

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Studium rozpadu matricových tablet s pentoxifylinem v různých disolučních
médiiích

Tereza Sedláčková

Bakalářská práce

2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Sedláčková**
Osobní číslo: **C15138**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Studium rozpadu matricových tablet s pentoxifylinem v různých disolučních médiích**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

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: léčiva s obsahem pentoxifylinu a jejich příprava.
2. Prostudujte metody, které se používají pro testování rozpadu pevných lékových forem v disolučním médiu.
3. Připravte tablety s různými excipienty a popište vizuální změny tablety během jejího rozpadu.
4. Na základě experimentálních dat porovnejte vliv disolučního média na rozpad matricových tablet s pentoxifylinem.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Václav Lochař, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

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 19. 06. 2018

Tereza Sedláčková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych na tomto místě poděkovala panu Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a rady při zpracování této práce. Zároveň bych poděkovala celé své rodině a přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá studiem rozpadu matricových tablet s pentoxifylinem v závislosti na disolučních médiích a excipientech. K určení způsobu rozpadu bylo použito vizuálního sledování disoluční zkoušky s pádelkovou metodou. Byl studován vliv excipientů s různou viskozitou na rozpad tablet. Pomocí spektrálních metod (UV/VIS, IČ) byl stanoven obsah pentoxifylinu. Dále byl vypočten index bobtnání a index eroze pomocí hmotnostního úbytku tablety během disoluce.

KLÍČOVÁ SLOVA

Pentoxifylin, hmotnostní úbytek tablet, index bobtnání, index eroze, rozpad tablety

TITLE

Study of disintegration of matrix tablets with pentoxifylline in various dissolution media

ANNOTATION

The aim of this work is to study the disintegration of matrix tablets with pentoxifylline depending on the dissolving media and excipients. To determine the disintegration of tablets, a visual monitoring of dissolution test with the paddle method was used. The effect of excipients with different viscosity on tablet disintegration was studied. The content of pentoxifylline was determined using spectral methods (UV/VIS, IR). Furthermore, the swelling index and the erosion index were calculated by weight loss of tablet during dissolution.

KEY WORDS

Pentoxifylline, weight loss of tablets, swelling index, erosion index, disintegration of tablets

OBSAH

1	ÚVOD.....	11
1.1	Pentoxifylin.....	11
1.2	Léčiva s pentoxifylinem v České republice.....	11
1.3	Cíl práce.....	14
2	TEORETICKÁ ČÁST.....	15
2.1	Pevné lékové formy léčiv.....	15
2.2	Zkouška rozpadavosti.....	15
2.2.1	Zkouška pro běžnou velikost tablet – přístroj A.....	15
2.2.2	Zkouška pro velké tablety – přístroj B.....	16
2.3	Zkouška disoluce.....	17
2.3.1	Přístroje s košíčky.....	18
2.3.2	Přístroje s míchadly (pádelky).....	18
2.3.3	Přístroje s vratným válcem.....	19
2.3.4	Přístroje s průtokovou celou.....	19
2.4	Index bobtnání a eroze.....	20
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	21
3.1	Laboratorní přístroje a pomůcky.....	21
3.2	Použité chemikálie.....	21
3.3	Použité PC programy.....	22
3.4	Složení a příprava tablet.....	22
3.5	Studium rozpadu tablet během disoluční zkoušky.....	22
3.6	Stanovení pentoxifylinu pomocí UV/VIS spekter.....	23
3.7	Měření IČ tablet s pentoxifylinem.....	23
4	VÝSLEDKY.....	24
4.1	Disoluční zkouška.....	24
4.1.1	Formulace F1 v různých disolučních médiích.....	24

4.1.2	Formulace F2 v různých disolučních médiích	26
4.1.3	Formulace F3 v různých disolučních médiích	28
4.1.4	Formulace F4 v různých disolučních médiích	30
4.1.5	Formulace F5 v různých disolučních médiích	32
4.2	Kvantitativní stanovení pentoxifylinu v disolučním médiu po disoluci	34
4.3	Infračervená spektra tablet	35
4.4	Hmotnostní úbytek, index bobtnání a eroze.....	40
4.5	Shrnutí výsledků.....	42
5	ZÁVĚR	44
6	LITERATURA	45

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1	Strukturní vzorec pentoxifylinu	11
Obrázek 2	Agapurin ve formě léčivého roztoku (Převzato z ^[5])	12
Obrázek 3	Agapurin SR600 (Převzato z ^[6])	12
Obrázek 4	Pentomer retard 400 mg a Pentomer retard 600mg (Převzato z ^[5]).....	13
Obrázek 5	Trental (Převzato z ^[7]).....	13
Obrázek 6	Přístroj ke zkoušce rozpadavosti A (Převzato z ^[12])	16
Obrázek 7	Přístroj ke zkoušce rozpadavosti B (Převzato z ^[12])	17
Obrázek 8	Disoluční jednotka Sotax	18
Obrázek 9	Tableta před disolucí	24
Obrázek 10	Záznam rozpadu tablety F1 v disolučním médiu o pH = 1,2	24
Obrázek 11	Záznam rozpadu tablety F1 v disolučním médiu o pH = 6,8	25
Obrázek 12	Záznam rozpadu tablety F1 ve vodě	25
Obrázek 13	Záznam rozpadu tablety F2 v disolučním médiu o pH = 1,2	26
Obrázek 14	Záznam rozpadu tablety F2 v disolučním médiu o pH = 6,8	27
Obrázek 15	Záznam rozpadu tablety F2 ve vodě	27
Obrázek 16	Záznam rozpadu tablety F3 v disolučním médiu o pH = 1,2	28
Obrázek 17	Záznam rozpadu tablety F3 v disolučním médiu o pH = 6,8	29
Obrázek 18	Záznam rozpadu tablety F3 ve vodě	29

Obrázek 19 Záznam rozpadu tablety F4 v disolučním médiu o pH = 1,2	30
Obrázek 20 Záznam rozpadu tablety F4 v disolučním médiu o pH = 6,8	31
Obrázek 21 Záznam rozpadu tablety F4 ve vodě	31
Obrázek 22 Záznam rozpadu tablety F5 v disolučním médiu o pH = 1,2	32
Obrázek 23 Záznam rozpadu tablety F5 v disolučním médiu o pH =6,8	33
Obrázek 24 Záznam rozpadu tablety F5 ve vodě	33
Obrázek 25 Spektrum formulace F1	36
Obrázek 26 Spektrum formulace F2	36
Obrázek 27 Spektrum formulace F3	37
Obrázek 28 Spektrum formulace F4	38
Obrázek 29 Spektrum formulace F5	39
Obrázek 30 Množství uvolněného pentoxifylinu v závislosti na pH disolučního média pro jednotlivé formulace	43

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Složení tablet v miligramech	22
Tabulka 2 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci v pH 1,2.....	34
Tabulka 3 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci v pH 6,8.....	34
Tabulka 4 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci ve vodě	35
Tabulka 5 Hmotnosti, index bobtnání a eroze v pH 1,2	40
Tabulka 6 Hmotnosti, index bobtnání a eroze v pH 6,8	41
Tabulka 7 Hmotnosti, index bobtnání a eroze ve vodě.....	41
Tabulka 8 Srovnání indexu bobtnání a eroze.....	43

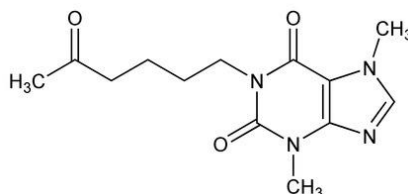
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

API	farmaceuticky účinná látka
i.v.	intravenózní
UV/VIS	ultrafialová/viditelná
IČ	infračervené
rpm	otáčky za minutu
B	index bobtnání
E	index eroze
Mp	megapixel
HD	vysoké rozlišení

1 ÚVOD

1.1 Pentoxifylin

Pentoxifylin patří do skupiny xantinových derivátů společně s kofeinem a například i theobromidem. Jeho chemický název je 3,7- dihydro- 3, 7- dimethyl- 1- (5- oxohexyl)- 1H- purin- 2,6- dion. Strukturní vzorec pentoxifylinu je na obrázku 1 ^[1].



Obrázek 1 Strukturní vzorec pentoxifylinu

Lze ho zařadit mezi účinnou látku (API) zlepšující průtok krve cévním řečištěm, mikrocirkulaci a pronikání tkání ^[2]. Pentoxifylin působí převážně na červené krvinky, kterým zlepšuje jejich elasticitu a zvyšuje deformabilitu neboli schopnost měnit jejich tvar. Dále potlačuje shlukování červených krvinek i krevních destiček, snižuje viskozitu krve. Mimo jiné je užitečný u většiny typu cerebrovaskulárních onemocnění, kde se využívají jeho vlastnosti zlepšující krevní oběh a vyživování tkání v místech, ve kterých je zhoršený průtok krve. Při léčbě špatného prokrvení dolních končetin se mohou účinkem pentoxifylinu zmírnit i bolesti a křeče v nohou ^[3]. Pentoxifylin se vyskytuje v léčivech: Agapurin, Pentomer retard a Trental. Všechny zmíněné léky jsou vázané na lékařský předpis.

1.2 Léčiva s pentoxifylinem v České republice

Lék Agapurin je k dispozici ve formě injekčního roztoku (Obrázek 2) a léčivem s prodlouženým uvolňováním. Injekční roztok obsahuje 20 mg účinné látky pentoxifylinum v 1 ml roztoku. Kromě účinné látky roztok obsahuje i pomocné látky jako je chlorid sodný, hydrogenuhličitan sodný, který slouží k úpravě pH a voda. Dávkování se rozlišuje podle způsobu podání, které může být i.v. injekcí nebo infuzí. V případě i.v. dávky injekcí se pomalu aplikuje 50-100 mg v 5 ml chloridu sodného během několika minut, u i.v. dávky infuzí se dává 100 mg v 200-500 ml chloridu sodného během 90-180 min. Doporučená denní dávka je 400 mg/den. Při překročení doporučené denní dávky může dojít k předávkování a také k nežádoucím účinkům, mezi které nejčastěji patří nevolnost, závratě, arytmie, dále pak porucha vědomí a křeče.



Obrázek 2 Agapurin ve formě léčivého roztoku (Převzato z [5])

V České republice jsou k dispozici dva druhy léku Agapurin ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním, lišící se množstvím účinné látky, jejich názvy jsou: Agapurin SR 400 a Agapurin SR 600 (obrázek 3). Pomocnou látkou je hypromelosa, povidon 30, mastek, magnesium- stearát, simetikonová emulze SE 4, makrogol 600 a potahová soustava Sepifilm 752 bílá. Při překročení doporučeného dávkování, které je u dospělých osob obvykle v případě Agapurinu SR 400 během prvního týdne třikrát denně 1 tableta a u Agapurinu SR 600 dvakrát denně 1 tableta, může dojít ke stejným nežádoucím účinkům jako u Agapurinu injekčního roztoku. Výrobce obou forem léčiva je Zentiva [4].



Obrázek 3 Agapurin SR600 (Převzato z [6])

I Pentomer retard 400 mg a 600 mg (obrázek 4) se řadí mezi léčiva s prodlouženým uvolňováním při léčbě ischemické choroby dolních končetin. Pomocná látka nacházející se v tabletách je monohydrát laktósy. Doporučená denní dávka pro osoby s váhou větší než 50 kg je 1200 mg pentoxifylinu na den rozdělené do 2-3 dávek. Léky vyrábí firma Ludwig Merckle GmbH, Vídeň [4].



Obrázek 4 Pentomer retard 400 mg a Pentomer retard 600mg (Převzato z ^[5])

V případě posledního léčiva Trentalu (obrázek 5) se opět jedná o léčivo s prodlouženým uvolňováním, které obsahuje 400 mg pentoxifylinu. Jako jediné léčivo s pentoxifylinem nemá bílou tabletu, ale růzovofialovou. Využívá se u osob s poruchami prokrvení mozku, u pacientů po cévních mozkových příhodách, také při oběhových poruchách oka a vnitřního ucha. Obvyklá denní dávka pentoxifylinu je 400 mg dvakrát až třikrát denně. Výrobcem je opět Ludwig Merckle GmbH, Vídeň ^[4].



Obrázek 5 Trental (Převzato z ^[7])

Trental společně s léčivem Pentoxil jsou povoleny v USA. Jedná se o léčiva s prodlouženým účinkem s perorálním podáním obsahující 400 mg API pentoxifylinu. Díky perorálnímu podání se API téměř vstřebá, v plazmě se objeví brzo po podání dávky. Výrobce Validus Pharmaceuticals LLC, Parsippany ^[8].

1.3 Cíl práce

Cílem práce bylo prostudovat rozpad připravených matricových tablet s pentoxifylinem a různými excipienty během disolučního testu. Součástí tohoto úkolu bylo popsat vizuální změny tablety v různých disolučních médiích. Dalším úkolem bylo stanovit hmotnostní úbytek léčiva, index bobtnání a index eroze.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Pevné lékové formy léčiv

Tablety a kapsle představují nejpoužívanější formu perorálního dávkování léčiv. Chemické a fyzikální vlastnosti tablet určují vlastnosti uvolnění API z léčiv, buďto bezprostředně po perorálním podání nebo s prodlouženým uvolňováním^[9].

2.2 Zkouška rozpadavosti

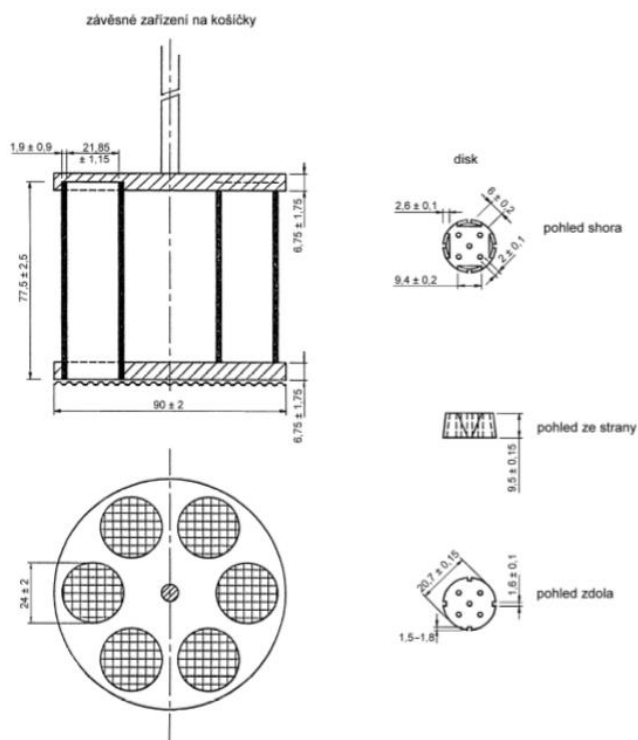
První zmínka o zkoumání rozpadavosti tablet byla nalezena v knize Pharmacopoeia Helvetica z roku 1907. V knize se zmiňuje, že by se tablety měly rozpustit nebo rozpadnout za krátkou dobu po vložení do studené vody^[10]. Další zmínka o rozpadavosti tablet byla nalezena ve stejnojmenné knize, pocházející z roku 1933. Podle získaných údajů měla být tableta vložena do Erlenmayerovy baňky, ve které bylo 50 ml vody zahřáté na 37 °C. Čas od času se s baňkou mělo zamíchat, následně se tableta rozpadla do 15 minut na částice^[11].

Při zkoušce rozpadavosti se zjišťuje, zda se tableta léčiva rozpadne v tekutém médiu za daných experimentálních podmínek během předepsané doby. Rozpadavost v této zkoušce neznamená úplnou disoluci lékové formy ani API. Existují dva přístroje pro zkoušku rozpadavosti, lišící se použitím dle velikosti tablet. Pro velikost tablet do 18 mm se použije přístroj A, pro větší tablety přístroj B^[12,13].

2.2.1 Zkouška pro běžnou velikost tablet – přístroj A

Pro tablety do 18 mm se používá přístroj se šesti skleněnými trubicemi v pevném závěsném košíku, který je hlavní částí přístroje. Každá trubice obsahuje vyjímatelný válcový disk vyrobený z průhledného plastu. Disk obsahuje pět otvorů, z nichž jeden je ve středu disku, ostatní jsou rovnoměrně rozloženy okolo disku. Dolní otvor trubic je uzavřen sítkou z nerezového drátku. Trubice jsou drženy ve vertikální poloze průhlednými plastovými deskami, jejichž vzdálenost 77,5 mm je udržena kolmými kovovými tyčkami po obvodu desek. Horní deska má ve svém středu další kovovou tyčku, která slouží k upevnění mechanickému zařízení, zabezpečující pohyb košíku. Frekvence je 28-32 zdvihů/min, kdy výška zdvihu je 50-60 mm. Košík je vložen do nádoby, většinou o objemu 1000 ml. Uvnitř nádoby je tekutina vytemperována na teplotu okolo 37 °C. Dolní otvor trubic se uzavírá sítkou z nerezového drátu.

Postup zkoušky: Každá z šesti trubic je naplněna jednou tabletou. Závěsný košík je umístěn do kádinky s tekutinou. Přístroj je uveden do chodu na předepsanou dobu, po kterou se kontroluje stav tablet. Aby vzorek vyhovoval, musí se rozpadnout všechny tablety. Stačí, aby se jedna nebo dvě tablety nerozpadly a musí dojít k zopakování s dalšími dvanácti tabletami. Vzorek vyhovuje tehdy, kdy se alespoň 16 z 18 zkoušených tablet rozpadne [12,13].



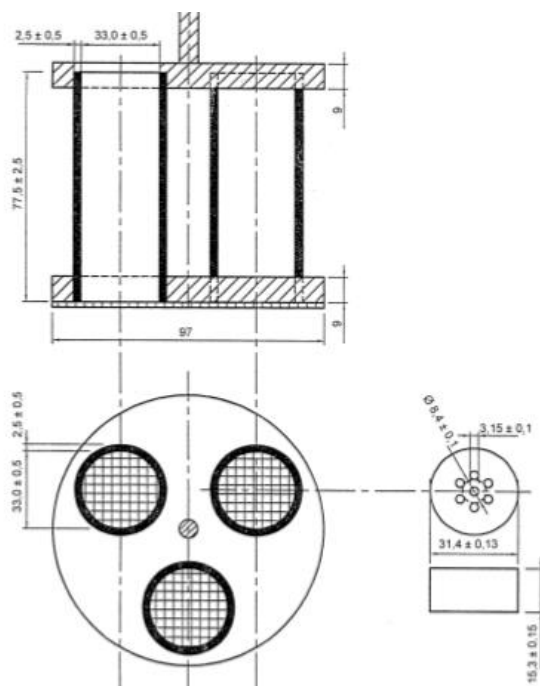
Obrázek 6 Přístroj ke zkoušce rozpadavosti A (Převzato z [12])

2.2.2 Zkouška pro velké tablety – přístroj B

Pro tablety větší než 18 mm je vhodná zkouška, při které je závěsný košík pouze pro tři skleněné válcovité trubice. Každá trubice je opět opatřena vyjímatelným válcovitým diskem vyrobeným z průhledného plastu. Disky pro tyto tablety mají sedm otvorů, jeden je ve středu disku a ostatních šest je okolo. Zbytek popisu a postupu je stejný jako v předchozím příkladu.

Postup zkoušky: Každá ze tří trubic je naplněna jednou tabletou, košík se umístí do kádinky s tekutinou. Přístroj se uvede do chodu na předepsanou dobu, po kterou se kontroluje stav tablet. Vzorek vyhovuje po rozpadu všech šesti tablet.

V obou případech pokládáme tablety za rozpadlé, pokud na síťce nezůstal žádný zbytek nebo zůstal měkký zbytek, bez tvrdého nezvlhčeného jádra nebo pokud na spodním disku zůstaly úlomky obalu z obalových tablet, případně úlomky samotných tablet [12,13].



Obrázek 7 Přístroj ke zkoušce rozpadavosti B (Převzato z [12])

2.3 Zkouška disoluce

Disoluční zkouška patří mezi jednu z kontrolních metod u pevných lékových forem v lékopise, díky které se stanovuje množství uvolněné API za čas, při daných podmínkách. Před testem je nutno definovat některé podmínky, mezi které patří například složení disolučního média (pH), teplota a rychlost míchání, eventuálně průtok disolučního média. Mezi definované podmínky týkající se tablet patří složení tablet, poměr a druh použitých excipientů a v neposlední řadě i lisovací síla při výrobě tablet [14]. Lékopisně je pro perorální lékové formy určeno použití přístroje s košíčky nebo míchadly, přístroje s vratným válcem anebo průtokovou celou [15].

2.3.1 Přístroje s košíčky

Součástí přístroje jsou nádoby s kulatým dnem ze skla či jiného inertního průhledného materiálu, který nesmí jakkoliv interagovat a reagovat se zkoumanou látkou. Objem nádoby činí 1000 ml. Nádoba obsahuje víko pro omezení odpařování. Ve víku se nachází celkem tři otvory: středový otvor pro hnací hřídel, další otvor pro teploměr a poslední otvor pro odběr nebo přidávání disoluční kapaliny. Nádoba je částečně ponořená do vodní lázně, která umožňuje udržovat teplotu uvnitř nádoby na cca 37 °C a zároveň disoluční médium ve stálém plynulém pohybu. Uvnitř nádob se nachází hnací hřídele, na kterých jsou na konci našroubovány, nebo pevně připevněny válcovité košíčky tvořené sítkou. Košíček tvoří dvě části: horní příruba a tubus košíčku, do kterého se umísťuje zkoumaný vzorek. Na horní konec hřídele je připojena motorová jednotka umožňující regulovat počet otáček a rychlost míchání [16,17,18].



Obrázek 8 Disoluční jednotka Sotax

2.3.2 Přístroje s míchadly (pádelky)

Používá se nádoba jako u přístroje s košíčky, avšak míchadlo se skládá z hnací hřídele a dvou lopatek na jejím spodním konci. Spodní okraj lopatek prochází předně spodním koncem hřídele [16,17,18].

2.3.3 Přístroje s vratným válcem

Zařízení je složené ze sady nádob jako v předešlých případech, liší se však plochým dnem. Uvnitř nádob jsou skleněné vratné válce, které mají na horní i dolní části síťku. Válec se pohybuje uvnitř nádoby svisle nahoru a dolů. Tento pohyb zajišťuje motor a hnací zařízení. Tableta v tomto případě bývá vložena přímo do válce ^[16,17].

2.3.4 Přístroje s průtokovou celou

Zařízení je složeno ze zásobní nádoby a pumpy, disolučního média a průhledné průtokové cely spojené s filtračním systémem, který zachytává nerozpuštěné částice z horní části cely. Dolní cely se naplní skleněnými kuličkami, na kterých je umístěna tableta. Cely je vložena do vodní lázně. Požadované rychlosti průtoku je dosaženo díky pumpě, čerpající disoluční médium přes dno cely ^[16,17,18].

Mezi známé dodavatele aparatury pro zkoušku rozpadavosti i disoluce patří Erweka ^[19] a Sotax ^[20]. Erweka nabízí tři řady testerů určené pro zkoušku rozpadavosti, od základních manuálních až po plně automatické přístroje, obsahující čidla pro detekci doby rozpadu. Sotax nabízí pouze automatické přístroje, dosahující požadované teploty během 3-5 minut ^[19,20].

V rámci disoluce nabízí firma Erweka například disoluční jednotku DT1410, která je určena pro 14 testovacích pozic uspořádaných do dvou řad, ve kterých může docházet ke dvěma různým disolucím. Disoluční jednotka DT1610 má stejné funkce jako DT1410, navíc má schopnost udržet v paměti až 60 programů na disoluci. Firma Sotax dodává manuální, semi-automatizované (jednotný systém) pro 6 vzorků, poloautomatizované disoluční jednotky (dvojitý systém) pro 12 vzorků, plně automatizované pro 8 až 15 vzorků ^[19,20].

2.4 Index bobtnání a eroze

Index bobtnání představuje schopnost tablety adsorpce vody, získá se odečtením suché hmotnosti tablety od tablety hydratované [21].

Výpočet indexu bobtnání [22]:

$$B = \frac{m_B}{m_0},$$

kde B je index bobtnání, m_B [g] hmotnost tablety po nabobtnání v čase t, m_0 [g]- původní navážka tablety před disolucí.

Eroze označuje ztrátu materiálu, dělíme ji na povrchovou a objemovou (k erozi dochází v celé tabletě). Erozními povrchovými mechanismy se uvolňují převážně API špatně rozpustné ve vodě [23].

Výpočet indexu eroze [22]:

$$E = \left(1 - \frac{m_0 - m_S}{m_0}\right) * 100,$$

kde E [%] je index eroze, m_0 [g] je původní navážka tablety před disolucí, m_S [g] je hmotnost tablety po vysušení (24 hodin).

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Pro přípravu tablet s různými excipienty byly použity běžně používané laboratorní přístroje. Ke srovnání vizuálních změn tablet během jejího rozpadu byly využity fotografie stejného rozlišení. Měření každé formulace bylo prováděno nejméně dvakrát za stejných podmínek pro všechny metody.

3.1 Laboratorní přístroje a pomůcky

- běžné laboratorní sklo a lékovka
- lžička
- skalpel
- analytické váhy Kern ALT 310-4AM (KERN & Sohn GmbH, Německo)
- komůrka mlecí
- vibrační mlýnek Retsch MM200 (Fisher Scientific, spol. s.r.o.)
- lisovací aparatura
- hydraulický lis (Trystom spol. s.r.o., Olomouc)
- disoluční jednotka SOTAX AT 7smart (SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o.)
- laboratorní vakuová sušárna Memmert
- UV-VIS spektrofotometr Agilent 8453 (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo)
- Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Scientific)
- Fotoaparát 12Mp (součást mobilního telefonu Apple Iphone SE)

3.2 Použité chemikálie

- Pentoxifylin
- Methocel K0,1 M, Methocel K4 M, Methocel K15 M, Methocel K100 M
- Prosolv SMCC90
- Stearát hořečnatý
- destilovaná voda
- redestilovaná voda (opakovaně destilovaná voda)
- 0,2 M NaCl
- HCl (kyselina chlorovodíková 35%)

- **Disoluční médium- roztok o pH 1,2**

Příprava disolučního média:

250 ml 0,2 M NaCl + 425 ml 0,2 M HCL do 1 l doplněno destilovanou vodou

- **Disoluční médium- roztok o pH 6,8**

Příprava disolučního média:

29 ml 1 M KH₂PO₄ + 50 ml 0,5 M Na₂HPO₄ do 1 l doplněno destilovanou vodou

3.3 Použité PC programy

- Použité programy pro vyhodnocování naměřených dat – MS Excel 2010, OriginPro 9
- Použité programy pro vytvoření schémat – ChemSketch

3.4 Složení a příprava tablet

Studované tablety byly připraveny podle tabulky 1, celková hmotnost tablety byla 500 mg. K homogenizaci směsi byl použit vibrační mlýnek a mlecí komůrka. Homogenizace probíhala při rychlosti 10, 13 a 15 rpm, vždy po dobu jedné minuty. Směs byla vyjmuta a poté byla vsypána do tabletovací formy. Forma byla vložena do hydraulického ručního lisu, na kterém byla nastavená lisovací síla 10 kN. Doba lisování byla vždy cca 5 minut. Vylisované tablety byly uchovávány v lékovce po dobu 48 hodin.

Tabulka 1 Složení tablet v miligramech

Formulace	Prosolv SMCC90	Methocel K0,1 M	Methocel K4M	Methocel K15M	Methocel K100M	Pentoxifylin	Stearát hořečnatý
F1	245 mg	150 mg	–	–	–	100 mg	5 mg
F2	245 mg	–	150 mg	–	–	100 mg	5 mg
F3	245 mg	–	–	150 mg	–	100 mg	5 mg
F4	245 mg	–	–	–	150 mg	100 mg	5 mg
F5	395 mg	–	–	–	–	100 mg	5 mg

3.5 Studium rozpadu tablet během disoluční zkoušky

Pro disoluční zkoušku byla zvolena pádelková metoda, která byla popsána v kapitole 2.3.2. Válcové skleněné nádoby byly naplněny 900 ml média o pH 1,2, pH 6,8 a vodou. Spolu s vodní lázní byly tyto nádoby vytemperovány na teplotu 37 ± 0,5 °C. Rychlost míchání byla nastavena na 100 rpm. Po vytemperování celé disoluční soustavy se do jednotlivých nádob vkládaly tablety ve speciálních držácích. Celková doba disoluce byla 1 hodinu. Během disoluční zkoušky byly tablety ve stejných časových intervalech foceny, pro následné

porovnání rozpadu v závislosti na pH. Dále byly tablety zváženy před disolucí, po proběhnutí disoluce a po 24-hodinovém sušení v sušárně při teplotě 39 °C. Získané hmotnosti později sloužily pro stanovení hmotnostního úbytku tablety.

3.6 Stanovení pentoxifylinu pomocí UV/VIS spekter

Po ukončení hodinové disoluce a vyjmutí tablet z nádob se odebral vzorek média, v němž se tableta rozpouštěla. V odebraném vzorku bylo stanoveno množství uvolněné účinné látky – pentoxifylinu z připravených tablet pomocí UV/VIS spektrometrie. Hodnota absorbance byla odečítána při vlnové délce 274 nm proti médiu, ve kterém se tableta rozpouštěla. Tato vlnová délka odpovídala absorpčnímu maximu pro pentoxifylin. Pro přepočet absorbance na koncentraci byla použita metoda kalibrační přímky. Výsledný vzorec přepočtu pro pentoxifylin byl:

$$\text{pro pH} = 1,2 \quad A = 0,0146 x - 0,0015,$$

$$\text{pro pH} = 6,8 \quad A = 0,01387 x - 0,0093,$$

$$\text{v případě vody} \quad A = 0,0142 x - 0,0065,$$

kde x je množství uvolněného pentoxifylinu v mg/l.

3.7 Měření IČ tablet s pentoxifylinem

Pro měření IČ spekter pevných vzorů se používá technika KBr. Během této techniky se slisuje vzorek se samotným KBr do tenké tablety, jejíž hmotnost je 300 mg. Bylo naváženo 15 mg vzorku tablety před/po disoluci a smícháno s 285 mg KBr. Tato směs byla vložena do mlecí nádoby a byla homogenizována ve vibračním mlýnku při rychlosti 25 prm po dobu jedné minuty. Směs byla vyjmuta, následně z ní bylo odebráno 30 mg a doplněno 270 mg KBr a opět vloženo do vibračního mlýnku. Posléze byla směs vsypána do tabletovací formy mezi dva vyleštěné válečky, které zaručily, aby byla tableta hladká. Forma byla vložena do hydraulického ručního lisu, kterým byla tableta lisovaná po dobu 5 minut s použitím lisovací síly 40 kN. IČ spektrum bylo změřeno pomocí FT-IR spektrometru. Podmínkou pro měření bylo 64 skenů s rozlišením 2 cm^{-1} .

4 VÝSLEDKY

4.1 Disoluční zkouška

Během hodinové disoluce byla každá tableta vyfocena v pravidelných intervalech: po vložení, v čase 2,5; 5; 10; 20; 30; 40 a 50 minut, dále po disoluci a po vysušení. Pro porovnání byla vyfocena tableta před disolucí (obrázek 9). Prvních 5 minut byl současně pokus zaznamenáván pomocí videa v kvalitě HD.



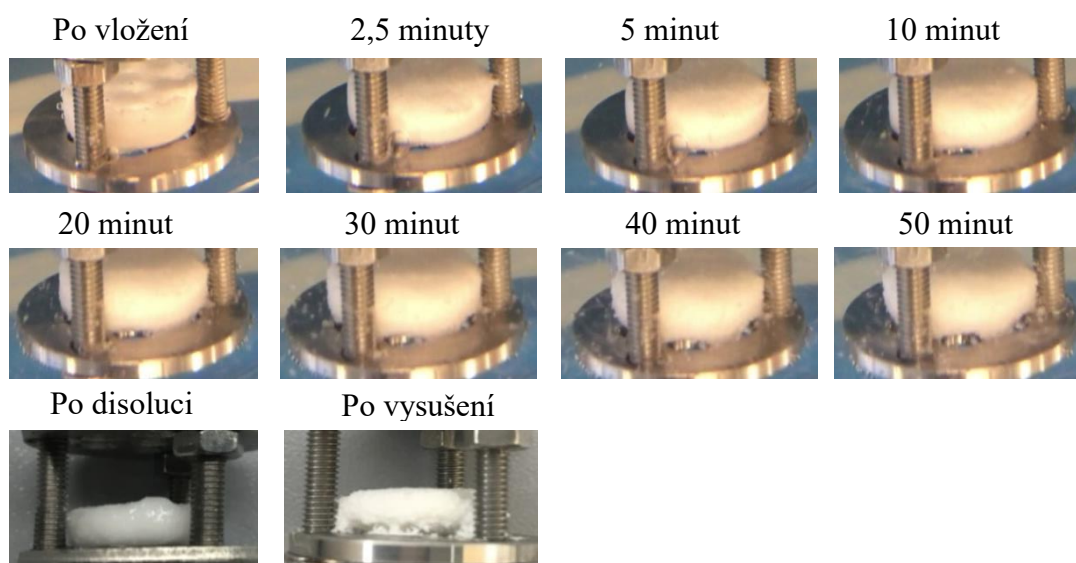
Obrázek 9 Tableta před disolucí

Všechny formulace byly podrobeny disoluční zkoušce v různých disolučních médiích. Obsah pentoxifylinu byl následně stanoven pomocí UV/VIS spektrometrie. Pomocí měření úbytku hmotnosti jednotlivých tablet byly vypočítány indexy bobtnání a indexy eroze.

4.1.1 Formulace F1 v různých disolučních médiích

Kyselé disoluční médium pH=1,2

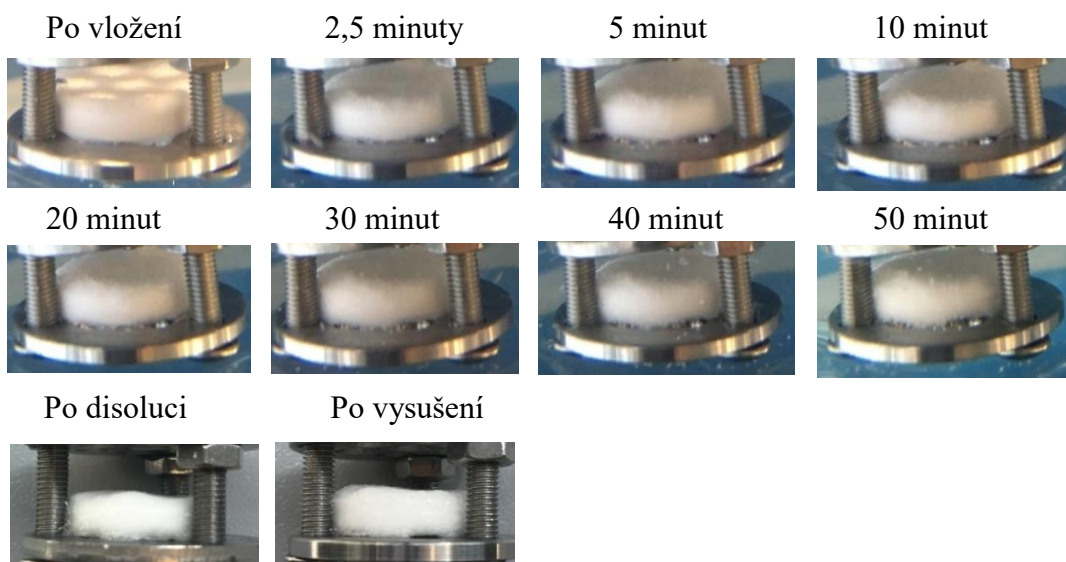
Změna tvaru tablety během disolučního testu je uvedena na snímcích (obr. 10). K nabobtnání tablety došlo již po vložení do média a následně docházelo k jejímu pomalému rozpadu. Z obrázku je dále patrný průnik média do suchého jádra tablety (obr. 10, 50 minut). Na povrchu tablety se tvoří hydrofilní gelový povlak.



Obrázek 10 Záznam rozpadu tablety F1 v disolučním médiu o pH = 1,2

Fosfátový pufr pH= 6,8

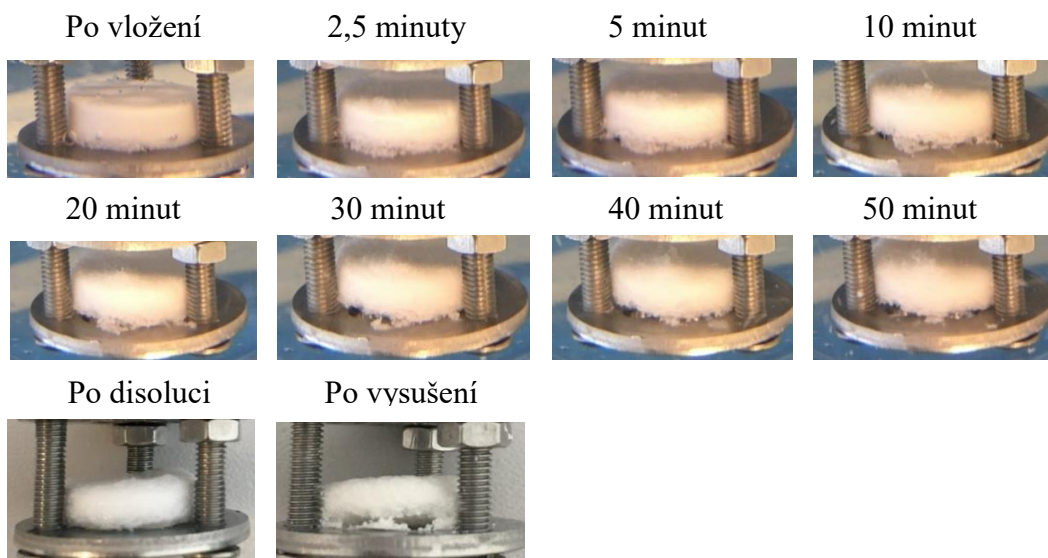
Z obrázku č. 11 je zřejmé, že rozpad tablety v médiu pH = 6,8 se neliší od předchozího média. Oproti předchozímu pokusu nedošlo k výraznějšímu nabobtnání. Nedocházelo k rozpadu, ale spíše k vytvoření slizovitého povlaku na povrchu tablety.



Obrázek 11 Záznam rozpadu tablety F1 v disolučním médiu o pH = 6,8

Voda

Změny tvaru tablety během disolučního testu ve vodě jsou zachyceny na snímcích na obrázku 12. Tableta ihned po vložení nabobtnávala, vytvořila se gelová vrstva. Dále vznikly i drobné částičky, které zůstávaly přichycené na povrchu tablety.

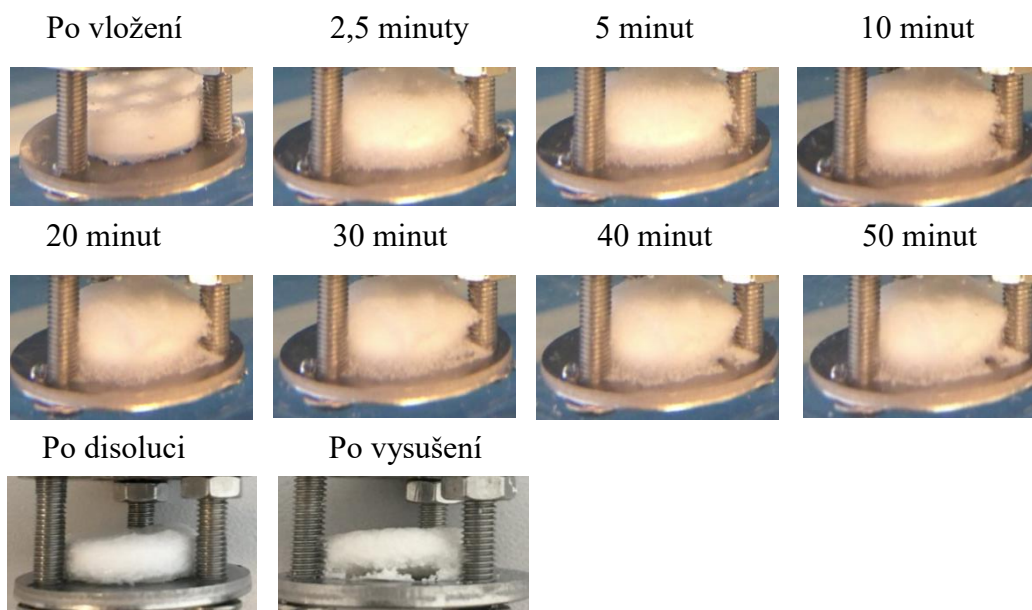


Obrázek 12 Záznam rozpadu tablety F1 ve vodě

4.1.2 Formulace F2 v různých disolučních médiích

Kyselé disoluční médium pH=1,2

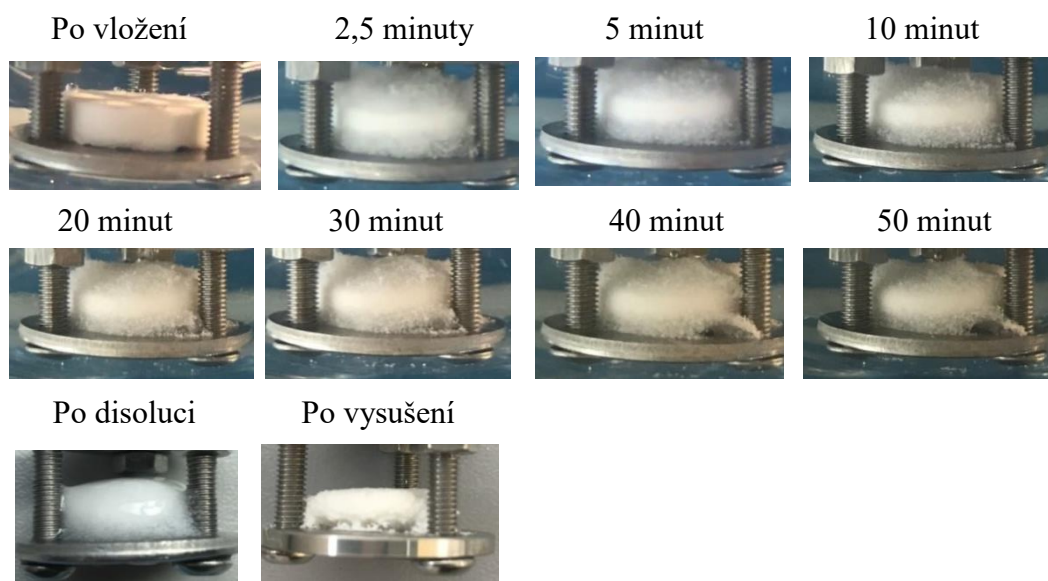
Tableta F2 během disoluce v médiu pH = 1,2 změnila výrazně svůj tvar, což je zřejmé z obrázku 13. Po vložení došlo k náhlému nabobtnání, které se s časem zvětšovalo. V čase 20 minut dosáhla formulace téměř oválného tvaru. Na povrchu tablety byla vrstva tvořena drobnými částicemi.



Obrázek 13 Záznam rozpadu tablety F2 v disolučním médiu o pH = 1,2

Fosfátový pufr pH= 6,8

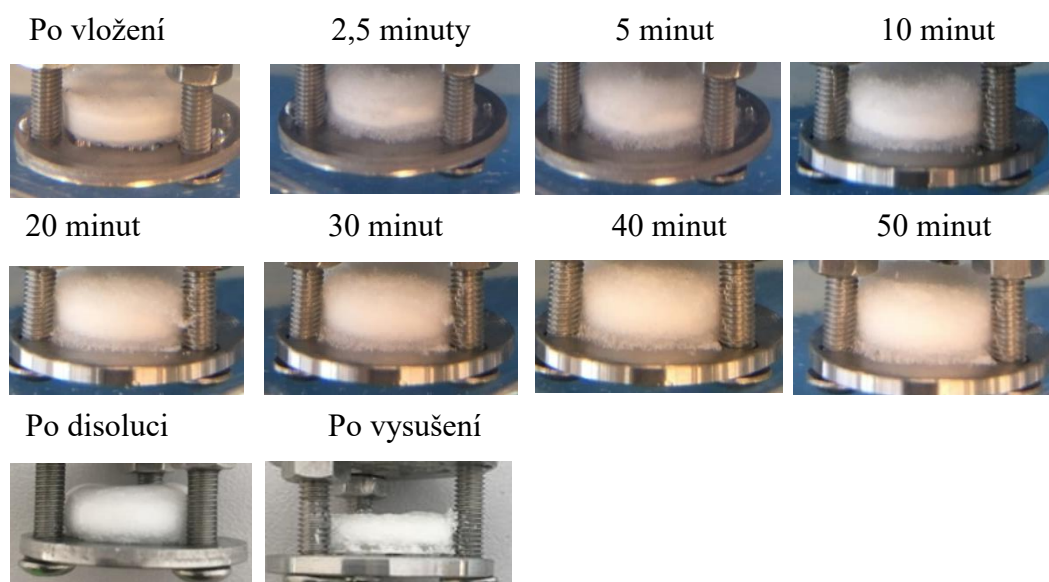
Bobtnající tableta F2 v médiu pH = 6,8 během disolučního testu je zachycena na snímcích (obr. 14). V disolučním médiu fosfátového pufru došlo k vertikálnímu nabobtnání 2,5 minuty po vložení, během kterého se pevné jádro tablety zužovalo. Maximální bobtnající vrstvy bylo dosaženo cca v 5 minutách. Od 10 minuty tloušťka bobtnající vrstvy začala postupně klesat, díky částečnému rozpadu – erozi.



Obrázek 14 Záznam rozpadu tablety F2 v disolučním médiu o pH = 6,8

Voda

V případě formulace F2 došlo ve vodě (obr. 15) k nabobtnání a vytvoření gelové vrstvy na povrchu tablety. Během prvních 10 minut bylo možné pozorovat pevné suché jádro tablety. Od dvacáté minuty začínala do jádra pronikat voda, která způsobila další bobtnání, tvorbu gelové vrstvy a následné snížení vrstvy pevného jádra.

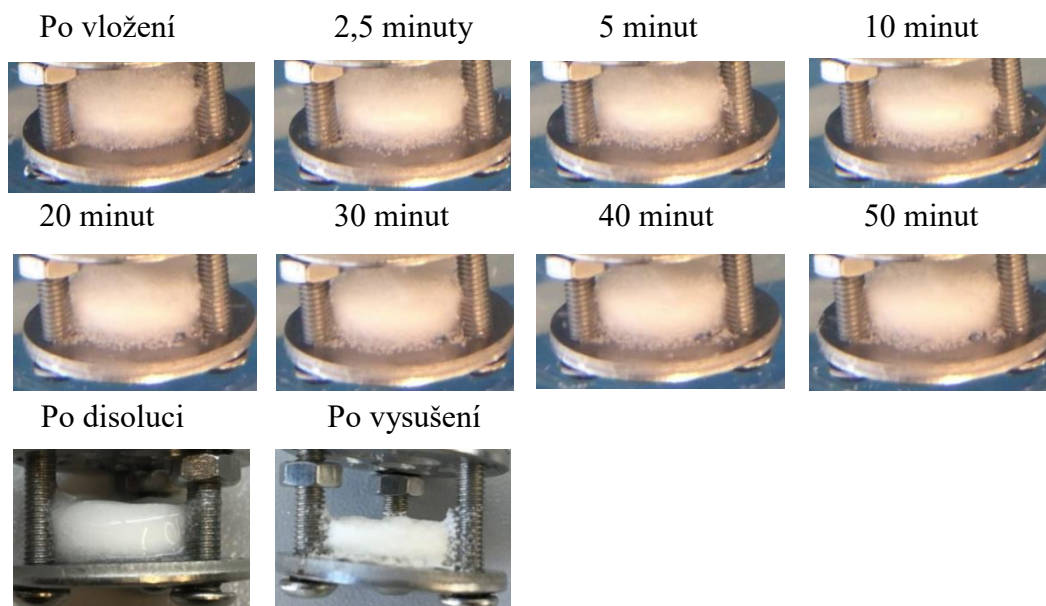


Obrázek 15 Záznam rozpadu tablety F2 ve vodě

4.1.3 Formulace F3 v různých disolučních médiích

Kyselé disoluční médium pH=1,2

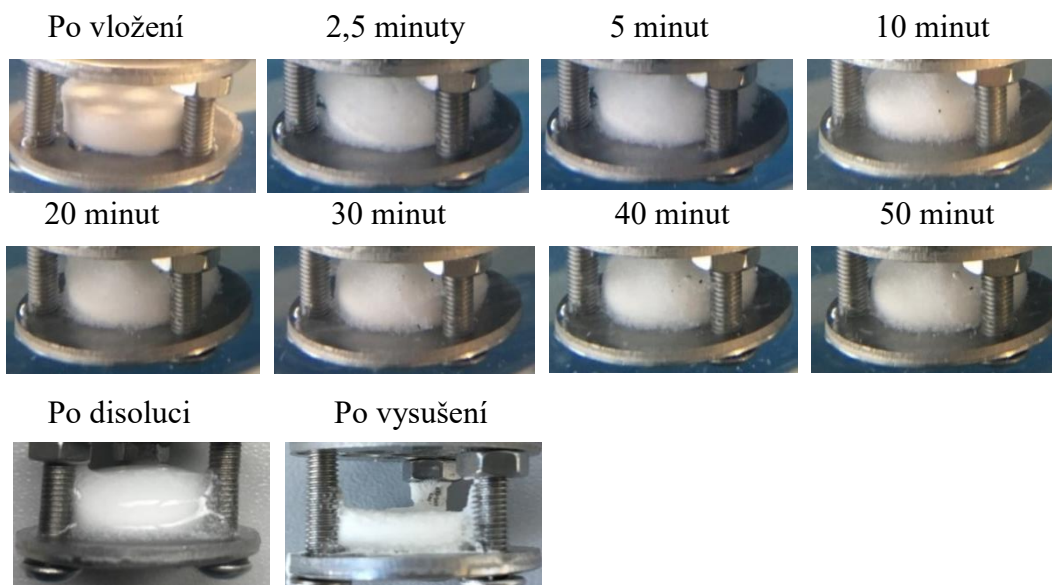
Tableta F3 v médiu pH = 1,2 (obr. 16) ihned po vložení začala bobtnat a drolit se na malé částičky, které zůstávaly zachyceny na povrchu tablety. Pevné jádro bylo po dvacáté minutě téměř nerozeznatelné z důvodů pronikání média do jádra a následného bobtnání.



Obrázek 16 Záznam rozpadu tablety F3 v disolučním médiu o pH = 1,2

Fosfátový pufr pH= 6,8

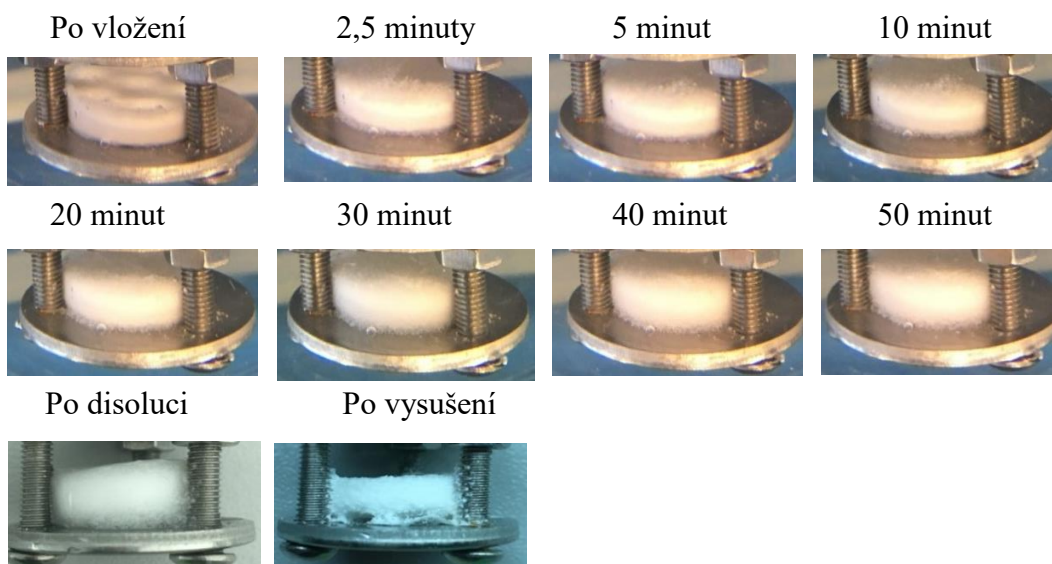
V případě disoluce v médiu o pH = 6,8 došlo u tablety po vložení k bobtnání převážně v horní vrstvě (obr. 17). Po 2,5 minutách se tableta změnila na vejcovitý útvar, který vyplnil celý prostor držáku. Slizovitá vrstva s částičkami tablety se postupem času nepatrně rozpouštěla.



Obrázek 17 Záznam rozpadu tablety F3 v disolučním médiu o pH = 6,8

Voda

Ve srovnání s předešlými médii dochází u formulace F3 ve vodě (obr. 18) k mírnému nabobtnání, které se v menší míře podobá chování tablety F3 v médiu 1,2. Na povrchu tablety se taktéž tvoří gelová vrstva s přichycenými částicemi.

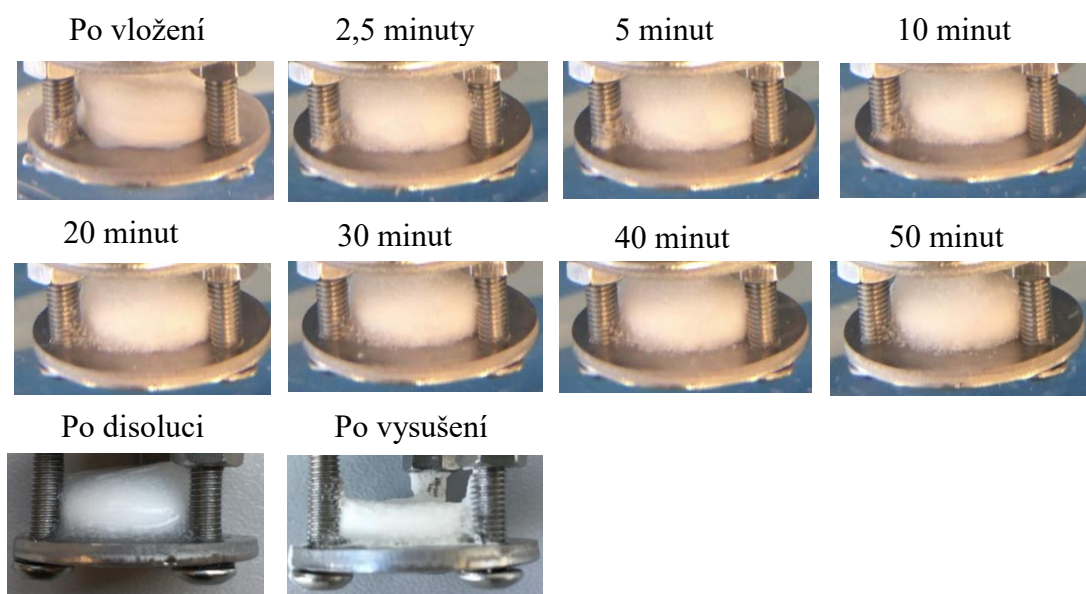


Obrázek 18 Záznam rozpadu tablety F3 ve vodě

4.1.4 Formulace F4 v různých disolučních médiích

Kyselé disoluční médium pH=1,2

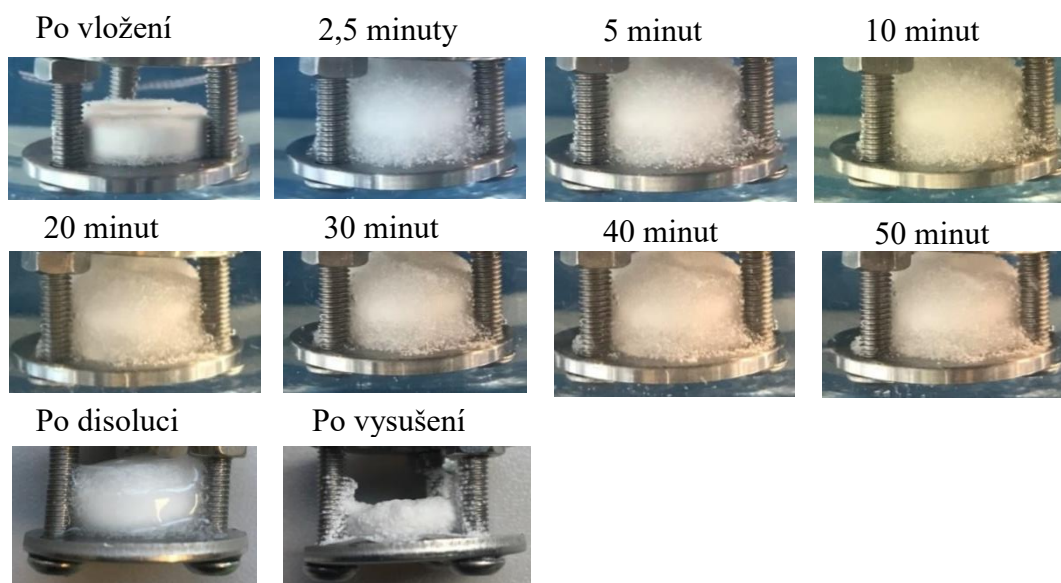
Na povrchu tablety se po vložení do média pH = 1,2 (obr. 19) začala tvořit slizovitá gelová vrstva po obvodu. Pevné jádro tablety nebylo přes tuto vrstvu příliš zřetelné. Tableta zůstala víceméně nezměněná od 2,5- té minuty až do konce disoluce.



Obrázek 19 Záznam rozpadu tablety F4 v disolučním médiu o pH = 1,2

Fosfátový pufr pH= 6,8

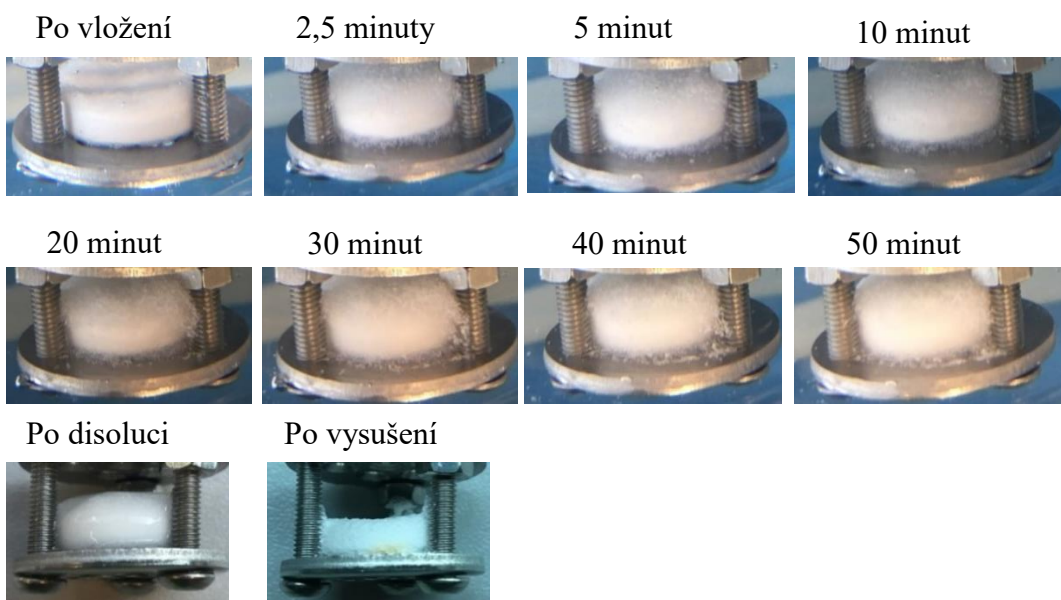
Tableta po vložení do média pH = 6,8 (obr. 20) extrémně rychle nabobtnala po celém svém obvodu. V čase 2,5 minuty se rozdrobila na částičky, které držely pohromadě díky slizovité struktuře. Při zaostření lze vidět, že část pevného jádra pod slizovitou vrstvou zůstala zachována. Vzhledem k ostatním pokusům s formulací F4 zde nastala nejzřetelnější změna tvaru tablety během disoluce.



Obrázek 20 Záznam rozpadu tablety F4 v disolučním médiu o $\text{pH} = 6,8$

Voda

V případě vody (obr. 21) se průběh podobá formulaci F4 v médiu $\text{pH} = 1,2$. Taktéž se vytvořila slizovitá gelová vrstva po obvodu a následně není pevné jádro od 30 minuty příliš zřetelné.



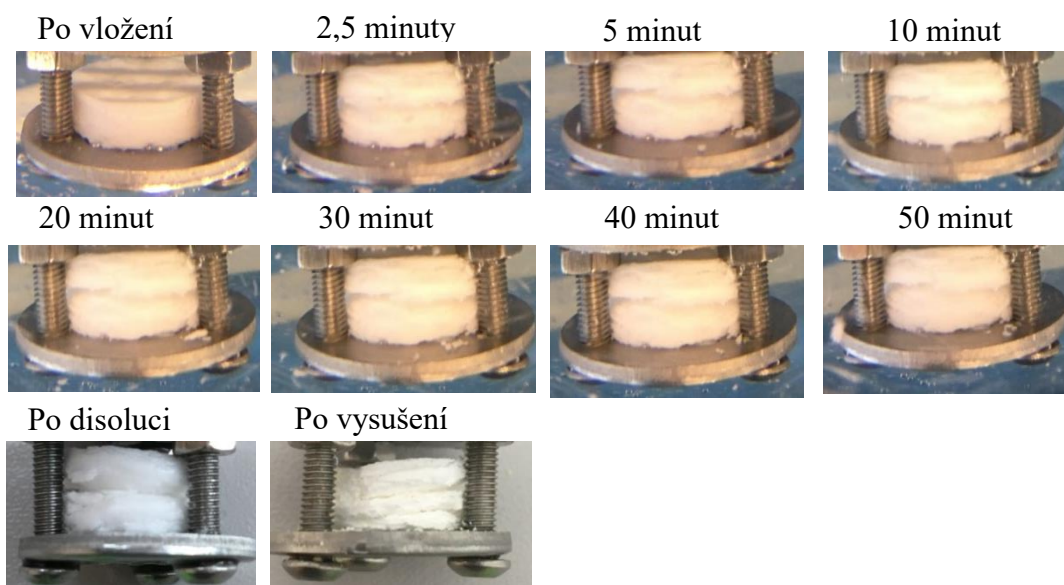
Obrázek 21 Záznam rozpadu tablety F4 ve vodě

4.1.5 Formulace F5 v různých disolučních médiích

Formulace F5 se od ostatních formulací liší ve všech médiích typickou tvorbou destiček, převažujících nad bobtnáním. Dále chybí i slizovitý gelový povlak s částicemi.

Kyselé disoluční médium pH=1,2

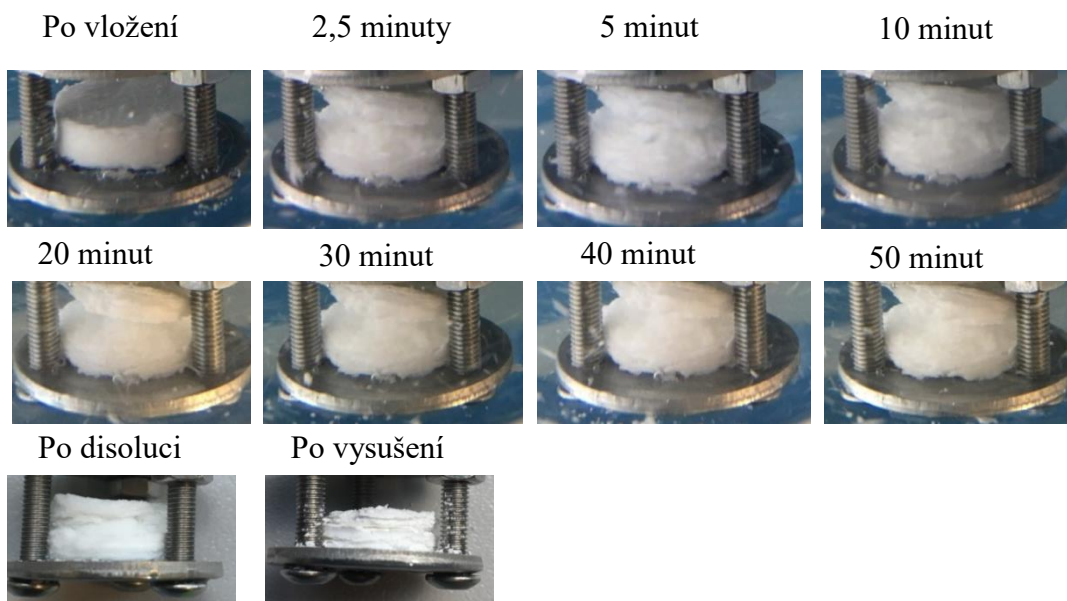
Formulace F5 ihned po vložení do média pH = 1,2 (obr. 22) začala bobtnat v horní části, ve které se v čase 2,5 minuty vytvoří podélná prasklina, která se postupem času zvětšuje. Tableta se částečně rozdrolí a rozdělí na několik disků připomínajících sendvič.



Obrázek 22 Záznam rozpadu tablety F5 v disolučním médiu o pH = 1,2

Fosfátový pufr pH= 6,8

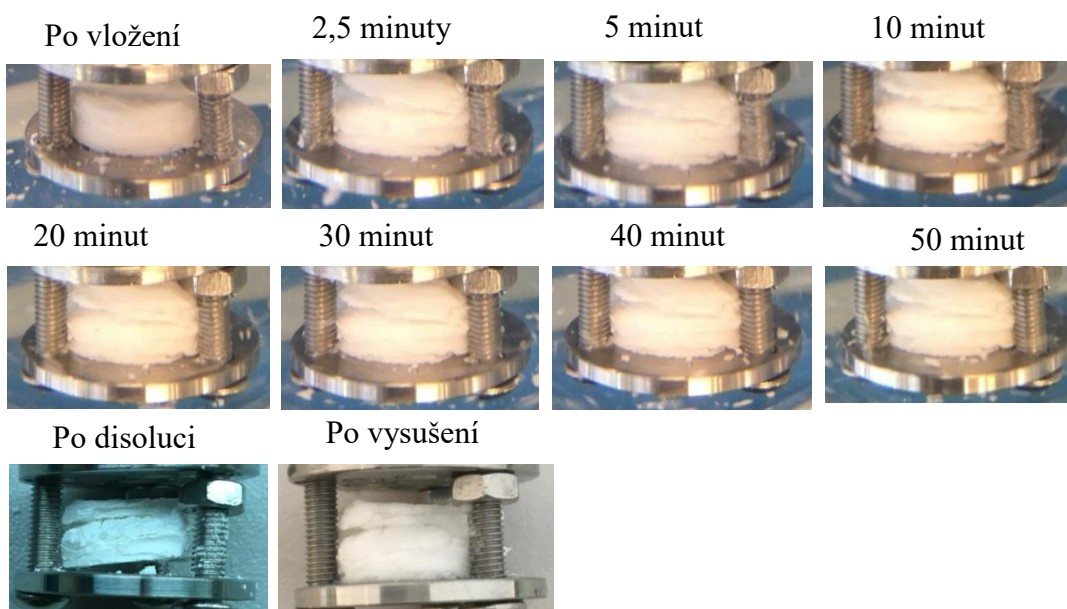
Tableta se po vložení do média pH = 6,8 (obr. 23) začne drolit a odlupovat. Horní část tablety se oddělí ve formě disku, zbytek tablety zůstává v „nadýchané“ podobě pohromadě do konce disoluční zkoušky.



Obrázek 23 Záznam rozpadu tablety F5 v disolučním médiu o pH =6,8

Voda

Chování tablety ve vodě (obr. 24) se podobá chování formulace F5 v médiu pH = 1,2, avšak tableta vytvoří zřetelnější disky, které jsou od sebe částečně odděleny. Na rozdíl od ostatních formulací tableta F5 nemění svůj průměr.



Obrázek 24 Záznam rozpadu tablety F5 ve vodě

4.2 Kvantitativní stanovení pentoxifylinu v disolučním médiu po disoluci

Po ukončení disolučního testu tablety byl odebrán z nádoby vzorek roztoku, ze kterého bylo následně změřeno UV/VIS spektrum. Spektra vzorků roztoků byla proměřena proti samotnému disolučnímu médiu (pH 1,2, pH 6,8 a voda). Pro analýzu uvolněného množství pentoxifylinu v UV/VIS přístroji byla spektra měřena v rozmezí svých maxim mezi 256–305 nm. Při odečtu absorbance byla použita vlnová délka 274 nm a třibodová korekce na základní linii 246-305 nm. Tabulka 2 – 4 zobrazuje závislost koncentrace uvolněného pentoxifylinu na disolučním médiu. Hodnoty koncentrací byly dopočteny pomocí hodnot absorbancí z rovnice kalibračních přímků pro dané disoluční médium.

Tabulka 2 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci v pH 1,2

pH 1, 2		
Formulace	Absorbance	c [mg/900 ml]
F1	0,73513	45,409
	0,62092	38,368
	0,66937	41,355
F2	0,39057	24,169
	0,40242	24,899
F3	0,40691	25,176
	0,38338	23,725
F4	0,29782	18,451
	0,30453	18,865
F5	1,6035	98,938
	1,639	101,109

Tabulka 3 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci v pH 6,8

pH 6,8		
Formulace	Absorbance	c [mg/900 ml]
F1	0,40096	26,621
	0,4485	29,706
F2	0,27827	18,660
	0,43575	28,879
F3	0,38115	25,336
	0,28436	19,055
F4	0,2914	19,512
	0,34744	23,148
F5	1,55058	101,218
	1,53926	100,483

Tabulka 4 Výsledná koncentrace pentoxifylinu po disoluci ve vodě

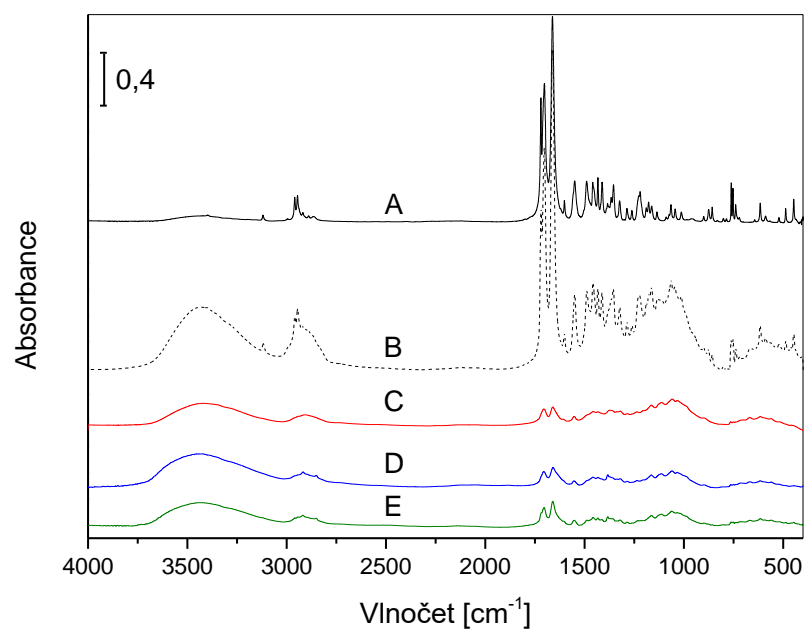
VODA		
Formulace	Absorbance	c [mg/900 ml]
F1	0,3819	24,617
	0,3205	20,725
F2	0,38265	24,664
	0,35317	22,796
F3	0,3153	20,396
	0,32787	21,192
F4	0,22634	14,757
	0,22351	14,578
F5	1,5962	101,579
	1,5996	101,798

Dle získaných koncentrací uvolněného pentoxifylinu ve všech disolučních médiích se nejvíce uvolňuje z formulace F5, která se od dalších formulací liší absencí methocelu, který zpomaluje uvolňování léčiva. Z tabulek (tab. 2, 3, 4) vyplývá, že se pentoxifylin nejpomaleji uvolňuje z formulace F4, která obsahuje methocel K100 (nejvyšší viskozita).

4.3 Infračervená spektra tablet

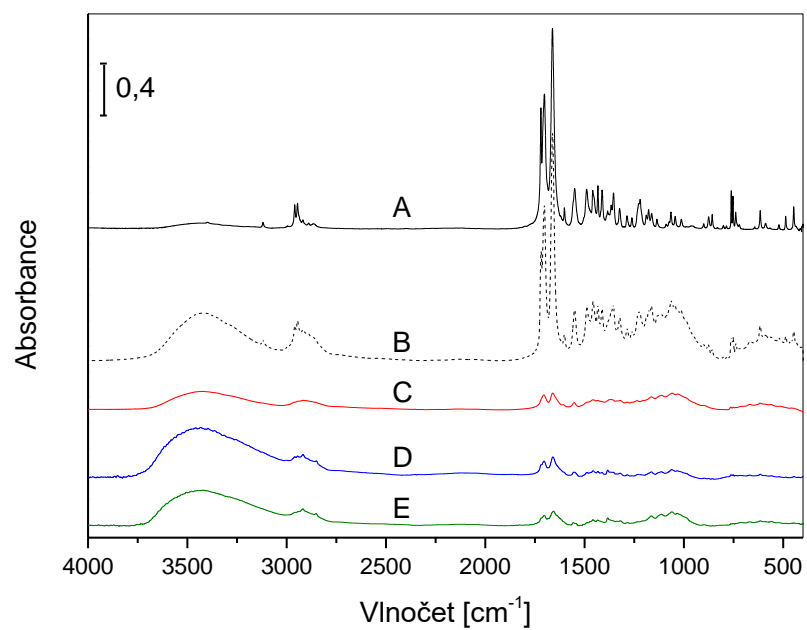
Vzorky pro IČ byly připraveny ze všech tablet před/po disoluci a následně proměřeny na spektrofotometru. Výsledná spektra formulací byla porovnána se spektrem čistého pentoxifylinu. V následujících obrázcích lze vidět rozdíly intenzit absorpčních pásů pentoxifylinu v závislosti na formulaci a disolučním médiu. Ve spektrech byly použity následující zkratky: A je spektrum čistého pentoxifylin, B je spektrum dané formulace před disolucí, C je spektrum tablety po disoluci v médiu s pH= 1,2, D je spektrum tablety po disoluci ve vodě a E je spektrum tablety po disoluci v médiu s pH = 6,8.

Ve spektrech formulací F1, F2, F3 nedochází k výrazným změnám vibračních pásů pentoxifylinu v oblasti 1500-1700 cm^{-1} po disoluci v jednotlivých médiích. Avšak je patrný výrazný rozdíl těchto pásů v porovnání s tabletou před disolucí. Rozdíly jsou patrné na následujících obrázcích (obr. 25, 26, 27).



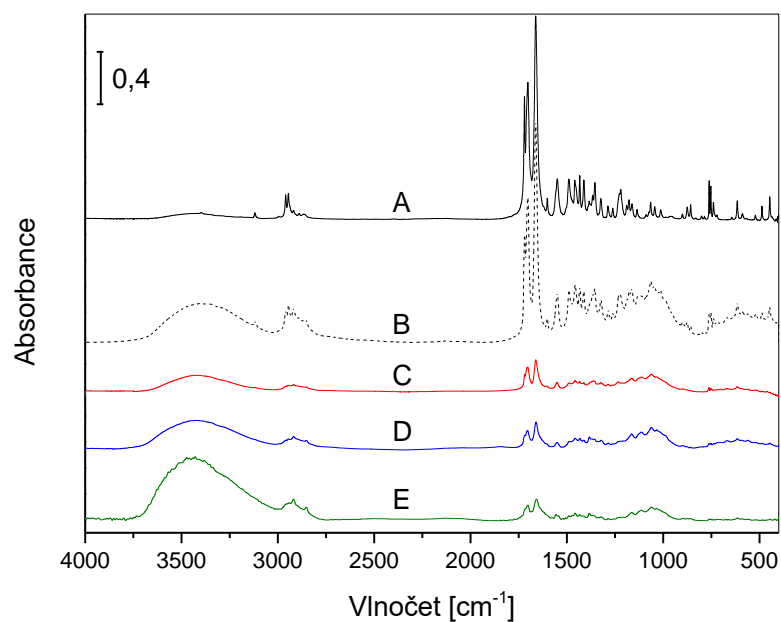
Obrázek 25 Spektrum formulace F1

A- čistý pentoxifylin, B- formulace před disolucí, C- pH 1,2, D- voda, E- pH 6,8



Obrázek 26 Spektrum formulace F2

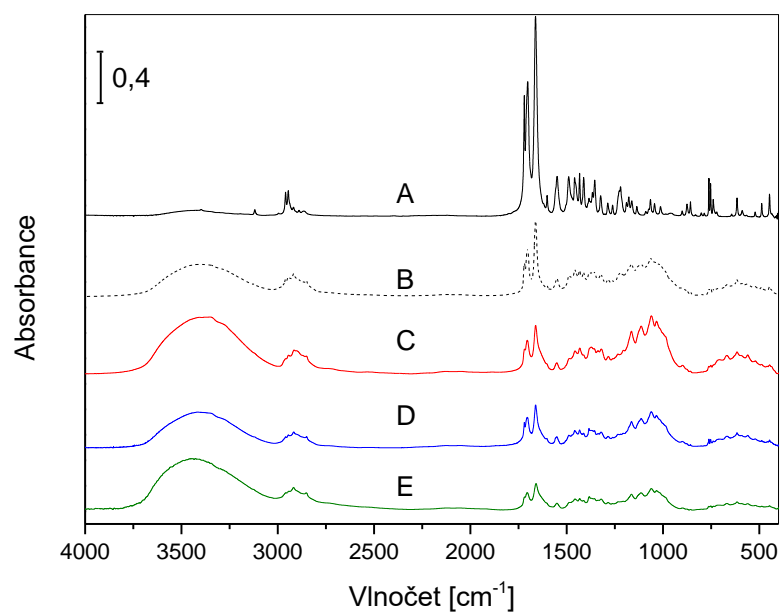
A- čistý pentoxifylin, B- formulace před disolucí, C- pH 1,2, D- voda, E- pH 6,8



Obrázek 27 Spektrum formulace F3

A- čistý pentoxifylin, B- formulace před disolucí, C- pH 1,2, D- voda, E- pH 6,8

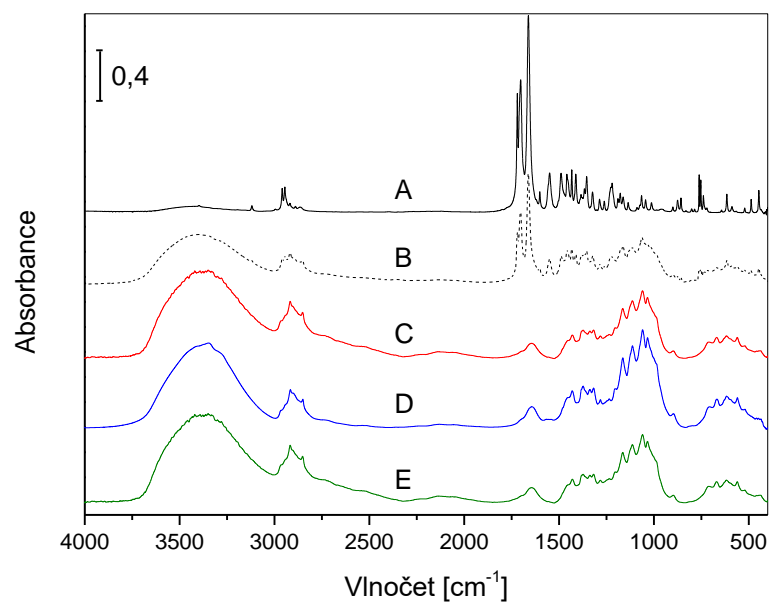
Z obrázku 28 je zřejmé, že spektrum tablety F4 vykazuje nejnižší vibrační pásy pentoxifylinu v médiu pH = 6,8 (E), což je způsobeno úbytkem pentoxifylinu v tabletě během disoluce. Naopak nejvyšší intenzita vibračních pásů pentoxifylinu je zřejmá ve spektru tablety po disoluci ve vodě (D).



Obrázek 28 Spektrum formulace F4

A- čistý pentoxifylin, B- formulace před disolucí, C- pH 1,2, D- voda, E- pH 6,8

Dle údajů z tabulek výsledné koncentrace pentoxifylinu v různých disolučních médiích se z formulace F5 všeobecně uvolňuje pentoxifylin nejvíce. V oblasti vlnočtu 1500 – 1700 se vyskytuje pás pentoxifylinu o nejnižší intenzitě ve spektru E, což je v souladu s výsledky v tabulce (tab. 4). Naopak nejméně se uvolňuje v disolučním médiu pH = 1,2 (obr. 29, spektrum C). Spektra se od sebe tolik neliší z důvodu podobných koncentrací pentoxifylinu v disolučním médiu po disoluci.



Obrázek 29 Spektrum formulace F5

A- čistý pentoxifylin, B- formulace před disolucí, C- pH 1,2, D- voda, E- pH 6,8

4.4 Hmotnostní úbytek, index bobtnání a eroze

Ke stanovení indexu bobtnání a eroze byly tablety váženy před disolucí, po ukončení disolučního testu a následně po vysušení. Získané hmotnosti včetně vypočtených hodnot indexu bobtnání a eroze. Index bobtnání vyjadřuje množství absorbované vody tabletou. Zatímco z indexu eroze vyplývá procentuální ztráta materiálu tablety.

Vzorový výpočet indexu bobtnání:

$$B = \frac{m_B}{m_0} = \frac{13,9387}{13,7868} = 1,01102$$

Vzorový výpočet indexu eroze:

$$E = \left(1 - \frac{m_0 - m_S}{m_0}\right) * 100 = \left(1 - \frac{13,7868 - 13,6105}{13,7868}\right) * 100 = 98,7212 \%$$

Největšího indexu bobtnání tablet bylo dosaženo u všech formulací v disolučním médiu o pH = 6,8 (viz. tabulka 5, 6, 7). Index eroze se v různých disolučních médiích příliš neliší, většinou dosahuje hodnoty ± 98 – 99%. Největší hodnoty indexu bobtnání dosahuje tableta F4 a F5 nezávisle na disolučním médiu.

Tabulka 5 Hmotnosti, index bobtnání a eroze v pH 1,2

1,2					
Formulace	Hmotnost v nosiči před disolucí [g]	Hmotnost v nosiči po disoluci [g]	Hmotnost v nosiči po vysušení [g]	B	E [%]
F1	13,7868	13,9387	13,6105	1,0110	98,7212
	13,721	13,8405	13,5632	1,0087	98,8499
	12,9995	13,2896	12,8756	1,0223	99,0469
F2	13,1032	13,3948	12,8897	1,0223	98,3706
	13,7117	14,2881	13,6355	1,0421	99,4443
F3	13,6681	14,1	13,588	1,0316	99,4140
	13,659	14,2795	13,5998	1,0454	99,5666
F4	13,6791	14,4285	13,6108	1,0548	99,5007
	13,7528	14,502	13,6843	1,0545	99,5019
F5	13,816	14,4891	13,7005	1,0487	99,1640
	13,6769	14,3805	13,5292	1,0514	98,9201

Tabulka 6 Hmotnosti, index bobtnání a eroze v pH 6,8

6,8					
Formulace	Hmotnost v nosiči před disolucí [g]	Hmotnost v nosiči po disoluci [g]	Hmotnost v nosiči po vysušení [g]	B	E [%]
F1	13,0397	13,3136	12,9356	1,0210	99,2017
	13,8215	14,1774	13,7024	1,0258	99,1383
F2	13,6963	14,3318	13,6842	1,0464	99,9117
	13,7695	14,3596	13,6084	1,0429	98,8300
F3	13,7566	14,3315	13,6608	1,0418	99,3036
	13,8636	14,5767	13,7883	1,0514	99,4569
F4	13,0018	13,9995	12,9598	1,0767	99,6770
	13,7189	14,6322	13,6657	1,0666	99,6122
F5	13,804	14,503	13,6199	1,0507	98,6663
	13,7405	14,4939	13,6027	1,0548	98,9971

Tabulka 7 Hmotnosti, index bobtnání a eroze ve vodě

VODA					
Formulace	Hmotnost v nosiči před disolucí [g]	Hmotnost v nosiči po disoluci [g]	Hmotnost v nosiči po vysušení [g]	B	E [%]
F1	13,7204	13,9787	13,6212	1,0188	99,2770
	13,741	14,0806	13,6643	1,0247	99,4418
F2	12,9977	13,5646	12,949	1,0436	99,6253
	13,7932	14,3801	13,739	1,0426	99,6071
F3	13,8295	14,3118	13,7897	1,0349	99,7122
	13,6812	14,2239	13,6383	1,0397	99,6864
F4	13,7238	14,341	13,6832	1,0449	99,7042
	13,7362	14,2667	13,6986	1,0386	99,7263
F5	12,9995	13,4972	12,8453	1,0383	98,8138
	13,7942	14,2279	13,5668	1,0314	98,3515

4.5 Shrnutí výsledků

Na základě získaných výsledků bylo provedeno srovnání změny tvaru a způsobu rozpadu daných tablet v závislosti na médiu.

Pentoxifylin obsažený ve formulaci F1 se z velké části uvolnil do disolučního média pH = 1,2, což lze vidět ve spektru C (obr. 26) a také díky stanovené výsledné koncentraci pomocí měření UV/VIS (tab. 2, obr. 30). Naopak k nejnižšímu uvolnění pentoxifylinu z této formulace došlo při disoluci ve vodě.

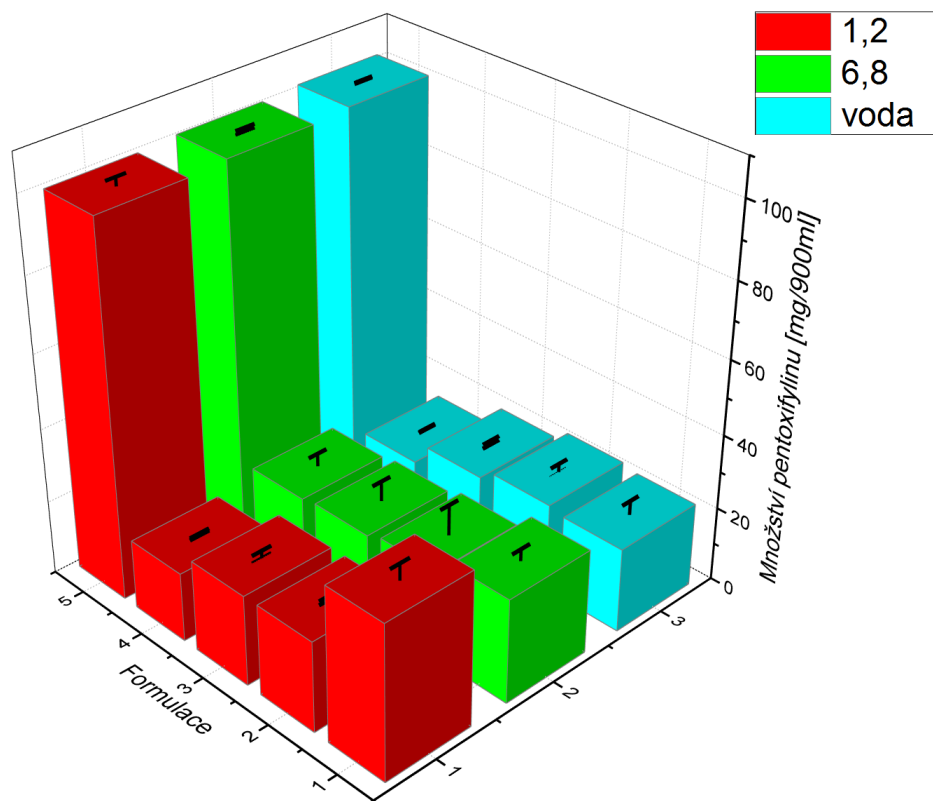
U formulace F2 byl registrován nejvyšší úbytek pentoxifylinu do disolučního média o pH = 1,2. Množství uvolněného pentoxifylinu do disolučního média se příliš nelišil (obr. 30). Tyto údaje jsou v souladu s naměřenými spektry D, E (obr. 26).

Z obrázku 30 dále vyplývá, že u formulace F3 bylo dosaženo nejnižšího množství uvolněného pentoxifylinu ve vodě, tento závěr je možné podložit spektrem D formulace F3 (obr. 27). Nejvyšší množství uvolněného pentoxifylinu bylo v případě disolučního média pH = 1,2 (obr. 30) a spektrum C (obr. 27).

V případě formulace F4 bylo zjištěno, že nejvyšší množství se uvolní v médiu pH = 6,8 a nejméně ve vodě (obr. 30). Tomuto závěru odpovídají i příslušné spektra E, D (obr. 28).

Nejvíce pentoxifylinu se uvolnilo z formulace F5 nezávisle na disolučním médiu, tomuto poznatku odpovídá hodnota koncentrace v disolučním médiu (obr. 30) a také získaná spektra pentoxifylinu (obr. 29).

Míra bobtnání je ovlivněna viskozitou methocelu. Se snižujícím se obsahem methocelu se zvyšuje příspěvek eroze. Indexy bobtnání a eroze se u různých formulací příliš neliší, pouze v řádech setin. V případě tablety F5 převažuje eroze spojená s tvorbou disků nad bobtnáním (obr. 22, 23, 24, tab. 8). Zatímco u ostatních formulací převažuje rozpad bobtnáním. Největšího rozpadu bobtnáním dosáhla formulace F4 s obsahem nejvíce methocelu o nejvyšší viskozitě (obr. 16, 17, 18), která má i vysoký index bobtnání znázorněný v tabulce 8.



Obrázek 30 Množství uvolněného pentoxifylinu v závislosti na pH disolučního média pro jednotlivé formulace

Tabulka 8 Srovnání indexu bobtnání a eroze

FORMULACE	Disoluční médium	B	E [%]
F1	1,2	1,014	98,873
	6,8	1,023	99,17
	voda	1,022	99,359
F2	1,2	1,032	98,907
	6,8	1,045	99,371
	voda	1,043	99,616
F3	1,2	1,039	99,49
	6,8	1,047	99,38
	voda	1,037	99,699
F4	1,2	1,055	99,501
	6,8	1,072	99,645
	voda	1,042	99,715
F5	1,2	1,05	99,042
	6,8	1,053	98,832
	voda	1,035	98,583

5 ZÁVĚR

Tato práce byla zaměřena na studium rozpadu připravených tablet s pentoxifylinem v závislosti na disolučním médiu o různém pH. K posouzení způsobu rozpadu bylo použito vizuální sledování disoluční zkoušky s pádelkovou metodou a tablety umístěné ve speciálním nosiči. Byl studován vliv excipientů s různou viskozitou na rozpad tablety. Pomocí spektrálních metod (UV/VIS, IČ) byl stanoven obsah pentoxifylinu před/po disoluci v disolučním médiu, resp. ve zbytku tablety.

Bylo zjištěno, že množství uvolněného pentoxifylinu závisí na viskozitě použitého methocelu. Je zřejmé, že se uvolňuje méně účinné látky se zvyšující se viskozitou methocelu. Hodnota viskozity methocelu má značný vliv na bobtnající proces a tudíž i na rozpad tablety. Je zřejmé, že při absenci methocelu ve formulacích dochází k rozpadu tablety erozním mechanismem. Se zvyšující se viskozitou dochází ke zvětšení objemu bobtnající vrstvy, která brání dalšímu průniku média dovnitř tablety a tím i rozpadu tablety.

Vzhledem k tomu, že se tablety během hodinového disolučního testu nerozpadly, by bylo dobré prodloužit dobu sledování minimálně o hodinu, což by umožnilo stanovit vyšší míru příspěvku bobtnání a eroze na rozpad tablety.

6 LITERATURA

- [1] Pentoxifylline. The Merck Index* online [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2017. Last Revised 2013 [cit. 13. 03. 2018]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m8519/pentoxifylline?q=authorize>
- [2] ŠTEJFA, Miloš. Kardiologie. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007, str.257. ISBN 9788024713854.
- [3] WARD, Alan a Stephen P. CLISSOLD. Pentoxifylline. Drugs. 1987, 34(1), 50–97. ISSN 1179-1950.
- [4] Státní ústav pro kontrolu léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online], 2010 [cit. 14. 03. 2018]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
- [5] Lékárna. Lékárna. [online]. 2018 [cit. 14. 03. 2018]. Dostupné z: <http://www.lekarna.cz>
- [6] eLékárnaBrno. eLékárnaBrno. [online]. 2018 [cit. 14. 03. 2018]. Dostupné z: <http://elekarnabrno.cz>
- [7] Lékárna Doktorka. Lékárna Doktorka. [online]. 2014 [cit. 14. 03. 2018]. Dostupné z: <http://lekarna-doktorka.cz>
- [8] U.S. Food and Drug Administration, U.S. Food and Drug Administration [online]. Dostupné z: <https://www.fda.gov>
- [9] European Directorate for quality of Medicines. Pharmaeuropa. 1998; 10(4): 547. <http://www.pheur.org>
- [10] Pharmacopoeia Helvetica. 1907. Bern, Switzerland: The Swiss Pharmacopoeia Commission.
- [11] Pharmacopoeia Helvetica. 1933. Bern, Switzerland: The Swiss Pharmacopoeia Commission
- [12] Český lékopis 2009: Doplněk 2009 (ČL 2009 - Dopl.2014). Praha: Grada Publishing, 2014, str.351-353. ISBN 978-80-247-5193-1
- [13] Kolektiv autorů, Český lékopis 1997. Grada Publishing, a. s., Praha 1997, kap. 2.9.1
- [14] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR; 2014; Zkouška disoluce pevných lékových forem; Český lékopis 2009 a Doplnky 2010 – 2016; 1. vydání; Praha: GRADA Publishing a. s.; 11199-11204; ISBN: 978-80-247-2994-7

- [15] ČR M. z., Český lékopis 2009 - Doplněk 2012, Grada Publishing, a.s., Praha 2012.
- [16] Český lékopis 2009: Doplněk 2009 (ČL 2009 - Dopl.2014). Praha: Grada Publishing, 2014, str.354-360. ISBN 978-80-247-5193-1
- [17] Český lékopis 2009 – Doplněk 2012. Praha: Grada Publishing, 2012, str. 6962-6968. ISBN 978-80-247-4242-7.
- [18] Kolektiv autorů, Český lékopis 1997. Grada Publishing, a. s., Praha 1997, kap. 2.9.3.
- [19] Home - ERWEKA GmbH. Home - ERWEKA GmbH [online]. Copyright ©2018 ERWEKA GmbH. All rights reserved. [cit. 23. 03. 2018]. Dostupné z: <http://www.erweka.com/>
- [20] Solutions for Pharmaceutical Testing - Sotax AG. Solutions for Pharmaceutical Testing - Sotax AG [online]. Copyright © SOTAX AG 2017, all rights reserved [cit. 23. 03. 2018]. Dostupné z: <http://www.sotax.com>
- [21] Keiichi Taniguchi, Hirotohi Kakuta. Bixalomer, a novel phosphate binder with a small swelling index, improves hyperphosphatemia in chronic kidney disease rat. European Journal of Pharmacology [online]. 2015, (766), 129-134 [cit. 25. 03. 2018]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299915302843>
- [22] Zounarová M., rigorózní práce Degradace nosičů in vitro, Univerzita Karlova v Praze, 2009.
- [23] Bertil Abrahamsson, Magne Alpsten, Björn Bake, Ulf E Jonsson, Maria Eriksson-Lepkowska, Annhild Larsson, Drug absorption from nifedipine hydrophilic matrix extended-release (ER) tablet-comparison with an osmotic pump tablet and effect of food. Journal of Controlled Release [online]. 1998, (52), 301-310 [cit. 2018-03-25]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(97\)00267-8](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00267-8)