

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Katedra fyzikální chemie

In vitro disoluční testování matricových tablet s tramadol
hydrochloridem

Bc. Kevin Matzick

Diplomová práce
2018

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Department of Physical Chemistry

In vitro dissolution testing of matrix tablets containing tramadol
hydrochloride

Bc. Kevin Matzick

Master thesis
2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Kevin Matzick**
Osobní číslo: **C16532**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Technická fyzikální chemie**
Název tématu: ***In vitro* disoluční testování matricových tablet s tramadol hydrochloridem**
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 "Matricové tablety s obsahem tramadol hydrochloridu".
2. Připravte hydrofilní a lipofilní matricové tablety s tramadol hydrochloridem a různou retardující složkou.
3. Proveďte disoluční test připravených matricových tablet v kyselém disolučním médiu bez/s přídavkem alkoholu.
4. Získané disoluční profily vyhodnoťte pomocí vhodných matematických modelů, diskutujte vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu ze studovaných 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

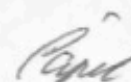
Termín odevzdání diplomové práce:

11. května 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



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

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 vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen 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 vynaložil, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 10. 5. 2018

Bc. Kevin Mazick

Na tomto místě bych chtěl poděkovat Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za jeho odborný a obětavý přístup během celého studia. Velice si tak vážím užitečných poznatků a vědomostí, které mi po celou dobu ochotně předával.

Dále můj velký dík patří Ing. Aleně Komersové, Ph.D., jejíž profesionální jednání, vstřícnost a zápal pro vědu mi jsou velkým obdivem a inspirací.

Na závěr mi dovoluje ještě poděkovat své rodině a přátelům, kteří mě po celou dobu studia podporují a bez kterých by mé studium bylo neuskutečnitelné.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá disolučním testováním lipofilních, hydrofilních a kombinovaných matricových tablet s tramadol hydrochloridem, kde jako lipofilní retardující složka byl zvolen glycerol-dibehenát (Compritol[®]) a hydrofilní složkou byla hypomelosa (Methocel[®]). V případě směsné matrice je použita kombinace obou retardujících komponent. Je studován vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z tablety.

Matricové tablety byly zhotoveny přímým lisováním, kde jako plnidlo byla použita mikrokrytalická celulóza (Prosolv[®]) a jako lubrikant umožňující lisování byl zvolen stearát hořečnatý. Disoluční testy byly prováděny při 37°C v kyselém disolučním médiu o pH 1,2. a disolučním médiu s obsahem 40 obj. % ethnaolu.

Získané disoluční profily byly matematicky vyhodnoceny na základě nelineární regresní analýzy. Nakonec byl diskutován vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z jednotlivých typů matric.

KLÍČOVÁ SLOVA

tramadol hydrochlorid, disoluce, matricové tablety, hypomelosa, glycerol-behenát, ethanol

ANNOTATION

This master thesis is focused on dissolution testing of lipophilic, hydrophilic and combined matrix tablets with tramadol hydrochloride. As a lipophilic excipient was used glycerole-dibehenate (Compritol®) and hydrophilic component was formed by hypromellose (Methocel®). In case of combined matrix, a mixture of both retarding components was used. In addition, effect of alcohol on dissolution rate of tramadol hydrochloride from matrices was studied.

Matrix tablets were prepared by direct compression, where a silicified microcrystalline cellulose has been chosen as binder-filler. Magnesium-stearate was a lubricant enabling the compression. Dissolution tests were carried out at temperature 37°C in acidic medium (pH 1,2) and next with acidic medium containing 40 vol.% of ethanole.

Obtained dissolution profiles were mathematically evaluated by nonlinear-regression analysis. Influence of alcohol on dissolution rate of tramadol hydrochloride has been discussed at the end.

KEYWORDS

tramadol hydrochloride, dissolution, matrix tablets, hypromellose, glyceryl-behenate, alcohol

OBSAH

| | |
|---|----|
| ÚVOD..... | 13 |
| 1. <i>TEORETICKÁ ČÁST</i> | 16 |
| 1.1. Tramadol hydrochlorid | 16 |
| 1.1.1. Metabolismus, biologický účinek, farmakokinetika..... | 17 |
| 1.1.2. Léčivé přípravky obsahující tramadol hydrochlorid..... | 18 |
| 1.2. Řízené uvolňování léčiva | 20 |
| 1.3. Matricové tablety | 22 |
| 1.3.1. Hydrofilní matricové tablety | 23 |
| 1.3.2. Lipofilní matricové tablety | 26 |
| 1.4. Disoluční zkouška..... | 28 |
| 1.4.1. Disoluční zkouška v médiu obsahující alkohol | 28 |
| 1.5. Matematické modely popisující řízené uvolňování..... | 29 |
| 1.5.1. Kinetika nultého řádu..... | 29 |
| 1.5.2. Kinetika prvního řádu | 30 |
| 1.5.3. Kinetika n-tého řádu | 31 |
| 1.5.4. Higuchi model | 32 |
| 1.5.5. Korsmeyer-Peppas model | 33 |
| 1.5.6. Weibull model | 35 |
| 2. <i>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</i> | 36 |
| 2.1. Použité materiály | 36 |
| 2.1.1. Laboratorní technika a pomůcky | 36 |
| 2.1.2. Chemikálie..... | 36 |
| 2.1.3. Software a programy:..... | 37 |
| 2.2. Příprava matricových tablet | 37 |
| 2.3. Disoluční testy | 38 |
| 2.3.1. Disoluční test v médiu o pH 1,2 (bez obsahu ethanolu) | 38 |
| 2.3.2. Disoluční test v médiu o pH 1,2 obsahující 40 obj.% ethanolu | 39 |
| 2.4. UV/VIS spektroskopie | 40 |
| 3. <i>VÝSLEDKY A DISKUZE</i> | 42 |
| 3.1. Disoluční profily tramadol hydrochloridu | 42 |
| 3.2. Matematická analýza disolučních profilů | 46 |
| 3.2.1. Disoluční profily získané rozpouštěním v kyselém médiu | 46 |
| 3.2.2. Disoluční profily získané rozpouštěním v ethanolickém kyselém médiu..... | 54 |
| 3.3. Vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z matricových tablet..... | 61 |
| 4. <i>ZÁVĚR</i> | 69 |
| 5. <i>BIBLIOGRAFIE</i> | 70 |

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

| | |
|--|----|
| Obrázek 1: Strukturní vzorec molekuly tramadol hydrochlorid, převzato z [18] | 16 |
| Obrázek 2: Metabolismus, bioaktivace, kodeinu za vzniku morfinu (nahore), a tramadolu za vzniku O-desmethyltramadolu (dole), převzato z [19] | 17 |
| Obrázek 3: Závislost plazmatické koncentrace léčiva na čase pro jednotlivé typy řízeného uvolňování, převzato z [25,27] | 21 |
| Obrázek 4: Schéma homogenní (vlevo) a heterogenní matrice (vpravo), převzato z [26] | 22 |
| Obrázek 5: Schéma hydrofilní matricové tablety sestávající z rozličných vrstev, [31] | 25 |
| Obrázek 6: Jednotlivé hydrofilní matricové tablety, převzato z [2] | 25 |
| Obrázek 7: Možnosti liberace účinné látky z lipofilní matrice: difúze(vlevo) a eroze (vpravo), převzato z [2] | 27 |
| Obrázek 8: Nalisované matricové tablety před zahájením disoluce | 38 |
| Obrázek 9: Závislost absorbance na vlnové délce tramadol hydrochloridu rozpuštěného v kyselém médiu s/bez ethanolu | 41 |
| Obrázek 10: Disoluční profily pro formulace F1 až F8 změřené v kyselém médiu | 42 |
| Obrázek 11: Srovnání disolučních profilů tramadol hydrochloridu v tabletách o matrici obsahující 30 % retardující složky (vlevo) a 50 % retardující složky (vpravo) | 43 |
| Obrázek 12: <i>Lipofilní matricová tableta (F1) po disoluční zkoušce</i> | 44 |
| Obrázek 13: Hydrofilní matricová tableta(F3) po disoluční zkoušce | 44 |
| Obrázek 14: Směsná matricová tableta (F5) po disoluční zkoušce | 44 |
| Obrázek 15: Disoluční profily tablet s různým typem matrice, vystavené působení alkoholu po dobu 60 a 120 minut | 45 |
| Obrázek 16: Regresní analýza disolučního profilu lipofilní matricové tablety F1 | 47 |
| Obrázek 17: Regresní analýza disolučního profilu hydrofilní matricové tablety F3 | 47 |
| Obrázek 18: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F5 | 48 |
| Obrázek 19: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F6 | 49 |
| Obrázek 20: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F7 | 50 |
| Obrázek 21: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F8 | 50 |
| Obrázek 22: Regresní analýza disolučních profilů pomocí modelu Korsmeyer-Peppas | 53 |
| Obrázek 23: Regresní analýza disolučního profilu lipofilní matrice F1: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, čárkované se vztahují ke 120 minutám | 55 |
| Obrázek 24: Regresní analýza disolučního profilu hydrofilní matrice F3: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, přerušované ke 120 minutám | 57 |
| Obrázek 25: Regresní analýza disolučního profilu směsné matrice F5: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, přerušované ke 120 minutám. | 58 |
| Obrázek 26: Regresní analýza disolučních profilů pomocí modelu Kosmeyer-Peppas | 60 |
| Obrázek 27: Disoluční profily lipofilních matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu | 61 |
| Obrázek 28: Numeická derivace disolučních profilů lipofilní matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu | 62 |
| Obrázek 29: Disoluční profily hydrofilních matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu | 64 |
| Obrázek 30: Numeická derivace disolučních profilů hydrofilní matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu | 65 |

| | |
|---|----|
| Obrázek 31: Disoluční profily směsných matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu | 66 |
| Obrázek 32: Numeická derivace disolučních profilů směsné matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu | 67 |
| | |
| Tabulka 1: Seznam aktivně obchodovaných přípravků v České republice s tramadol hydrochloridem ve formě matricových tablet, převzato z [23] | 19 |
| Tabulka 2: Složení připravovaných matricových tablet v hmotnostních % | 38 |
| Tabulka 3: Časový průběh odběru vzorků během disolučního testu..... | 39 |
| Tabulka 4: Časový průběh odběru vzorku pro disoluci v prostředí kyselého média s alkoholem..... | 40 |
| Tabulka 5: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci kinetického modelu 1. řádu | 51 |
| Tabulka 6: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci Weibullova modelu | 51 |
| Tabulka 7: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci kinetického modelu n-tého řádu | 52 |
| Tabulka 8: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Korsmeyer-Peppas | 53 |
| Tabulka 9: Přehled rychlostních konstant získaných fitováním kinetickým modelem 1. řádu a následně vypočtených poločasů uvolnění | 54 |
| Tabulka 10: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu 1. řádu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu) | 55 |
| Tabulka 11: Výsledek regresní po aplikaci Weibullova modelu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu) | 56 |
| Tabulka 12: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu n-tého řádu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu). | 56 |
| Tabulka 13: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu 1. řádu pro formulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu)..... | 59 |
| Tabulka 14: Výsledek regresní analýzy po aplikaci Weibullova modelu pro formulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu) | 59 |
| Tabulka 15: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu n-tého řádu proformulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu)..... | 59 |
| Tabulka 16: Výsledek regresní analýzy při použití modelu Korsmeyer-Peppas | 60 |
| Tabulka 17: Přehled rychlostních konstant a poločasů uvolnění | 61 |

ÚVOD

Perorální aplikace léčivých přípravků je nejrozšířenějším způsobem jejich podání. Tato cesta našla svou oblibu především z důvodu, že k její aplikaci není potřeba žádného speciálního vybavení, a navíc se nejedná o invazivní či bolestivý zákrok [1].

Díky fyziologii gastrointestinálního traktu existuje široké spektrum možností formulace perorálních lékových forem. Lze takto podávat buď pevné (např. tablety, tobolky) či kapalné (např. sirupy, roztoky, emulze) lékové formy [1; 2].

Dříve používané „klasické“ pevné lékové formy bez modifikovaného uvolňování přinášely řadu nevýhod. Ty nejzásadnější se týkaly léčivých přípravků, které byly dávkovány vícekrát za den. Kolísající koncentrace léčiva se často nacházela mimo terapeutické rozmezí a byla příčinou jednak častých vedlejších účinků a také potlačení terapeutického efektu [3].

Řízené uvolňování účinné látky z pevné lékové formy je tedy velmi žádoucí, neboť eliminuje výše zmíněné nežádoucí efekty [2; 4]. Dnes je tento typ uvolňování prakticky považován za samozřejmost, avšak z historického hlediska se jedná o poměrně novou technologii a na území Evropy trvalo celou řadu staletí, než došlo k jeho pochopení a cílené aplikaci.

Na první předchůdce pevných lékových forem s modifikovaným uvolňováním bylo možné narazit v 13. století ve středověké Číně. Využívány byly pilulky potahované voskem, jenž si kladly za cíl zpomalit uvolňování účinné látky a posílit tak terapeutický efekt. Nejvýznamnější knihou, kde je tento fakt doložený, nese po překladu z čínštiny anglický název „*Medications Administered as Decoctions*“ jejíž autorem je Wang Hao-ku. Je zde v překladu doslovně psáno: „*Use wax pills for their resistance to dissolve thereby achieving (therapeutic) effect gradually and slowly* [4]“. Kromě této knihy existují další, ještě rannější zdroje pocházející z Číny, pojednávající o postupném uvolňování léčiv, které jsou datovány dokonce na 4. století našeho letopočtu [5].

Až v roce 1884, německý fyzik, Dr. Paul Unna vyvinul tablety potahované kreatinem, díky čemuž byly schopny odolat kyselému prostředí žaludku. K samotnému rozpadu tablety a rozvolnění účinné látky došlo až ve střevech. Lze tak hovořit o prvním pokusu o cílenou modifikaci uvolňování účinné látky z pevné lékové formy zpožděným uvolňováním. V Evropě či Americe (obecně na Západu) se s dalšími podobnými úpravami tablet bylo možné setkat až v 30. letech 20. století, kdy jako potahující materiál byl použit vosk či rostlinné gummy [5; 6].

První pevná léková forma s prodlouženým uvolňováním po dobu 12 hodin byla představena v roce 1952 Smithem Klein Beechamem. Od této doby do konce 70. let (tzv. první generace) byly získány základní poznatky týkající se lékových forem s postupným uvolňováním. Byly také stanoveny základní mechanismy uvolňování, jako je disoluce, difuze, osmóza a iontová výměna. Obecně lze říci, že první generace úspěšně vyřešila fyzikálně-chemický aspekt celé problematiky, jako je např. rozpustnost účinné látky a kinetika jejího uvolňování [7; 8].

Období 1980-2010 (2. generace) nese překvapivě menší úspěch co do počtu nových klinických přípravků. I když byly vyvinuty tzv. „smart“ polymery a hydrogely, jenž jsou schopné regulovat uvolňování účinné látky dle aktuálního stavu prostředí (pH, teplota), ve většině případů poskytovaly uspokojivé výsledky pouze v *in vitro* podmínkách. Největší překážkou jsou biologické membrány, jenž musí účinná látka překonat. Tento aspekt je zatím největší výzvou k překonání pro predikovatelné výsledky disolučních studií *in vivo* [7; 8].

Toto období se dále zabývalo studii, jako je transport vysokomolekulárních léčiv (např. proteinů), jenž by se mohla uvolňovat po dobu jednoho měsíce a déle. Ovšem více než 50 % celkové dávky bylo uvolněno již po 1-2 dnech. Dále v tomto období bylo usilováno o regulované uvolňování insulínu prostřednictvím tablet, nebo cílená léčba tumorů pomocí nanočástic. Ve všech případech je vždy největší překážkou k úspěchu *in vitro-in vivo* korelace a s ní související problematika biologických bariér [7; 8].

Na úspěšný vývoj nových léčivých přípravků s řízeným uvolňováním během 3. generace (2010–2040) bude mít zásadní vliv pochopení a ponaučení se z neúspěchu generace předchozí. To znamená, že je nezbytné, aby byla hlouběji pochopena a překonána problematika biologických bariér, které musí účinná látka překonat. Fyzikálně-chemické hledisko je dostatečně popsáno již od první generace, nicméně ani to by nemělo být utlačeno do postraní, neboť je nedílnou součástí celé problematiky [7; 8].

První léková forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje tramadol hydrochlorid, se do České republiky dostala v roce 1990 [9]. Ve Spojených Státech se poprvé tramadol hydrochlorid, jako takový, objevil až v roce 1995 a ve Velké Británii dokonce o dva roky později [10-11].

Aktuálně, na našem trhu vyskytující se matricové tablety s tramadol hydrochloridem, jsou převážně hydrofilního typu, méně častější jsou obohaceny o lipofilní (hydrofobní) složku. Tablety se dále mohou vzájemně lišit dle přítomnosti potahové vrstvy [10].

Mezi nejčastěji používané hydrofilní retardující složky matricových tablet s obsahem tramadol hydrochloridu patří: povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), hypromelosa, kopovidon, sodná sůl kroskamelosy či hyprolosa nebo ethylcelulosa. V případě lipofilních retardujících složek je používán glycerol-behenát či dibutyl-sebakát [10].

Tabulka 2 shrnuje léčivé přípravky obsahující tramadol hydrochlorid ve formě matricových tablet, které se u nás aktuálně vyskytují.

Cílem této práce bylo provést disoluční zkoušku tablet s tramadol hydrochloridem připravených přímým lisováním, jenž se od sebe liší podílem retardující složky. Následujícím úkolem bylo prozkoumat vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu ze studovaných tablet. Získaná data budou statisticky vyhodnocena vhodnými matematickými modely.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Tramadol hydrochlorid

Tramadol hydrochlorid je centrálně působící analgetikum (anodynum) syntetického původu, patřící do skupiny amino-cyklohexanolových léčiv. Jedná se o strukturní analog kodeinu, avšak tramadol hydrochlorid vykazuje mnohonásobně nižší afinitu k opioidním receptorům, což je jedním z hlavních přínosů této účinné látky [11-14].

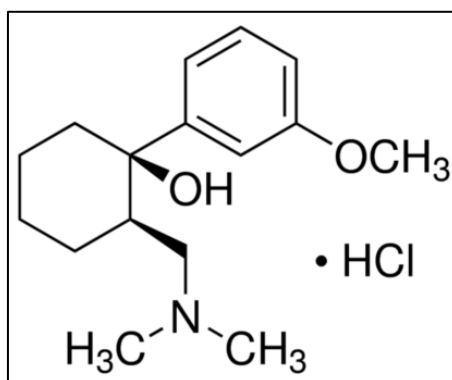
Své uplatnění nachází především při akutních postoperačních, případně chronických bolestech, ale bývá také využíván při bolestech doprovázející poslední stádium nádorových onemocnění [11;12]. Účinek analgezie dosahuje šestiny až desetiny morfia. Mezi další přednosti tramadolu patří jeho možná perorální aplikace a farmakologicky zanedbatelný vliv na dýchací centrum v porovnání s ostatními opiáty [11;13;14].

Tuto účinnou látku lze zařadit do I. třídy biofarmaceutického klasifikačního systému, neboť se jedná o látku vysoce rozpustnou ve vodném prostředí a velmi dobře propustnou přes biomembrány [15].

Podle Českého lékopisu je tramadol hydrochlorid snadno rozpustný ve vodě a methanolu, to znamená, že na 1 g účinné látky je potřeba 1 až 10 ml rozpouštědla k jejímu úplnému rozpuštění [16].

Dle systematického názvosloví je tramadol hydrochlorid [17]:

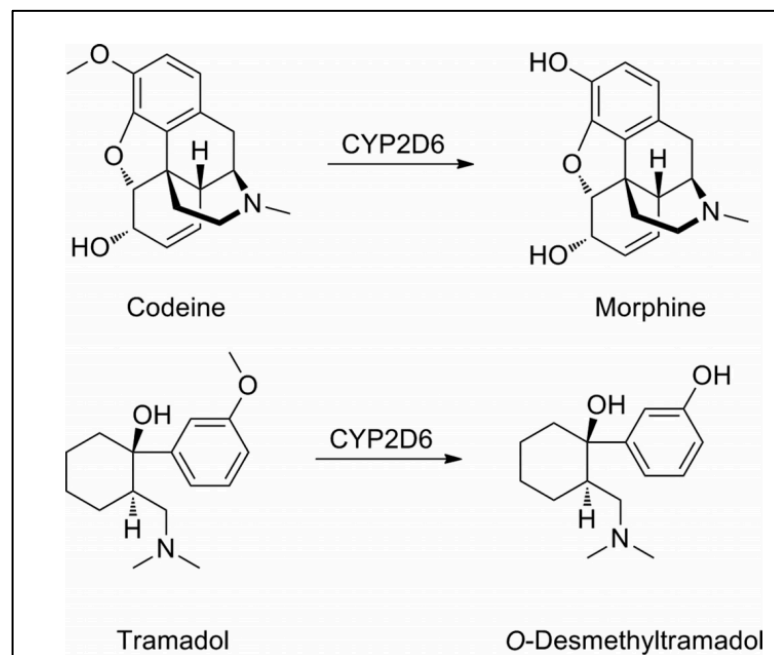
(±)-cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyfenyl)cyclohexanol hydrochlorid,
jehož struktura je znázorněna na obrázku číslo 1.



Obrázek 1: Strukturní vzorec molekuly tramadol hydrochlorid, převzato z [18]

1.1.1. Metabolismus, biologický účinek, farmakokinetika

K metabolizaci tramadol hydrochloridu dochází především v játrech za doprovodu komplexu enzymů cytochrom P450 (jeho izoformy 2D6, 2B6, 3A4, apod.), kde dochází k N- demethylaci, O-demethylaci za vzniku N-desmethyltramadolu, O-desmethyltramadolu a O,N-didesmethyltramadolu. Farmakologicky významný je pouze **O-desmethyltramadol**, který dále podléhá konjugaci s kyselinou glukuronovou. Metabolizace je další analogií mezi kodeinem a tramadolem, jež je shrnuta na obrázku 2 [19].



Obrázek 2: Metabolismus, bioaktivace, kodeinu za vzniku morfinu (nahore), a tramadolu za vzniku O-desmethyltramadolu (dole), převzato z [19]

Biologický účinek tramadol hydrochloridu je v porovnání s kodeinem komplexnější a sestává z několika mechanismů. Souhrnně lze účinek popsat následovně:

(+) izomer tramadol hydrochloridu se podílí na inhibici zpětného vychytávání serotoninu, kdežto u (-) izomeru dochází k inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu. Oba tyto efekty jsou zcela charakteristické pro tramadol hydrochlorid, kodein tuto aktivitu nevykazuje. Další účinek je vyvolán již výše zmíněným metabolitem, O-desmethyltramadolem, který vykazuje mnohonásobně vyšší afinitu k μ receptorům než

nemetabolizovaný racemický tramadol hydrochlorid, ale zároveň je tato afinita mnohonásobně nižší než v případě morfinu, hlavního metabolitu kodeinu [11; 17].

Biologická dostupnost tramadol hydrochloridu je zhruba 70 % a může se odchylovat v závislosti na přítomnosti potravy v žaludku. Maximální plazmatické koncentrace ($C_{MAX} = 310 \pm 80$ ng/l), po perorálním podání 100 mg léčiva, je dosaženo po 1-2 hodinách; v případě přípravku s prodlouženým uvolňováním tomu je po 4-6 hodinách. 20 % léčiva je vázáno na plazmatické proteiny. Terapeutické rozmezí tramadol hydrochloridu je 100-300 ng/l. Distribuční objem tohoto léčiva je 2,6-2,9 litrů na kilogram tělesné hmotnosti, což vypovídá o silné afinitě tramadol hydrochloridu ke tkáním. Poločas eliminace je zhruba 6 hodin bez ohledu na způsob podání [20; 21].

1.1.2. Léčivé přípravky obsahující tramadol hydrochlorid

V aktuálním období (1. pololetí roku 2018) se na našem trhu nachází zhruba 80 aktivně obchodovaných léčivých přípravků s tramadol hydrochloridem, jenž se vyskytují i v kombinaci s paracetamolem pro zvýšení efektivity terapeutického účinku. Nejčastěji se jedná o tablety s prodlouženým uvolňováním, potahované tablety, tvrdé tobolky nebo také injekční roztoky a perorální kapky. Jednotlivé lékové formy pochází od různých výrobců, výjimku tvoří čípky, které u nás k dostání pouze od firmy Grünentahl, vlastníci originální patent [22]. Za zmínku také stojí přípravek *Tralgit Orotab* s poměrně jedinečnou lékovou formou, kterou představuje tableta dispergovatelná v ústech [23; 9]

Tabulka 1: Seznam aktivně obchodovaných přípravků v České republice s tramadol hydrochloridem ve formě matricových tablet, převzato z [23]

| Název přípravku: | Léková forma: | Držitel rozhodnutí o registraci: | Země: |
|--------------------------------------|------------------------------------|---|---------------------|
| APO-TRAMADOL/ PARACETAMOL | potahovaná tableta | Apotex Euro B.V., Leiden | Nizozemsko |
| DORETA | potahovaná tableta | Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto | Slovinsko |
| DORETA PROLONG | tableta s prodlouženým uvolňováním | Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto | Slovinsko |
| FOXIS | potahovaná tableta | Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður | Island |
| MABRON RETARD | tableta s prodlouženým uvolňováním | Medochemie Ltd., Limassol | Kypr |
| MARATIA | tableta | G.L. Pharma GmbH, Lannach | Rakousko |
| MEDRACET | tableta | PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Praha | Česká republika |
| PALGOTAL | potahovaná tableta | Zentiva, k.s., Praha | Česká republika |
| PARTRAMEC | potahovaná tableta | Pharmaceutical Works Polpharma S.A., Starogard Gdański | Polsko |
| TRALGIT SR | tableta s prodlouženým uvolňováním | Zentiva a.s., Bratislava | Slovenská republika |
| TRAMADOL MYLAN | tableta s prodlouženým uvolňováním | Generics [UK] Limited, Potters Bar | Velká Británie |
| TRAMADOL RETARD ACTAVIS | tableta s prodlouženým uvolňováním | Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður | Island |
| TRAMADOL SANDOZ RETARD | tableta s prodlouženým uvolňováním | Sandoz s.r.o., Praha doz GmbH, Kundl | Rakousko |
| TRAMADOL VITABALANS | tableta | Vitabalans OY, Hämeenlinna | Finsko |
| TRAMAL RETARD TABLETY | tableta s prodlouženým uvolňováním | STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel | Německo |
| TRAMUNDIN RETARD | tableta s prodlouženým uvolňováním | Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Viedeň | Rakousko |
| TRAMYLPA | potahovaná tableta | Generics [UK] Limited, Potters Bar | Velká Británie |
| TUTUS | potahovaná tableta | Sandoz s.r.o., Praha | Česká republika |
| ZALDIAR | potahovaná tableta | STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel | Německo |

1.2. Řízené uvolňování léčiva

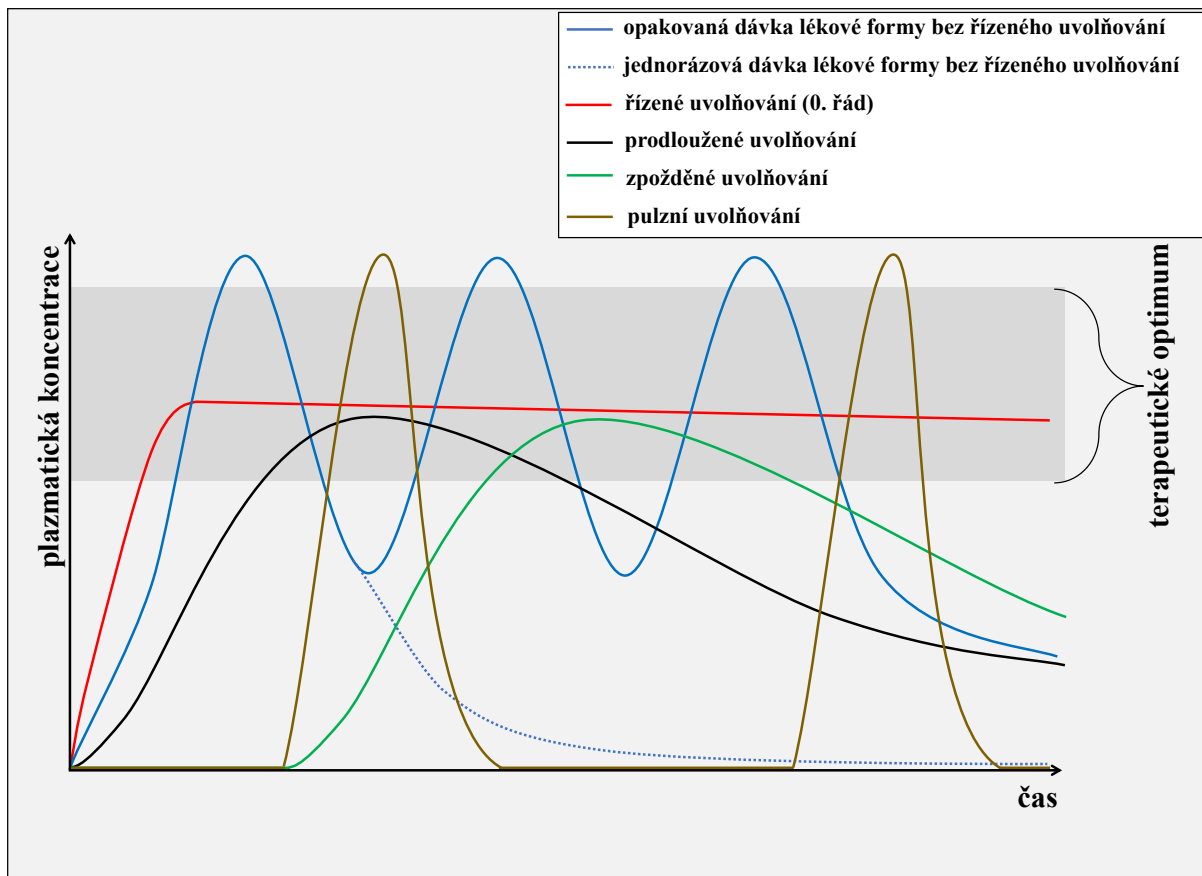
Léčivé přípravky s řízeným uvolňováním vykazují odlišnou rychlost a/nebo místo uvolňování účinné látky, oproti lékovým formám s neřízeným uvolňováním. Toho je docíleno speciálním návrhem formulace a výrobního postupu lékové formy. Pojem řízené uvolňování zahrnuje uvolňování prodloužené, zpožděné či pulzní, jejichž časové profily jsou znázorněny na obrázku číslo 3 [16].

Prodloužené uvolňování vykazují takové lékové formy, které uvolňují účinnou látku pomaleji než přípravky bez řízeného uvolňování (Obrázek 3 – *černý a modrý disoluční profil*). Zpožděným uvolňováním (Obrázek 3 – *zelený disoluční profil*) se rozumí takové uvolňování, kde účinná látka je uvolněna později oproti lékovým formám s neřízeným uvolňováním a konečně pulzní uvolňování (Obrázek 3 – *hnědý disoluční profil*) zahrnuje takový proces, kde je účinná látka uvolněna po částech [16].

Během prodlouženého uvolňování se část dávky účinné látky uvolní okamžitě a zbylé množství se uvolňuje pomaleji, čímž udržuje hladinu léčiva v terapeutickém rozmezí po dobu 12-18 hodin. Zpožděného uvolňování je dosaženo u potahovaných tablet či kapslí. Účinná látka je u těchto léčiv uvolněna až v prostředí tenkého střeva, neboť obal tablety či kapsle odolává kyselému prostředí žaludku [24].

Udržení plazmatické koncentrace léčiva v terapeutickém rozmezí přináší zásadní výhody, mezi které patří [24-26]

- snížení frekvence dávkování
- zmenšení jednotlivých dávek účinné látky,
- lepší dodržování předepsané terapie z pohledu pacienta (compliance)
- konstantní hladina účinné látky v krevní plazmě,
- snížení fluktuace maximální plazmatické koncentrace
- snížená toxicita vlivem možného předávkování
- eliminace dávkování přes noc



Obrázek 3: Závislost plazmatické koncentrace léčiva na čase pro jednotlivé typy řízeného uvolňování, převzato z [25,27]

V současné době lze léčiva s řízeným uvolňováním rozdělit na zásobníkový či matricový typ, lišících se svou vnitřní strukturou [28].

Zásobníkový typ sestává z jádra (léčivo v tuhém či kapalném stav) a obalu. Obal je tvořen polymerem, který řídí proces uvolňování do okolí. Dle fyzikálně-chemické povahy membrány tvořící obal léčiva může uvolňování účinné látky probíhat difúzí, rozpouštěním či osmózou. V případě uvolňování difúzí pronikají žaludeční šťávy skrz propustnou membránu do léku, kde dochází k rozpuštění účinné látky a její roztok je uvolněn do okolí. Zásobníkový typ řízený rozpouštěním je opatřen obalem, který se rozpouští v žaludku případně v tenkém střevě. Až po jeho úplném rozpuštění může dojít k liberaci léčiva. Osmotický zásobníkový typ vykazuje složitější strukturu a je založen na postupném uvolňování účinné látky pomocí řízené osmózy skrz otvor opatřený v polopropustné membráně [25; 27; 28]

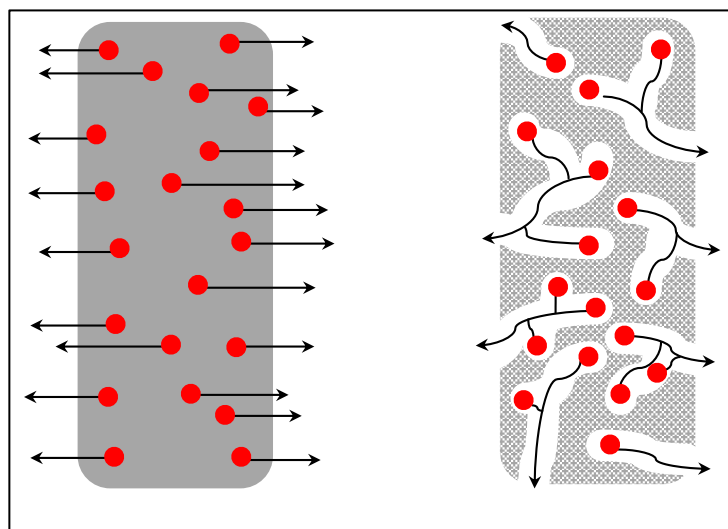
1.3. Matricové tablety

Matricový typ tablet oproti tomu zásobníkovému nemá obal a účinná látka je rovnoměrně dispergovaná v jejím celém objemu. Matricové tablety lze nejjednodušeji připravit přímým lisováním, kterému může předcházet proces granulace [28; 29].

Nenáročná technologie přípravy matricových tablet patří k hlavním výhodám, které tento typ léčiv s prodlouženým uvolňováním poskytuje. Mezi další výhody těchto forem (kromě těch uvedených v kapitole 1.2) patří snížení léčebných nákladů pacienta, minimalizace kumulativního efektu léčiva v případě chronických nemocí, či možnost modifikovaného uvolňování vysokomolekulárních léčiv [26; 30].

Naopak za nevýhody lze považovat fakt, že tyto systémy jsou závislé na době strávené v gastrointestinálním traktu. Dále, že v případě monolitických matric musí vyluhovaný nerozpustný „skelet“ matrice opustit organismus exkrementy. Nežádoucí je také vliv prvního průchodu játry – first pass efekt, kvůli kterému je část léčivé dávky metabolizována ještě před vstupem do systémové cirkulace [26; 30].

Jedním z mnoha kritérií pro rozdělení matricových tablet může být přítomnost pórů v matrici (obrázek 7). Z tohoto hlediska existují matrice homogenní a heterogenní. Homogenní matrice jsou tvořeny neporézní fází, ze které účinná látka difunduje díky své rozpustnosti. Naopak v heterogenních matricích jsou přítomny póry a kanálky, které umožňují transport účinné látky do okolí [26; 30].



Obrázek 4: Schéma homogenní (vlevo) a heterogenní matrice (vpravo), převzato z [26]

Dále lze například matricové tablety klasifikovat dle charakteru materiálu tvořící matrici. Lze tak rozlišit matrice minerální, hydrofilní, inertní, lipofilní či nelipidové biodegradabilní, jejichž mechanismus uvolňování se odlišuje [30].

Poslední a velmi důležitý způsob klasifikace matricových tablet je ten podle mechanismu uvolňování účinné látky: [2; 3]

- Hydrofilní matrice tvořící gel
- Hydrofobní matrice podléhající erozi
- Monolitické matrice

1.3.1. Hydrofilní matricové tablety

Hydrofilní matricové tablety jsou nejčastěji užívaným typem perorálně podávaných tablet s prodlouženým uvolňováním. Jejich terapeutický efekt je založen na hydrataci polymeru tvořící matrici, díky čemuž vzniká gelová vrstva. Ta slouží jako membrána oddělující vnitřek tablety od svého okolí a podílí se na řízeném uvolňování účinné látky do okolí. Vzniku gelové vrstvy ovšem předchází počáteční zvlhčení matricové tablety a následná hydratace polymeru, jenž má za následek uvolnění počáteční terapeutické dávky léčiva. Z dlouhodobějšího časového horizontu je tak v krevní plazmě nastolena koncentrace léčiva nacházející se v terapeutickém rozmezí po delší časový interval oproti perorální lékové formě bez řízeného uvolňování [3;29;31].

Hydrofilní matricové tablety lze připravit termoplastickou granulací, vlhkou granulací [32] či přímým lisováním práškové směsi účinné látky s excipienty, mezi které lze zařadit plniva, retardující složky a další aditiva jako jsou lubrikanty či antiadheziva [30]. Vlastnosti tablet by se neměly lišit v závislosti na technologii přípravy, ovšem musí být dodržena podmínka homogenního rozložení složek v celém objemu [3].

Nejhojněji užívanými polymery používanými pro tento typ tablet jsou obecně deriváty celulózy, též klasifikovány jako étery celulosy– hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) s obchodním názvem Methocel[®], dále hydroxypropylcelulosa, methylcelulosa, případně modifikované škroby, polymerní karbohydráty, alginát, povidon, polyethylenglykol a další. [33]

Bobtnání polymeru, rozpouštění účinné látky a eroze matrice jsou hlavní děje, jenž řídí mechanismus uvolňování účinné látky z matrice jak z makroskopického měřítka, tak i na molekulární úrovni. [33]

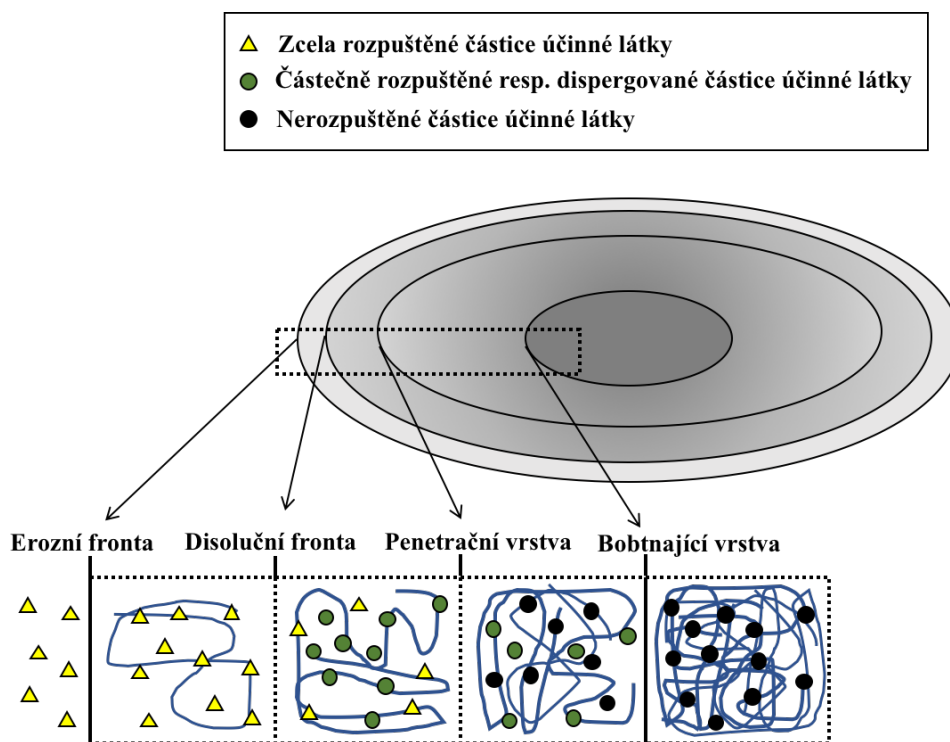
Tableta s hydrofilní matricí, jejíž povrch je v počáteční fázi disoluce zvlhčen, tvoří strmý koncentrační gradient vody mezi svým vnějším povrchem a okolím. Tato hnací síla vyvolá transport molekul vody z okolí do hydrofilní sítě polymerního řetězce matrice. Pro rigorózní popis difúze je třeba brát v potaz cylindrický tvar tablety, kde je transport hmoty rozlišen jak v axiálním, tak radiálním směru. Geometrické hledisko výlisku má značný vliv na výsledný difúzní koeficient a proces bobtnání tablety. Vnitřní oblast tablety je suchá, neboť k ní nestačily transportovat molekuly vody z okolí. V této sekci je tedy hodnota difúzního koeficientu nejnižší. Naopak vnější gelová vrstva dosahuje řádově vyšších hodnot difúzního koeficientu, jehož hodnota je srovnatelná s vodou. [31]

Molekuly vody se v těchto systémech chovají jako změkčovadla – snižují teplotu skelné transformace polymeru ze 154-184 °C na teplotu pod 37 °C. Snižování teploty skelné transformace polymeru na hodnotu fyziologické teploty lidského těla má za následek přechod ze skelné fáze na „gumový“ stav, který představuje gelová vrstva, jejíž vznik je klíčový pro celý proces řízeného uvolňování účinné látky. V gelové vrstvě probíhá hned několik dějů: vstup molekul vody média z okolí, výstup účinné látky do okolí a samotná eroze matrice [31].

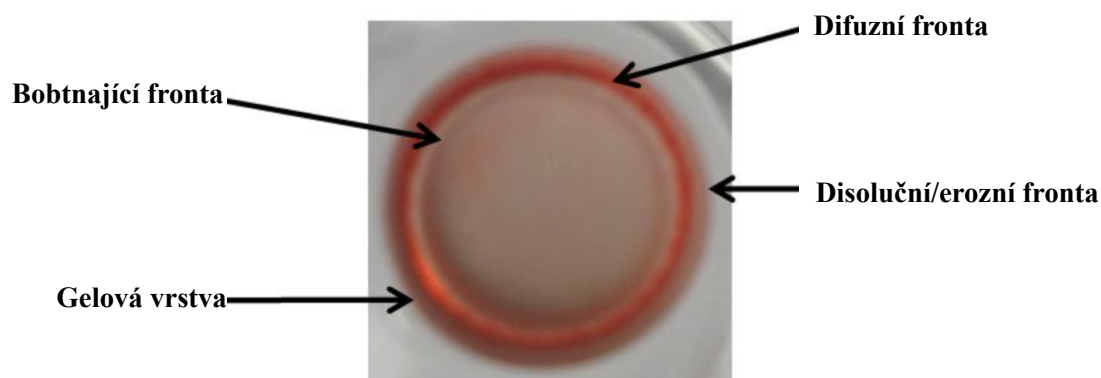
Čím hlouběji proniká voda do vnitřní struktury tablety, tím intenzivněji dochází ke tvorbě gelové vrstvy. Polymerní řetězce lokalizované na vnějšku tablety se hydratují rychleji než ty vnitřní. Kontakt s rozpouštědlem způsobuje strukturní relaxaci (bobtnání) a následně erozi matrice. Nejkrajnější vrstva se okamžitě plně hydratuje a následně dochází k strukturní relaxaci, což vede k degradaci polymerního řetězce. Celkově tedy dochází k pozvolnému rozpouštění a erozi matrice v důsledku pronikání vody do její struktury [31].

Je možné rozlišit čtyři vrstvy tvořící strukturu hydrofilní matricové tablety, jejíž schéma je podrobně znázorněno na obrázku 5. Nejnabobtnalejší erozní fronta tvoří vnější část tablety, jsou v ní nejhojněji zastoupeny molekuly vody, avšak mechanicky je nejslabší. Slouží jako membrána oddělující okolí a střední vrstvu tablety. Tato střední část se nazývá disoluční fronta, která je v porovnání s tou erozní méně nabobtnalá, ale mechanicky je odolnější. Jádro tablety tvoří nejnabobtnější část tablety-bobtnající vrstva, která zůstává prakticky suchá, a proto se nachází ve skelném stavu. Mimo jiné existuje i penetrační vrstva nacházející se mezi disoluční a bobtnající [31].

Další zdroje uvádějí poněkud odlišnější, avšak čteněji se vyskytující schéma (obrázek 6), jenž se od toho předchozího liší počtem vrstev a jejich pojmenováním. Všechna schémata však spojuje to nejpodstatnější, a to je vznik gelové vrstvy, která má zásadní význam pro uvolňování účinné látky v hydrofilních matricových tabletách. [2] [34]



Obrázek 5: Schéma hydrofilní matricové tablety sestávající z rozličných vrstev, [31]



Obrázek 6: Jednotlivé hydrofilní matricové tablety, převzato z [2]

Z výše uvedeného popisu je zřejmé, že penetrace vody do hydrofilní matrice a následný vznik gelové vrstvy je zcela zásadní pro řízené uvolňování účinné látky.

Uvolňování účinné látky z hydrofilní matrice probíhá různými mechanismy v závislosti na její rozpustnosti, a to buď procesem bobtnání, erozí či kombinací obou mechanismů [2; 3].

V případě bobtnání účinná látka difunduje napříč gelovou vrstvou, jež vznikla bobtnáním polymerních řetězců v důsledku penetrace vody. Voda tedy proniká do matrice, účinná látka se zde rozpouští a následně difunduje do vnější oblasti matrice, odkud je kontrolovaně uvolňována do okolí [3; 30].

U erozního mechanismu uvolnění účinné látky proniká voda (disoluční médium) z okolí do matrice tablety, kde dochází k jejímu bobtnání. Zároveň ale také dochází k rozpouštění polymerních řetězců. Rozpouštění (eroze) polymeru je tak krok řídicí uvolňování účinné látky [3; 30].

Účinná látka, která je velmi dobře rozpustná ve vodě (jako je například tramadol hydrochlorid) se z hydrofilní matrice zcela uvolní za mnohem kratší dobu, než je tomu v případě matrice hydrofobní. Důvodem je velmi rychlá difúze účinné látky skrz gelovou vrstvu do okolí. Z tohoto důvodu jsou vyvíjeny hydrofobní formulace matricových tablet (jež mohou být opatřeny potahovou vrstvou), poskytující pozvolnější uvolňování účinné látky v delším časovém horizontu [32].

1.3.2. Lipofilní matricové tablety

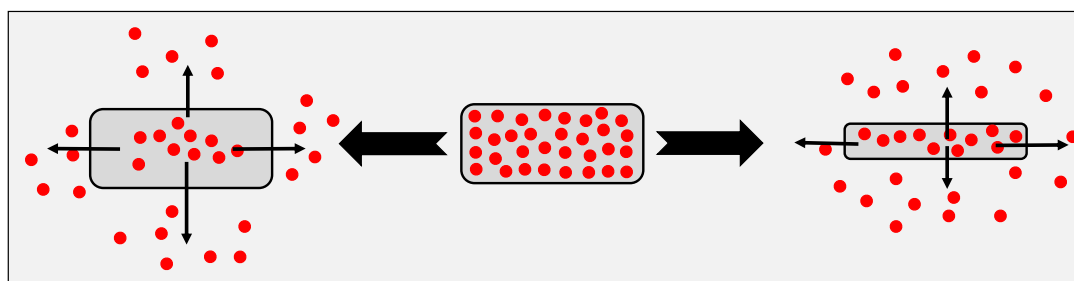
Lipofilní materiály jsou další třídou excipientů, z nichž lze zhotovit matrice poskytující řízené uvolňování. Mezi tyto látky patří především tuky, vosky, mastné alkoholy (cetylalkoholy), hydrogenované oleje, estery, či glycerol-stearáty. Mezi přednosti těchto matricových tablet patří jejich stálost v závislosti na pH a ekonomická dostupnost [3; 30].

Lipofilní matricové tablety lze připravit tavnou granulací [32] sprejovým chlazením či opět přímým lisováním [35]. Během lisování však díky tření dochází ke generování tepla, způsobující tání lipofilních materiálů a následný vznik nehomogenních celků v matrici. Aby se tomuto jevu zamezilo, přidávají se například stearát hořečnatý, oxid křemičitý, popřípadě mastek [3; 30].

Účinná látka, rovnoměrně dispergována v celém objemu tablety, může být uvolněna mechanismem jež je řízen difúzí anebo erozí (případně kombinací obou dějů) [30; 36; 37].

Jakmile je tableta v kontaktu s disolučním médiem, účinná látka, nacházející se na vnější straně matrice, se rozpouští a difunduje do okolí (obrázek 10 – levá strana). Je důležité, aby rychlost rozpuštění účinné látky byla vyšší než rychlost její difúze. Zachováním této podmínky je umožněno vzniku jakémusi ustálenému stavu, podílejícímu se na kontrolovaném uvolňování účinné látky do okolí (obrázek 10 – levá strana) [30].

V případě erozního mechanismu uvolnění dochází k postupnému hydrolyze matrice a rozpouštění tuků a olejů způsobené enzymy žaludečních šťáv a změnami pH v gastrointestinálním traktu, čímž dochází k postupnému zmenšování matrice. Tímto mechanismem se do okolí může uvolnit i nerozpuštěný podíl účinné látky (obrázek 10 – pravá strana) [3; 37; 38].



Obrázek 7: Možnosti liberace účinné látky z lipofilní matrice: difúze (vlevo) a eroze (vpravo), převzato z [2]

Vzhledem k charakteru uvolňování účinné látky je složení lipofilních matric rozšířeno o další doprovodné látky, jako jsou například tzv. channelling agents. Jedná se o látky rozpouštějící se v prostředí GIT za současného uvolnění se z matrice do okolí. Během uvolnění za sebou zanechávají póry, umožňující liberaci účinné látky. Nejčastěji se jedná o chlorid sodný, cukr či polyalkoholy. Pokud je účinná látka dobře rozpustná, není třeba o tyto látky matrice obohatit, neboť si účinná látka sama vytváří póry [30].

Tento typ tablet je nevhodný pro účinné látky s malou rozpustností, neboť koncentrační gradient, jenž je klíčovým k zahájení procesu uvolňování, je příliš malý. [30] Tramadol hydrochlorid je velmi dobře rozpustný ve vodě [16], a tak lze použít lipofilní matrici pro jeho prodloužené uvolňování.

Publikace, jenž se zabývá studiem uvolňování TH z hydrofilních a lipofilních matric připravených vlhkou granulací, uvádí že v případě lipofilní matrice bylo dosaženo delšího uvolňování tramadol hydrochloridu než v případě matrice hydrofilní [32].

1.4. Disoluční zkouška

Zkouška disoluce je částí hodnocení jakosti perorálních lékových forem. Touto zkouškou se určuje množství uvolněné účinné látky z pevné lékové formy v předepsaném čase a disolučním médiu. Dle lékopisu jsou definovány pro disoluční testování přístroje s pádly, košíčky, vratným válcem či průtokovou celou [16; 33; 39].

Každý přípravek, pro který je předepsaná zkouška disoluce, má přesně určené podmínky, jako je typ přístroje; složení, objem a teplota disolučního média; rychlost otáček, resp. průtoková rychlost; čas, způsob a množství odebraného roztoku ke stanovení obsahu; metoda stanovení léčiva; požadavek na množství uvolněného léčiva z přípravku v předepsaném čase. [39]

1.4.1. Disoluční zkouška v médiu obsahující alkohol

V poslední letech se čím dál tím častěji vyskytují případy, kdy jsou aplikovány léčivé přípravky za současného požití alkoholu. To může mít fatální následky z důvodu tzv. dose dumping efektu, kdy je náraz, v krátkém časovém intervalu, uvolněn a vstřebán velký podíl účinné látky. Tím se překročí terapeutické optimum a látka začne působit toxicky za doprovodu nežádoucích účinků. Jako prevence před těmito situacím jsou v Evropě a Americe předepsány disoluční zkoušky v médiu obsahující alkohol [40; 41].

Americký lékopis US-FDA nařizuje zkoušku disoluce v médiu obsahující ethanol, pro všechny (alespoň) generické přípravky obsahující účinné látky na bázi opioidů, jejichž léková forma poskytuje prodloužené uvolňování. Dále je tato zkouška předepsána pro ostatní účinné látky, jejichž léková forma by vlivem alkoholu mohla vykazovat dose dumping efekt. Jako disoluční médium je předepsáno 900 ml 0,1 N HCl s koncentrací ethanolu 10, 20, 30 nebo 40 objemových %. Odběr vzorků by měl probíhat po 15 minutách po dobu dvou hodin [40; 42].

Evropská léková agentura (European Medicines Agency) stanovuje disoluční testování všech lékových forem s prodlouženým uvolňováním v médiu obsahujícím 5, 10 nebo 20 obj. % ethanolu, bez ohledu na to, o jakou účinnou látku se jedná. Časový průběh odběru vzorku nijak nespecifikuje. [40]

1.5. Matematické modely popisující řízené uvolňování

Matematické modely jsou velmi důležité pro vyhodnocování disolučních profilů *in vitro*, případně *in vivo*, a také jsou užitečným nástrojem k vývoji nových systémů (navrhování farmaceutických formulací). Z experimentálních dat pomocí matematických modelů lze získat důležité parametry jako je například difúzní koeficient, poločas uvolnění, rychlost uvolňování či rozpustnost [43].

Poznámka: V následujících kapitolách jsou uvedeny SI jednotky pro vyjádření koncentrace účinné látky, tedy $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$. Z rozměrové analýzy vyplývá, že lze použít i jiné jednotky, čehož je v praxi využíváno - např. $[\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}]$, $[\text{g} \cdot \text{dm}^{-3}]$ či % uvolněného množství účinné látky $[-]$. Jen vždy musí být striktně dodrženo, že na obou stranách rovnice jsou jednotky shodné. Výjimku tvoří Higuchiho model, kde Q značí látkové množství uvolněné účinné látky $[\text{mol}]$.

1.5.1. Kinetika nultého řádu

U reakce nultého řádu je předpokládána konstantní reakční rychlost uvolňování, která je nezávislá na koncentraci reaktantů. Aplikací teorie transportu hmoty a 1. Fickova zákona získáme následující vztah [43-45]:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D S}{V l} (C_s - C) \quad (1)$$

kde $\frac{dC}{dt}$ je koncentrační gradient účinné látky – tedy hnací síla difúze $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}]$ D je difúzní koeficient $[\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$ S je plocha difúzní vrstvy, l je její tloušťka $[\text{m}]$, V je objem systému $[\text{m}^3]$, C_s resp. C je rozpustnost účinné látky, resp. její koncentrace v daném čase $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$.

Pokud léková forma nepodléhá desintegraci (plocha lékové formy, která je v kontaktu s disolučním médiem je neměnná a celkový průběh uvolňování je pomalý, aniž by dosáhl rovnovážných podmínek), lze předchozí vztah zjednodušit [43-46]:

$$M_t = M_0 - kt \quad (2)$$

M_t je koncentrace účinné látky [$mol \cdot m^{-3}$] nacházející se v matrici v čase $t[s]$, M_0 je koncentrace léčiva [$mol \cdot m^{-3}$] v matrici na počátku a k je rychlostní konstanta [$mol \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$].

Z pohledu množství léčiva uvolněného do okolí lze obdobně psát [43; 45; 46]:

$$C_t = C_0 + kt \quad (3)$$

kde C_t je množství účinné látky uvolněné do okolí [$mol \cdot m^{-3}$] v čase $t[s]$, C_0 je množství léčiva v okolí [$mol \cdot m^{-3}$] v čase: 0 a k je rychlostní konstanta [$mol \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$].

Kinetický model nultého řádu lze aplikovat na některé disoluční profily matricových tablet s postupným uvolňováním či transdermálních přípravků [44] [45]

1.5.2. Kinetika prvního řádu

Poprvé byla aplikace tohoto modelu na disoluční data provedena Gibaldim a Fedmanem v roce 1967 [45]. Tento model byl mimo jiné využit pro popis absorpce a/nebo eliminace některých léčiv [43; 45; 46]. Pro první řádu lze psát následující kinetickou rovnici v diferenciálním tvaru [47]:

$$-\frac{dM}{dt} = kM \quad (4)$$

Separací proměnných a integrací získáme jednoduchý tvar popisující závislost koncentrace účinné látky na čase:

$$M = M_0 \cdot e^{-kt} \quad (5)$$

kde M je koncentrace účinné látky [$mol \cdot m^{-3}$] nacházející se v matrici v čase $t[s]$, M_0 je koncentrace léčiva [$mol \cdot m^{-3}$] v matrici na počátku a k je konstanta [s^{-1}].

Pro účely nelineární regresní analýzy při vyhodnocování disolučních profilů je výhodnější následující vyjádření [48]:

$$C = C_{\infty}(1 - e^{-kt}) \quad (6)$$

kde C je množství účinné látky uvolněné do okolí [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$] v čase t [s], C_∞ je maximální uvolnitelné množství léčiva [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$] a k je rychlostní konstanta [s^{-1}].

Ze vztahu (5) lze vyjádřit tzv. poločas uvolnění $t_{50\%}$ [s], což je doba, za kterou se uvolní právě 50% z maximálně uvolnitelného množství účinné látky [44; 47]:

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k} \quad (7)$$

Tento model lze použít pro disoluční profily účinné látky dobře rozpustné ve vodě a pro porézní matricové tablety [43; 46].

1.5.3. Kinetika n-tého řádu

Tento model, jenž je v souladu s chemickou kinetikou, slouží primárně pro popis uvolňování účinné látky z hydrofilní matrice obsahující hypromelosu [49; 50]. Obecně, pro kinetiku n-tého řádu, lze psát následující diferenciální rovnici [47]:

$$\frac{dM}{dt} = -kM^n \quad (8)$$

kde separací proměnných, integrací, substitucí: $N = n - 1$, a dalšími úpravami získáme [49; 50]:

$$M = (M_0^{-N} + k \cdot N \cdot t)^{-1/N} \quad (9)$$

k je rychlostní konstanta [$\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^3}\right)^{1-n} \cdot \text{s}^{-1}$], t je čas [s], n je řád reakce, M je koncentrace účinné látky [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$] nacházející se v matrici v čase t a M_0 je její počáteční koncentrace [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$] v matrici. N je pomocný parametr usnadňující průběh nelineární regrese.

Úpravou výše uvedeného vztahu lze vyjádřit časovou závislost účinné látky uvolněné do disolučního média, kterou lze aplikovat pro regresní analýzu disolučních profilů [49; 50]:

$$C = C_\infty - (C_\infty^{-N} + k \cdot N \cdot t)^{-1/N} \quad (10)$$

C je koncentrace účinné látky uvolněné do disolučního média v daném čase, C_∞ je koncentrace účinné látky uvolněné do okolí v nekonečném čase (maximální uvolnitelné množství).

1.5.4. Higuchi model

Takeru Higuchi odvodil a publikoval v roce 1961 vztah, jenž byl primárně určen pro popis uvolňování účinné látky z transdermálních mastí. O dva roky později bylo zjištěno, že následující závislost je vhodná pro popis uvolňování účinné látky z tablet o různém typu matrice (homogenní a heterogenní) [51-53]:

$$Q = \frac{n}{A} = \sqrt{D(2M_0 - M_s)M_s t} \quad (11)$$

Q [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$] je množství uvolněné účinné látky do okolí v čase t [$\text{s}^{1/2}$], vztažené na jednotku plochy. M_0 resp. M_s je počáteční koncentrace účinné látky v matrici, resp. její rozpustnost v matrici [$\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^3}\right)^{1/2}$]. D je difuzí koeficient účinné látky v matrici [$(\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1})^{1/2}$].

Pro uvolňování malého množství účinné látky prostřednictvím pórů, nacházejících se v heterogenní matrici, lze psát [53]:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2M_0 - \varepsilon M_s)CM_s t} \quad (12)$$

kde ε resp. τ jsou porozita, resp. tortuozita (zakřivení) matrice [-].

Porovnáním výše uvedených vztahů lze vyčíst, že nezávisle proměnná – čas (t) se v obou případech objevuje pod druhou odmocninou, a tak lze obecně psát [43]:

$$Q = K_H \cdot \sqrt{t} \quad (13)$$

K_H je Higuchiho konstanta uvolňování [$\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^2}\right) \text{s}^{-\frac{1}{2}}$]

Pro správnou aplikaci tohoto modelu musí být splněny tyto předpoklady: [44; 45]

- Počáteční koncentrace účinné látky v matrici je mnohem vyšší než její rozpustnost.
- Difúze účinné látky probíhá pouze v jednom směru.
- Velikost molekul účinné látky je mnohem menší, než je tloušťka systému.
- Rozpouštění a bobtnání matrice je zanedbatelné.
- Difúzní koeficient účinné látky je konstantní.
- Matrice musí být dokonale smáčena.

1.5.5. Korsmeyer-Peppas model

Tento model byl vyvinut v 80. letech minulého století a popisuje uvolňování účinné látky z polymerních systémů pomocí mocninné funkce: [43]

$$A = \frac{C_i}{C_\infty} = at^n \quad (14)$$

kde A , (C_i/C_∞) je frakce uvolněného léčiva do disolučního média [–] v čase t [s^n], C_∞ [$mol \cdot m^{-3}$] množství uvolněné látky v rovnovážném stavu, respektive množství účinné látky nacházející se na počátku v matrici [43] [44] [45] a je vyjadřující strukturu a geometrii lékové formy [s^n], n je exponent uvolňování, charakterizující mechanismus uvolňování účinné látky [54] [45].

Pro získání reálné informace o mechanismu uvolňování účinné látky z matrice, je tento model aplikován na prvních 60 % uvolněného množství, přičemž u válcové matrice je možno dosáhnout následujících hraničních hodnot parametru n [43-45; 54]:

- $n = 0,45$ Fickův model (Case I)

Uvolňování účinné látky je zprostředkováno difúzí. Transport rozpouštědla (disolučního média) do vnitřku matrice a následná difúze účinné látky do okolí, vykazují mnohem vyšší rychlost než rychlost strukturní relaxace polymerních řetězců matrice. To má za následek vzniku koncentračního gradientu disolučního média v celé matrici, jehož koncentrace exponenciálně klesá od vnější (smáčené) oblasti matrice do jádra. Obecně tento mechanismus nastává v případě, že teplota skelného přechodu polymeru (T_g) je nižší než teplota, při níž probíhá disoluce. Pokud je T_g polymeru vyšší,

Fickova mechanismu uvolňování lze dosáhnout vhodnou úpravou formulace maticové tablety (např. užitím změkčovadel) [43].

- $n = 0,89$ Relaxační transport (Case II)

Pro tento mechanismus je charakteristická vysoká afinita disolučního média k matici. V tomto případě jsou hlavními ději, řídící samotné uvolňování účinné látky do okolí, bobtnání, resp. strukturní relaxace. Průnik rozpouštědla skrz gelovou vrstvu je mnohem rychlejší než strukturní relaxace. Ta je tedy limitujícím faktorem, jenž řídí celé uvolňování účinné látky do okolí. Ve skelné fázi polymeru, tvořící jádro matrice, se nenachází žádné molekuly disolučního média [43].

Koncentrační profil disolučního média skrz takovou matici vypadá tak, že v nabobtnalé gelovité fázi se nachází maximální možná koncentrace dána rovnováhou a naopak v suchém jádru se nachází nulová koncentrace média [43;44]. Existují situace, kdy ke konci disoluce tento mechanismus přechází na „Super Case II“ transport [43].

- $0,45 < n < 0,89$ Anomální transport

Mechanismus uvolňování účinné látky je dán difúzí a bobtnáním, jejichž rychlosti jsou srovnatelné. Přeskupování polymerních řetězců a difúze jsou dva simultánně probíhající pomalé děje, jenž jsou zodpovědné za celkový anomální efekt závislý na čase [43]

- $n > 0,89$ Super case II

Jedná se o extrémní typ mechanismu, kde rychlost transportu média je natolik vysoká, že molekuly média jsou okamžitě rozptýleny v objemu celé matrice. Jádro je tak vystaveno působení sil nabobtnalým gelem, což má za následek rozpad celého jádra [43]

1.5.6. Weibull model

Tento empirický model je distribuční funkcí popisující děje a procesy spjaté s konečnou hodnotou času. Tuto funkci původně navrhl Weibull v roce 1951 a Langenbucher ji v roce 1972 přizpůsobil k popisu disolučních profilů [43; 45; 55; 56]:

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right] \quad (15)$$

kde T_i , tzv. „lag time“ [s], vyjadřuje časový interval před samotným započítáním disoluce a zpravidla bývá nulový, čímž pak tato funkce formálně přechází na kinetickou rovnici 1.řádu v integrovaném tvaru. Parametr a [s] vyjadřuje časovou závislost a parametr b vyjadřuje celkový tvar disoluční křivky [45].

Je-li $b = 1$, přechází závislost na exponenciální tvar. V případě, že $b > 1$, funkce získává sigmoidní tvar a pokud $b < 1$, tak závislost získává parabolický tvar. Parametr m je podíl uvolněného množství účinné látky do okolí v daném čase C a počátečního množství účinné látky nacházejícího se v matrici C_0 : [45]

$$m = \frac{C}{C_0} \quad (16)$$

Tím lze výraz přepsat na [45]:

$$C = C_0 \left(1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right] \right) \quad (17)$$

Pro účely nelineární regrese lze využít Weibullův model v následujícím tvaru [48]:

$$C = C_0 (1 - \exp[-\lambda(t - T_i)^b]) \quad (18)$$

kde parametr λ vyjadřuje reciprokou hodnotu časového měřítka $[s^{-b}]$ [48].

Vzhledem k tomu, že tato funkce nebyla odvozena z žádných fundamentálních fyzikálně-chemických zákonů, její parametry nemusí vždy nabývat fyzikálního významu a nelze ji tak použít pro popis mechanismu uvolňování účinné látky z matricových tablet. Nicméně je tato funkce vhodná pro srovnání více disolučních dat vzájemně mezi sebou [43].

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Použité materiály

2.1.1. Laboratorní technika a pomůcky

- Analytické váhy – Kern ALT 310-4AM (*Kern&Sohn, Balingen, Německo*)
- Vibrační mlýnek + kapsle – Retsch MM200 (*Retsch, Haan, Německo*)
- Ruční lis – Trystorm H-62
- Forma pro lisování (*PIKE technologies, Madison, USA*)
- Disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart – SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko
- Filtrační papír z mikroskla – Ahlson Munskjö
- UV/VIS spektrometr Agilent 8453 + kyveta 5 mm (*Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo*)
- Sušárna Memmert Model 600 (Memmert. Schwabach, Německo)
- Běžné laboratorní sklo

2.1.2. Chemikálie

- Destilovaná voda
- Redestilovaná voda
- HCl 36 % p.a. (*Penta, Praha, ČR*)
- NaCl p.a. (Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR)
- Ethanol 96% p.a. (Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR)
- Tramadol hydrochlorid p.a. (Sigma Aldrich)
- Prosolv SMCC90 (*JRS Pharma, Rosenberg, Německo*)
- Compritol 888 ATO (*Gattefossé sas, Saint-Priest, Francie*)
- Methocel K4M (Kerry)
- Stearát hořečnatý (*Acro Organics, USA*)

Zásobní roztok HCl:

36 ml 36 % HCl bylo převedeno do 100 ml odměrné baňky a doplněno po rysku destilovanou vodou

Disoluční médium o pH 1,2:

4 g NaCl byly převedeny do 2 l odměrné baňky, společně s 14 ml zásobního roztoku HCl. Redestilovanou vodou byl roztok doplněn po rysku na výsledný objem 2 l.

Disoluční médium o pH 1,2 obsahující 40 obj. % ethanolu:

Disoluční médium o pH 1,2 bylo smícháno s 98 % roztokem ethanolu v poměru objemů 3:2.

2.1.3. Software a programy:

- OriginPro
- Graph Pad Prism
- Microsoft Excel
- Microsoft Powerpoint

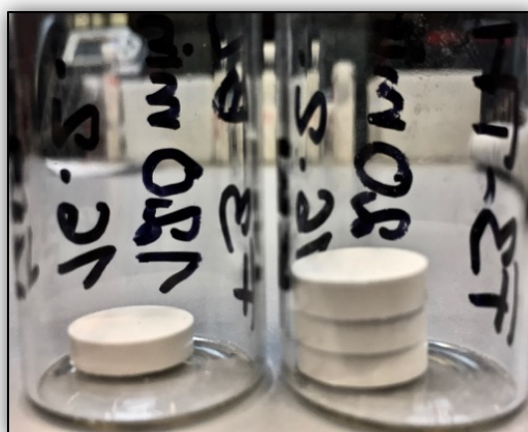
2.2. Příprava matricových tablet

Všechny komponenty o celkové hmotnosti 500 mg pro každou formulaci byly naváženy na analytických vahách dle předpisu (tabulka 2). Po kvantitativním převedení jednotlivých složek do mísicí kapsle pro vibrační mlýnek probíhala homogenizace s intenzitou 10, 13 a 15 kmitů za sekundu. Homogenizace při každé intenzitě trvala 1 minutu. Takto získaná směs byla převedena do lisovací formy, kde byla zahájeno přímé lisování silou 8 kN po dobu 5 minut, která byla po celou dobu udržována na konstantní hodnotě.

Pro každou formulaci byly připraveny čtyři matricové tablety (z toho jedna bez obsahu účinné látky). Na obrázku 10 je fotografie čerstvě nalisovaných matricových tablet před zahájením disoluce (všechny typy matric jsou před zahájením disoluční zkoušky vizuálně totožné).

Tabulka 2: Složení připravovaných matricových tablet v hmotnostních %.

| | Prosolv [®] SMCC 90 | Methocel [®] K4M | Compritol [®] 888 ATO | Tramadol hydrochlorid | Stearát hořečnatý |
|-----------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|
| F1 | 49 | 0 | 30 | 20 | 1 |
| F2 | 29 | 0 | 50 | 20 | 1 |
| F3 | 49 | 30 | 0 | 20 | 1 |
| F4 | 29 | 50 | 0 | 20 | 1 |
| F5 | 49 | 10 | 20 | 20 | 1 |
| F6 | 49 | 20 | 10 | 20 | 1 |
| F7 | 29 | 20 | 30 | 20 | 1 |
| F8 | 29 | 30 | 20 | 20 | 1 |



Obrázek 8: Nalisované matricové tablety před zahájením disoluce

2.3. Disoluční testy

2.3.1. Disoluční test v médiu o pH 1,2 (bez obsahu ethanolu)

Pro tento test byla zvolena pádelková metoda s 900 ml disolučního média o pH 1,2 simulujícího prostředí žaludku. Rychlost otáček pádel byla 100 otáček za minutu. Teplota během disoluce byla udržována na $37 \pm 0,5$ ° C, což je v souladu s Českým lékopisem. Po vytemperování disolučního média byla zahájena disoluce a v přesně definovaných časových intervalech byly odebírány 3 ml vzorku určeného k analýze. Celkový čas každé disoluční zkoušky byl 24 hodin.

Tabulka 3 schematicky znázorňuje časový průběh odběru vzorků k analýze. V rámci každé disoluční zkoušky byla testována jedna konkrétní formulace matricových tablet, pro osm formulací (F1-F8) tedy proběhlo osm disolučních testů.

Tabulka 3: Časový průběh odběru vzorků během disolučního testu

| Počet odběrů | Časový interval | Celkový čas |
|--------------|-----------------|-------------|
| 24 | 15 min | 360 min |
| 4 | 60 min | 240 min |
| 1 | 840 min | 840 min |

2.3.2. Disoluční test v médiu o pH 1,2 obsahující ethanol

Tato zkouška byla prováděna košíčkovou metodou rychlostí 100 otáček za minutu při teplotě $37 \pm 0,5$ ° C. Disoluční aparatura sestávala z dvou částí:

První část – nádoby č. 1 až 3 obsahují 500 ml kyselého disolučního média s 40 obj. % ethanolu.

Druhá část – nádoby č. 4 až 6 byly naplněny 900 ml kyselého disolučního média bez obsahu alkoholu.

Po vytemperování disolučního média na požadovanou teplotu byly do třech košíčků vloženy tři testované tablety stejného složení a po jejich umístění do média obsahujícího ethanol (nádoby č. 1 až 3) byla zahájena disoluce. Experiment byl prováděn ve dvou odlišných variantách.

V první verzi experimentu byly košíčky s tabletami ponechány v alkoholickém médiu pod dobu 60 minut, během kterých probíhalo dávkování vzorku v 10minutových intervalech (tabulka 4). Po 6. odběru vzorku (60. minuta) byly košíčky přesunuty z pozic 1 až 3 do kyselého média bez přítomnosti alkoholu, předpřipraveného již na pozicích 4 až 6. Po tomto přesunu košíčků pokračovala disoluce již běžným způsobem a další dávkování vzorku probíhalo dle tabulky 5.

Druhá varianta experimentu je principelně totožná s tou předchozí. Jediným rozdílem je celková doba disoluce tablet v alkoholickém médiu (120 minut). Po 10. odběru (120 minut) byly košíčky opět přesunuty z pozic 1 až 3 do kyselého média bez přítomnosti alkoholu, předpřipraveného již na pozicích 4 až 6. Po tomto přesunu košíčků pokračovala disoluce již běžným způsobem a další dávkování vzorku probíhalo dle tabulky 4.

Tabulka 4: Časový průběh odběru vzorku pro disoluci v prostředí kyselého média s alkoholem

| 60 minut | | | 120 minut | | |
|--------------|-----------------|-------------|--------------|-----------------|-------------|
| Počet odběrů | Časový interval | Celkový čas | Počet odběrů | Časový interval | Celkový čas |
| 6 | 10 min | 60 min | 6 | 10 min | 60 min |
| 16 | 15 min | 240 min | 16 | 15 min | 240 min |
| 6 | 60 min | 360 min | 7 | 60 min | 420 min |
| 1 | 780 min | 780 min | 1 | 720 min | 720 min |

2.4. UV/VIS spektroskopie

Na základě této analytické metody bylo stanovováno uvolněné množství tramadol hydrochloridu z matricových tablet v jednotlivých časových intervalech. Změřením závislosti absorbance na vlnové délce byla nalezena vlnová délka absorpčního maxima 271 nm, jenž je ve shodě s Českým lékopisem. Odečet absorbance byl prováděn metodou fixní vlnové délky s tříbodovou korekcí pozadí (244 a 300 nm).

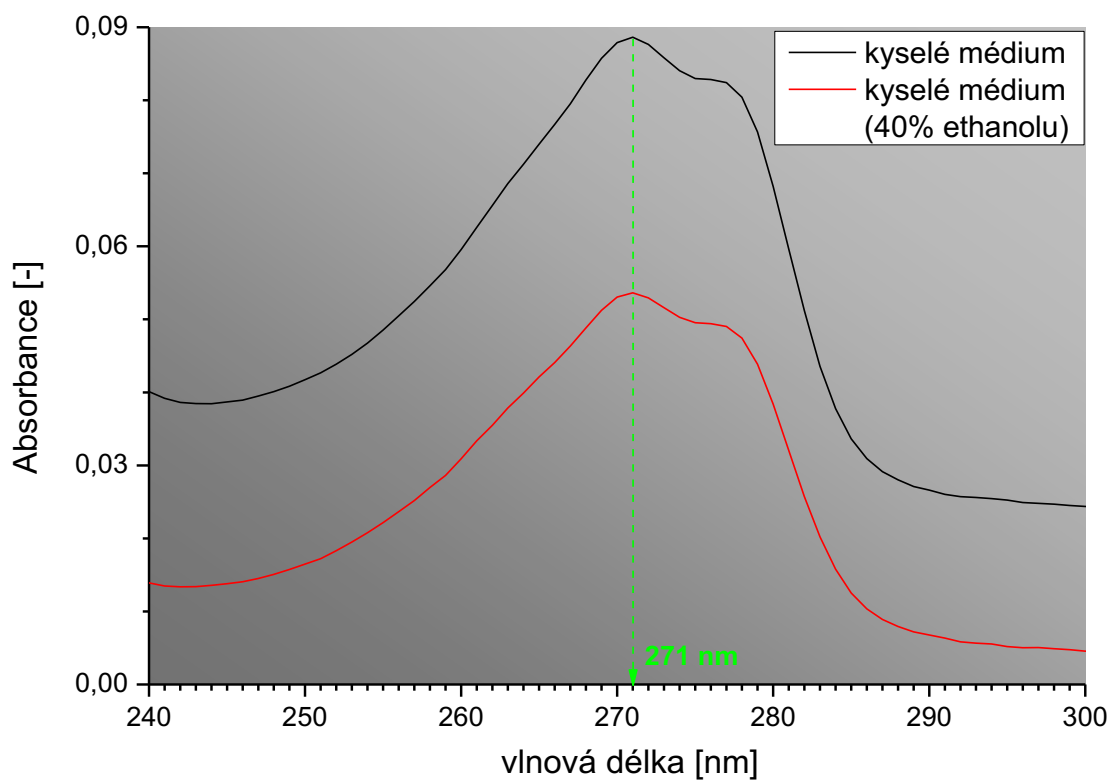
Koncentrace tramadol hydrochloridu v kyselém disolučním médiu s/bez alkoholu byla vypočtena z převzatých kalibračních rovnic, jejichž stanovení bylo předmět jiných prací.

$$A = -0,00227 + 0,00275 C \quad (19)$$

$$A = +0,00188 + 0,00292 C \quad (20)$$

Rovnice (19) se vztahuje ke kyselému disolučnímu médiu bez alkoholu, rovnice (20) ke kyselému médiu obsahující 40 obj. % ethanolu. A je absorbance [–] a C koncentrace [mg/l].

Bylo ověřeno, že přítomnost alkoholu v kyselém disolučním médiu nezpříčiňuje posun absorpčního maxima (obrázek 9). Dále bylo potvrzeno, že pro rozmezí koncentrací (0 až 111 mg/l) tramadol hydrochloridu v němž probíhala analýza, platí Lambert-Beerův zákon.

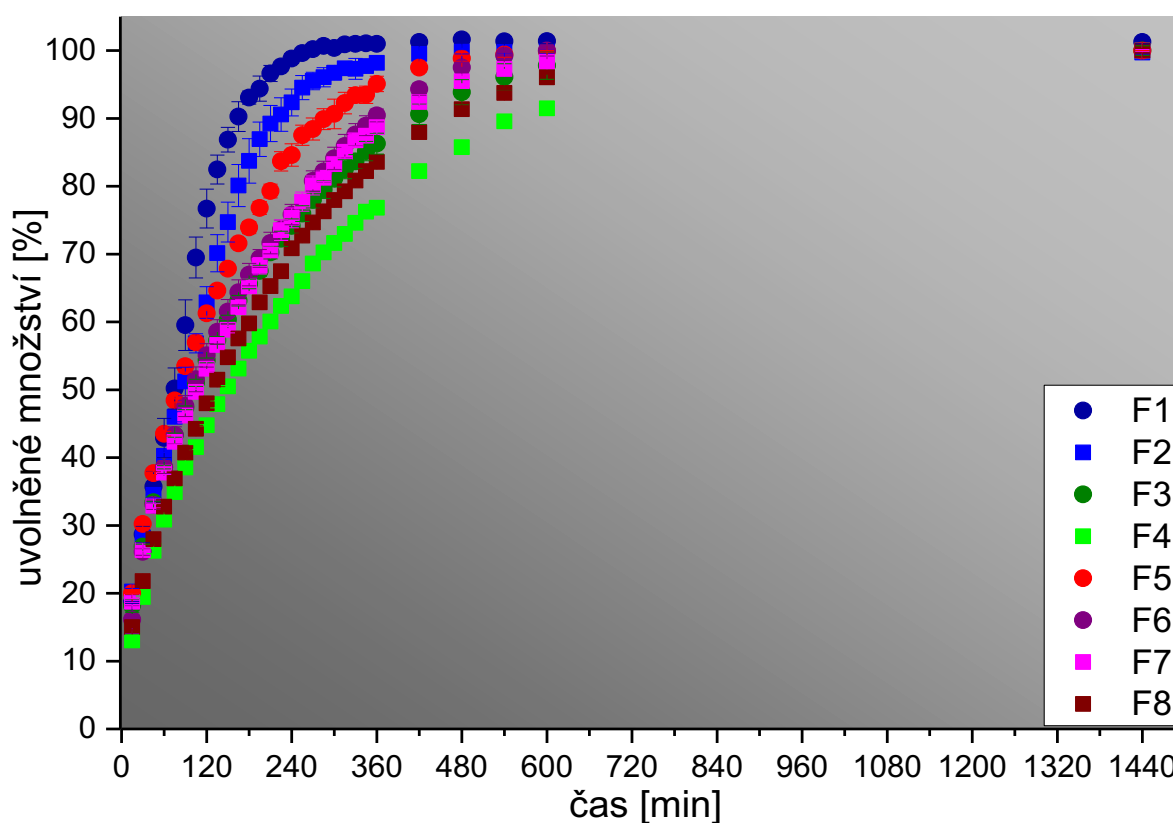


Obrázek 9: Závislost absorbance na vlnové délce tramadol hydrochloridu rozpuštěného v kyselém médiu s/bez ethanolu

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1. Disoluční profily tramadol hydrochloridu

Tablety s lipofilní (formulace F1, F2), hydrofilní (formulace F3, F4) a kombinovanou matricí (formulace F5 až F8) byly testovány na základě 24hodinové disoluční zkoušky v kyselém médiu o pH 1,2 (bez přídavku alkoholu). Disoluční profily byly sestrojeny na základě statistického zpracování souboru obsahující tři stejné vzorky. Na obrázku 10 jsou disoluční profily souhrnně zobrazeny ve formě aritmetických průměrů se směrodatnými odchylkami.



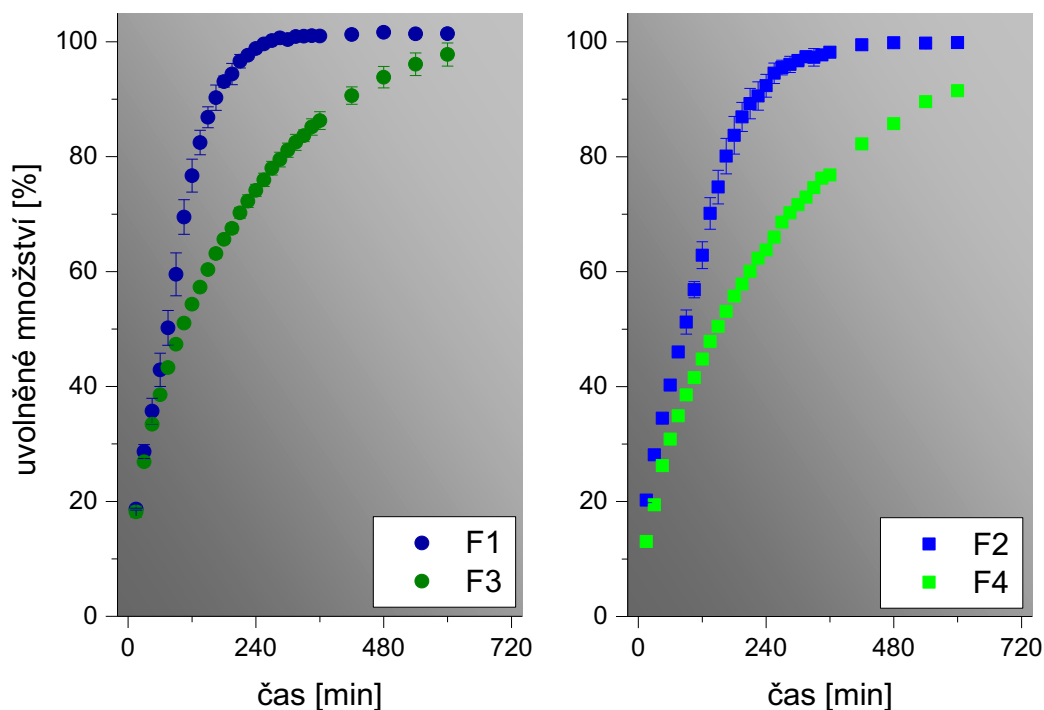
Obrázek 10: Disoluční profily pro formulace F1 až F8 změřené v kyselém médiu

Z obrázku 10 je patrné, že k nejrychlejšímu uvolnění tramadol hydrochloridu dochází u formulace F1 obsahující 30 % glycerol-behenátu. U tohoto typu matric je uvolňování účinné látky zprostředkováváno systémem pórů a kanálků, které se tvoří ihned po kontaktu tablety s disolučním médiem (obrázek 12).

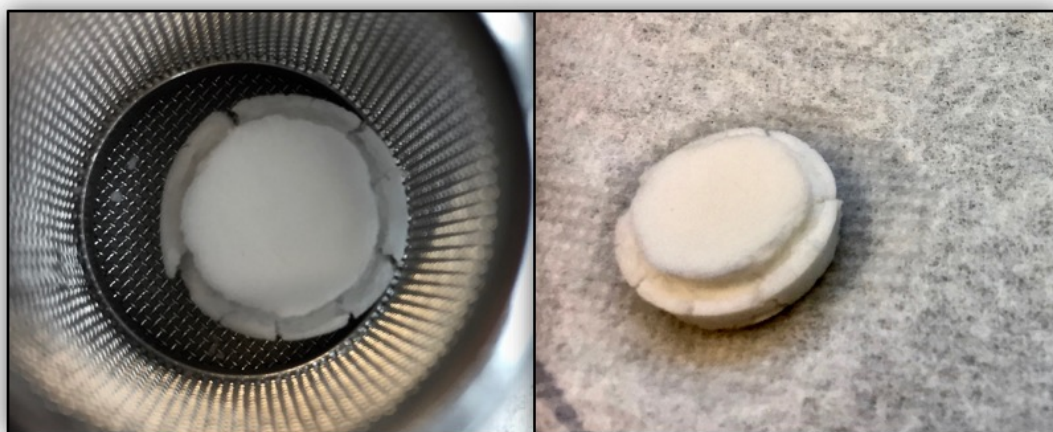
Naopak nejmírnější průběh uvolňování vykazuje formulace F4, kterou tvoří hydrofilní matrice z 50 % hypromelosity. Uvolňování účinné látky je řízeno difúzí napříč gelovou vrstvou, která tvoří postupně se rozpouštějící bariéru mezi vnitřkem matrice a okolím (obrázek 13).

Disoluční profily směsných matricových tablet obsahující hydrofilní a lipofilní retardující složku (F5 až F8) vykazují rychlost uvolňování účinné látky nižší než v případě čistě lipofilních matric (F1 a F2) a zároveň vyšší než u čistě hydrofilních matric (F3 a F4). Výjimku tvoří pouze směsná formulace F8, jenž poskytuje pozvolnější uvolňování TH než v případě hydrofilní formulace F3 (30 % hypromelosity).

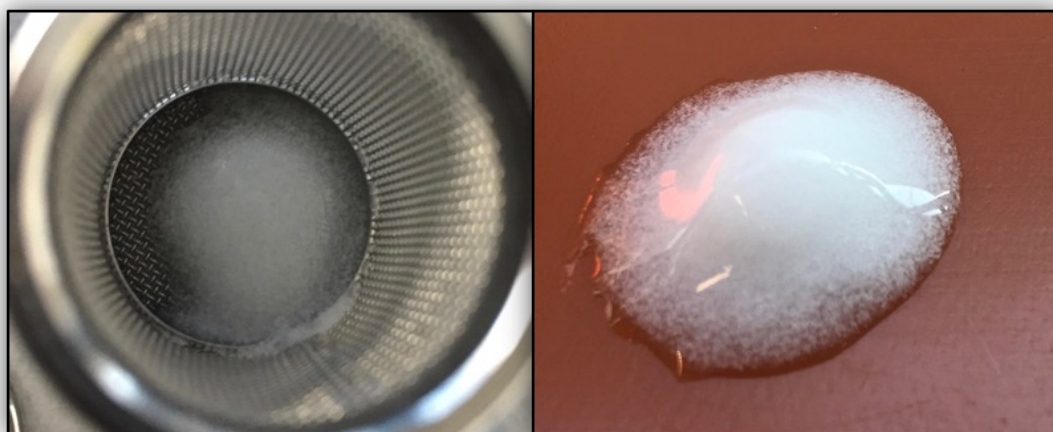
Směsné matricové tablety, které obsahují vyšší podíl hypromelosity (F6, F8) uvolňují tramadol hydrochlorid pozvolněji, než směsné matrice s vyšším podílem glycerol-behenátu (F5, F7). Formulace F6, resp. F7 (20 % hypromelosity + 10 % glycerol-behenátu, resp. 20 % hypromelosity + 30 % glycerol-behenátu) poskytují téměř shodné disoluční profily, které se blíží profilu čistě hydrofilní F3 obsahující 30 % hypromelosity. Mechanismus uvolňování účinné látky ze směsné matrice je kombinací mechanismu uvolňování z lipofilní a hydrofilní matrice, čemuž odpovídá i vzhled matrice po dokončené disoluční zkoušce (obrázek 14).



Obrázek 11: Srovnání disolučních profilů tramadol hydrochloridu v tabletách o matrici obsahující 30 % retardující složky (vlevo) a 50 % retardující složky (vpravo)



Obrázek 12: Lipofilní matricová tableta (F1) po disoluční zkoušce



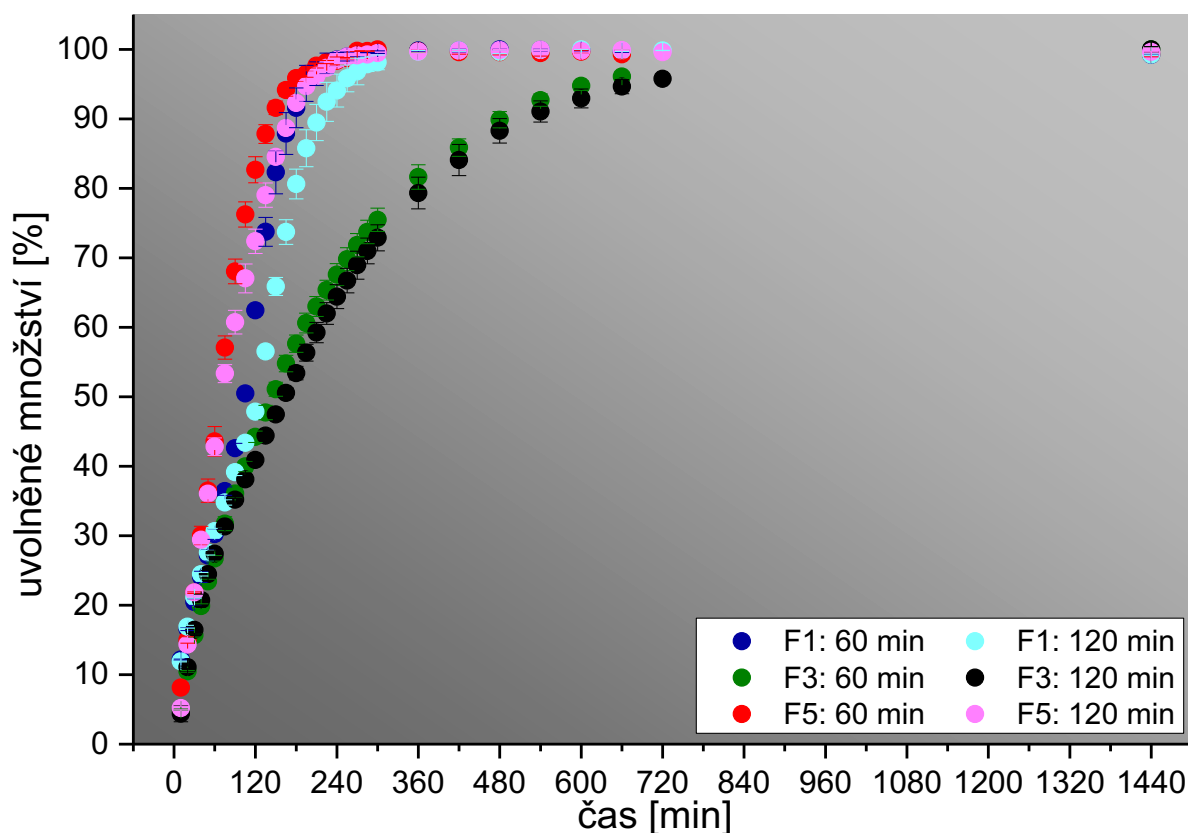
Obrázek 13: Hydrofilní matricová tableta (F3) po disoluční zkoušce



Obrázek 14: Směsná matricová tableta (F5) po disoluční zkoušce

Z disolučních profilů na obrázcích 10 a 11 vyplývá, že rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z hydrofilních či lipofilních matric obsahující 50 % retardantu (F2, F4) je pomalejší, než u matric obsahujících pouze 30 % retardující složky (F1, F3). Tento trend lze vyčíst i z disolučních profilů tablet s hydrofilně-lipofilní matricí, kde rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu u formulací F7 a F8 (celkem 50 % retardující složky) je nižší než u formulací F5, F6 s celkovým množstvím 30 % retardující složky.

Pro disoluční studii v médiu obsahujícím 40 obj. % ethanolu byly zvoleny tři formulace zastupující každý typ matrice: F1 – lipofilní, F3 – hydrofobní, F5 – směsná. S každou z těchto formulací byl po dobu 60 a 120 minut proveden disoluční test v kyselém médiu obsahující alkohol, přičemž po uplynulé době byly košíčky s tabletami přesunuty do kyselého média bez obsahu alkoholu, kde dále pokračovala disoluce. Disoluční profily byly sestrojeny na základě statistického zpracování souboru obsahující tři stejné vzorky. Na obrázku 15 jsou disoluční profily souhrnně zobrazeny ve formě aritmetických průměrů se směrodatnými odchylkami.



Obrázek 15: Disoluční profily tablet s různým typem matrice, vystavené působení alkoholu po dobu 60 a 120 minut

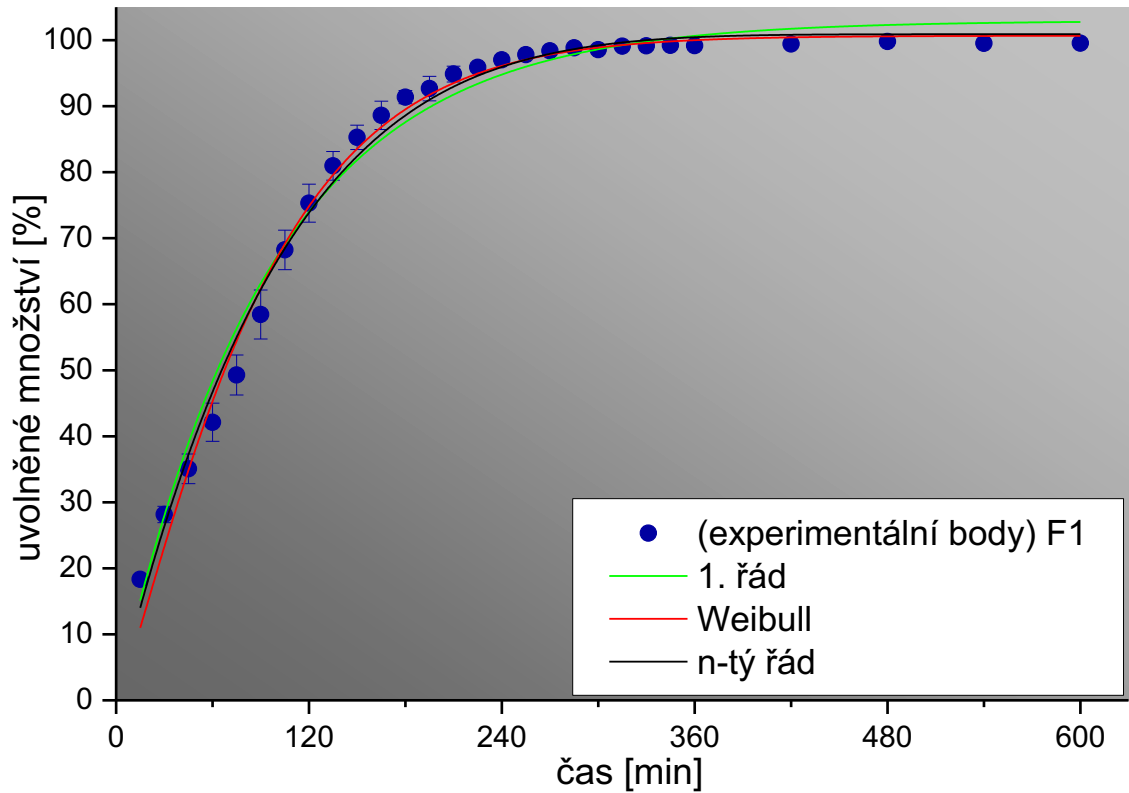
Z obrázku 15 plyne, že disoluce probíhající prvních 120 minut v prostředí ethanolu vykazuje nepatrně pomalejší rychlost uvolňování, než v případě 60 minut. Nejpomalejšího uvolnění bylo dosaženo v případě hydrofilní matrice F3.

Překvapivým výsledkem je nejrychlejší uvolnění tramadol hydrochloridu z kombinované matrice F5, jejíž původní disoluční profil v kyselém médiu je třetí nejrychlejší (obrázek 10). Působením alkoholu po dobu 60 minut je u této formulace nejvyšší rychlost uvolnění tramadol hydrochloridu ze všech studovaných disolucí.

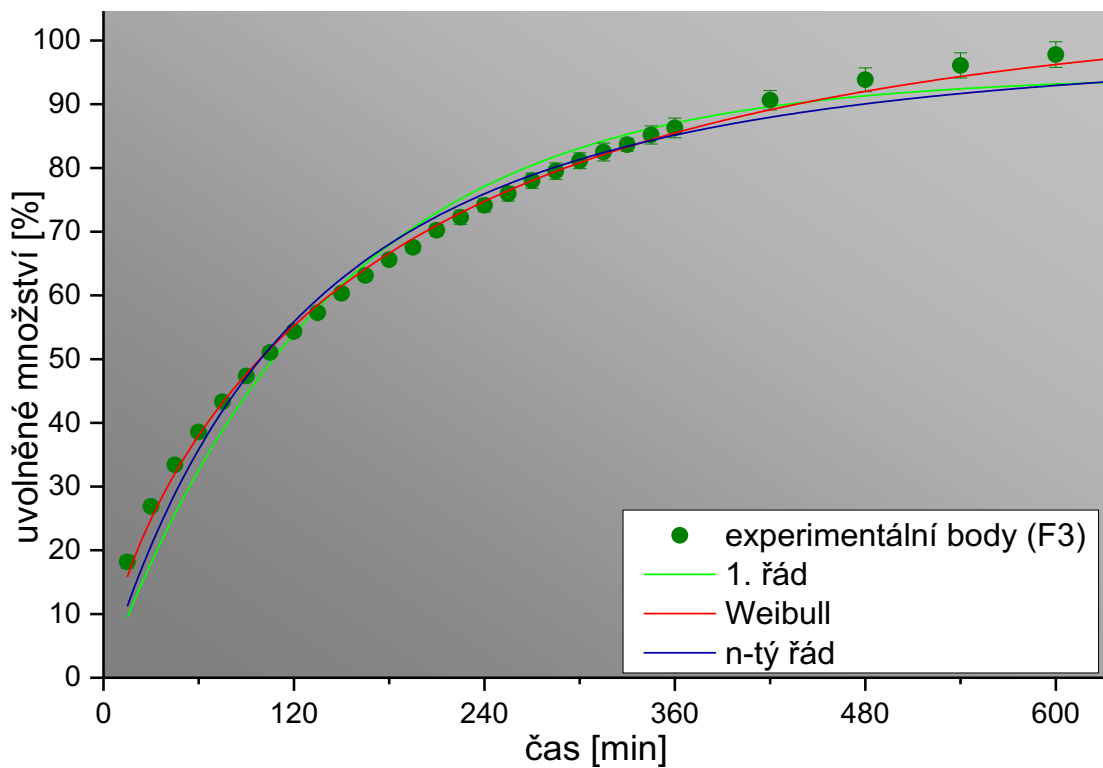
3.2. Matematická analýza disolučních profilů

3.2.1. Disoluční profily získané rozpouštěním v kyselém médiu

Naměřené disoluční profily byly vyhodnoceny na základě nelineární regrese. Tento krok je nejen důležitý pro správný matematický popis disolučních profilů, ale je také velmi užitečným nástrojem k určení mechanismu uvolňování účinné látky z jednotlivých typů matic. Ke statistickému zpracování experimentálních bodů byly zvoleny tyto modely: Weibullův statistický model, kinetický model prvního, resp. n -tého řádu a také model Korsmeyer-Peppas, jenž je aplikován pro prvních 60 % uvolněného množství účinné látky. V případě fitování modelem n -tého řádu byla fixně ponechána konstantní hodnota parametru $a = 100$. Výsledky regresní analýzy jsou shrnuty v tabulkách 5 až 9 a obrázcích 19 až 22.

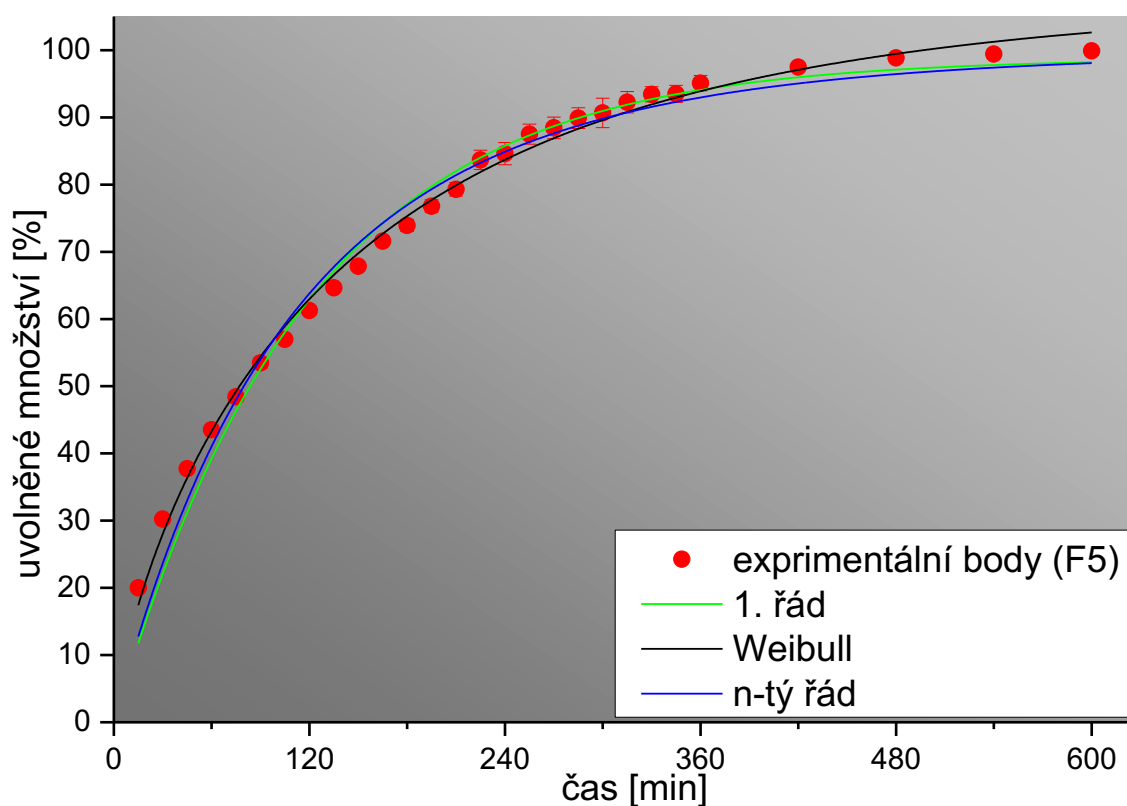


Obrázek 16: Regresní analýza disolučního profilu lipofilní matricové tablety F1

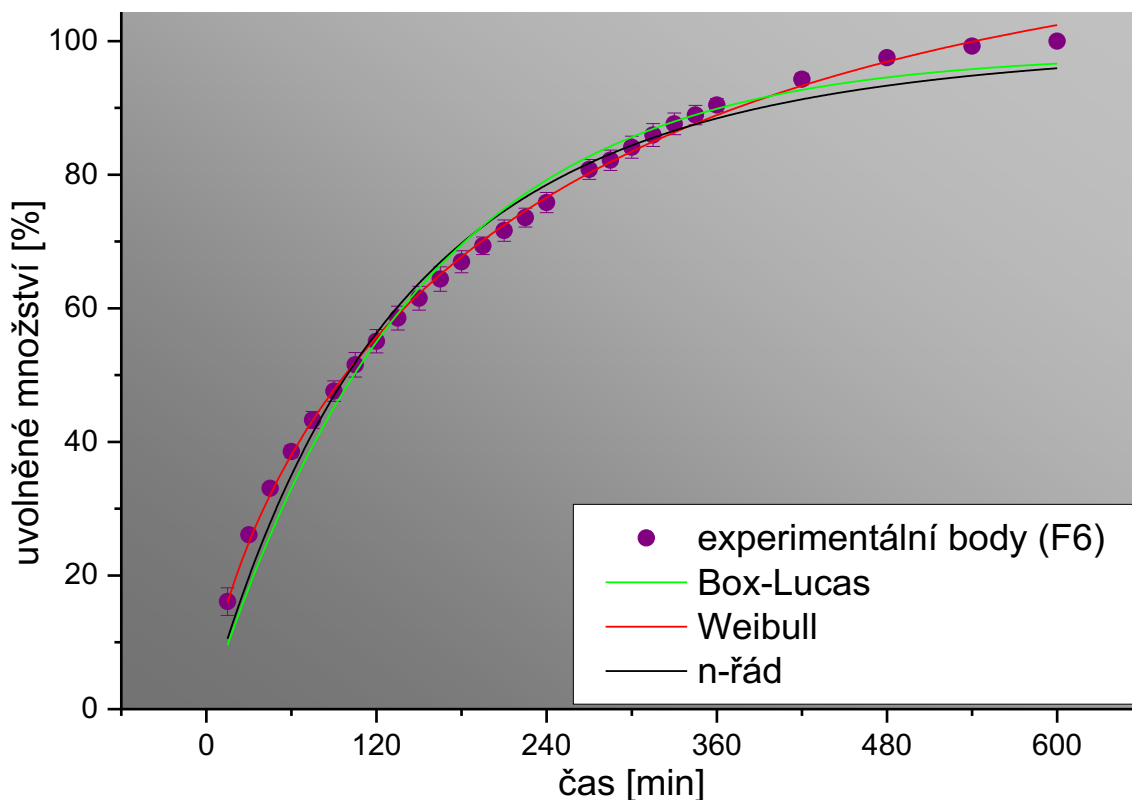


Obrázek 17: Regresní analýza disolučního profilu hydrofilní matricové tablety F3

Disoluční profil tramadol hydrochloridu pro lipofilní matricové tablety o formulaci F1, obsahující 30 % glycerol-behenátu, vykazuje poměrně nezvyklou závislost. Na obrázku 16 je vidět v tomto profilu jakýsi inflexní bod (90 minut, 60 % uvolněného množství) dávající celé závislosti esovitý charakter. Lze usoudit, že ač se jedná o lipofilní, tedy nekombinovanou matrici, účinná látka se zde uvolňuje odlišnými mechanismy, jež na sebe navazují. Do 60 % uvolněného množství tramadol hydrochloridu hraje zásadní vliv tvorba pórů v matrici tablety, po jejichž vzniku je účinná látka uvolňována difúzí. Z grafického výstupu regresní analýzy (obrázek 16) je zřejmé, že danou závislost nejlépe popisuje Weibullův statistický model. Přihlédnutím k nabitovaným hodnotám rychlostní konstanty kinetického modelu 1. řádu, lze vyčíst (tabulka 5), že v případě lipofilních matric nabývá řádově hodnot 10^{-2} min^{-1} (formulace F1) a 10^{-3} min^{-1} (formulace F2). Z takto získaných rychlostních konstant byly vypočteny hodnoty poločasů uvolnění 65,6 a 80,6 minut (tabulka 9). Hodnota koeficientu b Korsmeyer-Peppasova podporuje atypický mechanismus uvolňování tramadol hydrochloridu z lipofilních matricových tablet.

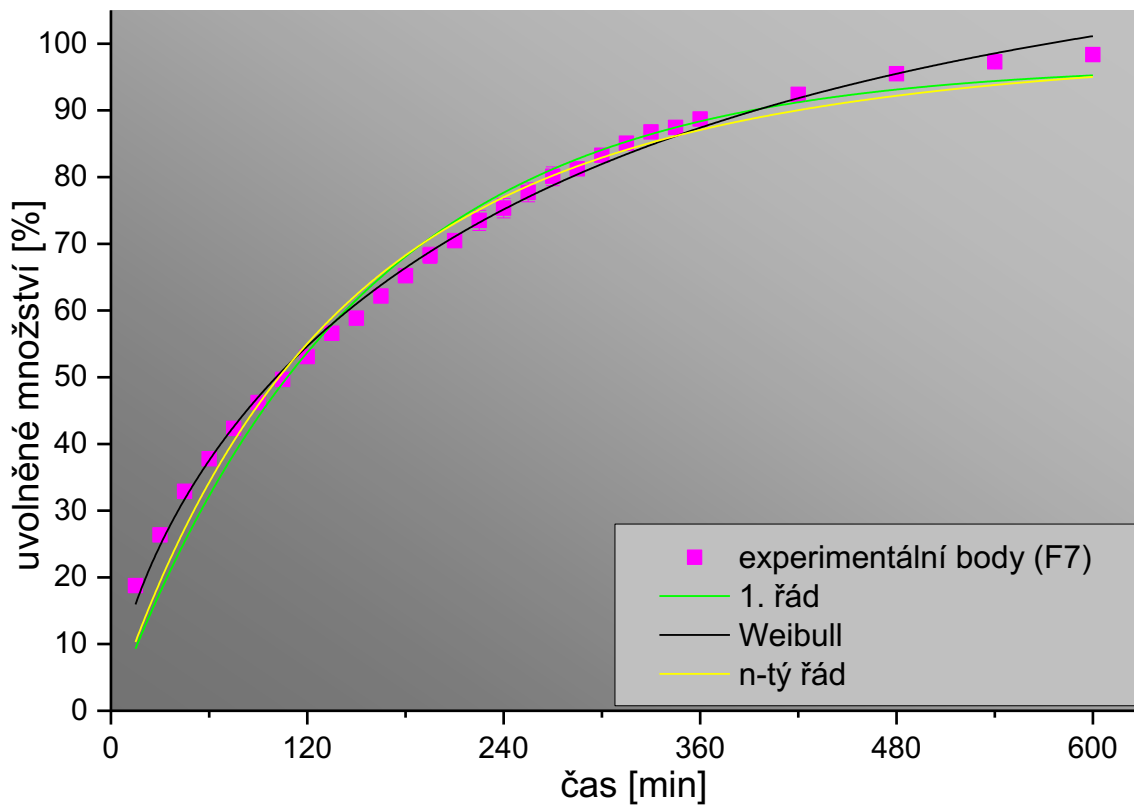


Obrázek 18: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F5

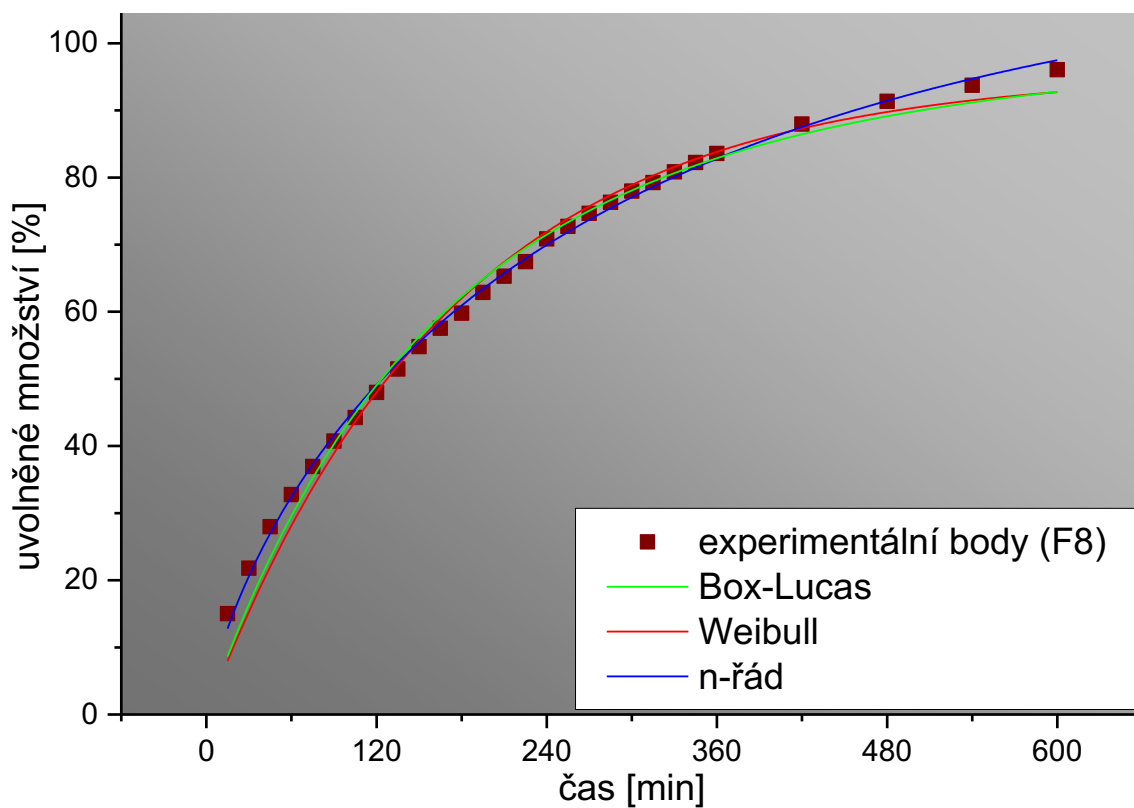


Obrázek 19: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F6

Závislost uvolněného množství tramadol hydrochloridu na čase pro hydrofilní matrice F3 a F4 (obrázek) opět nejlépe vystihuje Weibullův statistický model. Dle hodnoty korelačního koeficientu je shoda s modelem 1. a n-tého řádu menší než v případě lipofilních matric. Příčinu obtíží při fitování těmito modely mohou způsobit lineární oblasti vyskytující se v disolučním profilu hydrofilních matric obsahující hypromelosu (viz obrázek 19). Hodnoty získaných rychlostních konstant jsou o řád nižší (10^{-3} min^{-1}) než v případě lipofilních matric, se kterými souvisí i vyšší poločasy uvolnění 98,5 min pro F3 a 124,7 min pro F4 (viz tabulku 10). Z parametrů získaných fitováním modelem Korsmeyer-Peppas lze taktéž předpokládat atypický mechanismus uvolňování.



Obrázek 20: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F7



Obrázek 21: Regresní analýza disolučního profilu směsné matricové tablety F8

Tabulka 5: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci kinetického modelu 1. řádu

| <i>Kinetický model 1. řádu: $C = C_{\infty}(1 - e^{-k_1 t})$</i> | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| formulace | C_{∞} | k_1 | R^2 |
| F1 | 102,947 ± 0,692 | 0,0106 ± 2,5 · 10 ⁻⁴ | 0,9819 |
| F2 | 103,443 ± 0,756 | 0,0086 ± 1,9 · 10 ⁻⁴ | 0,9826 |
| F3 | 94,532 ± 1,010 | 0,0070 ± 2,2 · 10 ⁻⁴ | 0,9662 |
| F4 | 90,295 ± 1,171 | 0,0056 ± 1,7 · 10 ⁻⁴ | 0,9797 |
| F5 | 98,833 ± 0,812 | 0,0084 ± 2,1 · 10 ⁻⁴ | 0,9794 |
| F6 | 98,257 ± 1,127 | 0,0068 ± 2,1 · 10 ⁻⁴ | 0,9754 |
| F7 | 96,965 ± 1,154 | 0,0067 ± 2,1 · 10 ⁻⁴ | 0,9730 |
| F8 | 95,661 ± 1,042 | 0,0058 ± 1,5 · 10 ⁻⁴ | 0,9844 |

Tabulka 6: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci Weibullova modelu

| <i>Weibullův statistický model: $C = C_0 - C_0 \cdot e^{-(kt)^d}$</i> | | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| formulace | C_0 | d | k | R^2 |
| F1 | 100,673 ± 0,575 | 1,186 ± 0,031 | 0,01080 ± 1,8 · 10 ⁻⁴ | 0,9880 |
| F2 | 101,905 ± 0,088 | 1,081 ± 0,032 | 0,0088 ± 1,9 · 10 ⁻⁴ | 0,9840 |
| F3 | 106,024 ± 1,120 | 0,730 ± 0,012 | 0,0055 ± 1,6 · 10 ⁻⁴ | 0,9945 |
| F4 | 122,235 ± 1,813 | 0,695 ± 0,007 | 0,0027 ± 1,0 · 10 ⁻⁴ | 0,9993 |
| F5 | 107,808 ± 1,276 | 0,772 ± 0,016 | 0,0070 ± 2,2 · 10 ⁻⁴ | 0,9939 |
| F6 | 118,490 ± 2,448 | 0,712 ± 0,015 | 0,0044 ± 2,4 · 10 ⁻⁴ | 0,9958 |
| F7 | 119,110 ± 2,769 | 0,699 ± 0,015 | 0,0042 ± 2,6 · 10 ⁻⁴ | 0,9953 |
| F8 | 116,235 ± 1,945 | 0,746 ± 0,011 | 0,0037 ± 1,5 · 10 ⁻⁴ | 0,9980 |

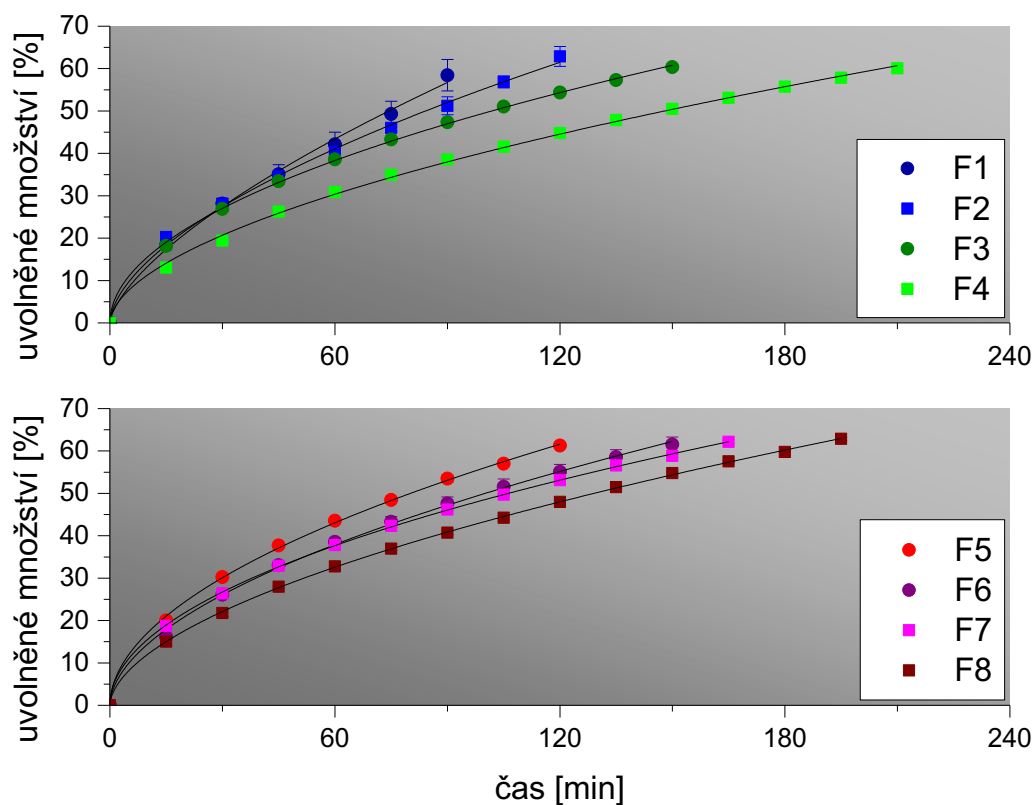
Tabulka 7: Výsledek regresní analýzy pro aplikaci kinetického modelu n -tého řádu

| <i>Kinetický model n-tého řádu: $C = C_{\infty} - (C_{\infty}^{-N} + k N t)^{-1/N}$</i> | | | | |
|---|-----------------|---------------------------------|------------------|---------|
| <i>formulace</i> | C_{∞} | k | N | R^2 |
| F1 | 100,901 ± 0,490 | 0,0215 ± 1,7 · 10 ⁻⁶ | -0,1695 ± 0,0040 | 0,9883 |
| F2 | 100,0* | 0,0209 ± 1,2 · 10 ⁻⁵ | -0,2068 ± 0,0202 | 0,9870 |
| F3 | 100,0* | 0,0012 ± 2,1 · 10 ⁻⁵ | 0,4213 ± 0,0442 | 0,9806 |
| F4 | 100,0* | 0,0007 ± 1,2 · 10 ⁻⁴ | 0,4515 ± 0,0400 | 0,98790 |
| F5 | 100,0* | 0,0044 ± 6,3 · 10 ⁻⁴ | 0,1604 ± 0,0367 | 0,9829 |
| F6 | 100,0* | 0,0030 ± 5,1 · 10 ⁻⁴ | 0,2023 ± 0,0436 | 0,9802 |
| F7 | 100,0* | 0,0024 ± 4,3 · 10 ⁻⁴ | 0,2423 ± 0,0445 | 0,9787 |
| F8 | 100,0* | 0,0020 ± 2,9 · 10 ⁻⁴ | 0,2399 ± 0,0357 | 0,9882 |

Poznámka: Symbol () značí konstantní hodnotu parametru a , která byla fixována v průběhu nelineární regresní analýzy (tabulky 7 a 15).*

U disolučních profilů směsných matric s hydrofilně-lipofilní matricí (F5-F8) bylo nelineární regresí dosaženo nejlepší shody též v případě Weibullova modelu. I v tomto případě se hodnoty nafitované rychlostní konstanty dle kinetiky 1. řádu pohybují řádově 10⁻³ min⁻¹, kterým odpovídají poločasy uvolnění od 82,2 minut do 119,3 minut (tabulku 10).

Na základě regresní analýzy modelem Korsmeyer-Peppas (obrázek 22) lze opět uvažovat atypický model uvolňování (tabulka 8).



Obrázek 22: Regresní analýza disolučních profilů pomocí modelu Korsmeyer-Peppas

Tabulka 8: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Korsmeyer-Peppas

| <i>Model Korsmeyer-Peppas: $A = at^n$</i> | | | |
|--|-----------------|---------------|----------------------|
| <i>formulace</i> | <i>a</i> | <i>n</i> | <i>R²</i> |
| F1 | 2,8974 ± 0,4242 | 0,661 ± 0,035 | 0,9695 |
| F2 | 3,7835 ± 0,3146 | 0,582 ± 0,019 | 0,9868 |
| F3 | 4,8699 ± 0,1126 | 0,504 ± 0,005 | 0,9981 |
| F4 | 3,1534 ± 0,0794 | 0,553 ± 0,005 | 0,9979 |
| F5 | 5,1964 ± 0,1405 | 0,517 ± 0,006 | 0,9978 |
| F6 | 4,1371 ± 0,2435 | 0,541 ± 0,013 | 0,9898 |
| F7 | 4,9542 ± 0,0804 | 0,496 ± 0,004 | 0,9990 |
| F8 | 3,3049 ± 0,0544 | 0,559 ± 0,003 | 0,9991 |

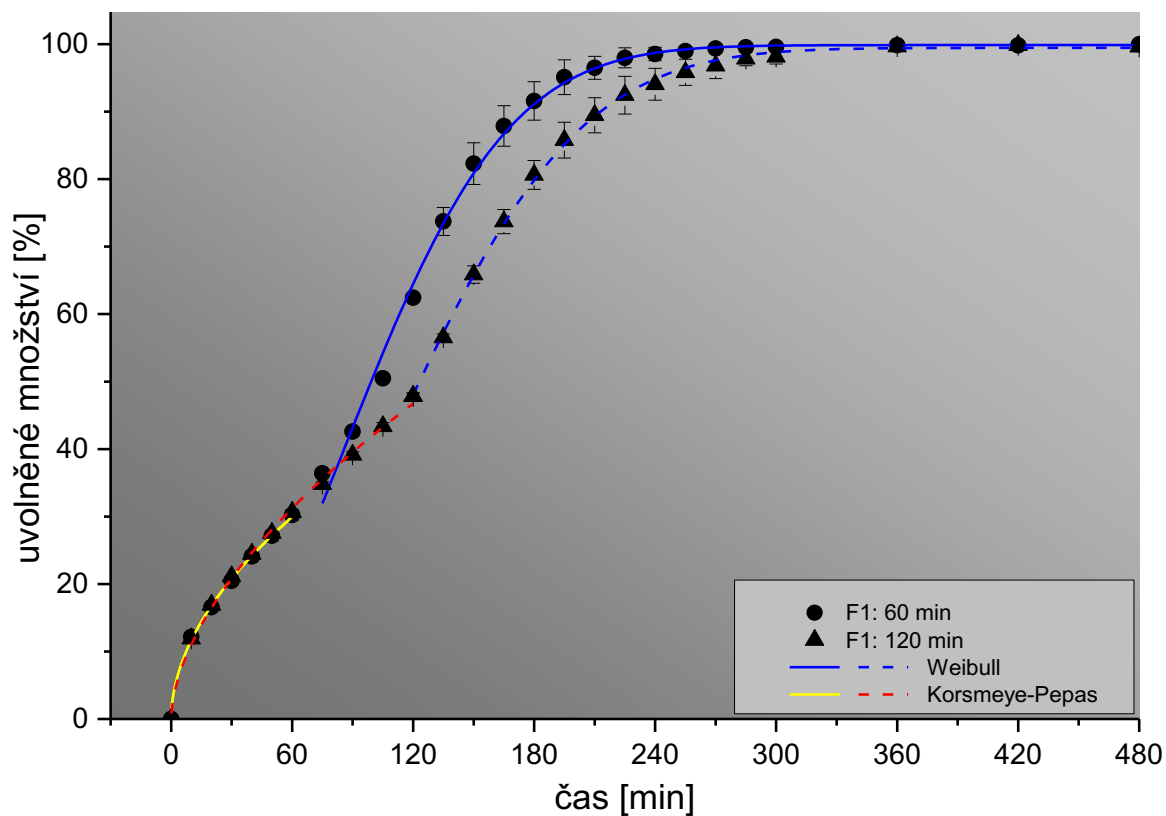
Tabulka 9: Přehled rychlostních konstant získaných fitováním kinetickým modelem 1. řádu a následně vypočtených poločasů uvolnění

| <i>formulace</i> | k_1 [min^{-1}] | $t_{50\%}$ [min] |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| F1 | 0,01057 | 65,6 |
| F2 | 0,00860 | 80,6 |
| F3 | 0,00704 | 98,5 |
| F4 | 0,00556 | 124,7 |
| F5 | 0,00843 | 82,2 |
| F6 | 0,00684 | 101,3 |
| F7 | 0,00673 | 103,0 |
| F8 | 0,00581 | 119,3 |

3.2.2. Disoluční profily v ethanolickém kyselém médiu

Naměřené závislosti uvolněného množství účinné látky na čase v kyselém disolučním médiu obsahující 40 obj. % ethanolu (obrázek 15) byly taktéž fitovány na základě nelineární regrese.

Lipofilní matricová tableta o formulaci F1 vykazovala v kyselém médiu inflexní bod dávající esovitý charakter celé závislosti. V disolučních profilech pro kyselé alkoholické médium se tento jev objevuje v mnohem větší míře (obrázky 15 a 27). Tento fenomén značně brání v úspěšném fitování, a tak byl zmíněný profil rozdělen na dvě oblasti, které byly vyhodnocovány odděleně. 1. oblast (0 až 60 /120 minut) byla fitována modelem Korsmeyer-Pepas, 2. oblast (60/120 minut až 1440 minut) byla proložena kinetickým modelem 1. resp. n-tého řádu a Weibullovým statistickým modelem. Na obrázku 25 je znázorněn grafický výstup této nelineární regrese.



Obrázek 23: Regresní analýza disolučního profilu lipofilní matrice F1: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, čárkované se vztahují ke 120 minutám

Tabulka 10: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu 1. řádu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu)

| <i>Kinetický model 1. řádu: $C = C_{\infty}(1 - e^{-k_1 t})$</i> | | | |
|---|---------------------|---------------------------------|--------|
| formulace | C_{∞} | k_1 | R^2 |
| F1 (60 min) | $105,081 \pm 2,071$ | $0,00885 \pm 5,8 \cdot 10^{-4}$ | 0,8632 |
| F1 (120 min) | $103,744 \pm 1,752$ | $0,00786 \pm 4,6 \cdot 10^{-4}$ | 0,8475 |

Tabulka 11: Výsledek regresní po aplikaci Weibullova modelu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu)

$$\text{Weibullův statistický model: } C = C_0 - C_0 \cdot e^{-(kt)^d}$$

| <i>formulace</i> | C_0 | d | k | R^2 |
|---------------------|----------------|---------------|---------------------------------|--------|
| F1 (60 min) | 99,862 ± 0,367 | 2,104 ± 0,054 | 0,0085 ± 6,5 · 10 ⁻⁵ | 0,9925 |
| F1 (120 min) | 99,453 ± 0,275 | 2,219 ± 0,051 | 0,0069 ± 3,7 · 10 ⁻⁵ | 0,9941 |

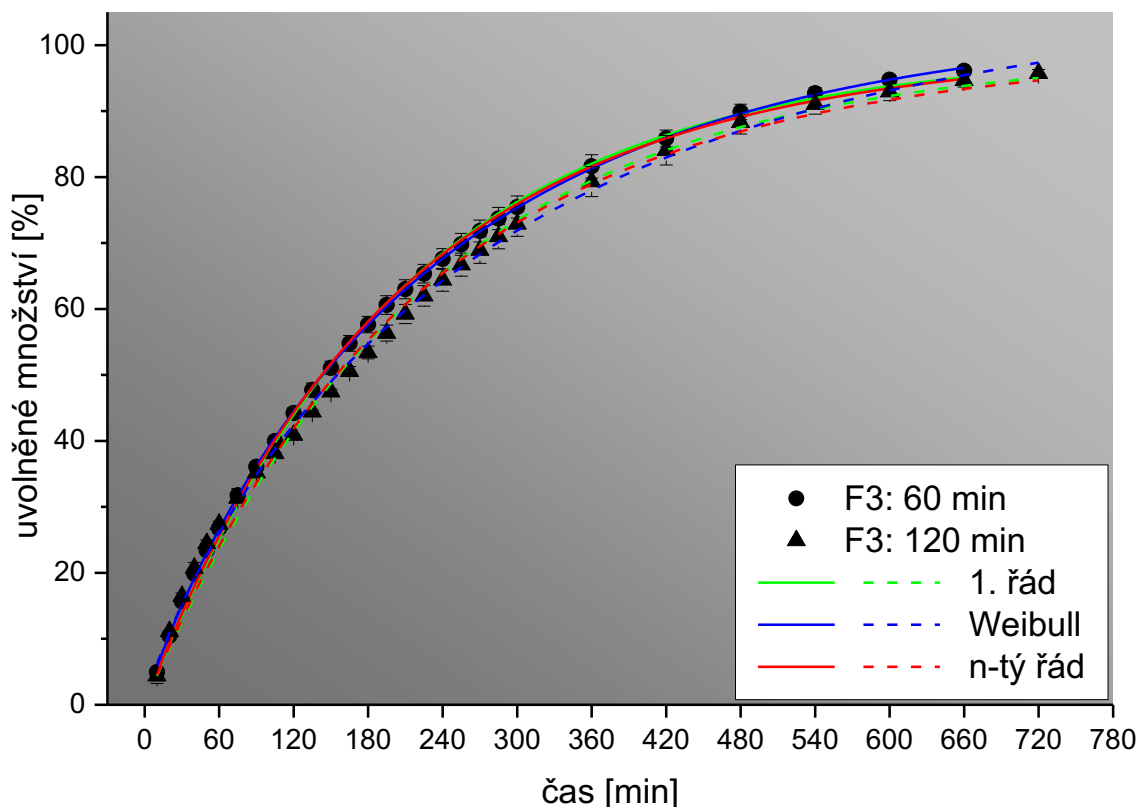
Tabulka 12: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu n-tého řádu pro formulaci F1 (60/120 minut v alkoholu).

$$\text{Kinetický model n-tého řádu: } C = C_\infty - (C_\infty^{-N} + k N t)^{-1/N}$$

| <i>formulace</i> | C_∞ | k | N | R^2 |
|---------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|--------|
| F1 (60 min) | 104,386 ± 1,920 | 0,0124 ± 3,2 · 10 ⁻⁶ | -0,0824 ± 0,0143 | 0,8778 |
| F1 (120 min) | 103,095 ± 1,614 | 0,0114 ± 2,4 · 10 ⁻⁶ | -0,0940 ± 0,0127 | 0,8666 |

Z výsledků nelineární regresní analýzy je na první pohled jasné, že získané disoluční profily naměřené v alkoholickém médiu pro lipofilní matricové tablety, obsahující 30 % glycerol-behenátu nejlépe popisuje Weibullův statistický model (tabulka 11). Kinetické modely prvního či n-tého řádu jsou zcela nevyhovující (tabulky 10 a 12). Výsledky fitování modelem Korsmeyer-Peppas v 1. oblasti profilu jsou shrnuty v tabulce 16 pro všechny typy matricových tablet testovaných v alkoholu.

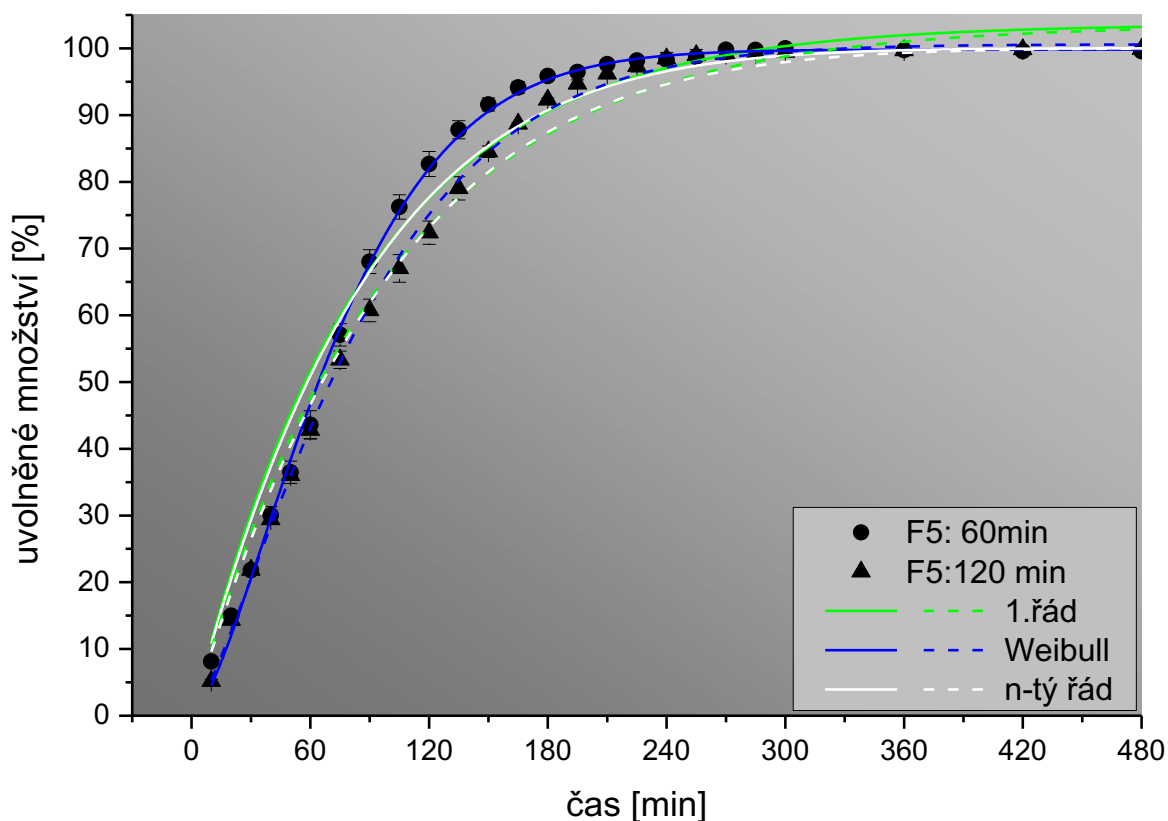
Disoluční profily tablet F3 a F5, se kterými byla provedena disoluční zkouška v alkoholu byly vyhodnocovány pomocí jednoho matematického modelu v celém časovém intervalu. Výsledek regresní analýzy disolučních profilů graficky vyjadřují obrázky 24 až 26 a tabelárně jsou uvedeny v tabulkách 14 až 16.



Obrázek 24: Regresní analýza disolučního profilu hydrofilní matrice F3: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, přerušované ke 120 minutám.

Matricová tableta s hydrofilní retardující složkou F3 vykazuje v prostředí ethanolu disoluční profily, které jsou dobře popsány jak Weibullovým statistickým modelem, tak kinetickým modelem 1. resp. n-tého řádu. Ze získaných hodnot parametrů rychlostní konstanty pro 1. řád (tabulka 13) byly vypočteny poločasy uvolnění, shrnuty v tabulce 17. Poločas uvolnění se vlivem alkoholu zvyšuje z 98,5 minut na 141,5 minut (60 minut v alkoholu) a 153 minut (120 minut v alkoholu).

Přihlédnutím k získaným hodnotám rychlostních konstant pro oba kinetické modely u formulace F3 (60 minut v alkoholu) lze zjistit, že jsou řádově blízké. Model n-tého řádu poskytuje hodnoty parametru N , jejichž úpravou (kapitola 1.5.3: $n = N + 1$) lze dojít k hodnotám blízkým jedné. Disoluční profil formulace F3 (60 minut v alkoholu) se tak formálně blíží kinetice prvního řádu nejvíce ze všech získaných profilů.



Obrázek 25: Regresní analýza disolučního profilu směsné matrice F5: plné čáry se vztahují k 60 minutám působení alkoholu, přerušované ke 120 minutám.

Disoluční profily směsné hydrofilně-lipofilní matrice F5 i přes vyšší hodnoty korelačního koeficientu nejsou zcela ideálně popsány kinetickými modely. Nicméně pro srovnání byly získané hodnoty rychlostních konstant přepočteny na poločas uvolnění účinné látky. Pro tuto směsnou formulaci se poločas sníží na 60,3 minut (pro 60 minut v alkoholu), což vypovídá o rychlosti uvolnění tramadol hydrochloridu, která je ještě vyšší než v případě doposud nejrychleji uvolňující lipofilní matrice F1 testované v disolučním médiu bez přítomnosti alkoholu (tabulka 9). Weibullův statistický model vystihuje tyto profily nejlépe.

Tabulka 13: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu 1. řádu pro formulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu)

| <i>Kinetický model 1. řádu: $C = C_{\infty}(1 - e^{-k_1 t})$</i> | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| formulace | C_{∞} | k_1 | R^2 |
| F3 (60 min) | 99,016 ± 0,641 | 0,0049 ± 69 · 10 ⁻⁵ | 0,9977 |
| F3 (120 min) | 98,803 ± 1,030 | 0,0045 ± 1,0 · 10 ⁻⁴ | 0,9935 |
| F5 (60 min) | 103,625 ± 1,195 | 0,0115 ± 4,6 · 10 ⁻⁴ | 0,9740 |
| F5 (120 min) | 103,607 ± 0,933 | 0,0102 ± 3,1 · 10 ⁻⁴ | 0,9845 |

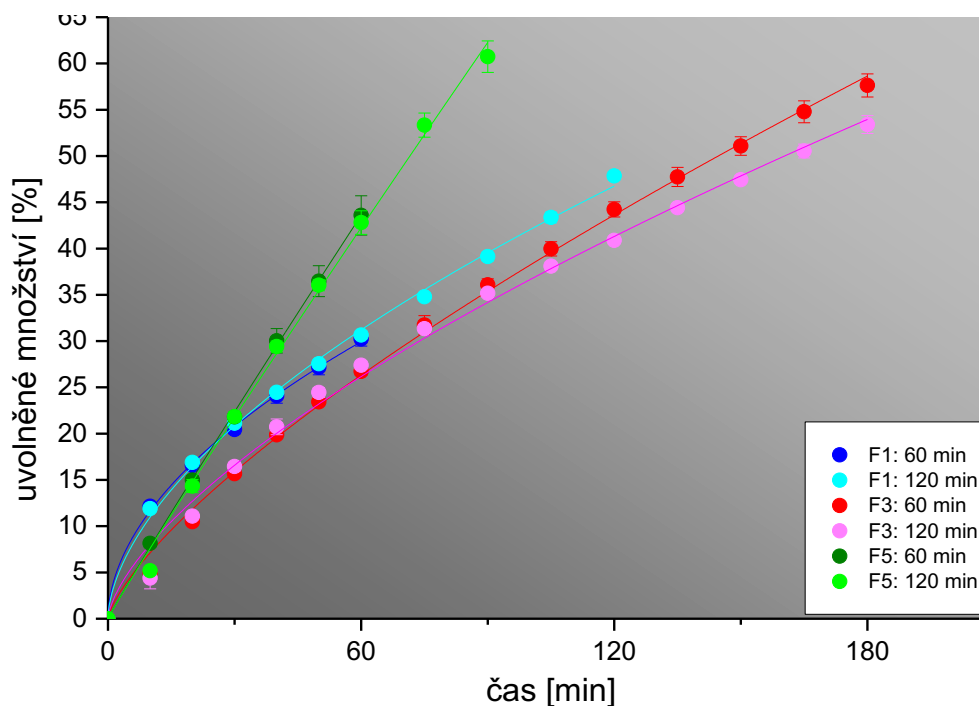
Tabulka 14: Výsledek regresní analýzy po aplikaci Weibullova modelu pro formulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu)

| <i>Weibullův statistický model: $C = C_0 - C_0 \cdot e^{-(kt)^d}$</i> | | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <i>formulace</i> | C_0 | d | k | R^2 |
| F3 (60 min) | 103,767 ± 0,910 | 0,916 ± 0,011 | 0,0044 ± 8,7 · 10 ⁻⁵ | 0,9990 |
| F3 (120 min) | 107,832 ± 1,903 | 0,859 ± 0,017 | 0,0037 ± 1,5 · 10 ⁻⁴ | 0,9970 |
| F5 (60 min) | 99,816 ± 0,306 | 1,449 ± 0,023 | 0,0121 ± 1,1 · 10 ⁻⁴ | 0,9977 |
| F5 (120 min) | 100,609 ± 0,308 | 1,295 ± 0,017 | 0,0106 ± 9,2 · 10 ⁻⁵ | 0,9981 |

Tabulka 15: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu n-tého řádu pro formulace F3 a F5 (60/120 minut v alkoholu)

| <i>Kinetický model n-tého řádu: $C = C_{\infty} - (C_{\infty}^{-N} + k N t)^{-1/N}$</i> | | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <i>formulace</i> | C_{∞} | k | N | R^2 |
| F3 (60 min) | 100,0* | 0,0037 ± 3,1 · 10 ⁻⁴ | 0,0654 ± 0,0207 | 0,9980 |
| F3 (120 min) | 100,0* | 0,0031 ± 4,4 · 10 ⁻⁴ | 0,0875 ± 0,0350 | 0,9940 |
| F5 (60 min) | 100,0* | 0,0210 ± 3,2 · 10 ⁻⁶ | -0,1339 ± 0,0061 | 0,9798 |
| F5 (120 min) | 100,0* | 0,0190 ± 2,1 · 10 ⁻⁶ | -0,1386 ± 0,2424 | 0,9893 |

Všechny disoluční profily získané měřením v kyselém médiu obsahující alkohol byly také vyhodnoceny na základě modelu Korsmeyer-Peppas. Výsledek regresní analýzy je na obrázku 26 a v tabulce 15. Na základě hodnot parametrů obdržených nelineární regresi pomocí modelu Korsmeyer-Peppas lze pro formulace F1 a F3 uvažovat opět atypický mechanismus uvolňování. Vysoké hodnoty koeficientu b pro hydrofilně-lipofilní matricové tablety vypovídají o odlišném mechanismu uvolňování účinné látky (case 2).



Obrázek 26: Regresní analýza disolučních profilů pomocí modelu Korsmeyer-Peppas.

Tabulka 16: Výsledek regresní analýzy při použití modelu Korsmeyer-Peppas

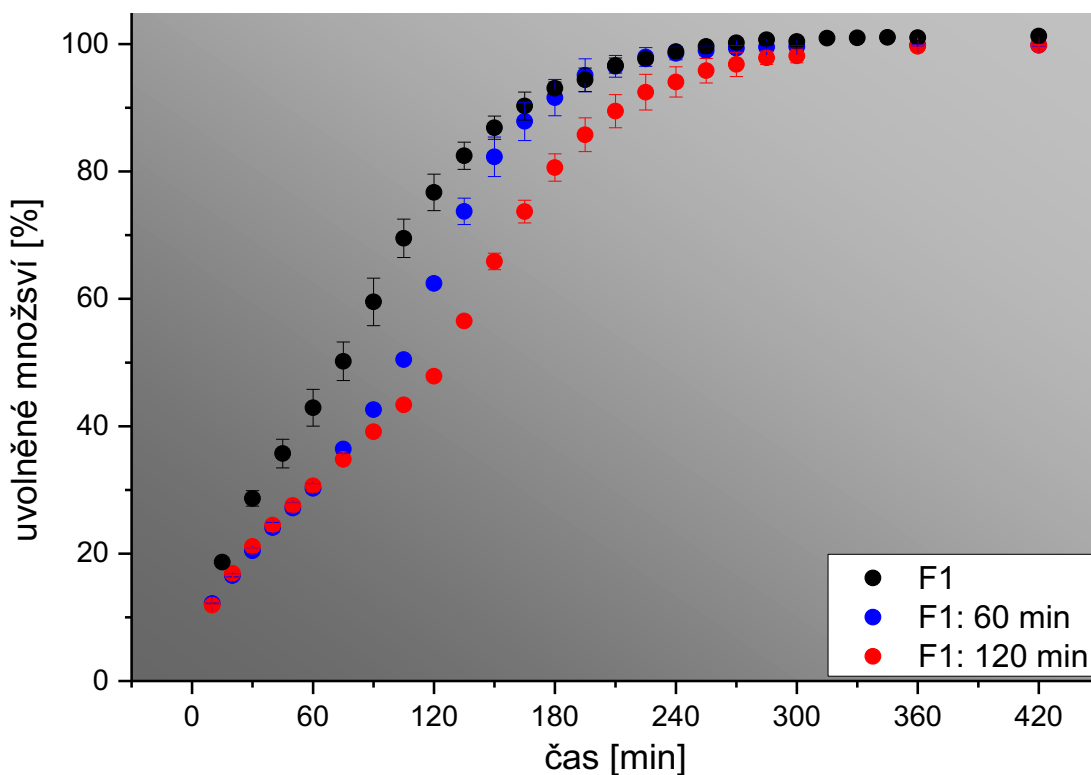
| <i>Model Korsmeyer-Peppas: $A = at^n$</i> | | | |
|--|---------------------|-------------------|----------------------|
| <i>formulace</i> | <i>a</i> | <i>n</i> | <i>R²</i> |
| F1 (60 min) | $3,4710 \pm 0,2068$ | $0,526 \pm 0,016$ | 0,9931 |
| F1 (120 min) | $2,8706 \pm 0,1229$ | $0,583 \pm 0,010$ | 0,9964 |
| F3 (60 min) | $1,1331 \pm 0,0756$ | $0,729 \pm 0,012$ | 0,9963 |
| F3 (120 min) | $1,7655 \pm 0,1326$ | $0,659 \pm 0,016$ | 0,9917 |
| F5 (60 min) | $0,8454 \pm 0,1020$ | $0,963 \pm 0,031$ | 0,9940 |
| F5 (120 min) | $0,8405 \pm 0,0916$ | $0,957 \pm 0,026$ | 0,9943 |

Tabulka 17: Přehled rychlostních konstant a poločasů uvolnění

| <i>formulace</i> | k_1 [min^{-1}] | $t_{1/2}$ [min] |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------|
| F3 | 0,00704 | 98,5 |
| F3: 60 min | 0,0049 | 141,5 |
| F3: 120 min | 0,00453 | 153,0 |
| F5 | 0,00843 | 82,2 |
| F5: 60 min | 0,0115 | 60,3 |
| F5: 120 min | 0,01023 | 67,8 |

3.3. Vliv alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z matricových tablet

Pro studium vlivu alkoholu na uvolňování tramadol hydrochloridu z vybraných typů tablet byly vyneseny závislosti uvolněného množství na čase pro různá média a dobu expozice v alkoholickém roztoku (obrázek 27, 29, 31). Numerická časová derivace těchto závislostí, která poskytuje informace o časovém průběhu rychlosti uvolňování účinné látky je zobrazena na obrázcích 28, 30 a 32.

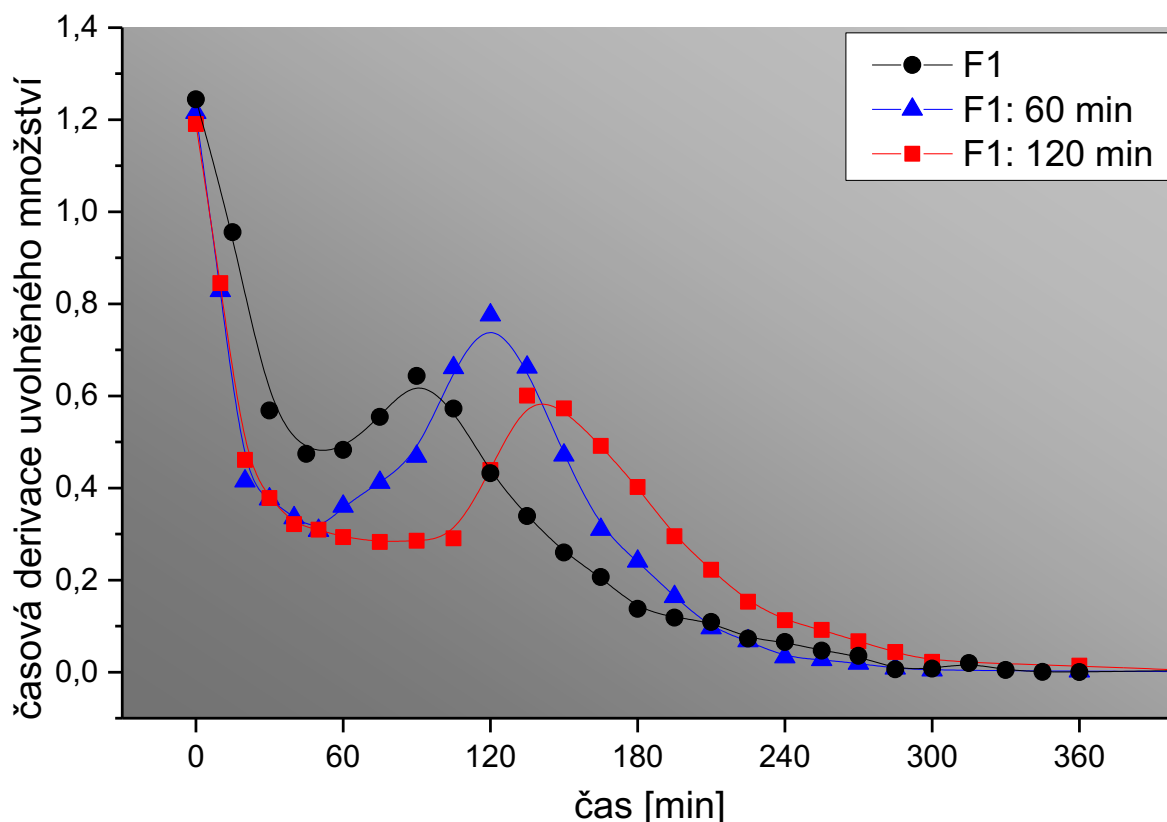


Obrázek 27: Disolucní profily lipofilních matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu

Na obrázku 27 lze spatřit vliv alkoholu na uvolňování tramadol hydrochloridu z lipofilní matricové tablety. Přítomnost ethanolu vede ke zpomalení uvolňování účinné látky. Profil matricové tablety vystavené 60minutovému působení alkoholu (obrázek 27, *modré body*) se až po 180. minutě shoduje s disolučním profilem bez přítomnosti alkoholu.

V případě matricové tablety vystavené působení alkoholu po dobu 120 minut (obrázek 27, *červené body*) dochází až po více jak 420 minutách k uvolnění veškerého množství účinné látky. Na disolučním profilu lipofilní matricové tablety v kyselém médiu (obrázek 27, *černé body*) lze pro prvních 75 minut disoluce spatřit lineární oblast, která se vlivem alkoholu prodlužuje na 90 a 120 minut.

Numerická derivace této závislosti je mimo jiné užitečným nástrojem pro podrobnější analýzu inflexních bodů, které tato formulace vykazuje.



Obrázek 28: Numeická derivace disolučních profilů lipofilní matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu

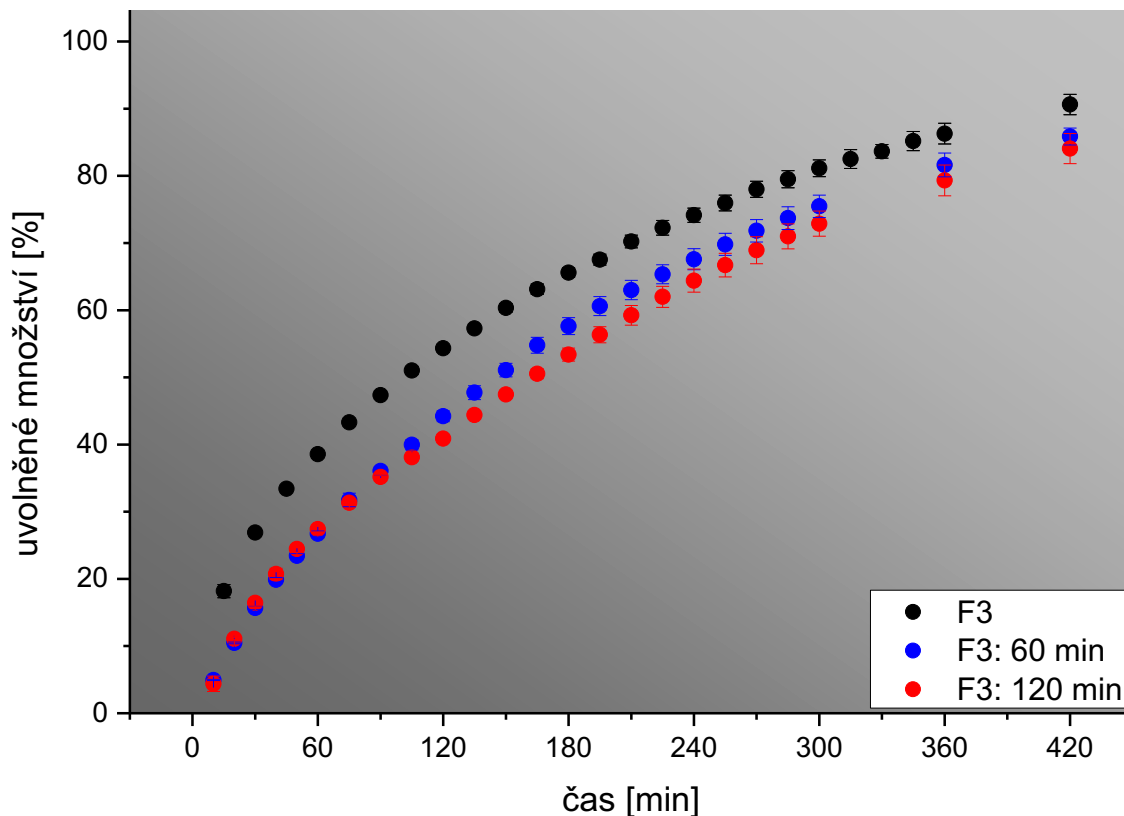
Z obrázku 28, ve kterém je vynesena závislost časové derivace uvolněného množství tramadol hydrochloridu na čase, vyplývá hned několik poznatků:

U lipofilní matricové tablety, rozpouštěné bez přítomnosti alkoholu (*černé body*), lze vyzorovat, že prvních 45 minut rychlost uvolňování klesá. Od 60. minuty dochází k mírnému vzrůstu a dosažení lokálního maxima při 90 minutách (inflexní bod na obrázku 30). Od 90 minut dochází postupnému snižování rychlosti uvolňování.

Pro hydrofilní matricovou tabletu, vystavenou 60 minut působení alkoholického média (*modré symboly*) lze spatřit, že pokles rychlosti uvolňování v prvních 55 minutách je rychlejší než v případě bez alkoholu. Markantnější je také následný vzrůst rychlosti, který probíhá v delším časovém intervalu (55 až 120 minut) za dosažení lokálního maxima, které je též vyšší. Následný pokles rychlosti uvolňování (od 120 minut) je strmější než v případě disoluce v kyselém médiu bez alkoholu.

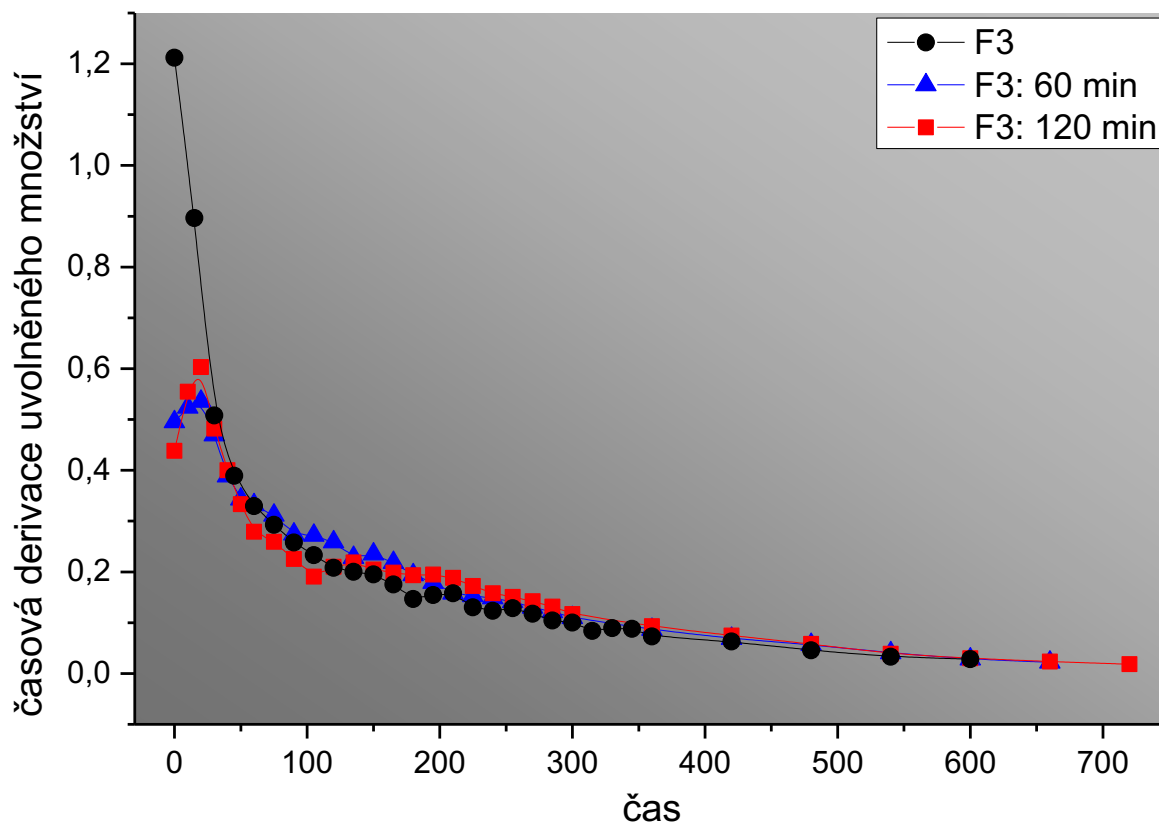
Pro matricovou tabletu tytéž formulace, která byla rozpouštěna 120 minut v alkoholickém médiu (*červený čtverec*) lze vyzorovat počáteční pokles rychlosti uvolňování s podobnou strmostí jako v případě působení 60 minut alkoholu. Tento pokles trvá zhruba 110 minut, po kterém následuje mírný vzrůst rychlosti za dosažení lokálního maxima při 135 minutách, jehož hodnota je podobná maximu bez přítomnosti alkoholu. Od 135 minut dále postupně klesá rychlost uvolňování se směrnici podobnou pro kyselé médium.

U lipofilních matric je klíčovým faktorem pro uvolňování účinné látky tvorba pórů ve své struktuře (obrázek 12). Z tohoto hlediska lze usoudit, že molekuly ethanolu mohou způsobit sterické zablokování „průchodnosti“ těchto pórů, čímž je zprvu zpomalena rychlost uvolňování účinné látky (uvolní se pouze frakce účinné látky lokalizovaná na vnějším povrchu tablety). Avšak od jisté chvíle, dochází v důsledku eroze k mechanickému narušení tablety a sterickému odblokování pórů umožňující difúzi účinné látky do okolí.



Obrázek 29: Disoluční profily hydrofilních matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu

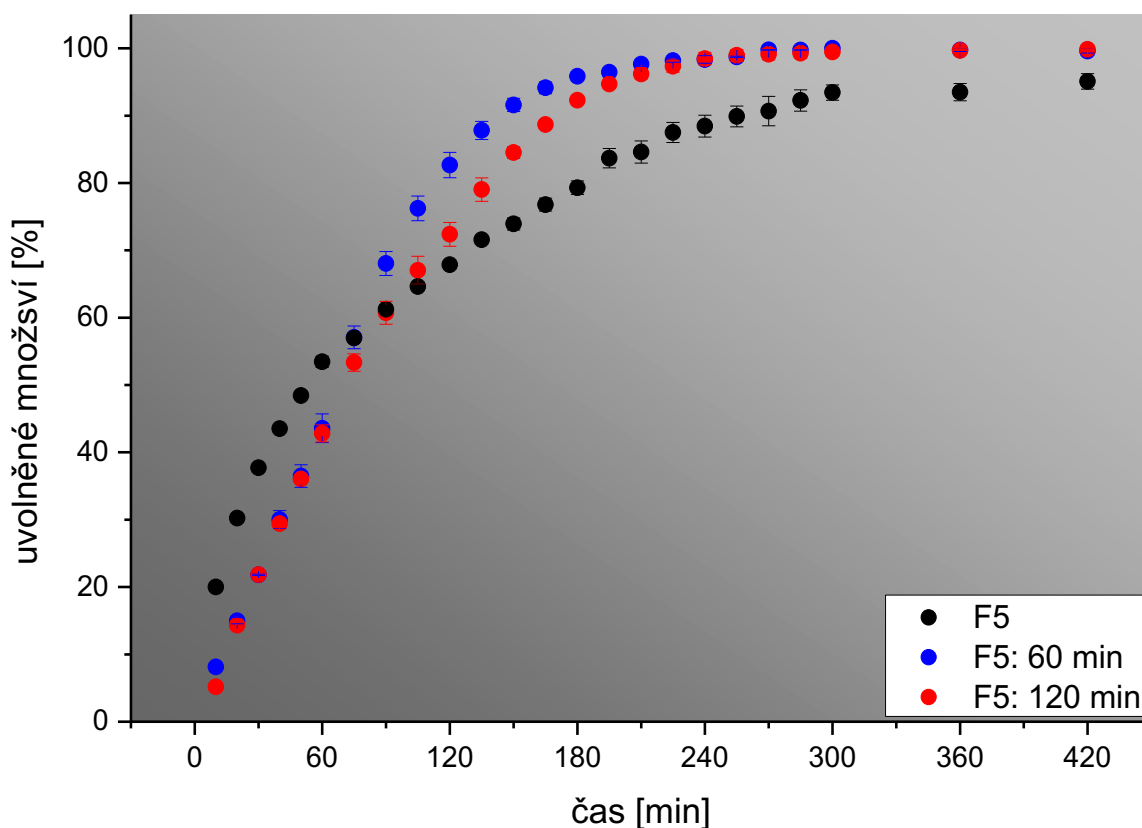
Na obrázku 29 jsou znázorněny disoluční profily hydrofilní matricové tablety obsahující 30 % hypromelosity. Opět je patrné že přítomnost alkoholu vede ke zpomalení uvolňování tramadol hydrochloridu z matrice. Na rozdíl od předchozí lipofilní formulace (obrázek 27) jsou disoluční profily matricových tablet vystavených působení alkoholu trvale pod závislostí naměřenou v médiu bez alkoholu. Až v posledním bodě měřeném po 24 hodinách došlo k úplnému uvolnění tramadol hydrochloridu z matrice rozpouštěné v alkoholickém médiu.



Obrázek 30: Numeická derivace disolučních profilů hydrofilní matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu

Z obrázku 30 je patrné, že v případě disolučního testu hydrofilní matrice obsahující 30 % hypomelosu, v prostředí kyselého média, dochází k postupně zmenšujícím se poklesu rychlosti uvolňování tramadol hydrochloridu.

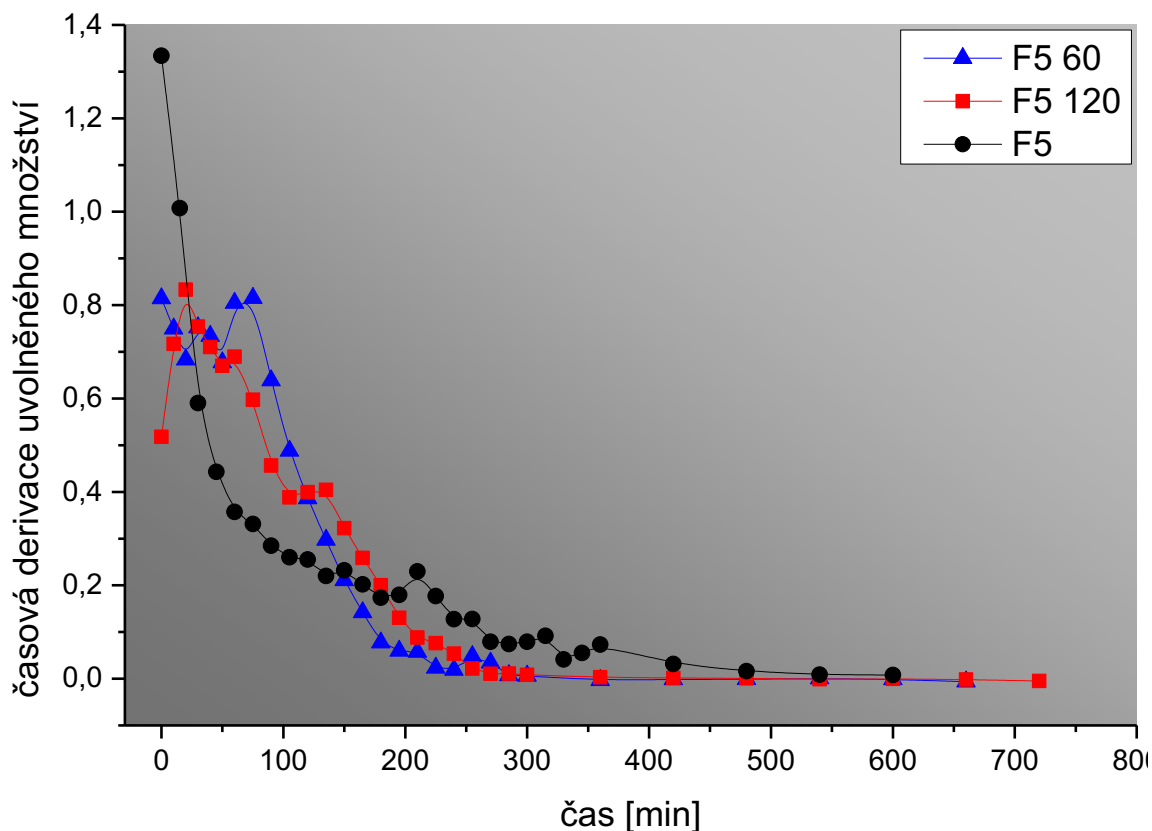
U experimentálních dat získaných disolucí v prostředí alkoholu je tento pokles rychlosti taktéž znatelný. Prvních 30 minut tomuto jevu ovšem ještě předchází mírný nárůst rychlosti uvolňování a dosažení lokálního maxima, jenž může být způsobena interakcí ethanolu s hydrofilní matricí (pasivace povrchu tablety). Menší odchylky během snižování rychlosti uvolňování mohou být zapříčiněny rozložením účinné látky a retardující složky v matrici, která i přes veškeré snahy nemusí být ryze homogenní.



Obrázek 31: Disoluční profily směsných matricových tablet pro různou dobu expozice v alkoholu

Kombinovaná hydrofilně-lipofilní matrice obsahující 10 % hypromelosity a 20 % glycerol-behenátu vykazuje největší odlišnosti ve svých disolučních profilech v závislosti na přítomnosti alkoholu. V časovém intervalu 10 až 75 minut je uvolněné množství účinné látky v prostředí alkoholu nižší nebo shodné s uvolněným množstvím v médiu bez alkoholu. Od 90. až 105. minuty však dochází k rychlejšímu uvolňování účinné látky z matrice ve srovnání s tabletami bez působení alkoholu.

Z obrázku 31 je dále zřejmé, že disoluční profil měřený v médiu bez alkoholu (*černé body*) vykazuje poměrně výraznou lineární oblast od 60 do 180 minut. U disolučního profilu lipofilní matricové tablety F1 (bez působení alkoholu) lze spatřit podobnou lineární oblast v úseku 0 až 90 minut (obrázek 27, *černé body*). Z tohoto hlediska lze tento lineární úsek vyskytující se u směsné matrice F5 přisoudit vlivu glycerol-behenátu. Naopak nelineární oblast, která se u disolučního profilu formulace F5 nachází v prvních 60 minutách lze přisuzovat vlivu hypromelosity (obrázek 29 *černé body*).



Obrázek 32: Numeická derivace disolučních profilů směsné matricové tablety pro různou dobu expozice v alkoholu

Z obrázku 32, znázorňujícího numerickou časovou derivaci disolučních profilů hydrofilně-lipofilních matric, lze spatřit jisté podobnosti v rychlosti uvolňování účinné látky s matricemi obsahující pouze jeden typ retardující složky (obrázky 28 a 30).

Rychlost uvolňování účinné látky ze směsné matricové tablety (F5) v kyselém disolučním médiu (obrázek 32, *černé body*) prvních 190 minut klesá trendem podobným jako v případě čistě hydrofilní matrici (viz obrázek 29, *černé body*).

Závislosti získané v prostředí alkoholu (obrázek 32, *modré a červené symboly*) taktéž vykazují jisté podobnosti s hydrofilní matricí v témž médiu v časech 0 až 70 minut (obrázek 30, *modré a červené symboly*).

Dále lze v závislosti rychlosti uvolňování tramadol hydrochloridu na čase pro formulaci F5 v alkoholickém v alkoholickém médiu (obrázek 32, *modré a červené symboly*) nalézt oblasti (0-100 min) podobné těm, které vykazují lipofilní matricové tablety (obrázek 28, *modré a červené symboly*). V derivovaném disolučním profilu formulace F5 v kyselém médiu bez alkoholu (obrázek 32 – *černé symboly*) se však tyto oblasti nenacházejí, neboť v tomto časovém

intervalu rychlost uvolňování účinné látky z matricové intenzivně klesá po vzoru hydrofilní matrice F3 (obrázek 30, černé symboly).

U směsných matricových tablet v alkoholickém médiu v intervalu 0-100 min (obrázek 32, červené a modré symboly) lze vyzorovat principálně podobný jev jako u lipofilní matrice (obrázek 28, červené a modré symboly), kde vznikají lokální maxima doprovázené celkově pomalejším poklesem rychlosti uvolňování než v případě směsné matricové tablety v médiu bez přítomnosti alkoholu.

Z těchto poznatků je možné usoudit, že rychlost uvolňování účinné látky z hydrofilně-lipofilní matricové tablety v prostředí alkoholu je prvních 60-75 minut nižší, neboť uvolňování probíhá mechanismem obdobným pro lipofilní matrici obsahující glycerol-behenát. Naopak od 75. minuty je uvolněné množství účinné látky ze směsné matrice v alkoholu vyšší, neboť uvolňování probíhá mechanismem obdobným pro hydrofilní matricové tablety obsahující hypromelosu (F3).

V případě směsné matrice v prostředí bez alkoholu je tomu naopak: zprvu převládá mechanismus typický pro hydrofilní matrice a následuje způsob uvolňování tramadol hydrochloridu charakteristický pro lipofilní matrici (viz lineární oblast na obrázku 34 – černé body). Lze tak zvažovat že ethanol působí na uvolňování tramadol hydrochloridu ze směsné matricové tablety kombinací výše uvedených jevů, to znamená pasivací povrchu tablety a sterickému blokováním pórů.

4. ZÁVĚR

V této práci bylo provedeno disoluční testování matricových tablet obsahující tramadol hydrochlorid. Pro přípravu lipofilních matric byl použit glycerol-behenát a pro hydrofilní matrice byla zvolena hypromelosa. Kombinované, hydrofilně-lipofilní matrice, byly tvořeny směsí výše uvedených retardantů. Po každý typ formulací (lipofilní, hydrofilní, duální) byl také studován vliv alkoholu na rychlost uvolňování účinné látky. Z naměřených disolučních profilů a výsledků nelineární regresní analýzy plyne, že nejpomalejšího uvolňování tramadol hydrochloridu bylo dosaženo u hydrofilní matricové tablety obsahující 50 % hypromelosy. Naopak nejrychlejšího uvolňování této účinné látky bylo dosaženo u lipofilních formulací matricových tablet. Získané experimentální body nejlépe popisuje Weibullův statistický model. Z výsledků regresní analýzy pomocí modelu Korsmeyer-Peppas lze usuzovat pro všechny formulace atypický mechanismus uvolňování účinné látky.

Také bylo zjištěno, že přítomnost alkoholu vede ke zpomalení uvolňování účinné látky z lipofilních a hydrofilních matric. U kombinované hydrofilně-lipofilní matrice byl vliv alkoholu komplexnější. Celkově tato směšná matrice poskytla rychlejší uvolnění účinné látky, než v případě čistě lipofilní formulace rozpouštěné v kyselém médiu bez přítomnosti alkoholu. Z regresní analýzy opět vyplynul jako nejvíce vyhovující Weibullův model. Z hodnot parametrů modelu Kosmeyer Peppas lze u lipofilních a hydrofilních matricových tablet předpokládat atypický mechanismus. V případě směšné formulace vysoká hodnota parametru vypovídá o „case 2“ mechanismu.

Vzhledem k dosaženým výsledkům disoluce formulace F1 (30 % glycerol-behenátu), jejíž disoluční profil vykazuje inflexní bod zhruba při 50 % uvolněného množství, by mohly být zhotoveny lipofilní matrice o dalším složení (např. 10, 20, 40 % glycerol-behenátu), z jejichž disolučních profilů těchto by bylo možné zjistit detailnější popis jevu způsobující esovitý charakter. V tomto ohledu by také mohla užitečné informace poskytnout diferenční-skenovací kalorimetrie nebo FT-IČ spektroskopie, z jejíž záznamů by mohla být diskutována případná interakce tramadol hydrochloridu s glycerol-behenátem. Co se týče vlivu alkoholu na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu, tak se zde nabízí celá řada dalších možností modifikace průběhu experimentu. Z matematického hlediska by byla také zajímavá disoluční zkouška, jejíž odběr vzorků by probíhal v ekvidistálních krocích (např. po 15 minutách), čímž by numerická derivace získaného disolučního profilu byla zatížena menší chybou.

5. BIBLIOGRAFIE

- [1] ALLEN, Loyd a Paul ZANOWIAK. Pharmaceutical Dosage Forms. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [online]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2000, s. 1-45 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1002/14356007.a19_241.pub2. ISBN 9783527306732. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/14356007.a19_241.pub2
- [2] NOKHODCHI, Ali, Shaista RAJA, Pryia PATEL a Kofi ASARE-ADDO. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts* [online]. 2012, **2**(4), 178-187 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.5681/bi.2012.027.
- [3] RABIŠKOVÁ, Miloslava a Vitězslava FRIČOVÁ. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Solen*. 2008, **4**(4), 186-190.
- [4] UNSCHULD, Paul. *Medicine in China: a history of pharmaceuticals*. First edition. Berkeley: University of California Press, 1986, s. 104-117, 384 s. ISBN 0-520-05025-8.
- [5] I. LEE, Ping a Jian-Xin LI. Evolution of Oral Controlled Release Dosage Forms. WEN, Hong, ed. a Kinam PARK, ed., Hong WEN, Kinam PARK. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2010, s. 21-31 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1002/9780470640487.ch2. ISBN 978-0-470-25317-5.
- [6] TBOMPSON, Herman a C.O. LEE. History, literature, and theory of enteric coatings*. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* [online]. 1945, **34**(5), 135-138 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1002/jps.3030340503. ISSN 00959553. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095955315308714>
- [7] PARK, Kinam. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release* [online]. 2014, **190**, 3-8 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.054. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365914002508>
- [8] YUN, Yeon, Byung LEE a Kinam PARK. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release* [online]. 2015, **219**, 2-7 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.005. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915301747>
- [9] HAKL, Marek. Tramadol – nová léková forma s 24hodinovým účinkem. *Remedia* [online]. 2006, **2006**(4), 447-449 [cit. 2018-04-22]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Tramadol-nova-lekova-forma-s-24hodinovym-ucinkem/6-E-gF.magarticle.aspx>

- [10] *Příbalové letáky léčivých přípravků obsahujících tramadol hydrochlorid* [online]. b.r. [cit. 2018-04-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [11] RAFFA, R. Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, an 'Atypical' Opioid Analgesic. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* [online]. 1992, **260**(1), 275-285. ISSN 0022-3565. Dostupné také z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309873>. Staženo 23. 02. 2018.
- [12] LEPPERT, Wojciech. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports* [online]. 2009, **61**(6), 978-992 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70159-8. ISSN 17341140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1734114009701598>
- [13] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [14] ŠVIHOVEC, Jan, ed. a Milan ŠMÍD, ed. *Základní & klinická farmakologie*. Vyd. v ČR 2., v H & H 1. Redaktor Bertram G. KATZUNG. Jinočany: H & H, 1995. Lange medical book. ISBN 80-85787-35-0.
- [15] ANEPU, Sarada, Lohithasu DUPPALA a Soma Sundari M. FORMULATION DEVELOPMENT, CHARACTERIZATION AND IN- VITRO EVALUATION OF FLOATING MATRIX DOSAGE FORM OF TRAMADOL HYDROCHLORIDE USING VARIOUS POLYMERS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [online]. 2017, **10**(2), 281- [cit. 2018-03-07]. DOI: 10.22159/ajpcr.2017.v10i2.15587. ISSN 2455-3891. Dostupné z: <http://www.innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/15587>
- [16] *Český lékopis 2009* [online]. Praha: Grada, 2009 [cit. 2018-03-17].
- [17] *Tramadol Update Review Report, Agenda item 6.1 : Expert Committee on Drug Dependence Thirty- sixth Meeting* [online]. 2014 [cit. 2018-03-17]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf
- [18] *Sigma-Aldrich* [online]. b.r. [cit. 2018-05-06]. Dostupné z: [catalog/substance/tramadolhydrochloride299843628247011?lang=en®ion=CZ](http://catalog.substance/tramadolhydrochloride299843628247011?lang=en®ion=CZ)
- [19] HUTTUNEN, K., H. RAUNIO a J. RAUTIO. Prodrugs--from Serendipity to Rational Design. *Pharmacological Reviews* [online]. 2011, **63**(3), 750-771 [cit. 2018-03-17]. DOI: 10.1124/pr.110.003459. ISSN 0031-6997. Dostupné z: <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/pr.110.003459>
- [20] RABER, Marc, Hans-Ulrich SCHULZ, Michael SCHÜRER, Ursula BIAS-IMHOFF a Helmut MOMBERGER. Pharmacokinetic Properties of Tramadol Sustained Release

- Capsules. *Arzneimittelforschung* [online]. 1999, **49**(07), 588-593 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1055/s-0031-1300467. ISSN 0004-4172. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1300467>
- [21] RABER, Marc, Hans-Ulrich SCHULZ, Michael SCHÜRER, Sabine KRUPP a Helmut MOMBERGER. Pharmacokinetic Properties of Tramadol Sustained Release Capsules. *Arzneimittelforschung* [online]. 1999, **49**(07), 594-598 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1055/s-0031-1300468. ISSN 0004-4172. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1300468>
- [22] SWEILEH, Waleed, Naser SHRAIM, Sa'ed ZYOUD a Samah AL-JABI. Worldwide research productivity on tramadol: a bibliometric analysis. *SpringerPlus* [online]. 2016, **5**(1), - [cit. 2018-05-10]. DOI: 10.1186/s40064-016-2801-5. ISSN 2193-1801. Dostupné z: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2801-5>
- [23] *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. b.r. [cit. 2018-05-06].
- [24] WEN, Hong a Kinam PARK. Introduction and Overview of Oral Controlled Release Formulation Design. WEN, Hong, ed. a Kinam PARK, ed., Hong WEN, Kinam PARK. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2010, s. 1-19 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1002/9780470640487.ch1. ISBN 9780470640487. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470640487.ch1>
- [25] N. G. RAGHAVENDRA, Rao, Raj K. RICHARD PRASANNA a Nayak B. SANJEEV. Review on Matrix Tablets as Sustained Release. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied* [online]. 2013, **2**(3), 1-17 [cit. 2018-05-07]. ISSN 2277-3657. Dostupné z: <http://ijpras.com/Volum-2-issue-3/IJPRAS-2013-2-3-1-17.pdf>
- [26] Modification of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, s. 15-28 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00002-3. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000023>
- [27] RATNAPARKHI, M. a P. GUPTA JYOTY. Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview. *International Journal of Pharma Research & Review* [online]. Indie, 2013, **2**(3), 11-21 [cit. 2018-05-07]. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/ec84/3d7dabecf7498324497488d784fe0f845070.pdf>
- [28] KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-423-7.
- [29] RABIŠKOVÁ, Miloslava. *Lékové formy a biofarmacie*. Vyd. 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, 53 s. ISBN 80-7305-525-2.

- [30] Drug delivery systems. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, s. 87-194 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00006-0. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000060>
- [31] MUHAMMAD, U. a R BARBARA. Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*. [online]. 2015, **3**(5), 103-109 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.12691/ajps-3-5-1. Dostupné z: <http://pubs.sciepub.com/ajps/3/5/1>
- [32] TIWARI, Sandip, T. MURTHY, M. RAVEENDRA PAI, Pavak MEHTA a Pasula CHOWDARY. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2003, **4**(3), 18-23 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1208/pt040331. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/pt040331>
- [33] RABIŠKOVÁ, Miloslava. *Lékové formy a biofarmacie*. Vyd. 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, 53 s. ISBN 80-7305-525-2.
- [34] COLOMBO, Paolo, Ruggero BETTINI a Nikolaos PEPPAS. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release* [online]. 1999, **61**(1-2), 83-91 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00104-2. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365999001042>
- [35] SUDHA, B., B. SRIDHAR a A. SRINATHA. Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2010, **11**(1), 433-440 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1208/s12249-010-9400-5. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/s12249-010-9400-5>
- [36] QUADIR ET AL, Mohiuddin. Evaluation of Hydrophobic Materials as Matrices for Controlled-release Drug Delivery. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2003, **16**(2), 17-28 [cit. 2018-05-08].
- [37] DREDÁN, J., R. ZELKÓ, E. BIHARI, I. RÁCZ a E. GONDAR. Effect of Polysorbates on Drug Release from Wax Matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2008, **24**(6), 573-576 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.3109/03639049809085661. ISSN 0363-9045. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639049809085661>
- [38] DREDÁN, J, R ZELKÓ, I ANTAL, E BIHARI a I RÁCZ. Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1998, **160**(2), 257-260 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/S0378-5173(97)00354-2. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517397003542>

- [39] KATEŘINA, Dvořáčková, Bautzová TEREZA a Rabišková MILOSLAVA. DISOLUČNÍ STUDIE V HODNOCENÍ PERORÁLNÍCH LÉKŮ S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA. *Chemické Listy* [online]. 2011, **105**, 50-54 [cit. 2018-05-08].
- [40] THOMAS, P. Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. *Pharmaceutical Technology* [online]. 2015, **38**(10), 40-46 [cit. 2018-05-08].
- [41] TRAYNOR, M., M. BROWN, A. PANNALA, P. BECK a G. MARTIN. Influence of Alcohol on the Release of Tramadol from 24-h Controlled-Release Formulations During In Vitro Dissolution Experiments. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2008, **34**(8), 885-889 [cit. 2018-05-09]. DOI: 10.1080/03639040801929240. ISSN 0363-9045. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639040801929240>
- [42] ANAND, Om, Lawrence YU, Dale CONNER a Barbara DAVIT. Dissolution Testing for Generic Drugs: An FDA Perspective. *The AAPS Journal* [online]. 2011, **13**(3), 328-335 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1208/s12248-011-9272-y. ISSN 1550-7416. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/s12248-011-9272-y>
- [43] Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, s. 63-86 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000059>
- [44] SUVAKANTA, Dash. KINETIC MODELING ON DRUG RELEASE FROM CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS. *Acta Poloniae Pharmaceutica* [online]. 2010, **67**(3), 217-223 [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/af23/bccc9e6e51de59badd779b94388271148d70.pdf>
- [45] COSTA, Paulo a José SOUSA LOBO. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2001, **13**(2), 123-133 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
- [46] RAMTEKE, K. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmac* [online]. 2014, **3**(5), 388-396 [cit. 2018-05-08]. ISSN 2320-4206. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/5fda/8aa6fa8c807862a30287a43d7354a21dfbbd.pdf>
- [47] TOCKSTEIN, Antonín. *Vyšetřování a řešení kinetických schémat homogenních reakcí*. Vyd. 2., opr. Pardubice: Vysoká škola chemicko-technologická, 1992. ISBN 80-85113-49-X.

- [48] KOMERSOVÁ, Alena, Václav LOCHAŘ, Kateřina MYSLÍKOVÁ, Jitka MUŽÍKOVÁ a Martin BARTOŠ. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, **95**, 36-45 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.002. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098716302913>
- [49] MARCINIAK, D. The use of kinetic N-order model in description of active substance release from various drug forms. Part 1. Premises and mathematical analysis of the N-order model. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* [online]. 2008, **65**(1), 101-105 [cit. 2018-05-08]. ISSN 0001-6837.
- [50] MARCINIAK, Dominik. THE USE OF KINETIC N-ORDER MODEL IN DESCRIPTION OF ACTIVE SUBSTANCE RELEASE FROM VARIOUS DRUG FORMS. PART 2. ANALYSIS OF PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC RELEASE FROM METHYLCELLULOSE. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* [online]. 2008, **65**(1), 107-118 [cit. 2018-05-08]. ISSN 0001-6837.
- [51] HIGUCHI, Takeru. Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1961, **50**(10), 874-875 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1002/jps.2600501018. ISSN 00223549. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915333037>
- [52] HIGUCHI, W.I. Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1962, **51**(8), 802-804 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1002/jps.2600510825. ISSN 00223549. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915336297>
- [53] HIGUCHI, T. Mechanism of sustained- action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1963, **52**(12), 1145-1149 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1002/jps.2600521210. ISSN 00223549. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915341976>
- [54] SIEPMANN, J. a N.A. PEPPAS. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2012, **64**, 163-174 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.028. ISSN 0169409X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X12002888>
- [55] WALODDI, Weibull. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. *Journal of Applied Mechanics*. b.r., **18**, 293-297.
- [56] LANGENBUCHER, F. Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 1972, **24**(12), 979-981 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1972.tb08930.x. ISSN 00223573. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1972.tb08930.x>

