

Lékové formy, ze kterých je účinná látka uvolňována kinetickým modelem 0. řádu (např. některé matricové tablety obsahující špatně rozpustné léčivo, obalené tablety či osmotické systémy), uvolňují stále stejné množství účinné látky za jednotku času, a jsou proto ideální pro zajištění prodlouženého účinku léčiva. [33, 34, 35]

### 1.4.2 Kinetický model I. řádu

Aplikace kinetického modelu I. řádu v disolučních studiích byla poprvé navržena v roce 1967 (Gibaldi a Feldman). Pro účinnou látku v testované lékové formě lze psát diferenciální kinetickou rovnici (5):

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_1 \cdot A_{t(s)}, \quad (5)$$

kde  $k_1$  je rychlostní konstanta I. řádu (v jednotkách  $\text{čas}^{-1}$ ) a rychlost uvolňování z lékové formy již v tomto případě není konstantní. Po vyřešení této homogenní diferenciální rovnice (5) lze výsledný vztah zapsat v linearizovaném (6), případně exponenciálním (7) tvaru:

$$\ln A_{t(s)} = \ln A_0 - k_1 \cdot t \quad (6)$$

$$A_{t(s)} = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}. \quad (7)$$

Množství účinné látky v lékové formě tedy s časem exponenciálně klesá. Pro množství účinné látky, které se za daný čas  $t$  uvolnilo z lékové formy do disolučního média, lze pomocí rovnic (3) a (7) odvodit vztah (8), ze kterého je patrné, že množství účinné látky v disolučním médiu s časem exponenciálně roste (až do maximálního uvolnitelného množství  $A_0$ ):

$$A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}). \quad (8)$$

Ze znalosti rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  lze pomocí rovnice (9) stanovit poločas uvolňování  $t_{50\%}$ , což je parametr udávající čas, za který se do disolučního média uvolní polovina, tedy 50 % z počátečního množství účinné látky v lékové formě:

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_1}. \quad (9)$$

Lékové formy, jejichž disoluční profil vyhovuje kinetickému modelu I. řádu, jsou např. ve vodě dobře rozpustná léčiva v porézní matrici. [33, 34, 35]

### 1.4.3 Kinetický model $n$ -tého řádu

Stejným způsobem lze odvodit kinetický model  $n$ -tého řádu:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_n \cdot A_{t(s)}^n, \quad (10)$$

kde  $k_n$  je rychlostní konstanta  $n$ -tého řádu (v jednotkách  $\text{koncentrace}^{(1-n)} \cdot \text{čas}^{-1}$ ) a  $n$  je skutečný řád daného procesu. Řešením diferenciální rovnice (10) se získá vztah (11):

$$\frac{A_{t(s)}^{1-n}}{1-n} = \frac{A_0^{1-n}}{1-n} - k_n \cdot t. \quad (11)$$

Po zavedení substituce (12):

$$n = N + 1 \quad (12)$$

lze úbytek množství účinné látky v lékové formě vyjádřit rovnicí (13):

$$A_{t(s)} = [(A_0)^{-N} + k_n \cdot N \cdot t]^{-\frac{1}{N}}, \quad (13)$$

kde  $N$  udává hodnotu tzv. řádového koeficientu. Pro množství účinné látky, které se za daný čas  $t$  uvolnilo z lékové formy do disolučního média, pak lze spojením rovnic (3) a (13) získat rovnici (14):

$$A_{t(l)} = A_0 - [(A_0)^{-N} + k_n \cdot N \cdot t]^{-\frac{1}{N}}. \quad (14)$$

Poločas uvolňování  $t_{50\%}$  lze v případě kinetického modelu  $n$ -tého řádu vyjádřit rovnicí (15):

$$t_{50\%} = \frac{(-1+2^N) \cdot A_0^{-N}}{k_n \cdot N}. \quad (15)$$

Na rozdíl od kinetického modelu I. řádu, kdy poločas uvolňování  $t_{50\%}$  závisí pouze na hodnotě rychlostní konstanty  $k_1$ , je u  $n$ -tého řádu  $t_{50\%}$  závislý na dvou parametrech:  $k_n$  a  $N$ . Kinetický model  $n$ -tého řádu byl do disolučních studií zařazen na základě poznatku, že skutečný řád ( $n$ ) procesu uvolňování účinné látky z lékových forem může nabývat různých hodnot, nikoliv pouze hodnot přirozených čísel, jak se dříve předpokládalo. Skutečný řád procesu závisí na různých faktorech, např. na velikosti a fyzikálně-chemických vlastnostech molekul účinné látky a na složení a prostorovém uspořádání lékové matrice. [36, 37]

#### 1.4.4 Model Weibull

Obecná empirická rovnice původně navržená Weibullem (1951) byla později modifikována pro popis disolučních profilů léčiv (Langenbucher, 1972). Tato rovnice (16) má tvar:

$$\frac{A_{t(l)}}{A_0} = 1 - e^{\left[ \frac{-(t-T_i)^b}{a} \right]}, \quad (16)$$

kde  $a$  je parametr charakterizující časový průběh procesu,  $T_i$  představuje počáteční časovou prodlevu při daném procesu (tzv. lag time), přičemž ve většině případů je roven nule, a  $b$  je parametr určující tvar křivky ( $b = 1$  ...exponenciála;  $b < 1$  ...parabola s vyšším počátečním sklonem, poté shodná s exponenciálou;  $b > 1$  ...sigmoida, esovitá křivka se zakřivením nahoru s následným bodem obratu). Rovnice Weibullova modelu byla pro účely práce upravena na tvar (17):

$$A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-(t-t)^b}), \quad (17)$$

kde  $l$  je konstanta kompenzující rozměr času (v jednotkách čas<sup>-1</sup>), přičemž platí předpoklady, že  $\frac{1}{a} = l^b$  a  $T_i = 0$ . Pokud  $b = 1$ , je pak rovnice formálně totožná s kinetickou rovnicí I. řádu (vztah (8)). Weibullův model může být úspěšně aplikován na téměř jakýkoliv typ disoluční křivky. Vzhledem k tomu, že se jedná o empirický (statistický) model, vykazuje však určité nedostatky. Model nebyl odvozen na základě kinetických zákonů – může proto pouze popsat, nikoliv dostatečně charakterizovat disoluční kinetiku léčiv. Žádný parametr modelu není přímo spojen se skutečnou rychlostí uvolňování účinné látky z lékové formy, má proto omezené použití při stanovení korelace *in vitro/in vivo*. Přesto se Weibullův model v disolučních studiích běžně používá, je užitečný zejména při porovnávání disolučních profilů léčiv v matricových tabletách. [33, 34, 35]

### 1.4.5 Model Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer (1983) navrhl jednoduchý semi-empirický model ve tvaru (18):

$$\frac{A_{t(L)}}{A_0} = a \cdot t^n, \quad (18)$$

kde  $a$  je konstanta zahrnující strukturní a geometrické charakteristiky lékové formy a  $n$  je exponent, který naznačuje mechanismus uvolňování léčiva. Peppas (1985) v závislosti na hodnotě parametru  $n$  charakterizoval různé mechanismy uvolňování:

- $n = 0,5$  ... uvolňování se řídí difuzí (model Higuchi);
- $0,5 < n < 1$  ... anomální transport – uvolňování se řídí difuzí a bobtnáním (oba procesy probíhají ve srovnatelné míře);
- $n = 1$  ... uvolňování se řídí bobtnáním polymeru (kinetika 0. řádu).

Pro určování exponentu  $n$  by měla být používána pouze určitá část disoluční křivky, a to do 60 % uvolněného množství, kdy platí (19):

$$\frac{A_{t(L)}}{A_0} < 0,6. \quad (19)$$

Obecně se tento model používá k analýze uvolňování účinné látky z polymerních lékových forem, kdy není mechanismus uvolňování dobře znám, případně když může probíhat více než jeden typ uvolňování léčiva. [33, 34]

## 1.5 Teplotní závislost rychlostní konstanty

### 1.5.1 Arrheniova teorie

Závislost rychlostní konstanty na teplotě  $k(T)$ , kdy rychlostní konstanta s teplotou vzrůstá, je popisována empiricky získanou Arrheniovou rovnicí v exponenciálním tvaru (20):

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{RT}}, \quad (20)$$

kde  $k$  je rychlostní konstanta,  $A$  je předexponenciální neboli frekvenční faktor (ve stejných jednotkách jako příslušná rychlostní konstanta) a udává počet účinných srážek molekul,  $E_A$  je aktivační energie daného procesu, tedy minimální energie, kterou je molekulám třeba dodat, aby se daný proces mohl uskutečnit ( $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),  $R$  je univerzální plynová konstanta ( $8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ) a  $T$  je termodynamická teplota (K).



Arrheniova rovnice umožňuje z experimentálních dat (hodnoty rychlostních konstant daného procesu  $k$  při různých teplotách  $T$ ) vypočítat aktivační energii  $E_A$  a frekvenční faktor  $A$  daného procesu. K tomuto účelu je výhodné rovnici (20) převést na linearizovaný tvar (21):

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T}. \quad (21)$$

Vynesením hodnot přirozených logaritmů rychlostní konstanty  $\ln k$  do grafu v závislosti na reciproké hodnotě teploty  $\frac{1}{T}$  je získána lineární závislost, kterou lze vyhodnotit pomocí lineární regrese. Ze směrnice přímky, která udává hodnotu  $-\frac{E_A}{R}$ , lze vypočítat hodnotu  $E_A$ , hodnotu  $A$  pak lze získat z úseku  $\ln A$ . [38, 39]

### 1.5.2 Eyringova teorie

Eyringova rovnice (22) pro výpočet rychlostní konstanty  $k$  byla odvozena na základě teorie aktivovaného komplexu (teorie přechodového (tranzitního) stavu) a má obecnou platnost:

$$k = K^\ddagger \cdot \frac{k_B \cdot T}{h}, \quad (22)$$

kde  $K^\ddagger$  je rovnovážná konstanta,  $k_B$  je Boltzmannova konstanta ( $1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$ ) a  $h$  je Planckova konstanta ( $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ ). Na základě platnosti vztahu (23):

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (23)$$

lze Eyringovu rovnici přepsat na tvar (24):

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}} = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \cdot e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{R \cdot T}}, \quad (24)$$

kde  $\Delta G^\ddagger$  je aktivační Gibbsova energie ( $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),  $\Delta H^\ddagger$  je aktivační entalpie ( $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) a  $\Delta S^\ddagger$  je aktivační entropie procesu ( $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ). Eyringova rovnice v linearizovaném tvaru (25):

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (25)$$

umožňuje z experimentálních dat (hodnoty rychlostních konstant daného procesu  $k$  při různých teplotách  $T$ ) vypočítat aktivační entalpii  $\Delta H^\ddagger$  a entropii  $\Delta S^\ddagger$  daného procesu.

Vynesením  $\ln\left(\frac{k}{T}\right)$  proti  $\frac{1}{T}$  do grafu je opět získána lineární závislost, která po proložení přímkou udává ve směrnici hodnotu  $-\frac{\Delta H^\ddagger}{R}$  a v úseku  $\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$ . [38, 39]

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 Použité chemikálie

#### 2.1.1 Chemikálie na přípravu matricových tablet

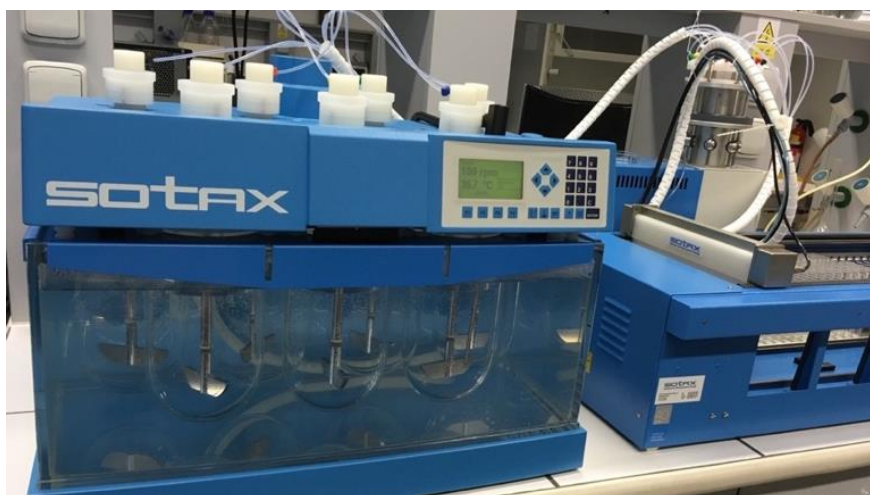
- **Pentoxifylin** (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, USA /product of UK)
  - 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)xantin (obrázek 1)
  - účinná látka vhodná k formulaci matricových tablet s prodlouženým uvolňováním
  - bílý krystalický prášek, dobře rozpustný ve vodě ( $\geq 43$  mg/ml)
- **Compritol<sup>®</sup> 888 ATO** (Gattefossé SAS, Saint-Priest, Francie)
  - glycerol-dibehenát (převládají diestery kyseliny behenové (C22))
  - lipofilní matrice pro prodloužené uvolňování
- **SheffCel<sup>™</sup> 75HD15000CR** (KERRY, Naas, Irsko)
  - hydroxypropylmethylcelulosa (hypromelosa, HPMC) s viskozitou 15000 mPa.s
  - hydrofilní matrice pro prodloužené uvolňování
- **Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90** (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Německo)
  - silicifikovaná mikrokrystalická celulosa (mikrokrystalická celulosa & koloidní SiO<sub>2</sub>)
  - směsné suché pojivo (plnivo)
- **Stearát hořečnatý** (Acros Organics, New Jersey, USA)
  - hořečnatá sůl kyseliny oktadekanové (magnesium-stearát)
  - mazadlo (lubrikant)

#### 2.1.2 Chemikálie na přípravu disolučního média

- chlorid sodný p. a. (Lach-Ner, s.r.o., Neratovice, ČR)
- kyselina chlorovodíková 35% p. a. (PENTA s.r.o., Praha, ČR)
- redestilovaná voda

## 2.2 Laboratorní přístroje a pomůcky

- analytické váhy KERN ALT 310-4AM (KERN & Sohn GmbH, Balingen, Německo)
- předvažovací váhy PT 210 (Sartorius, Göttingen, Německo)
- homogenizátor Mixer Mill MM200 (Retsch GmbH, Haan, Německo); homogenizační nádoba (komůrka mlecí 10 ml, nerez. ocel) pro MM200
- tabletovací forma 13 mm (PIKE Technologies, Fitchburg, USA)
- hydraulický ruční lis H-62 (Trystom spol. s r.o., Olomouc, ČR)
- **disoluční jednotka AT 7smart** (Solutions for Pharmaceutical Testing – Sotax AG, Allschwill, Švýcarsko); obrázek 13
  - zařízení skládající se ze 7 skleněných nádob umístěných v prosklené vodní lázni
  - lze použít jako přístroj s míchadly/košíčky
  - propojené s pístovým čerpadlem CY7-50 a kolektorem na 7x29 vzorků (off-line)



Obrázek 13: Disoluční jednotka Sotax AT 7smart

- UV-Vis spektrofotometr Agilent 8453 (Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Německo); kyveta z křemenného skla 5 mm
- poloautomatická mikropipeta 0,5-5 ml Transferpette S (Brand GmbH & Co. KG, Wertheim, Německo)
- běžné laboratorní sklo a pomůcky
- digitální posuvné měřítko 0-150 mm/0,01 mm (Extol Premium)

## 2.3 Experimentální postupy

### 2.3.1 Příprava matricových tablet

Byly studovány dva typy matricových tablet – **tablety s lipofilní matricí**, jejichž základ tvoří různé množství glycerol-dibehenátu (firemní produkt Compritol® 888 ATO), a **tablety s duální matricí**, tedy složené matricové systémy, které jsou tvořeny jak lipofilní, tak i hydrofilní složkou v různém vzájemném poměru. Lipofilní matricí byl i v případě duálních tablet glycerol-dibehenát (Compritol® 888 ATO), jako hydrofilní matrice byla v těchto tabletách použita hypromelosa (SheffCel™ 75HD15000CR).

Procentuální složení jednotlivých formulací všech připravovaných tablet jsou přehledně uvedena v tabulce 2. V práci tedy bylo studováno celkem 5 formulací lipofilních matricových tablet (F1-F5) lišících se procentuálním zastoupením glycerol-dibehenátu v tabletech (10, 20, 30, 40 a 50 %) a 3 formulace tablet s duální matricí (F6-F8), které obsahují různá množství glycerol-dibehenátu a hypromelosy, ovšem součet obou těchto retardantů činí vždy 50 %. Pro názornost byla připravena ještě formulace F0, která je zcela bez retardující složky a je tedy zástupcem tablet s běžným (okamžitým) uvolňováním.

**Tabulka 2:** Složení jednotlivých formulací všech studovaných tablet (v %)

Formulace	Compritol® 888 ATO	SheffCel™ 75HD15000 CR	Stearát hořečnatý	Pentoxifylin	Prosolv® SMCC 90
<b>F0</b>	-	-	1	20	79
<b>F1</b>	10	-	1	20	69
<b>F2</b>	20	-	1	20	59
<b>F3</b>	30	-	1	20	49
<b>F4</b>	40	-	1	20	39
<b>F5</b>	50	-	1	20	29
<b>F6</b>	15	35	1	20	29
<b>F7</b>	25	25	1	20	29
<b>F8</b>	35	15	1	20	29

Tablety byly připravovány metodou přímého lisování podle výše uvedených procentuálních složení (tabulka 2), přičemž celková hmotnost tablety byla vždy 500 mg. Jednotlivé složky byly navažovány na analytických vahách přímo do homogenizační nádoby v tomto pořadí:

- retardující komponenta/y (Compritol® 888 ATO, SheffCel™ 75HD15000CR)
- mazadlo (stearát hořečnatý) – v tabletě vždy 1 %
- účinná látka (pentoxifylin) – v tabletě vždy 20 %, tedy 100 mg pentoxifylinu
- pojivo (Prosolv® SMCC 90)

Po navážení všech komponent byla homogenizační nádoba uzavřena a vložena do homogenizátoru, ve kterém probíhalo mísení složek vždy po dobu 1 minuty intenzitou třepání postupně 10, 13 a 15 kmitů za sekundu. Poté byl obsah převeden do tabletovací formy o průměru 13 mm, která byla umístěna do ručního lisu, a lisovací silou 8 kN po dobu 5 minut byla lisována tableta. Po vyjmutí z formy byla každá tableta (obrázek 14) pro ověření reprodukovatelnosti postupu změřena (její průměr a tloušťka) a zvážena.



**Obrázek 14:** *Tableta před disolucí připravená přímým lisováním*

Pro disoluční zkoušku byly tímto způsobem připraveny vždy 3 tablety stejného složení plus 1 tableta jako tzv. slepý pokus (blank), která se připravuje stejným způsobem, avšak účinná látka se v tabletě nahrazuje odpovídajícím množstvím pojiva. Použití této tablety při disolučním testu je důležité pro následnou analýzu pomocí UV-Vis spektrometrie, tedy ke stanovení množství uvolněné účinné látky z připravených tablet (viz dále).

### **2.3.2 Příprava disolučního média**

Pro disoluční testování bylo zvoleno kyselé disoluční médium o pH 1,2 (roztok HCl s úpravou iontové síly pomocí NaCl) simulující prostředí žaludečních šťáv. Příprava 1 litru tohoto média probíhala následujícím postupem. Do odměrné baňky (o objemu 1000 ml) byly naváženy 2 g NaCl, které byly rozpuštěny v malém objemu redestilované vody. Po rozpuštění

bylo přidáno 7 ml zředěné HCl (420 g/l), která byla vždy předem připravena. Odměrná baňka byla poté doplněna po rysku redestilovanou vodou.

Zředěná HCl (420 g/l) byla připravována do odměrné baňky o objemu 100 ml tak, že k malému objemu redestilované vody bylo opatrně přidáno 36 ml 35% HCl a následně byla baňka doplněna po rysku redestilovanou vodou.

### 2.3.3 Zkouška disoluce

K provedení disoluce byla používána disoluční jednotka Sotax AT 7smart v režimu off-line (obrázek 13). Do každé nádoby bylo odměrným válcem odměřeno 900 ml kyselého disolučního média o pH 1,2. Na ovládacím panelu přístroje byly nastaveny parametry metody: pádélková metoda, rychlost míchání 100 rpm, požadovaná teplota (35, 37 nebo 40 °C), celková doba disoluční zkoušky a časové intervaly a množství odebíraných vzorků k analýze. Po vytemperování médií na danou teplotu, která byla důsledně kontrolována uvnitř disolučních nádob, byla disoluční zkouška zahájena vhozením tablet (3 tablety + 1 blank) a okamžitým spuštěním míchání. Duální matricové tablety byly kvůli přilnavosti ke dnu nádoby před zahájením disoluce vkládány do speciálních inertních nosičů. Celková doba disolučního testu byla 24 hodin. Kapalné vzorky byly pomocí čerpadla automaticky odebírány v množství 3 ml do zkumavek umístěných v posuvném kolektoru prvních 6 hodin testu každých 15 minut (celkem 24 odběrů), poté další 4 hodiny po 60 minutách (celkem 4 odběry), a nakonec byl proveden jeden kontrolní odběr po 24 hodinách od začátku disolučního testu (tabulka 3).

**Tabulka 3:** Přehled odběrů kapalných vzorků během disolučního testu

	Počet odběrů	Časový interval [min]
	24	15
	4	60
	1	840
<b>Celkem</b>	<b>29</b>	<b>1440</b>

Nejprve byly provedeny disoluční testy všech výše uvedených formulací při lékopisně dané teplotě 37 °C. Dle získaných výsledků byly poté vybrány 3 lipofilní formulace (F1, F3, F5) a jedna duální formulace (F7), u nichž byla disoluční zkouška zopakována ještě při teplotách

35 °C a 40 °C k posouzení vlivu změny teploty na uvolňování pentoxifylinu. Všechny ostatní parametry disoluce přitom zůstaly nezměněny. Při všech teplotách byly vždy testovány 3 tablety stejného složení.

### **2.3.4 Měření UV-Vis spekter**

Kapalné vzorky odebrané v určitých časech během disolučního testu byly poté analyzovány metodou UV-Vis spektrometrie. Hodnoty absorbancí byly měřeny při vlnové délce 274 nm (metodou fixní vlnové délky s tříbodovou korekcí pozadí) v kyvetě o tloušťce 5 mm vždy proti slepému vzorku (bez účinné látky) odebraném v tomtéž čase. Tím se eliminují případné příspěvky ostatních excipientů v tabletě a je získána hodnota absorbance odpovídající pouze účinné látce – pentoxifylinu. Vlnová délka 274 nm odpovídá absorpčnímu maximu pentoxifylinu. Aby bylo možné provést přepočet naměřených hodnot absorbancí na koncentrace, resp. množství uvolněné účinné látky z připravených tablet do disolučního média, bylo nutné nejprve stanovit kalibrační závislost pentoxifylinu v kyselém médiu (pH 1,2) metodou kalibrační přímky.

#### **Metoda kalibrační přímky:**

Nejprve byl připraven standardní roztok pentoxifylinu v kyselém médiu (pH 1,2) tak, že bylo naváženo 20,0 mg pentoxifylinu, rozpuštěno a doplněno do 100 ml odměrné baňky po rysku připraveným roztokem o pH 1,2. Z tohoto základního roztoku byla následně ředěním připravena řada kalibračních roztoků o různých známých koncentracích a byla proměřena jejich UV-Vis spektra proti samotnému kyselému médiu (pH 1,2). Hodnoty absorbancí byly odečítány při vlnové délce 274 nm, jejich vynesemím do grafu proti odpovídajícím koncentracím pak byla získána kalibrační přímka.

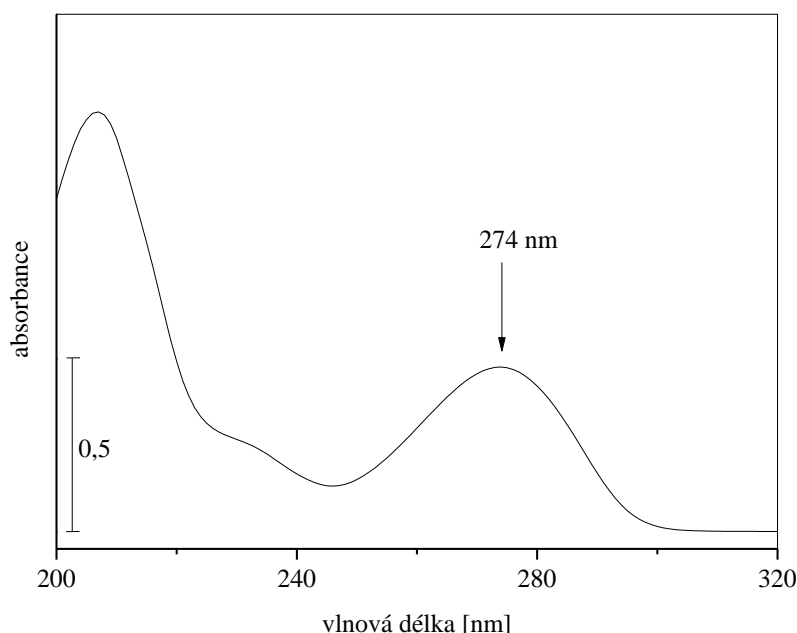
## **2.4 Použité programy**

- UV-Visible ChemStation (Agilent Technologies 95-02)
- OriginPro 9
- GraphPad Prism 7
- MS Excel 2010
- ACD/ChemSketch 12

### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1 Kalibrace pentoxifylinu v kyselém médiu

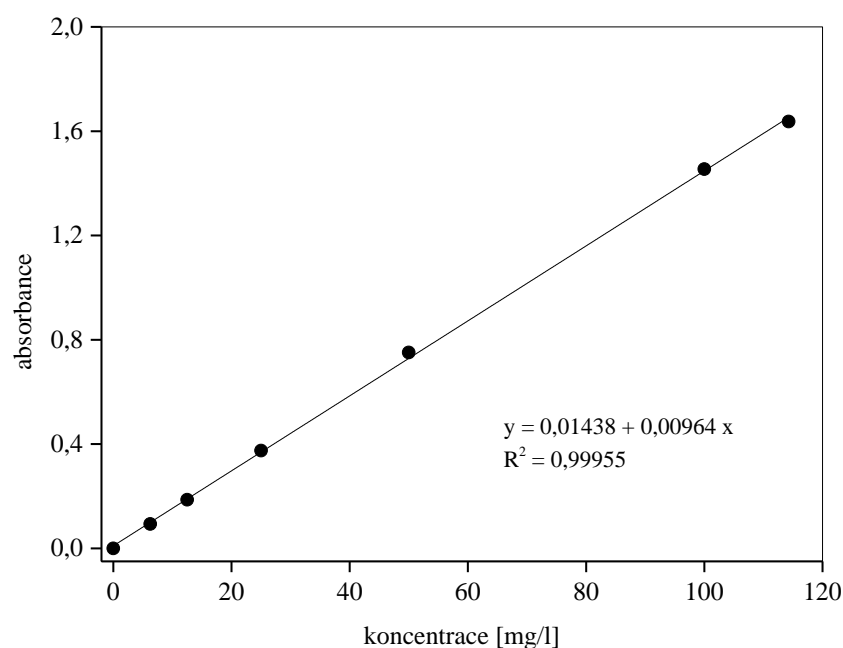
Absorpční spektra pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu o pH 1,2 (roztok HCl s úpravou iontové síly pomocí NaCl) v ultrafialové a viditelné oblasti (UV-Vis: 190-800 nm) byla měřena na spektrofotometru Agilent 8453 v 5 mm kyvetě proti samotnému médiu o pH 1,2. Měřením bylo zjištěno, že UV-Vis spektra pentoxifylinu poskytují dva výrazné pásy s absorpčními maximy při vlnových délkách 207 a 274 nm (obrázek 15). Hodnoty absorbancí proto byly odečítány při vlnové délce 274 nm (metodou fixní vlnové délky s tříbodovou korekcí pozadí).



**Obrázek 15:** UV-Vis spektrum pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu (pH 1,2)

Při této vlnové délce byly změřeny hodnoty absorbancí všech připravených kalibračních roztoků. Vynesením těchto naměřených hodnot absorbancí do grafu v závislosti na odpovídajících koncentracích pentoxifylinu v kalibračních roztocích pak byla sestrojena lineární závislost, která byla zpracována pomocí lineární regresní analýzy, čímž byla získána kalibrační přímka pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu (obrázek 16). V tomto koncentračním rozmezí byla tedy ověřena platnost Lambert-Beerova zákona.



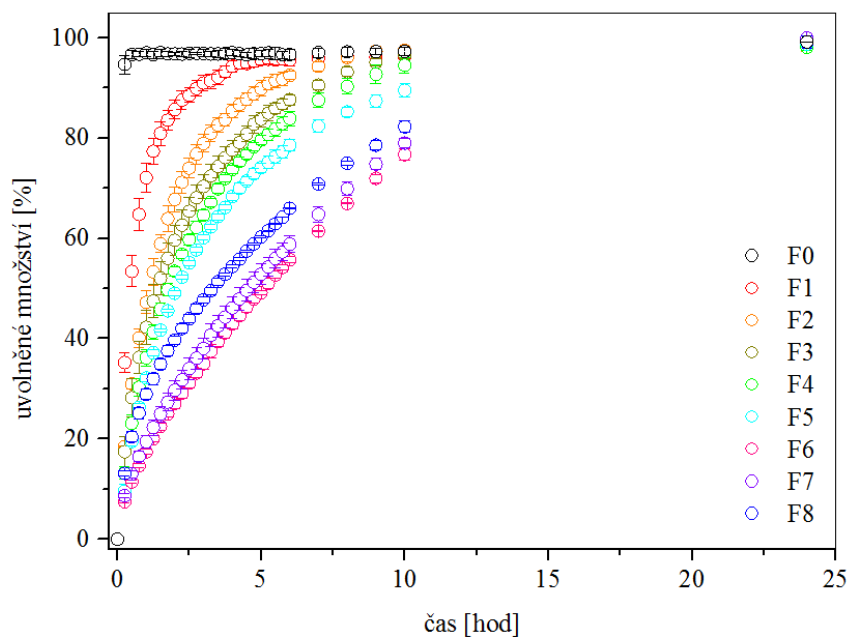


**Obrázek 16:** Kalibrační přímka pentoxifylinu v kyselém disolučním médiu (pH 1,2)

Rovnice přímky ( $y = 0,01438 + 0,00964 x$ ) získaná metodou lineární regrese byla následně využívána pro přepočet naměřených hodnot absorbancí během disoluce odebraných vzorků na koncentrace, resp. množství uvolněné účinné látky (pentoxifylinu) z připravených lipofilních a duálních matricových tablet.

### 3.2 Naměřené disoluční profily pentoxifylinu

Disoluční testy všech formulací (F0-F8) studovaných tablet byly provedeny nejprve při lékopisně dané teplotě 37 °C. Grafický záznam uvolněného množství účinné látky (pentoxifylinu) do disolučního média v závislosti na čase se nazývá disoluční profil. Na obrázku 17 jsou přehledně zobrazeny disoluční profily pentoxifylinu pro všechny formulace při teplotě 37 °C. Jednotlivé profily jsou tvořeny z 29 experimentálních bodů (29 odebraných vzorků média v různých definovaných časech během disolučního testu). Experimentální data jsou do grafu vynesena v podobě průměrných hodnot s vyznačenými směrodatnými odchylkami.



**Obrázek 17:** Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 37 °C

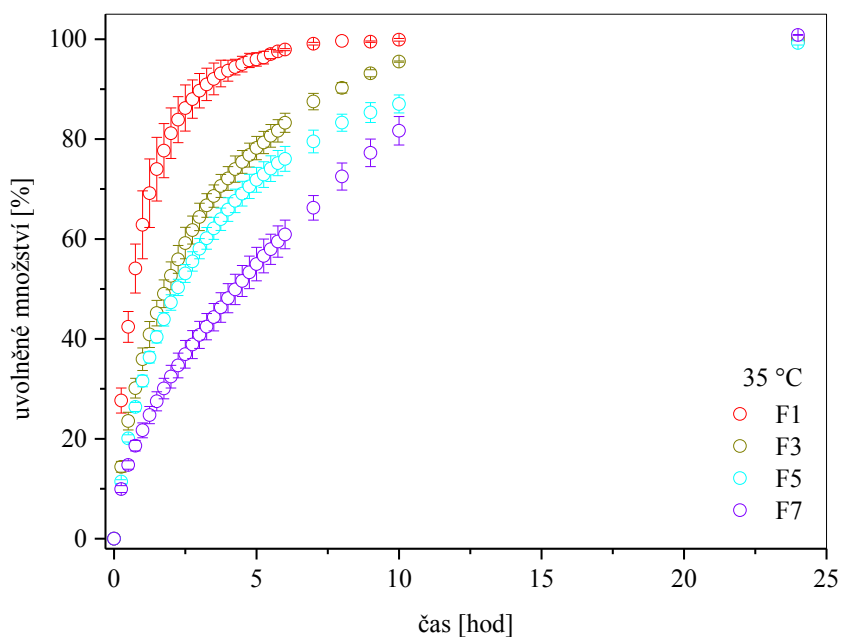
(F0 – bez retardantu (černě); F1 – 10 % glycerol-dibehenátu (červeně); F2 – 20 % glycerol-dibehenátu (oranžově); F3 – 30 % glycerol-dibehenátu (tmavě žlutě); F4 – 40 % glycerol-dibehenátu (zeleně); F5 – 50 % glycerol-dibehenátu (azurově); F6 – 15 % glycerol-dibehenátu a 35 % hypromelosity (růžově); F7 – 25 % glycerol-dibehenátu a 25 % hypromelosity (fialově); F8 – 35 % glycerol-dibehenátu a 15 % hypromelosity (tmavě modře))

Z grafu na obrázku 17 lze vyvodit několik důležitých poznatků o uvolňování pentoxifylinu z připravených tablet v závislosti na jejich různém složení:

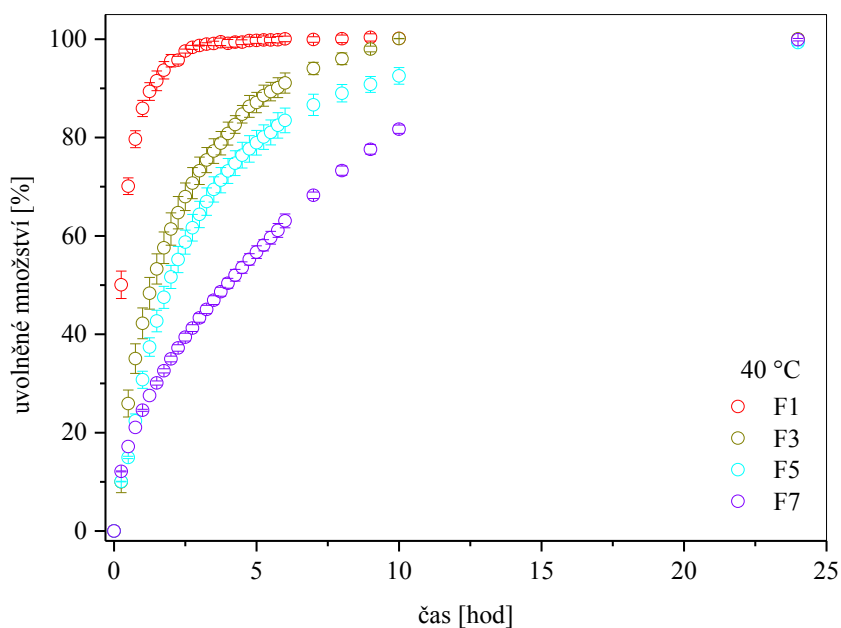
- Formulace F0 názorně ukazuje prakticky okamžité uvolnění veškerého pentoxifylinu z tablet bez retardující složky.
- Lipofilní matricové tablety (F1-F5) rychlost uvolňování pentoxifylinu zpomalují v závislosti na množství použité retardující složky – glycerol-dibehenátu. Tedy se zvyšujícím se obsahem glycerol-dibehenátu v tabletě se uvolňování pentoxifylinu z tablety prodlužuje.
- Všechny testované duální matricové tablety (F6-F8) složené z lipofilního glycerol-dibehenátu a hydrofilní hypromelosity, které obsahují v součtu 50 % retardantu, zajišťují uvolňování pentoxifylinu po delší dobu než lipofilní formulace F5, která obsahuje 50 % samotného glycerol-dibehenátu.
- Zároveň lze u těchto duálních tablet pozorovat, že uvolňování pentoxifylinu se nejvíce zpomaluje se zvyšujícím se obsahem hypromelosity v tabletě.

- Po 24 hodinách disoluce, kdy byl proveden závěrečný kontrolní odběr vzorků, je již ze všech studovaných formulací uvolněno veškeré množství pentoxifylinu (100 %) do disolučního média.

Ke studiu vlivu teploty disolučního média na rychlost uvolňování pentoxifylinu ze studovaných matricových tablet byly vybrány tři lipofilní formulace – F1, F3 a F5 (tedy postupně 10, 30 a 50 % glycerol-dibehenátu) a jedna duální formulace – F7 (25 % glycerol-dibehenátu, 25 % hypromelosity). U všech těchto tablet byly zopakovány disoluční testy ještě při teplotách 35 °C a 40 °C. Aby mohly být výsledky mezi sebou porovnávány, všechny ostatní parametry disoluce zůstaly nezměněny. Testovány byly opět vždy tři tablety stejného složení. Na obrázku 18 jsou zobrazeny naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 35 °C, na obrázku 19 pak při teplotě 40 °C. Naměřená data jsou do grafů vynesena v podobě průměrných hodnot s vyznačenými směrodatnými odchylkami. Vliv teploty na disoluční profily pentoxifylinu bude později diskutován v samostatné kapitole.



**Obrázek 18:** Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 35 °C

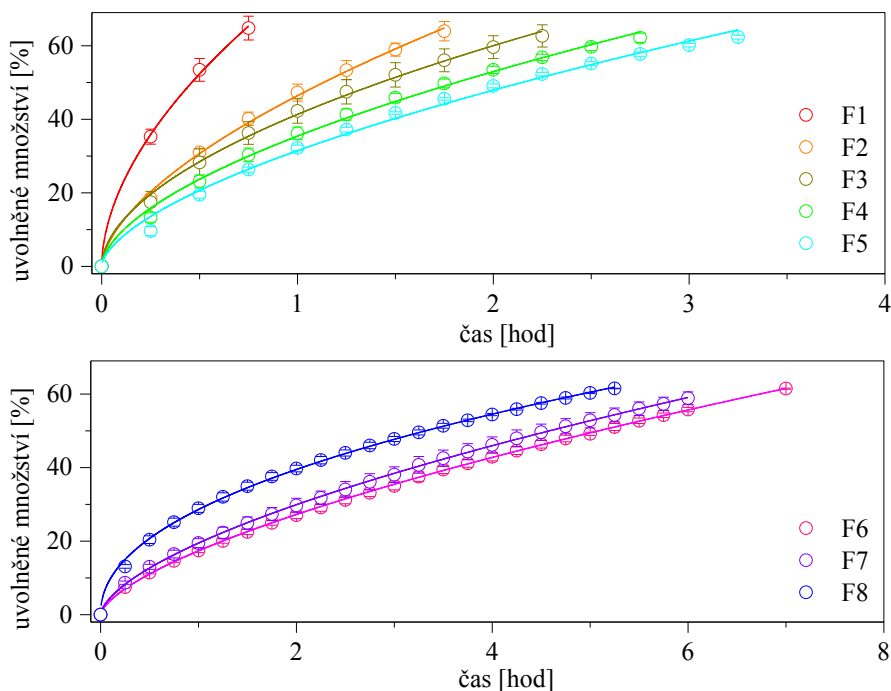


**Obrázek 19:** Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při teplotě 40 °C

### 3.3 Kinetika uvolňování pentoxifylinu z připravených matricových tablet

V následující kapitole jsou jednotlivé disoluční profily pentoxifylinu naměřené při lékopisné teplotě 37 °C (tedy profily zobrazené výše v grafu na obrázku 17) postupně vyhodnoceny pomocí nelineární regresní analýzy. Ke studiu kinetiky uvolňování pentoxifylinu z připravených matricových tablet byly využívány matematické modely, které jsou popsány v teoretické části této práce, tedy kinetické modely prvního a  $n$ -tého řádu, Weibullův statistický model a model Korsmeyer-Peppas.

Jako první byl na disoluční profily všech formulací aplikován model Korsmeyer-Peppas, který se běžně vyhodnocuje pouze do 60 % uvolněného množství účinné látky. Proložení experimentálních dat tímto modelem je znázorněno na obrázku 20. V horní části obrázku jsou proložené disoluční profily studovaných lipofilních matricových tablet (F1-F5), ve spodní části pak tablet duálních (F6-F8). Získané parametry tohoto modelu (konstanta  $a$  zahrnující strukturní a geometrické charakteristiky tablety a exponent  $n$ , který naznačuje mechanismus uvolňování léčiva) a koeficient determinace  $R^2$  jsou přehledně uspořádány do tabulky 4.



**Obrázek 20:** Disoluční profily pentoxifylinu při 37 °C proložené modelem Korsmeyer-Peppas

**Tabulka 4:** Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 37 °C

	<b>Korsmeyer-Peppas: <math>\frac{A_t(t)}{A_0} = a \cdot t^n</math></b>		
Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	$R^2$
<b>F1</b>	76,469 ± 2,454	0,547 ± 0,045	0,9612
<b>F2</b>	46,410 ± 0,449	0,597 ± 0,021	0,9848
<b>F3</b>	41,324 ± 0,650	0,538 ± 0,026	0,9621
<b>F4</b>	35,418 ± 0,363	0,580 ± 0,014	0,9892
<b>F5</b>	31,460 ± 0,372	0,607 ± 0,013	0,9894
<b>F6</b>	17,358 ± 0,137	0,650 ± 0,005	0,9982
<b>F7</b>	19,468 ± 0,308	0,619 ± 0,011	0,9916
<b>F8</b>	28,599 ± 0,178	0,465 ± 0,005	0,9971

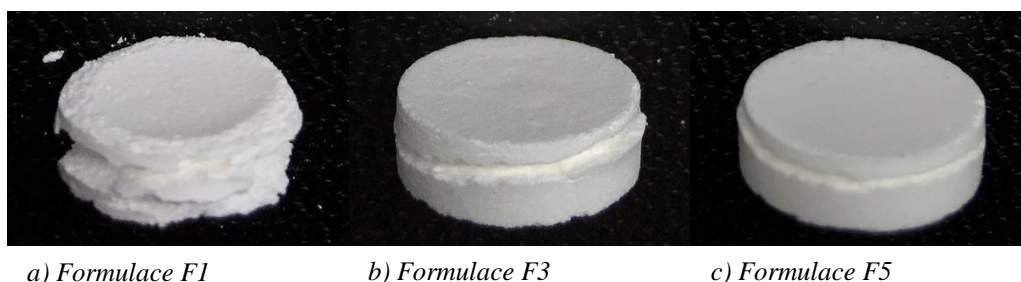
Modelem Korsmeyer-Peppas (do 60 % uvolněného množství účinné látky) lze úspěšně proložit disoluční profily všech formulací. U lipofilních matricových tablet, zejména u těch s nejnižším obsahem glycerol-dibehenátu, který zajišťuje zpomalené uvolňování, je však

60 % pentoxifylinu z tablety uvolněno poměrně rychle a prokládá se proto jen málo experimentálních bodů, důsledkem čehož mohou být nižší hodnoty  $R^2$ . Na rozdíl od toho u duálních matricových tablet, u kterých je uvolňování pentoxifylinu nejvíce zpomalené, dochází k proložení dostatečného množství bodů a hodnoty  $R^2$  jsou vysoké. Na základě získaných exponentů  $n$  lze usuzovat, že se pentoxifylin z připravených tablet uvolňuje převážně anomálním transportem, tedy kombinací několika mechanismů. Difuznímu mechanismu ( $n = 0,5$ , model Higuchi) se nejvíce přibližuje formulace F8.

Nelineární regresní analýza disolučních profilů studovaných lipofilních a duálních matricových tablet byla pro přehlednost dále rozdělena do dvou samostatných podkapitol.

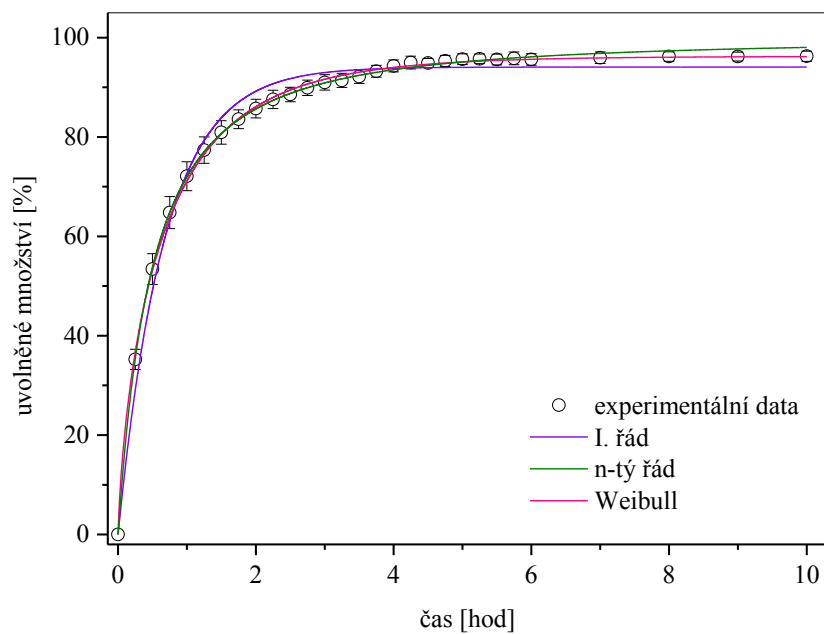
### 3.3.1 Lipofilní matricové tablety

Disoluční zkouška lipofilních matricových tablet (formulace F1-F5) prováděná pádélkovou metodou probíhala bez komplikací (tablety se nepřichycovaly ke dnu nádoby, ani se nevznášely v disolučním médiu). V závislosti na množství použitého glycerol-dibehenátu bylo možné vizuálně sledovat odlišnosti ve vzhledu tablet během disoluční zkoušky. Tablety obsahující jen 10 % glycerol-dibehenátu (formulace F1) rychle popraskaly a odštěpovaly se z nich malé úlomky (eroze), zatímco se zvyšujícím se množstvím glycerol-dibehenátu v tabletě se tento trend postupně snižoval, až tablety s 50 % glycerol-dibehenátu (formulace F5) zůstaly až do konce disoluce ve středu mírně naprasklé, ale jinak zcela kompaktní. Na obrázku 21 je pro ilustraci zdokumentován vzhled lipofilních tablet (zleva F1, F3 a F5) po 24 hodinové disoluci.

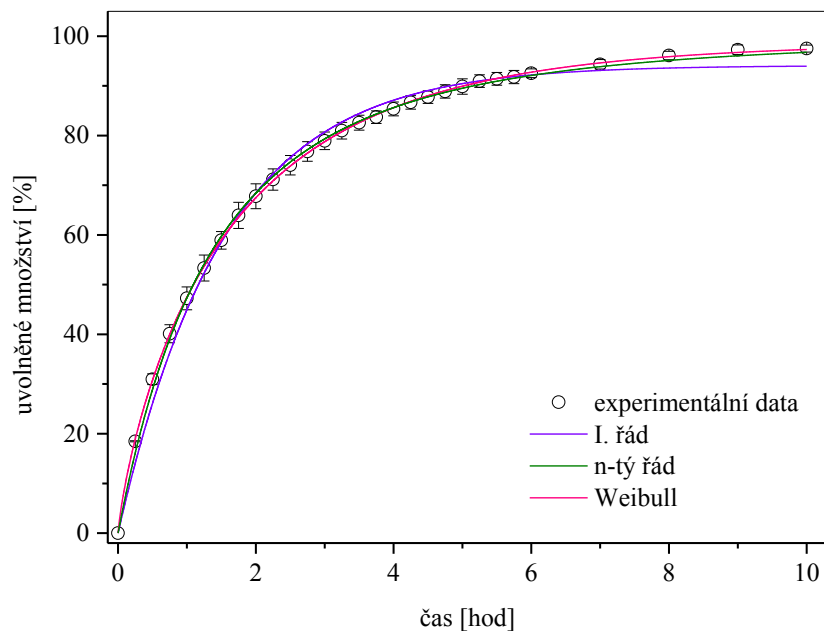


**Obrázek 21:** Lipofilní matricové tablety (F1, F3 a F5) po 24 hodinové disoluci

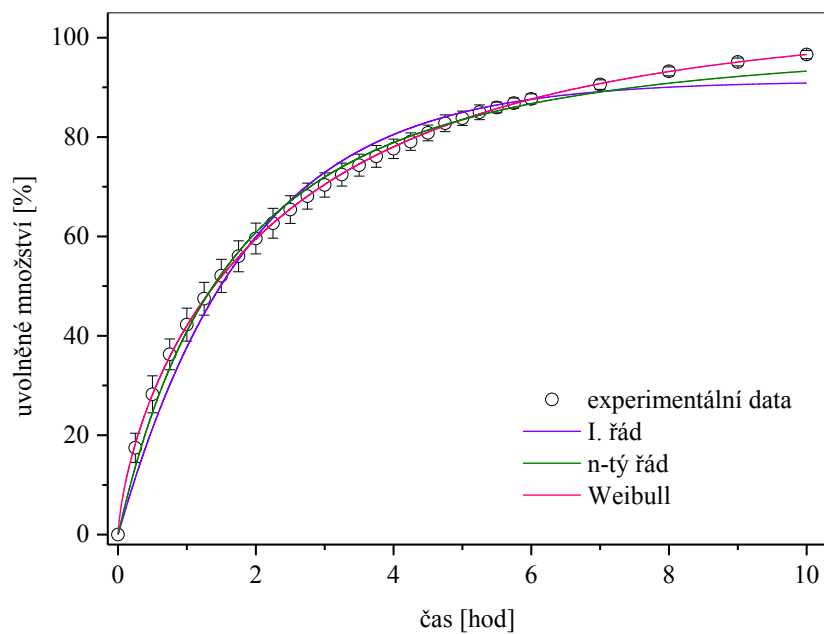
Jednotlivé disoluční profily pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (formulace F1-F5) naměřené při teplotě 37 °C byly proloženy kinetickým modelem prvního a  $n$ -tého řádu a statistickým modelem Weibull (obrázky 22-26).



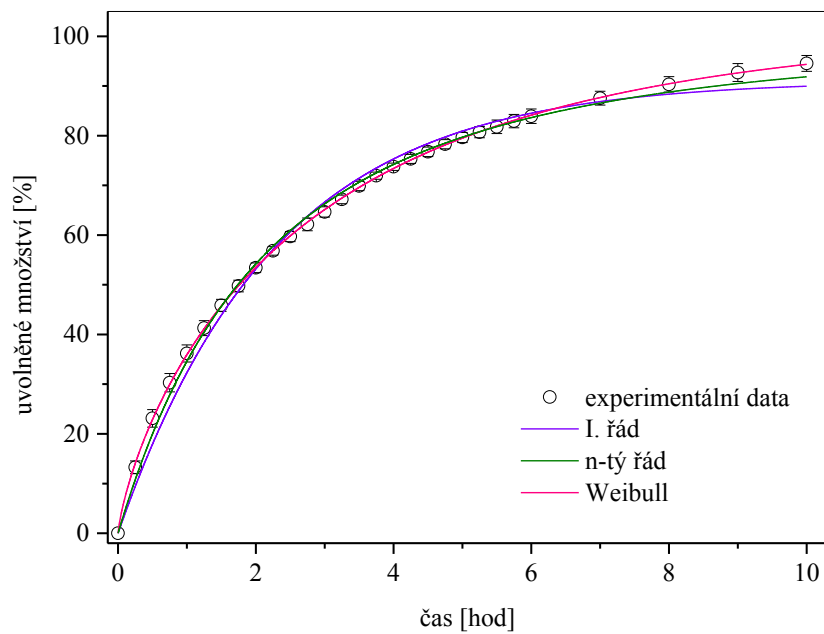
**Obrázek 22:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F1 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull



**Obrázek 23:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F2 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull

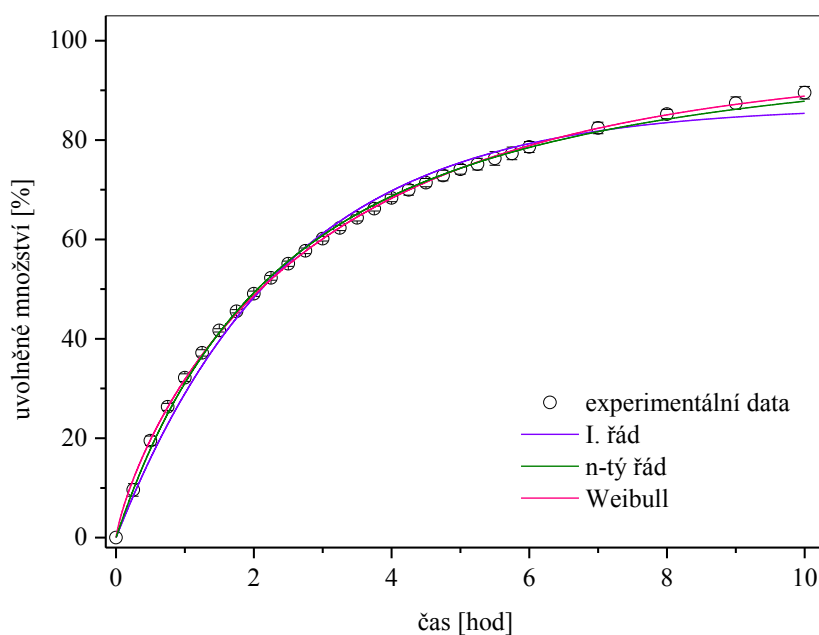


**Obrázek 24:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F3 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull



**Obrázek 25:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F4 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull





**Obrázek 26:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F5 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, *n*-tého řádu a modelem Weibull

Parametry jednotlivých použitých modelů (I. řád, Weibull a *n*-tý řád) spolu s příslušnými hodnotami koeficientů determinace  $R^2$  získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách jsou postupně uspořádány v tabulkách 5-7.

**Tabulka 5:** Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C

	<b>I. řád: <math>A_{t(t)} = A_0 \cdot (1 - e^{-k_1 t})</math></b>		
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$R^2$
<b>F1</b>	94,078 ± 0,377	1,481 ± 0,036	0,9830
<b>F2</b>	94,109 ± 0,502	0,650 ± 0,012	0,9901
<b>F3</b>	91,316 ± 0,881	0,533 ± 0,016	0,9766
<b>F4</b>	91,098 ± 0,750	0,438 ± 0,010	0,9886
<b>F5</b>	86,874 ± 0,637	0,406 ± 0,008	0,9924

Kinetický model I. řádu (tabulka 5) popisuje uvolňování pentoxifylinu z lipofilních matricových tablet v poměrně přijatelné míře – získané hodnoty parametrů  $A_0$  se blíží 100 %, což odpovídá skutečnému maximálnímu uvolnitelnému množství účinné látky z tablety, a hodnoty koeficientů determinace  $R^2$  jsou poměrně vysoké. Z tabulky 5 je patrné, že hodnota rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  je nejvyšší u formulace F1, která obsahuje jen 10 % glycerol-dibehenátu, a se zvyšujícím se obsahem glycerol-dibehenátu v tabletě se hodnota rychlostní konstanty postupně snižuje. To je v souladu s tvrzením, že čím více retardující složky (glycerol-dibehenátu) je do tablety přidáno, tím se rychlost uvolňování pentoxifylinu z připravených lipofilních matricových tablet postupně snižuje a jeho uvolňování a účinek se tak prodlužuje.

**Tabulka 6:** Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C

	Weibull: $A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-(l \cdot t)^b})$			
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$l \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$b \pm sd$	$R^2$
<b>F1</b>	96,241 ± 0,319	1,492 ± 0,026	0,741 ± 0,016	0,9950
<b>F2</b>	98,740 ± 0,569	0,594 ± 0,010	0,811 ± 0,012	0,9971
<b>F3</b>	103,710 ± 1,748	0,399 ± 0,019	0,713 ± 0,018	0,9937
<b>F4</b>	102,099 ± 1,038	0,340 ± 0,009	0,774 ± 0,011	0,9981
<b>F5</b>	95,744 ± 0,826	0,329 ± 0,007	0,813 ± 0,010	0,9986

Weibullův model (tabulka 6) vystihuje uvolňování pentoxifylinu ze studovaných lipofilních matricových tablet velmi dobře, což je patrné z vysokých hodnot koeficientů determinace  $R^2 > 0,99$ . Hodnoty parametrů  $A_0$  získané z nelineární regresní analýzy prakticky odpovídají 100 % uvolnitelnému množství účinné látky z tablety. Jedná se však o model statistický a nelze z něj proto bohužel dělat dostatečné závěry o kinetice uvolňování. V upraveném tvaru Weibullova modelu (rovnice (17)) lze ovšem parametr  $b$  chápat jako určitou míru shody s kinetickým modelem I. řádu (pokud  $b = 1$ , jsou rovnice formálně totožné). V tomto případě se hodnoty parametru  $b$  pohybují v rozmezí 0,71-0,81, což naznačuje, že se uvolňování pentoxifylinu neřídí vyloženě kinetikou I. řádu, ale blíží se jí.

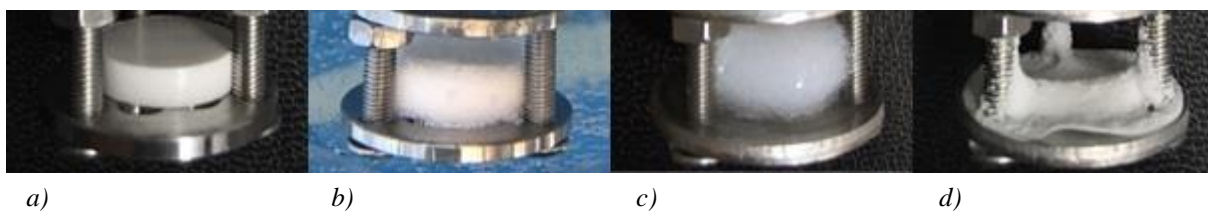
**Tabulka 7:** Parametry kinetického modelu  $n$ -tého řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v lipofilních matricových tabletách (F1-F5) při 37 °C

	$n$ -tý řád: $A_{t(t)} = A_0 - [(A_0)^{-N} + k_n \cdot N \cdot t]^{-\frac{1}{N}}$			
Formulace	$A_0 \pm sd$	$k_n \pm sd$	$N \pm sd$	$R^2$
<b>F1</b>	100	0,085 ± 0,007	0,692 ± 0,024	0,9949
<b>F2</b>	100	0,117 ± 0,009	0,398 ± 0,021	0,9962
<b>F3</b>	100	0,051 ± 0,008	0,539 ± 0,039	0,9884
<b>F4</b>	100	0,057 ± 0,006	0,456 ± 0,026	0,9951
<b>F5</b>	100	0,028 ± 0,002	0,589 ± 0,018	0,9980

Za účelem získání reálných hodnot parametrů  $k_n$  a  $N$  kinetického modelu  $n$ -tého řádu (tabulka 7) byl parametr  $A_0$  fixně nastaven na hodnotu 100 %. Výsledkem jsou pak rovněž vysoké hodnoty koeficientů determinace  $R^2 > 0,99$  a v grafech na obrázcích 22-26 lze pozorovat, že proložení disolučních profilů modelem  $n$ -tého řádu je až na malé odlišnosti srovnatelné s vyhovujícím modelem Weibull (prolínání zelené a růžové křivky). Parametr  $N$ , který udává hodnotu tzv. řádového koeficientu, je se skutečným řádem procesu uvolňování  $n$  zavázán vztahem (12):  $n = N + 1$ . Z obdržných hodnot koeficientů  $N$  tedy plyne, že uvolňování pentoxifylinu ze studovaných lipofilních matricových tablet se obecně řídí kinetikou řádu  $n$  v rozmezí 1,40-1,69 (v závislosti na různém složení tablety).

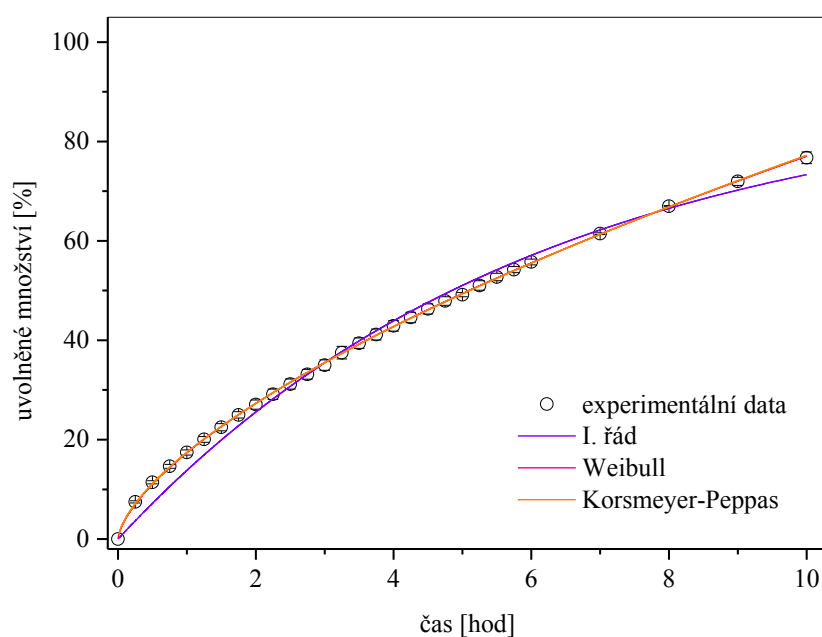
### 3.3.2 Duální matricové tablety

Zkouška disoluce připravených duálních matricových tablet (formulace F6-F8) byla komplikována skutečností, že se tablety po nabobtnání a vytvoření gelu začínaly v různých časech přichytávat ke dnu nádoby a nedocházelo tak k jejich rovnoměrnému omývání. Výsledkem pak byly výrazně rozdílné disoluční profily u tablet stejného složení. Úspěšným řešením tohoto problému bylo vkládání tablet ještě před zahájením disoluční zkoušky do speciálně navržených inertních nosičů, které umožnily jejich omývání ze všech stran. Změna vzhledu těchto tablet v průběhu disoluce je demonstrována na formulaci F7 na obrázku 27. Již z tohoto vizuálního sledování je zřejmé, že chování duálních matricových tablet je od výše uvedených lipofilních podstatně odlišné.

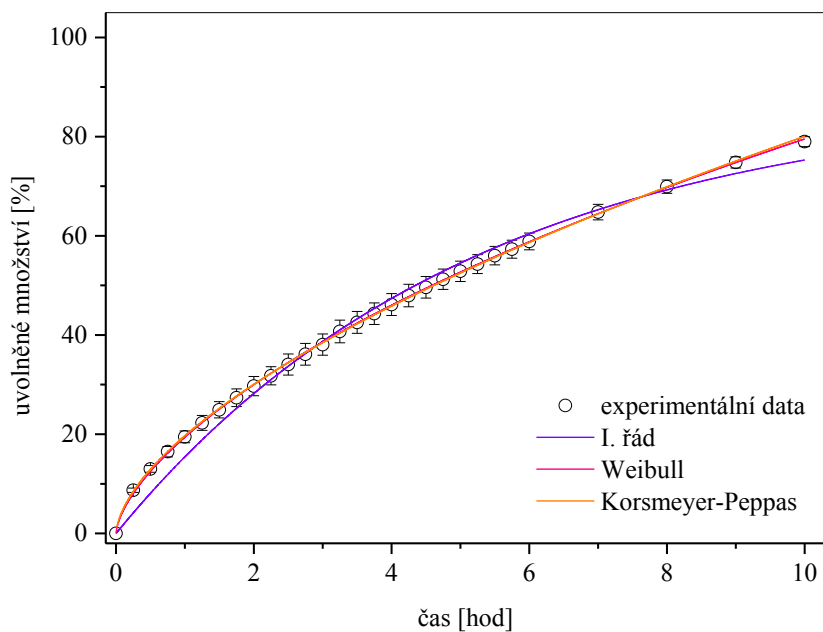


**Obrázek 27:** Formulace F7: a) před disolucí; b) během disolučního testu (snímek po 75 minutách disoluce); c) po 24 hodinové disoluci (ihned po vytažení z nádoby s médiem); d) po 24 hodinové disoluci (po vysušení)

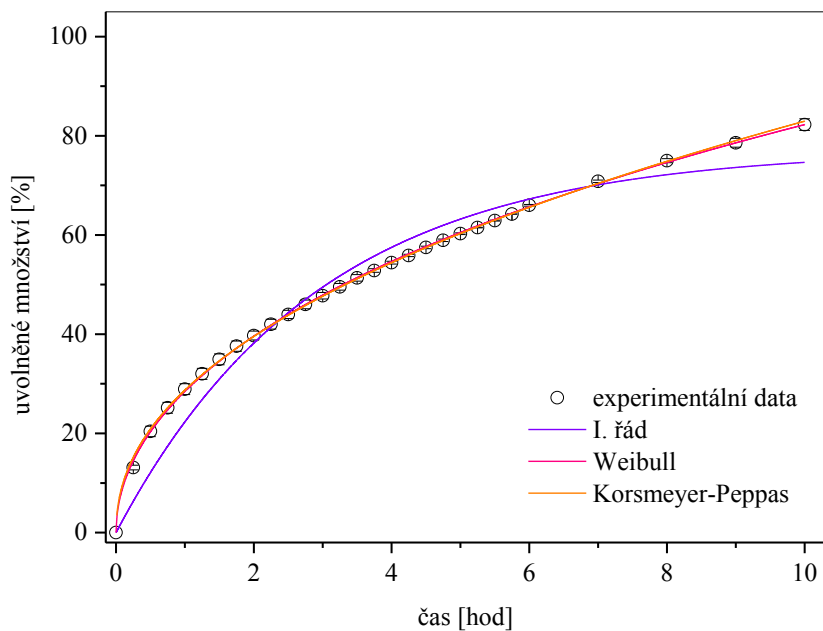
Jednotlivé disoluční profily studovaných duálních matricových tablet (F6-F8) naměřené při teplotě 37 °C byly proloženy kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a modelem Korsmeyer-Peppas v celém rozsahu 10 hodin (obrázky 28-30). Kinetický model  $n$ -tého řádu na disoluční profily tohoto typu tablet nebyl úspěšně aplikován.



**Obrázek 28:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F6 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas



**Obrázek 29:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F7 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas



**Obrázek 30:** Disoluční profil pentoxifylinu ve formulaci F8 při 37 °C proložený kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a Korsmeyer-Peppas

Parametry jednotlivých aplikovaných modelů (I. řád, Weibull a Korsmeier-Peppas) spolu s hodnotami  $R^2$ , které byly získány z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách, jsou uspořádány v tabulkách 8-10.

**Tabulka 8:** Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C

	I. řád: $A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$R^2$
<b>F6</b>	90,643 ± 2,784	0,166 ± 0,008	0,9875
<b>F7</b>	88,081 ± 2,701	0,193 ± 0,010	0,9822
<b>F8</b>	77,185 ± 1,893	0,342 ± 0,020	0,9568

Proložení disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (obsahujících 50 % hydrofilně-lipofilního retardantu) kinetickým modelem I. řádu (tabulka 8) je méně vyhovující, zejména u formulace F8. Všechny tři studované duální formulace poskytují nižší hodnotu rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  a uvolňování pentoxifylinu je tak zpomalené ještě více než u lipofilní formulace F5, která obsahovala rovněž 50 % retardantu (samotného glycerol-dibehenátu). Z hodnot  $k_1$  uvedených v tabulce 8 je navíc zřejmý trend snižování rychlosti uvolňování pentoxifylinu z tablet se zvyšujícím se obsahem hydrofilní hypromelosity (a tedy snižujícím se obsahem lipofilního glycerol-dibehenátu) v tabletě. Uvolňování pentoxifylinu po nejdelší dobu zajišťuje ze studovaných tablet formulace F6, která je tvořena z 15 % glycerol-dibehenátu a 35 % hypromelosity.

**Tabulka 9:** Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C

	Weibull: $A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-(l \cdot t)^b})$			
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$l \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$b \pm sd$	$R^2$
<b>F6</b>	1431,674 ± 2043,139	0,001 ± 0,003	0,656 ± 0,016	0,9989
<b>F7</b>	442,140 ± 319,611	0,008 ± 0,011	0,645 ± 0,030	0,9957
<b>F8</b>	322,930 ± 77,560	0,009 ± 0,005	0,503 ± 0,013	0,9990

To, že je Weibullův model pouze modelem statistickým, a s tím související problematika při vyhodnocování disolučních profilů, lze dobře ukázat právě na případech studovaných duálních matricových tablet. Přestože na první pohled je proložení Weibullovým modelem vyhovující a jsou získány velmi vysoké hodnoty  $R^2$  (tabulka 9), nemají parametry modelu fyzikální význam (náhodně generované hodnoty  $A_0$  s obrovskými směrodatnými odchylkami). Parametr  $b$  pak poukazuje na to, že uvolňování pentoxifylinu z duálních tablet skutečně nevyhovuje kinetice I. řádu, přičemž nejméně vyhovuje u formulace F8.

**Tabulka 10:** Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duálních matricových tabletách (F6-F8) při 37 °C

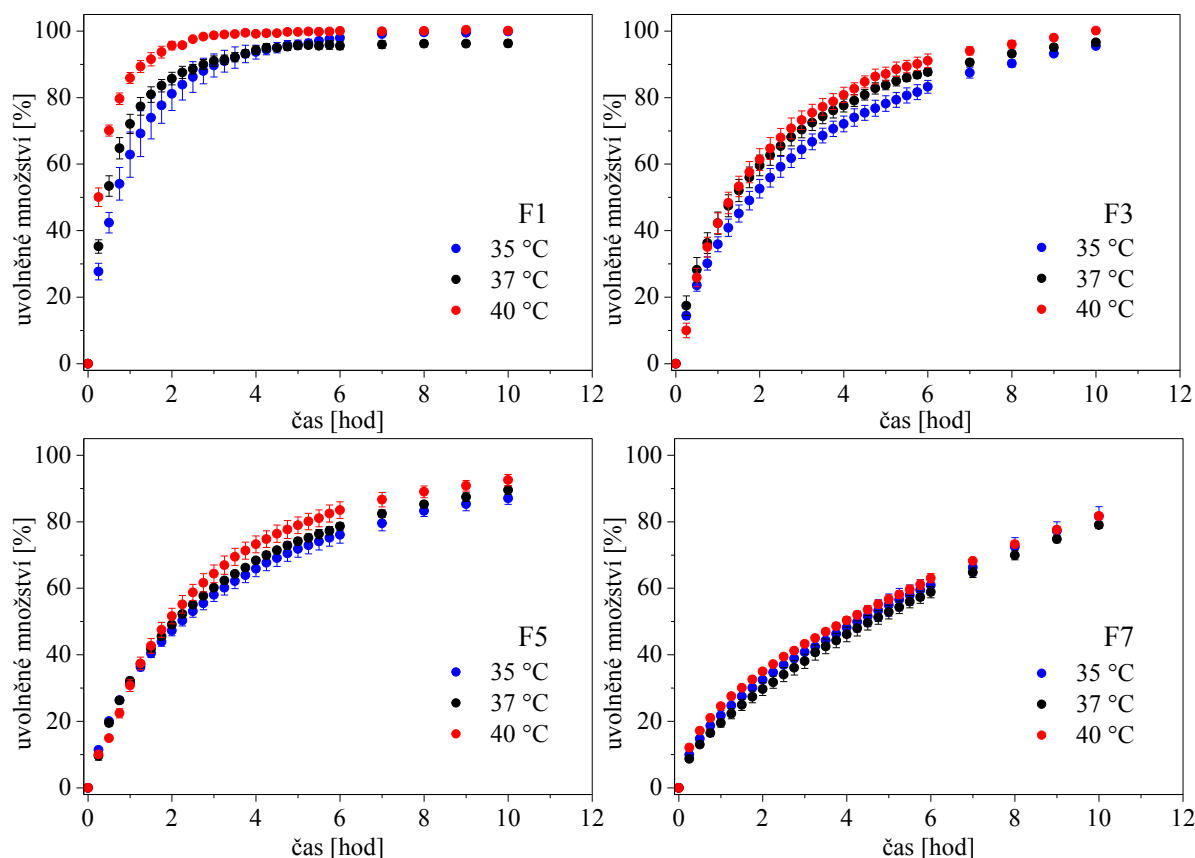
	<b>Korsmeyer-Peppas: <math>\frac{A_{t(L)}}{A_0} = a \cdot t^n</math></b>		
Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	$R^2$
<b>F6</b>	17,454 ± 0,117	0,646 ± 0,004	0,9987
<b>F7</b>	19,711 ± 0,249	0,609 ± 0,007	0,9948
<b>F8</b>	28,745 ± 0,144	0,460 ± 0,003	0,9984

Dále byl na disoluční profily duálních tablet aplikován model Korsmeyer-Peppas, kterým se běžně vyhodnocují pouze experimentální body do 60 % uvolněného množství (viz spodní část obrázku 20). V případě studovaných duálních tablet ovšem bylo zjištěno, že proložení modelem Korsmeyer-Peppas vyhovuje nejen na tuto oblast, ale i na celý disoluční profil ( $R^2 > 0,99$ ). Získané parametry uvedené v tabulce 10 jsou prakticky totožné s parametry získanými proložení pouze částí profilů do 60 % uvolněného množství pentoxifylinu (srovnání s tabulkou 4).

### 3.4 Vliv teploty disolučního média na uvolňování pentoxifylinu

Vliv teploty disolučního média na uvolňování pentoxifylinu byl studován u třech lipofilních (F1, F3 a F5) a jedné duální (F7) formulace. Disoluční testy těchto vybraných formulací byly provedeny při různých teplotách, které mohou v určitých případech nastat v lidském organismu: 35, 37 a 40 °C. Naměřené disoluční profily pentoxifylinu při všech uvedených teplotách jsou pro prvotní porovnání zobrazeny v grafech na obrázku 31 (disoluční profily při 35 °C modře, při 37 °C černě a při 40 °C červeně).

Již z pohledu na tyto grafy lze u lipofilních tablet více či méně pozorovat zvyšování rychlosti uvolňování pentoxifylinu s rostoucí teplotou disolučního média, u duální formulace jsou získané experimentální body na teplotě závislé méně.



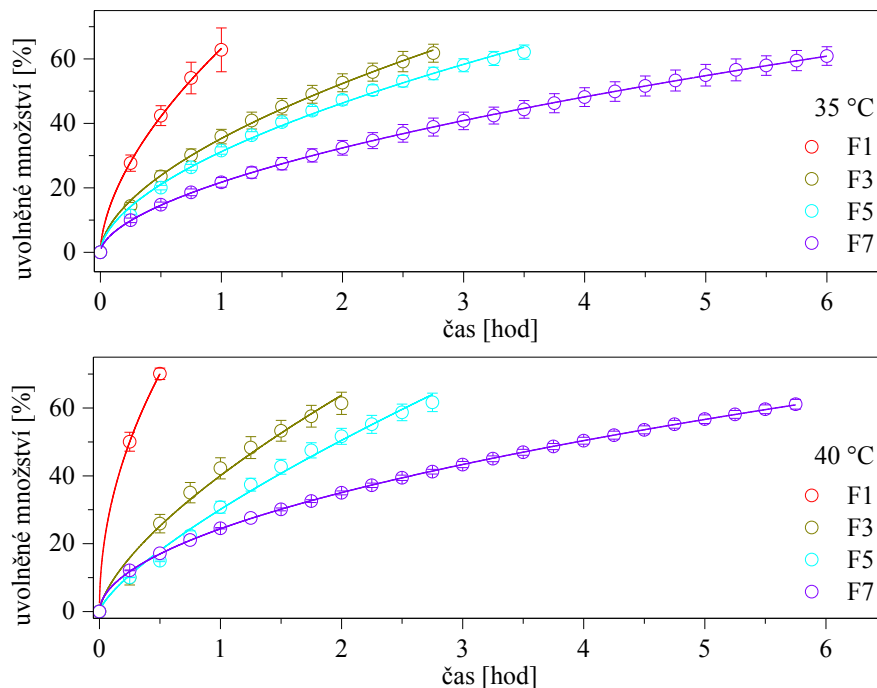
**Obrázek 31:** Porovnání naměřených disolučních profilů pentoxifylinu ve formulacích F1, F3, F5 a F7 při různých teplotách (35 °C modře; 37 °C černě; 40 °C červeně)

Kinetice uvolňování pentoxifylinu z matricových tablet při lékopisné teplotě 37 °C (disoluční profily v grafech černě) byla věnována celá předchozí kapitola, nyní je pozornost zaměřena na matematické vyhodnocení disolučních profilů naměřených při teplotách 35 °C (modře) a 40 °C (červeně) za použití stále stejných modelů.

Na všechny naměřené disoluční profily při těchto teplotách byl opět jako první aplikován model Korsmeyer-Peppas do 60 % uvolněného množství (obrázek 32). V horní části obrázku jsou modelem proloženy všechny disoluční profily při 35 °C, ve spodní části při 40 °C. Grafy jsou záměrně umístěny takto nad sebe, aby z nich byl co nejvíce patrný rozdíl v rychlosti uvolňování pentoxifylinu v závislosti na teplotě. Při vyšší teplotě (40 °C) jsou křivky strmější



a jsou tvořeny menším počtem experimentálních bodů v jednotlivých profilech, jelikož je 60 % pentoxifylinu z tablet uvolněno rychleji než při teplotě nižší (35 °C). Získané parametry jsou pak přehledně uspořádány do tabulky 11.



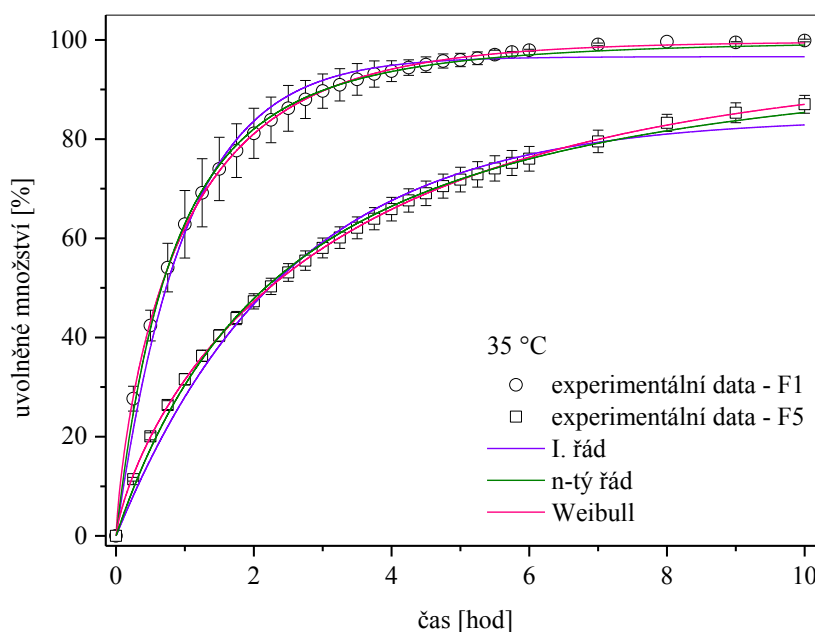
**Obrázek 32:** Disoluční profily pentoxifylinu naměřené při 35 °C (nahore) a při 40 °C (dole) proložené modelem Korsmeyer-Peppas

**Tabulka 11:** Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C

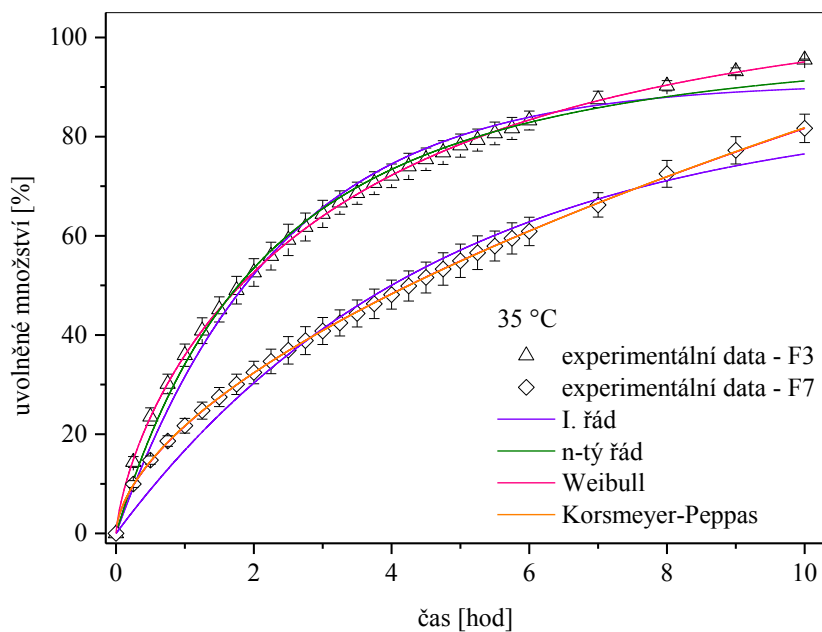
		Korsmeyer-Peppas: $\frac{A_{t(L)}}{A_0} = a \cdot t^n$			
		Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	$R^2$
35 °C	<b>F1</b>		$63,311 \pm 2,280$	$0,586 \pm 0,069$	0,9406
	<b>F3</b>		$35,348 \pm 0,545$	$0,568 \pm 0,021$	0,9833
	<b>F5</b>		$31,247 \pm 0,372$	$0,568 \pm 0,013$	0,9880
	<b>F7</b>		$21,765 \pm 0,427$	$0,574 \pm 0,014$	0,9844
40 °C	<b>F1</b>		$98,155 \pm 4,554$	$0,486 \pm 0,047$	0,9658
	<b>F3</b>		$40,089 \pm 1,017$	$0,670 \pm 0,048$	0,9587
	<b>F5</b>		$30,128 \pm 0,574$	$0,745 \pm 0,025$	0,9809
	<b>F7</b>		$24,400 \pm 0,169$	$0,523 \pm 0,005$	0,9977

Hodnoty  $R^2$  se zlepšují se zvyšujícím se obsahem retardující složky v tabletě (zvyšující se počet experimentálních bodů). Mechanismus uvolňování pentoxifylinu z tablet se se změnou teploty pravděpodobně výrazně nemění, parametr  $n$  i v tomto případě poukazuje na anomální transport.

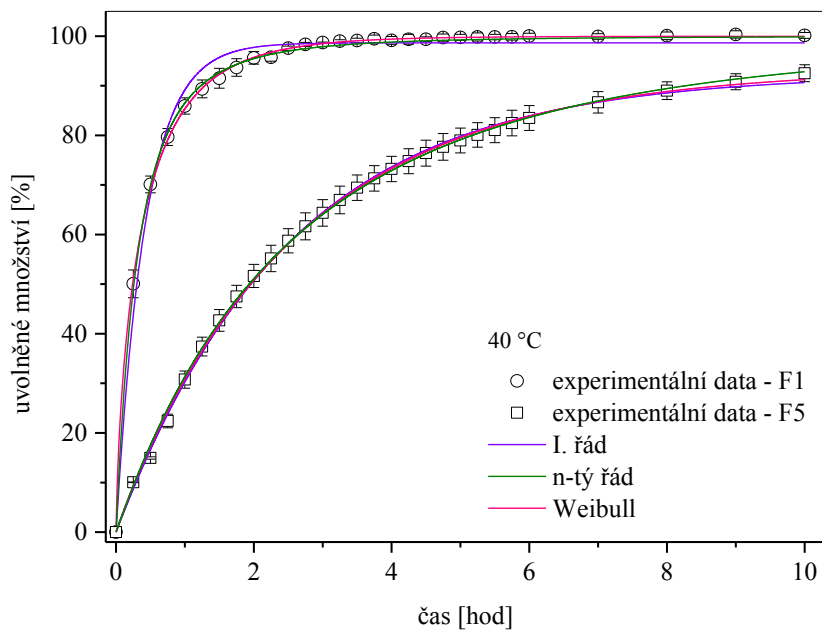
Disoluční profily pentoxifylinu ve studovaných matricových tabletách naměřené při teplotách 35 °C (obrázky 33 a 34) a 40 °C (obrázky 35 a 36) byly dále vyhodnoceny stejnými matematickými modely jako při 37 °C, tedy vždy kinetickým modelem I. řádu a modelem Weibull, u lipofilních formulací ještě kinetickým modelem  $n$ -tého řádu a u formulace duální modelem Korsmeyer-Peppas v celém rozsahu 10 hodin.



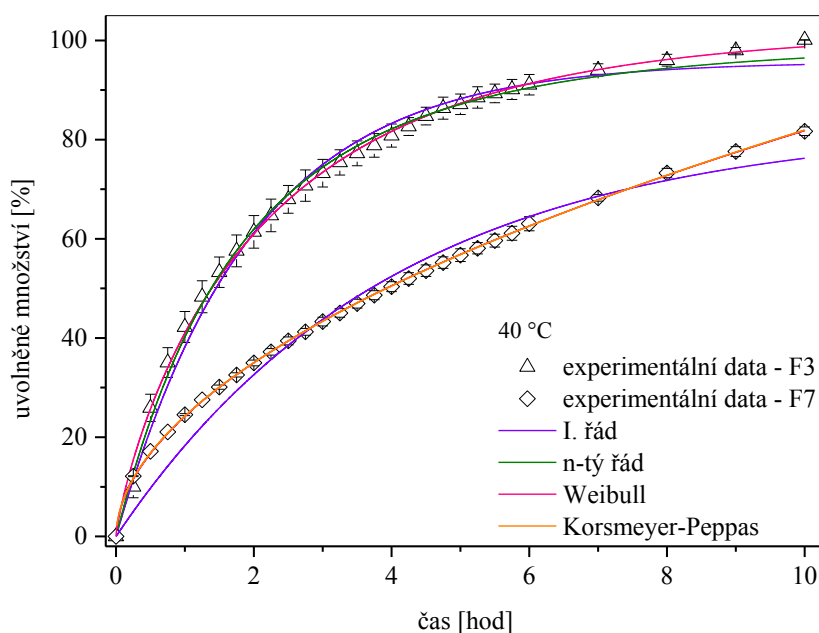
**Obrázek 33:** Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F1 a F5 při 35 °C proložené kinetickým modelem I. řádu,  $n$ -tého řádu a modelem Weibull



**Obrázek 34:** Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F3 a F7 při 35 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a kinetickým modelem n-tého řádu/modelem Korsmeyer-Peppas



**Obrázek 35:** Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F1 a F5 při 40 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, n-tého řádu a modelem Weibull



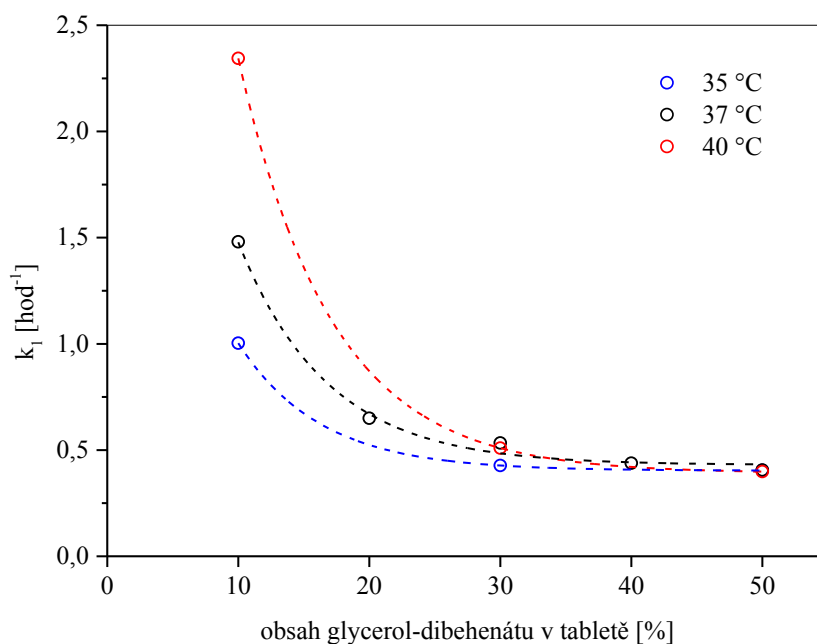
**Obrázek 36:** Disoluční profily pentoxifylinu ve formulacích F3 a F7 při 40 °C proložené kinetickým modelem I. řádu, modelem Weibull a kinetickým modelem n-tého řádu/modelem Korsmeyer-Peppas

Získané parametry jednotlivých modelů a odpovídající hodnoty koeficientů determinace  $R^2$  jsou uvedeny v tabulkách 12 (I. řád), 14 (Weibull), 15 (n-tý řád) a 17 (Korsmeyer-Peppas).

**Tabulka 12:** Parametry kinetického modelu I. řádu získané z nelineární regrese analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C

		I. řád: $A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$			
		Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$R^2$
35 °C	F1		$96,617 \pm 0,649$	$1,003 \pm 0,032$	0,9799
	F3		$90,918 \pm 1,192$	$0,428 \pm 0,015$	0,9817
	F5		$84,349 \pm 0,859$	$0,404 \pm 0,011$	0,9853
	F7		$86,527 \pm 3,030$	$0,216 \pm 0,014$	0,9694
40 °C	F1		$98,644 \pm 0,291$	$2,344 \pm 0,054$	0,9868
	F3		$95,727 \pm 0,889$	$0,510 \pm 0,014$	0,9877
	F5		$92,363 \pm 0,651$	$0,399 \pm 0,007$	0,9937
	F7		$83,148 \pm 2,385$	$0,249 \pm 0,014$	0,9702

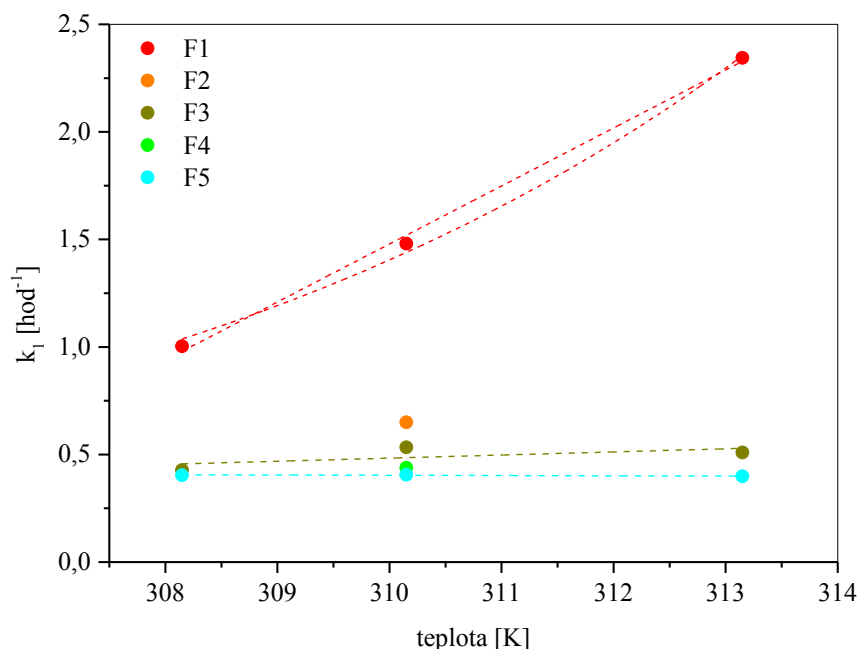
Uvolňování pentoxifylinu ze studovaných lipofilních matricových tablet lze i při těchto teplotách poměrně dobře popsat kinetickým modelem I. řádu. Získané hodnoty  $R^2$  jsou relativně vysoké a parametr  $A_0$  se blíží k 100 % (tabulka 12). Hodnota rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  je tedy při všech zkoušených teplotách nejvyšší u formulace F1 (10 % glycerol-dibehenátu) a se zvyšujícím se obsahem tohoto retardantu v tabletě hodnota  $k_1$ , a tedy i rychlost uvolňování pentoxifylinu, exponenciálně klesá (obrázek 37).



**Obrázek 37:** Závislost rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  na obsahu glycerol-dibehenátu v tabletě při daných teplotách (35 °C modře; 37 °C černě; 40 °C červeně)

Pro posouzení vlivu teploty na rychlostní konstantu  $k_1$  u jednotlivých lipofilních formulací byly vzájemně porovnány hodnoty v tabulkách 5 a 12. Bylo zjištěno, že zatímco hodnota  $k_1$  se u formulace F1 zásadním způsobem s teplotou mění ( $k_1$  roste s teplotou z hodnot 1,003 hod<sup>-1</sup> (35 °C), 1,481 hod<sup>-1</sup> (37 °C) až na hodnotu 2,344 hod<sup>-1</sup> (40 °C)), u formulace F3 se hodnoty  $k_1$  s teplotou mění již jen velmi málo a u formulace F5 jsou pak hodnoty  $k_1$  na teplotě zcela nezávislé. Tento poznatek je výstižně zpracován i graficky – obrázek 37 (závislost  $k_1$  na obsahu glycerol-dibehenátu v tabletě při daných teplotách) a obrázek 38 (závislost  $k_1$  na teplotě pro jednotlivé lipofilní formulace). Se zvyšujícím se obsahem retardující složky v tabletě se tedy nejen zpomaluje uvolňování pentoxifylinu a dosahuje

se tak prodlouženého uvolňování, ale zároveň je i potlačován vliv teploty v organismu na rychlost uvolňování pentoxifylinu.



**Obrázek 38:** Závislost rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$  na teplotě  $T$  pro jednotlivé lipofilní formulace

Ze získaných hodnot rychlostních konstant I. řádu  $k_1$  byly poté ze vztahu (9) vypočítány ještě hodnoty poločasů uvolňování  $t_{50\%}$ , tedy časů, kdy se již z lipofilních matricových tablet uvolnilo 50 % pentoxifylinu z počátečního množství (tabulka 13).

**Tabulka 13:** Hodnoty rychlostních konstant I. řádu  $k_1$  a příslušných poločasů uvolňování  $t_{50\%}$  při daných teplotách

	35 °C		37 °C		40 °C	
	$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	$t_{50\%}$ [hod]	$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	$t_{50\%}$ [hod]	$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	$t_{50\%}$ [hod]
<b>F1</b>	1,003	0,691	1,481	0,468	2,344	0,296
<b>F2</b>	-	-	0,650	1,066	-	-
<b>F3</b>	0,428	1,620	0,533	1,300	0,510	1,359
<b>F4</b>	-	-	0,438	1,583	-	-
<b>F5</b>	0,404	1,716	0,406	1,707	0,399	1,737

**Tabulka 14:** Parametry modelu Weibull získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C

		Weibull: $A_{t(l)} = A_0 \cdot (1 - e^{-(l \cdot t)^b})$				
		Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$l \pm sd$ [hod <sup>-1</sup> ]	$b \pm sd$	$R^2$
35 °C	F1		99,684 ± 0,835	0,970 ± 0,030	0,780 ± 0,029	0,9900
	F3		107,180 ± 2,70	0,292 ± 0,019	0,727 ± 0,021	0,9955
	F5		96,523 ± 1,923	0,298 ± 0,015	0,769 ± 0,018	0,9949
	F7		1665,414 ± 7613,222	0,001 ± 0,005	0,585 ± 0,043	0,9915
40 °C	F1		99,970 ± 0,166	2,501 ± 0,035	0,714 ± 0,012	0,9975
	F3		102,056 ± 1,531	0,446 ± 0,017	0,824 ± 0,024	0,9935
	F5		93,485 ± 1,054	0,389 ± 0,010	0,968 ± 0,022	0,9938
	F7		1580,770 ± 2846,590	0,001 ± 0,002	0,537 ± 0,017	0,9987

Stejně jako tomu bylo při 37 °C, je i při těchto teplotách proložení modelem Weibull u lipofilních tablet (F1, F3 a F5) vyhovující – koeficienty determinace  $R^2 > 0,99$  a parametry  $A_0$  prakticky odpovídají 100 % uvolnitelnému množství účinné látky z tablety (tabulka 14). Hodnoty parametru  $b$  se pohybují v rozmezí 0,71-0,97, což naznačuje, že se uvolňování pentoxifylinu blíží kinetice I. řádu. U duální formulace F7 poskytuje Weibullův model opět na první pohled úspěšné proložení ( $R^2 > 0,99$ ), získané parametry však nemají fyzikální význam (hodnoty směrodatných odchylek jsou vyšší než samotné hodnoty parametrů).

**Tabulka 15:** Parametry kinetického modelu  $n$ -tého řádu získané z nelineární regresní analýzy disolučních profilů pentoxifylinu při 35 a 40 °C

		$n$ -tý řád: $A_{t(l)} = A_0 - [(A_0)^{-N} + k_n \cdot N \cdot t]^{-\frac{1}{N}}$				
		Formulace	$A_0 \pm sd$	$k_n \pm sd$	$N \pm sd$	$R^2$
35 °C	F1		100	0,216 ± 0,035	0,373 ± 0,043	0,9883
	F3		100	0,051 ± 0,009	0,481 ± 0,046	0,9901
	F5		100	0,015 ± 0,002	0,718 ± 0,036	0,9929
40 °C	F1		100	0,479 ± 0,037	0,405 ± 0,021	0,9970
	F3		100	0,152 ± 0,022	0,281 ± 0,037	0,9922
	F5		100	0,103 ± 0,012	0,294 ± 0,029	0,9939

Kinetický model  $n$ -tého řádu byl i při těchto teplotách úspěšně aplikován pouze na tablety lipofilní (tabulka 15), přičemž parametr  $A_0$  byl opět fixně nastaven na hodnotu 100 %. Proložení experimentálních bodů tímto modelem poskytuje vysoké hodnoty  $R^2$ . Ze získaných hodnot řádových koeficientů  $N$ , které se při teplotě 35 °C pohybují v rozmezí 0,37-0,72 a při 40 °C v rozmezí 0,28-0,41, plyne, že s vyšší teplotou se řád procesu uvolňování  $n$  více blíží kinetice I. řádu ( $n = N + 1$ ). To je v souladu s parametry regrese I. řádu, kdy pro teplotu 40 °C jsou hodnoty  $R^2$  vyšší a  $A_0$  více blízké 100 %, i s parametry  $b$  Weibullova modelu, které se při 40 °C také více blíží jedné.

Ze vztahu (15) byly poté určeny poločasy uvolňování  $t_{50\%}$ , jejichž hodnoty jsou v případě kinetického modelu  $n$ -tého řádu závislé na dvou parametrech –  $k_n$  a  $N$  (tabulka 16).

**Tabulka 16:** Hodnoty rychlostních konstant  $n$ -tého řádu  $k_n$ , řádových koeficientů  $N$  a příslušných poločasů uvolňování  $t_{50\%}$  při daných teplotách

	35 °C			37 °C			40 °C		
	$k_n$	$N$	$t_{50\%}$ [hod]	$k_n$	$N$	$t_{50\%}$ [hod]	$k_n$	$N$	$t_{50\%}$ [hod]
<b>F1</b>	0,216	0,373	0,657	0,085	0,692	0,432	0,479	0,405	0,259
<b>F2</b>	-	-	-	0,117	0,398	1,091	-	-	-
<b>F3</b>	0,051	0,481	1,761	0,051	0,539	1,377	0,152	0,281	1,380
<b>F4</b>	-	-	-	0,057	0,456	1,751	-	-	-
<b>F5</b>	0,015	0,718	2,194	0,028	0,589	2,029	0,103	0,294	1,927

**Tabulka 17:** Parametry modelu Korsmeyer-Peppas získané z nelineární regrese analýzy disolučních profilů pentoxifylinu v duální formulaci F7 při 35 a 40 °C

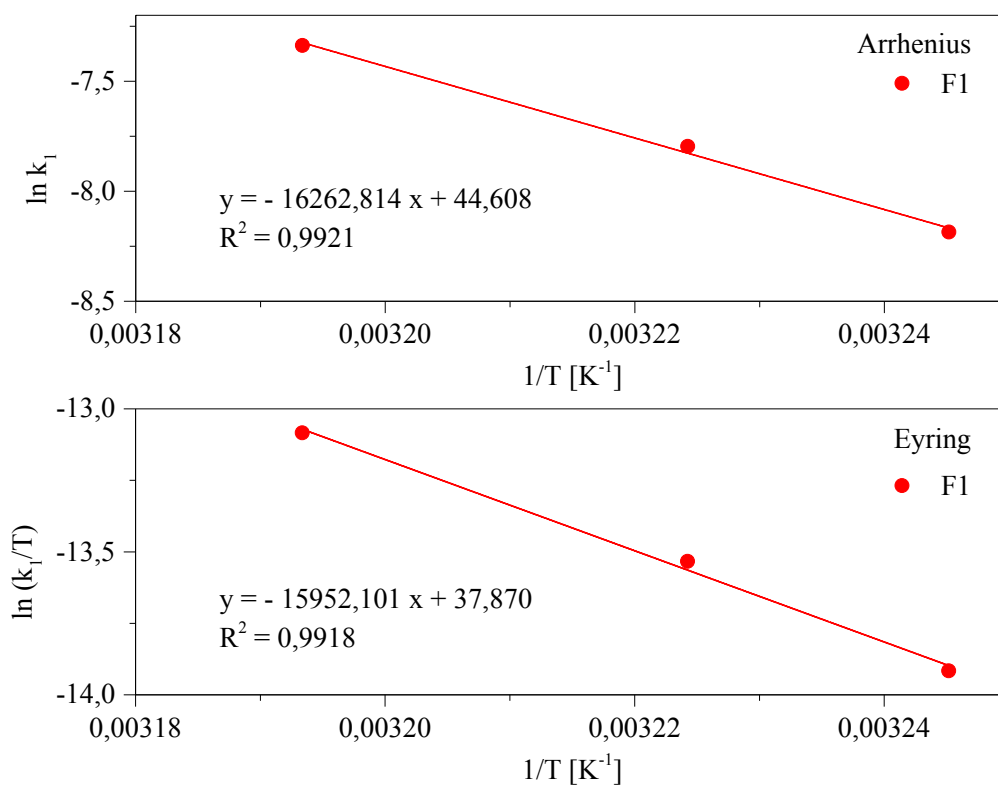
	Korsmeyer-Peppas: $\frac{A_{t(l)}}{A_0} = a \cdot t^n$			
	Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	$R^2$
<b>35 °C</b>	<b>F7</b>	21,713 ± 0,358	0,576 ± 0,010	0,9898
<b>40 °C</b>	<b>F7</b>	24,284 ± 0,145	0,528 ± 0,004	0,9984

Posledním použitým modelem byl model Korsmeyer-Peppas, který byl v tomto případě aplikován na celé disoluční profily pentoxifylinu v duální formulaci F7 při teplotách 35 a 40 °C. Získané parametry (tabulka 17) jsou, stejně jako tomu bylo i u duálních formulací



při 37 °C, srovnatelné s parametry obdrženy proložením experimentálních bodů pouze do 60 % uvolněného množství (tabulka 11).

Jak již bylo výše konstatováno, hodnota rychlostní konstanty I. řádu  $k_1$ , a tedy i rychlost uvolňování pentoxifylinu z lipofilní formulace F1, která obsahovala jen 10 % glycerol-dibehenátu, podstatným způsobem závisí na teplotě (obrázek 38). Z tohoto důvodu bylo právě u tablety uvedeného složení provedeno vyhodnocení teplotní závislosti rychlostní konstanty pomocí **Arrheniovy a Eyringovy teorie**, ze kterých lze získat hodnoty důležitých termodynamických veličin (obrázek 39).



**Obrázek 39:** Vyhodnocení teplotní závislosti rychlostní konstanty  $k_1$  u formulace F1 pomocí Arrheniovy a Eyringovy teorie

Na základě **Arrheniovy teorie** (rovnice (21)) byla experimentální data (hodnoty rychlostní konstanty  $k_1$  ( $\text{s}^{-1}$ ) při daných teplotách  $T$  (K)) vynesena do grafu:  $\ln k_1$  proti  $\frac{1}{T}$  (graf v horní části obrázku 39). Byla získána lineární závislost, jejíž vyhodnocením pomocí lineární regresní analýzy byla získána rovnice přímky:

$$\ln k_1 = 44,608 - 16262,814 \cdot \frac{1}{T}.$$

Ze směrnice přímky byla vypočítána hodnota aktivační energie procesu  $E_A$ :

$$-\frac{E_A}{R} = -16262,814 \Rightarrow E_A = \mathbf{135209 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}},$$

z jejího úseku pak byla po odlogaritmování získána hodnota frekvenčního faktoru  $A$ :

$$\ln A = 44,608 \Rightarrow A = \mathbf{2,36 \cdot 10^{19} \text{ s}^{-1}}.$$

Obdobným způsobem bylo provedeno vyhodnocení experimentálních dat pomocí **Eyringovy teorie** (rovnice (25)). Jejich vynesení do grafu:  $\ln\left(\frac{k_1}{T}\right)$  proti  $\frac{1}{T}$  (graf ve spodní části obrázku 39) byla opět získána lineární závislost s rovnicí přímky:

$$\ln\left(\frac{k_1}{T}\right) = 37,870 - 15952,101 \cdot \frac{1}{T}.$$

Ze směrnice této přímky byla vypočítána hodnota aktivační entalpie procesu  $\Delta H^\ddagger$ :

$$-\frac{\Delta H^\ddagger}{R} = -15952,101 \Rightarrow \Delta H^\ddagger = \mathbf{132626 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}},$$

a z úseku hodnota aktivační entropie procesu  $\Delta S^\ddagger$ :

$$\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} = 37,870 \Rightarrow \Delta S^\ddagger = \mathbf{117,31 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}.$$

## 4 ZÁVĚR

V této práci byla studována kinetika uvolňování pentoxifylinu z připravených lipofilních a duálních matricových tablet různého složení. Kromě vlivu složení byl zkoumán také vliv teploty na rychlost uvolňování pentoxifylinu z těchto tablet. Disoluční testy byly provedeny v kyselém disolučním médiu (pH 1,2) při různých teplotách: 35, 37 a 40 °C. Na základě těchto testů byly získány disoluční profily pentoxifylinu, které pak byly vyhodnoceny pomocí nelineární regresní analýzy. Pro popis kinetiky byly využity tyto matematické modely: kinetický model prvního a  $n$ -tého řádu, model Weibull a model Korsmeyer-Peppas.

Pro potřeby práce byla připravena sada lipofilních matricových tablet tvořených různým obsahem glycerol-dibehenátu (Compritol<sup>®</sup> 888 ATO) v tabletě (10, 20, 30, 40 a 50 %). Bylo zjištěno, že se zvyšujícím se množstvím této retardující složky v tabletě se rychlost uvolňování pentoxifylinu postupně snižuje. Z vyhodnocení na základě regresní analýzy vyplynulo, že uvolňování pentoxifylinu z lipofilních tablet nejlépe popisuje statistický model Weibull, ze kterého však nelze vyvozovat dostatečné závěry o kinetice uvolňování. Z parametrů  $b$ , které se blíží jedné, lze však usuzovat, že se kinetika uvolňování blíží I. řádu, což je v souladu s uspokojivými hodnotami  $R^2$  tohoto kinetického modelu. Kinetický model  $n$ -tého řádu pak skutečný řád procesu uvolňování  $n$  zpřesňuje na hodnoty v rozmezí 1,4-1,7.

Připravené duální matricové tablety byly složeny ze dvou retardujících složek – lipofilního glycerol-dibehenátu (Compritol<sup>®</sup> 888 ATO) a hydrofilní hypromelosity (SheffCel<sup>™</sup> 75HD15000CR) – tvořených v součtu vždy 50 % retardantu. Bylo zjištěno, že všechny tyto duální tablety zajišťují uvolňování pentoxifylinu po ještě delší dobu než studované tablety lipofilní, přičemž uvolňování pentoxifylinu se nejvíce zpomaluje se zvyšujícím se obsahem hypromelosity v tabletě. Na základě nelineární regresní analýzy disolučních profilů duálních tablet bylo zjištěno, že uvolňování pentoxifylinu z těchto tablet nejlépe popisuje model Korsmeyer-Peppas, který poukazuje na uvolňování anomálním transportem, tedy kombinací několika mechanismů. Kinetický model I. řádu v tomto případě poskytl horší výsledky než v případě lipofilních tablet.

Dále byl studován vliv teploty disolučního média na uvolňování pentoxifylinu. U tablet s 10 % glycerol-dibehenátu bylo pozorováno zvyšování rychlosti uvolňování pentoxifylinu s rostoucí teplotou disolučního média. Se zvyšujícím se množstvím retardující složky v tabletě byl tento trend potlačován a u tablet s 50 % retardantu byla rychlost uvolňování na teplotě téměř nezávislá.

## 5 LITERATURA

- [1] RABIŠKOVÁ, Miloslava a Vítězslava FRIČOVÁ. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství* [online]. 2008, **4**(4), 186-190 [cit. 2018-03-26]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2008/04/09.pdf>.
- [2] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* [online]. 2007, **17**(2), 188-192 [cit. 2018-03-26]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>.
- [3] Ministerstvo zdravotnictví ČR. Český lékopis 2017 (elektronická verze). Praha: Grada, 2017, s. 2951-2953. ISBN 859-404-924-045-6.
- [4] ALBERT AG CHEM. WERKE. Certain oxoalkyldimethylxanthines. Inventors: MOHLER, Werner, REISER, Mario and POPENDIKER, Kurt. Int. Cl.: C07d 57/40. US 3737433(A). 5. 6. 1973.
- [5] MIRCIA, Eleonora, VLASE, Laurian, HANCU, Gabriel, BUDĂU, Monica and SOARE, Ruxandra. Kinetic modelling of drug release from pentoxifylline matrix tablets based on hydrophilic, lipophilic and inert polymers. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniana*. 2015, **62**(2), 5-12. ISSN 1338-6786.
- [6] Trental 400. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2018 [cit. 2018-03-26]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0214619&tab=texts>
- [7] INDRAYANTO, Gunawan, SYAHRANI, Achmad, MOEGIHARDJO, SOEHARYONO, LIANAWATI, Tjiang, WAHYUNINGSIH, Iis, ADITAMA, Lisa, BRITTAIN, G. Harry. Pentoxifylline. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. 1998, **25**, 295-339. ISSN 1075-6280/98.

- [8] VÍTOVEC, Jiří, ŠPINAR, Jindřich, ŠPINAROVÁ, Lenka a kolektiv. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění* (3. zcela přepracované vydání). Praha: Grada, 2017, s. 173. ISBN 978-80-247-4713-2.
- [9] WARD, Alan and CLISSOLD P. Stephen. Pentoxifylline – A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987, **34**(1), 50-97. ISSN 1179-1950.
- [10] ZAKERI-MILANI, P., GHANBARZADEH, S. and VALIZADEH, H. Comparative *in vitro* and *in vivo* bioequivalence of two pentoxifylline sustained release formulations. *Arzneimittelforschung*. 2012, **62**(7), 335-339. ISSN 0004-4172.
- [11] HOECHST AG. Pharmaceutical compositions. Inventors: GLEIXNER, Klaus, MÜLLER, Roland and LEHRACH, Franz. Int. Cl.: A61K 31/79; A61K 31/70; A61K 31/52; A01N 17/00. US 4189469(A). 19. 2. 1980.
- [12] Arzneimittel aus Frankfurt-Höchst: Eine lange Tradition. *Sanofi* [online]. 2015 [cit. 2018-03-30]. Dostupné z: <http://www.sanofi.de/1/de/de/layout.jsp?scat=BE26BE79-F1F4-4577-B256>
- [13] Drug Databases: FDA approved drug products ("pentoxifylline"). *U.S. Food and Drug Administration* [online]. 2018 [cit. 2018-03-06]. Dostupné z: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- [14] Hoechst-Roussel Trental is 1-A treatment for intermittent claudication. *Informa* [online]. 1984 [cit. 2018-04-01]. Dostupné z: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS007145/HOECHSTROUSSEL-TRENTAL-IS-1A-TREATMENT-FOR-INTERMITTENT-CLAUDICATION>
- [15] CASTAGNOLI, William G. Trental goes on the offensive. *Medical Marketing and Media*. 1996, **31**(4), 58-64. ISSN 0025-7354.
- [16] Databáze léků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2018 [cit. 2018-03-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- [17] Agapurin SR 400. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2018 [cit. 2018-03-26].  
Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0020028&tab=texts>
- [18] Pentomer Retard. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2018 [cit. 2018-03-26].  
Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0047085&tab=texts>
- [19] AGARWAL, Gaurav, AGARWAL, Shilpi, KARAR, PK and GOYAL, Shagun. Oral sustained release tablets: An overview with a special emphasis on matrix tablet. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 2017, **5**(2), 64-76. ISSN 2321-547X.
- [20] Ministerstvo zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2017 (elektronická verze)*. Praha: Grada, 2017, s. 986. ISBN 859-404-924-045-6.
- [21] RABIŠKOVÁ, Miloslava, CHALUPOVÁ, Zuzana, MASTEIKOVÁ, Ruta a HÄRING, Adam. *Lékové formy a biofarmacie II. Tuhé léky – návody na praktická cvičení*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, s. 23-24. ISBN 80-7305-525-2.
- [22] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Pelety – moderní perorální léková forma. *Remedia* [online]. 2006, **16**(6), 605-608 [cit. 2018-04-09]. ISSN 2336-3541. Dostupné z:  
<http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2006/6-2006/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/e-9o-9U-h8.magarticle.aspx>
- [23] PECHOVÁ, Veronika a GAJDZIOK, Jan. *Texturní analýza jako moderní přístup k hodnocení lékových forem – podklady pro praktická cvičení*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2016, s. 4-5. Dostupné také z: [https://www.vfu.cz/vyzkum-vyvoj/strategie-a-rozvoj/iva-vfu-brno/3130\\_77\\_iva\\_2016faf\\_3130\\_77\\_navod-pro-prakticke-cviceni.pdf](https://www.vfu.cz/vyzkum-vyvoj/strategie-a-rozvoj/iva-vfu-brno/3130_77_iva_2016faf_3130_77_navod-pro-prakticke-cviceni.pdf)
- [24] AZARMI, Shirzad, ROA, Wilson and LÖBENBERG, Raimar. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007, **328**(1), 12–21. ISSN 0378-5173.

- [25] GRUBEROVÁ, Lucie a KRATOCHVÍL, Bohumil. Disoluční přístroje pro simulaci *in vivo* podmínek. *Chemické listy*. 2015, **109**(12), 908-912. ISSN 0009-2770.
- [26] DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina, BAUTZOVÁ, Tereza a RABIŠKOVÁ, Miloslava. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy*. 2011, **105**(1), 50-54. ISSN 0009-2770.
- [27] JIRÁSKOVÁ, Johana, ONDREJČEK, Pavel, WOLASCHKA, Tomáš, ŘEHULA, Milan a RABIŠKOVÁ, Miloslava. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy*. 2015, **109**(1), 34-40. ISSN 0009-2770.
- [28] RABIŠKOVÁ, Miloslava, CHALUPOVÁ, Zuzana, MASTEIKOVÁ, Ruta a HÄRING, Adam. *Lékové formy a biofarmacie II. Tuhé léky – návody na praktická cvičení*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, s. 51-53. ISBN 80-7305-525-2.
- [29] Ministerstvo zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2017 (elektronická verze)*. Praha: Grada, 2017, s. 367-373. ISBN 859-404-924-045-6.
- [30] UDDIN, Riaz, SAFFOON, Nadia and BISHWAJIT SUTRADHAR, Kumar. Dissolution and dissolution apparatus: A review. *International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research*. 2011, **1**(4), 201-207. ISSN 2395-6429.
- [31] VRANÍKOVÁ, Barbora, FRANC, Aleš, GAJZIOK, Jan a VETCHÝ, David. Biorelevantní disoluční média simulující podmínky trávicího traktu. *Chemické listy*. 2016, **110**(2), 126-132. ISSN 0009-2770.
- [32] RAMOS PEZZINI, Bianca, ISSA, Michele, DUQUE, Marcelo and GOMES FERRAZ Humberto. Applications of USP apparatus 3 in assessing the *in vitro* release of solid oral dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. **51**(2), 265-273. ISSN 1984-8250.
- [33] COSTA, Paulo and SOUSA LOBO, José Manuel. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001, **13**(2), 123-133. ISSN 0928-0987.

- [34] BRUSCHI, Marcos Luciano. Mathematical models of drug release. In: *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. Woodhead, 2015, s. 63-86. ISBN 978-0-08-100092-2.
- [35] FILIPKOVÁ, Pavla. *Disoluční kinetika léčiva Tralgit s účinnou látkou tramadol hydrochlorid*. Pardubice, 2016. s. 21. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická. Vedoucí práce Ing. Václav Lochař, PhD.
- [36] MARCINIAK, Dominik M., DRYŚ, Andrzej, PLUTA, Janusz and KUBIS, Aleksander A. The use of kinetic n-order model in description of active substance release from various drug forms – part 1. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2008. **65**(1), 101-105. ISSN 0001-6837.
- [37] MARCINIAK, Dominik M., DRYŚ, Andrzej, PLUTA, Janusz and KUBIS, Aleksander A. The use of kinetic n-order model in description of active substance release from various drug forms – part 2. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2008. **65**(1), 107-118. ISSN 0001-6837.
- [38] ČIČMANEC, Pavel, HÁJEK, Martin, DROBNÁ, Helena a FROLICH, Karel. *Fyzikální chemie pro bakalářské studium*. 1. vyd. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2016, s. 7.30-7.37. ISBN 978-80-7560-006-6.
- [39] ATKINS, Peter William a Julio de PAULA. *Fyzikální chemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2013, s. 756-803. ISBN 978-80-7080-830-6.