

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Katedra fyzikální chemie

Kinetika uvolňování tramadol hydrochloridu z lipofilních matricových tablet

Bc. Tereza Sedláčková

Diplomová práce

2020

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Department of Physical Chemistry

Kinetics of tramadol hydrochloride release from lipophilic matrix tablets

Bc. Tereza Sedláčková

Master thesis

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Tereza Sedláčková**
Osobní číslo: **C18540**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Technická fyzikální chemie**
Téma práce: **Kinetika uvolňování tramadol hydrochloridu z lipofilních matricových tablet**
Zadávající katedra: **Katedra fyzikální chemie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte stručnou literární rešerši na téma „Disoluční zkouška léčiv při různých teplotách“.
2. Připravte lipofilní matricové tablety s tramadol hydrochloridem a s různým obsahem glyceryl dibehenátu.
3. Proveďte disoluční test připravených matricových tablet v kyselém disolučním médiu při různých teplotách.
4. Na základě získaných experimentálních dat navrhnete vhodný kinetický model pro uvolňování tramadol hydrochloridu z připravených tablet a zhodnotíte vliv teploty na rychlost uvolňování této účinné látky.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Václav Lochař, Ph.D.**
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2020**
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



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

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 06. 2020

Bc. Tereza Sedláčková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych na tomto místě poděkovala vedoucímu mé diplomové práce Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, trpělivost, cenné rady při zpracování této práce a obětavý přístup během celého studia. Také nesmím zapomenout na poděkování mé rodině i blízkým přátelům za pomoc a podporu během studia.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá kinetikou uvolňování tramadol hydrochloridu (jakožto účinné látky) z lipofilních matricových tablet s různým obsahem retardující složky glycerol-dibehenát (Compritol[®]). Byl studován vliv teploty na rychlost uvolňování této účinné látky z matricových tablet. Lipofilní matricové tablety byly připraveny metodou přímého lisování. Následně byly provedeny disoluční testy v kyselém disolučním médiu o pH 1,2 při teplotách 35, 37 a 40 °C. Získané disoluční profily byly vyhodnoceny pomocí matematických modelů: kinetický model 1. řádu a model Kormeyer-Peppas. Bylo zjištěno, že se zvyšujícím se obsahem retardující složky se snižuje vliv teploty na rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tramadol hydrochlorid, lipofilní matricové tablety, zkouška disoluce, glycerol-dibehenát, vliv teploty, kinetický model

TITLE

Kinetics of tramadol hydrochloride release from lipophilic matrix tablets

ANNOTATION

This master thesis is concerned with the kinetics of tramadol hydrochloride (as active substance) release from lipophilic matrix tablets with different contents of the retarding component glycerole-dibehenate (Compritol[®]). The effect of temperature on the release rate of this active substance from the tablets was studied. Lipophilic matrix tablets were prepared by direct compression. Subsequently, dissolution tests were performed in an acidic dissolution medium of pH 1.2 at temperatures of 35, 37 and 40 °C. The obtained dissolution profiles were evaluated using mathematical models: the 1st order kinetic model and the Kormeyer-Peppas model. It was concluded that with increasing amount of glycerole-dibehenate in the tablet, the effect of temperature on the release rate of tramadol hydrochloride decreases.

KEY WORDS

Tramadol hydrochloride, lipophilic matrix tablets, dissolution test, glycerol dibehenate, effect of temperature, kinetic model

OBSAH

1	ÚVOD	14
2	TEORETICKÁ ČÁST	15
2.1	Disoluční zkouška	15
2.1.1	Přístroje pro disoluční zkoušku	16
2.1.2	Volba disolučního média	18
2.1.3	Volba teploty během disolučního testu	19
2.1.4	Odběr a analýza vzorku	19
2.2	Rozpustnost	20
2.3	Perorální aplikace léčiva	21
2.3.1	Řízené uvolňování léčiva	21
2.4	Matricové tablety	22
2.4.1	Hydrofilní matricové tablety	23
2.4.2	Lipofilní matricové tablety	24
2.4.3	Polymerní nerozpustné matricové tablety	25
2.4.4	Směsné matricové tablety	25
2.5	Rozdělení analgetik	25
2.6	Tramadol hydrochlorid	27
2.6.1	Léčiva s tramadol hydrochloridem v České republice	29
2.7	Matematické modely pro popis uvolňování léčiva	32
2.7.1	Kinetický model nultého řádu	32
2.7.2	Kinetický model prvního řádu	33
2.7.3	Kinetický model n-tého řádu	34
2.7.4	Model Weibull	34
2.7.5	Model Korsmeyer-Peppas	35
2.7.6	Model Higuchi	36
2.8	Teplotní závislost rychlostní konstanty	37

2.8.1	Arrheniova teorie	37
2.8.2	Eyringova rovnice	37
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	39
3.1	Laboratorní přístroje a pomůcky	39
3.2	Použité chemikálie	40
3.3	Použité PC programy	41
3.4	Složení a příprava tablet	41
3.5	Pevnost matricových tablet	42
3.6	Disoluční testy	43
3.7	Stanovení tramadol hydrochloridu pomocí UV/VIS spekter	43
4	VÝSLEDKY A DISKUZE	44
4.1	Lipofilní matricové tablety obsahující tramadol hydrochlorid	44
4.1.1	Formulace F1	44
4.1.2	Formulace F2	46
4.1.3	Formulace F3	48
4.1.4	Formulace F4	50
4.1.5	Formulace F5	52
4.1.6	Shrnutí	53
4.2	Vliv složení tablet na rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na teplotě	54
4.3	Analýza disolučních profilů pomocí kinetických modelů	57
4.3.1	Model Korsmeyer-Peppas	57
4.3.2	Model 1. řádu	60
4.4	Vliv složení lipofilních matricových tablet	64
4.5	Teplotní závislost	65
5	ZÁVĚR	69
6	LITERATURA	71

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Disoluční jednotka Sotax používaná na Katedře Fyzikální chemie.....	16
Obrázek 2: Košíčková disoluční metoda	17
Obrázek 3: Pádelková disoluční metoda.....	17
Obrázek 4: Strukturální vzorec tramadol hydrochloridu	27
Obrázek 5: Laboratorní přístroje a pomůcky	39
Obrázek 6: Manuální pevnostroj MT50-FT.....	40
Obrázek 7: Matricová tableta připravena přímým lisováním	42
Obrázek 8: Disoluční profil formulace F1 při různých teplotách.....	44
Obrázek 9: Záznam rozpadu tablety F1 při různých teplotách.....	45
Obrázek 10: Disoluční profil formulace F2 při různých teplotách.....	46
Obrázek 11: Záznam rozpadu tablety F2 při různých teplotách.....	47
Obrázek 12: Disoluční profil formulace F3 při různých teplotách.....	48
Obrázek 13: Záznam rozpadu tablety F3 při různých teplotách.....	49
Obrázek 14: Disoluční profil formulace F3 při různých teplotách.....	50
Obrázek 15: Záznam rozpadu tablety F4 při různých teplotách.....	51
Obrázek 16: Disoluční profil formulace F4 při různých teplotách.....	52
Obrázek 17: Záznam rozpadu tablety F5 při různých teplotách.....	53
Obrázek 18: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 35 °C.....	55
Obrázek 19: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 37 °C.....	55
Obrázek 20: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 40 °C.....	56
Obrázek 21: Disoluční profil TH při 35 °C proložený kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas	57
Obrázek 22: Disoluční profil TH při 37 °C proložený kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas	58
Obrázek 23: Disoluční profil TH při 40 °C proložený kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas	59
Obrázek 24: Disoluční profil TH při 35 °C proložený kinetickým modelem 1. řádu.....	61
Obrázek 25: Disoluční profil TH při 37 °C proložený kinetickým modelem 1. řádu.....	62
Obrázek 26: Disoluční profil TH při 40 °C proložený kinetickým modelem 1. řádu.....	63
Obrázek 27: Závislost rychlostní konstanty 1. řádu na obsahu glycerol-dibehenátu při různých teplotách.....	65
Obrázek 28: Teplotní závislost rychlostní konstanty pomocí Arrheniovy teorie.....	66

Obrázek 29: Teplotní závislost rychlostní konstanty pomocí Eyringovy teorie.....	67
--	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Léčiva s účinnou látkou tramadol hydrochlorid dostupné v České republice, převzato z [49]	29
Tabulka 2: Léčiva s tramadol hydrochloridem v kombinaci s paracetamolem v České republice, převzato z [49]	31
Tabulka 3: Složení tablet v miligramech	42
Tabulka 4: Pevnost tablet.....	42
Tabulka 5: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 35 °C	58
Tabulka 6: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 37 °C	59
Tabulka 7: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 40 °C	60
Tabulka 8: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 35 °C	61
Tabulka 9: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 37 °C	62
Tabulka 10: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 40 °C	63
Tabulka 11: Shrnutí hodnot rychlostních konstant a poločasu uvolňování	64
Tabulka 12: Termodynamické veličiny Arrheniovy teorie.....	66
Tabulka 13: Termodynamické veličiny Eyringovy teorie	67

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

API	účinná farmaceutická látka
Nociceptory	receptory vnímající bolestivé stimuly
Analgezie	stav bez bolesti
Srdeční index	poměr srdečního výdeje a povrchu těla, hodnoty okolo 2,8-4,2 l/m ²
Účinná látka	základní léčivá látka, nositelem účinků léků
i.v.	intravaskulární
GIT	gastrointestinální trakt
Rpm	otáčky za minutu
TH	tramadol hydrochlorid
SD	směrodatná odchylka
<i>R</i>	koeficient determinace, R- kvadrát

1 ÚVOD

Termín disoluce je užíván ve spojení s disoluční zkouškou léčiv a rozpouštěním chemických látek v rozpouštědle. Disoluční zkouška léčiva je metoda měřící rozsah a rychlost tvorby roztoku účinné látky z lékové formy, jako je například tableta, tobolka a mast. Ve farmaceutických společnostech se často pod pojmem disoluční test objevuje měření rychlosti rozpouštění samotné API v disolučním médiu. Rozpouštění je z chemického hlediska proces, ve kterém tvoří chemická látka společně s rozpouštědlem homogenní roztok. Rozpustnost látek je závislá na teplotě, z tohoto důvodu je nutné pro každou hodnotu rozpustnosti uvádět teplotu, při které byl pokus prováděn. Přičemž rozpustnost látek bývá udávána v gramech látky, které se rozpustí ve 100g vody obvykle při teplotě 0 °C, 20 °C, 60 °C a také 100 °C. ^[1,2,3,4] Z farmakologického hlediska se obvykle rozpustnost účinné látky uvádí k teplotě 25 °C, ale nověji k 37 °C ^[5]. Rozpustnost účinné látky hraje důležitou roli při uvolňování této látky z lékové formy, protože rozpouštění léčiva ovlivňuje jeho biologickou dostupnost a terapeutickou účinnost ^[1,2,3,4].

Disoluční zkouška je metoda používaná k poskytnutí informací o množství uvolněného léčiva z lékové formy, data z disoluční zkoušky umožňují předvídat absorpci léčiva v živém organismu (in vivo). Zkouška probíhá při teplotě 37 °C, která je stanovena lékopisem se záměrem spojit tuto podmínku s fyziologickým prostředím. Nicméně fyziologické prostředí představuje lidský organismus, jehož tělesná teplota je obvykle uváděna v rozmezí 36,5-37,5 °C. Tělesná teplota se liší v různých částech těla, kdy v ústech bývá v rozmezí 36,6-37 °C, teplota krve je uváděna okolo 38 °C, teplota v žaludku bývá okolo 37,6 °C, kdy přímo ve střevu je stanovena na 36,69 °C, zatímco teplota v rektu může dosáhnout až 40 °C. Tělesná teplota není konstantní, ale naopak proměnlivá, závisí totiž např. na denní době, pohlaví, věku, zdravotním stavu, námaze apod. Ačkoliv je teplota v těle proměnlivá, disoluční zkouška se provádí při 37 °C dle příslušných lékopisů a není oficiálně doloženo, že se disoluční zkouška provádí i při různých teplotách ^[2,3,6,7,8,9,10].

Cílem této diplomové práce bylo provést disoluční zkoušku lipofilních matricových tablet s tramadol hydrochloridem při různých teplotách kyselého disolučního média (pH 1,2). Součástí práce bylo prozkoumat vliv teploty disolučního média na rychlost uvolňování účinné látky z matricových tablet s různým obsahem glycerol dibehenátu, které byly připraveny přímým lisováním.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Disoluční zkouška

Disoluční zkouška je metoda používaná pro stanovení uvolněného množství účinné látky z pevné lékové formy, jako jsou tablety nebo tobolky. Jedná se o jednu z hlavních charakteristik a kontrolní metodu pevných lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Zároveň je disoluční test klíčový analytický test pro detekci změn v aktivní farmaceutické složce (API) a je vyžadován u všech pevných lékových forem jako výstupní forma jakosti. Pevné lékové formy mají mnoho výhod, ať už se jedná o snadné použití, přesnost dávkování nebo také možnost lokalizace působení účinné látky v určité oblasti GIT. Disoluční zkouška je využívána jako důležitá lékopisná kontrolní metoda a také je nezbytnou součástí při registraci léku. Během testu dochází k rozpouštění lékové formy v předepsané kapalině (neboli disolučním médiu), v předepsaném čase a teplotě [2,3,11,12,13,14,15].

Před samotným disolučním testem je důležité si definovat podmínky, při kterých daný test bude probíhat, např. složení disolučního média (pH), teplota a rychlost míchání. Důležitou roli hraje složení zkoumané lékové formy, poměr a druhy excipientů a v případě pevné lékové formy také lisovací síla při výrobě tablet. Po proběhnutí disoluční zkoušky bývá určeno množství uvolněné léčivé látky z lékové formy a také kinetika dané reakce pomocí rovnovážné rychlosti [2,3,12,13,14].

Disoluční zkouška je používána při vývoji nových léčiv k předběžnému odhadu chování léčiva v organismu a rovněž pro zjištění biologické dostupnosti a terapeutické účinnosti. Získané disoluční profily představují uvolněné množství účinné látky během samotného disolučního testu. Pomocí disolučního profilu se hodnotí generická léčiva, jakmile jejich disoluční profil odpovídá originálnímu léčivu, projde bioekvivalenčními studiemi a může být uveden na trh. Posledních 50 let byla disoluční zkouška využita pro kontrolu kvality ve výzkumu a vývoji, k detekci různých kritických výrobních proměnných a také ke srovnání či korelaci in vitro - in vivo. Důležitá je dostatečná znalost všech faktorů ovlivňující lékovou formulaci v GIT, mezi které patří motilita neboli objem, složení žaludečních i střevních šťáv, doba setrvání lékové formy v žaludku či tenkém střevě, frekvence a tlak žaludečních kontrakcí a střevní peristaltiky [2,3,13-16]. Během průchodu léku GIT dochází ke změně pH v jednotlivých částech trávicího ústrojí: žaludek pH= 1,2-5; dvanáctník pH= 4,5-6,5; tenké střevo pH= 6-7; kolon pH= 5,5-8. Ideální disoluční médium má napodobit pH trávicích šťáv. Lékopis navrhuje několik disolučních médií o různém pH, tak aby došlo k největšímu

napodobení trávicího systému. K vyhodnocení uvolněného množství účinné látky z lékové formy během disoluční zkoušky jsou využity chromatografické a spektrometrické techniky [14,16]

2.1.1 Přístroje pro disoluční zkoušku

Lékopis definuje pro disoluční zkoušky perorálních léků čtyři přístroje: s košíčkem, pádlem, vratným válcem a průtokovou celou. Přičemž nejvíce používanými přístroji jsou přístroje s míchadlem (pádlem) a košíčky. Disoluční přístroj je tvořen skleněnou lázní překrytou pohyblivým víkem pro omezení odpařování, obsahujícím 3 otvory: pro hnací hřídel na upevnění míchadel, pro teploměr a poslední otvor pro odběr nebo přidání disoluční kapaliny. V disoluční lázni se nachází nejčastěji 7 nádob s kulatým dnem (tzv. žaludky) o objemu 1000 ml (odpovídá objemu obsahu žaludku ve stavu půstu plus sklenice vody), které jsou vyrobeny z borosilikátového skla či jiného inertního materiálu a jsou částečně ponořeny ve vodní lázni. Všechny části přístroje přicházející do styku s disoluční kapalinou musí být chemicky inertní - neabsorbují, nereagují, ani se zkoumaným vzorkem neinterferují. Kovové části přístroje jsou vyrobeny z nerezové oceli. Během disolučního testu by měl přístroj být umístěn s omezeným pohybem, třesením a vibracemi, což by mohlo způsobit znehodnocení a ovlivnění výsledků. V předepsaném čase jsou vždy odebrány vzorky disolučního média [2,3,12,13,14,17]



Obrázek 1: Disoluční jednotka Sotax používaná na Katedře Fyzikální chemie

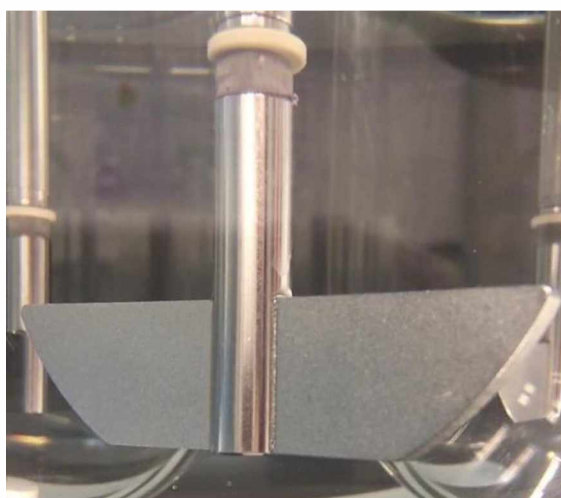
Přístroj s košíčky obsahuje průhledné nádoby válcovitého tvaru o objemu 1l s kulatým dnem, ve kterých jsou hřídele, které mají na konci našroubovány, či pevně připevněny válcovité košíčky tvořené sítkou z nerezové oceli. Do košíčku je vložena testovaná pevná

léková forma. Tato metoda je obzvlášť výhodná pro testování tablet, u kterých se předpokládá, že by mohly plavat nebo se lepit na sklo disoluční nádoby. Metoda není vhodná pro testování dezintegrujících tablet, protože by vločky mohly ucpat buňky koše, a tím by se snížila spolehlivost výsledků testů [2,3,12,14].



Obrázek 2: Košíčková disoluční metoda

Přístroj s míchadly (pádelky) má na konci hřídele připevněno lopatkové míchadlo neboli pádlo, které je nejčastěji vyrobeno z nerezové oceli. Tableta se při použití tohoto přístroje volně vkládá do disoluční nádoby s médiem. Po vložení tablety je spuštěno míchání na předem nastavený počet otáček. Metoda je výhodná pro pevné lékové formy, které neplavou nebo se nelepí na sklo nádoby [2,3,12,14].



Obrázek 3: Pádelková disoluční metoda

Přístroj s vratným válcem obsahuje sadu skleněných válců, které jsou na horní a dolní části překryté sítky. Válce se pohybují svisle nahoru a dolů díky motoru a hnacímu zařízení. Vzorek je umístěn uvnitř vratného válce a ten je umístěn do skleněné nádoby. V předem stanoveném čase se válec vytáhne a odebere se vzorek disolučního média z každé nádoby. Vratný válec se používá pro testování léčiv se zpožděným uvolňováním a pro analýzu špatně rozpustných léčiv s okamžitým uvolňováním [2,3,12,14].

Přístroj s průtokovou celou je složen ze zásobní nádoby s disolučním médiem, pulzní či peristaltické pumpy, průhledné průtokové cely spojené s filtračním systémem. Filtrační systém odstraňuje nerozpuštěné částice z horní části cely. Dolní část cely je naplněna skleněnými kuličkami, na kterých je umístěn testovaný vzorek léčiva. Médium je vtlačováno pumpou přes vertikálně uloženou průtočnou celou. Výhodou je neustále konstantní proudění čistého disolučního roztoku s možností jeho výměny během jednoho experimentu [2,3,12,14,17].

2.1.2 Volba disolučního média

Disoluční testování se provádí dle lékopisu za experimentálních podmínek, které se přibližují chováním prostředí GIT. Při průchodu GIT se totiž orálně podané lékové formy setkají s množstvím látek, které mohou ovlivnit absorpci dané účinné látky, jedná se především o enzymy a povrchové látky. K napodobení podmínek v GIT je doporučováno smíchat disoluční médium i s různými složkami potravy, popřípadě přidat přirozené tenzidy do disolučního média [14,18,19].

Používají se roztoky, jejichž hodnota pH odpovídá pH v různých částech GIT. Disoluční média se snaží co nejpřesněji simulovat pH GIT, přičemž se obvykle volí pH v rozmezí pH=1 až 7. V potaz je nutné vzít také fyziologický aspekt, že nejvíce času se léčiva vyskytují ve střevní části gastrointestinálního traktu, kde je pH v rozmezí od 5 do 7, nikoliv v žaludeční sekci, ve které je pH obvykle 2-3. [14,18]. Rozpouštěcí médium je vybráno podle své chemické struktury a složení pomocných látek. Jako disoluční médium lze použít umělou žaludeční a střevní šťávu, bez přídavku enzymů. V současné době se používá velké množství různých médií od vody, pufrovací roztoky s různými hodnotami pH, kdy např. pro žaludek je použit roztok 0,1 M HCl, protože se tableta bude dobře rozpouštět v roztoku s nízkým pH. Mezi nejčastěji používané pufrů patří fosfátové pufrů mající optimální pufrací kapacitu [13,14,20]. Kromě účinku pH může mít vliv na rozpad lékových forem a uvolnění či rychlost rozpouštění účinné látky i iontová síla v médiu a rychlost míchání média [2,3,14].

2.1.3 Volba teploty během disolučního testu

Vodní lázeň je zahřívána a udržována na určité teplotě, tak aby teplota disolučního média uvnitř nádob byla $37 \pm 0,5$ °C. Teplota 37 °C se používá nejčastěji se záměrem spojit tuto podmínku s fyziologickým prostředím a je stanovena lékopisem [2,3,21].

Pro účely termodynamického stresu bývá teplota změněna zpravidla v teplotním rozmezí 5 °C – 50 °C. Pokud teplota nezpůsobí statisticky významný posun v disolučním profilu, pak tento stres není vhodný k rozpoznání rozdílu mezi testovaným a referenčním produktem. Disoluční profily získané při různých teplotách odrážejí mezičásticové a mezimolekulární interakce v léčivém produktu a tvoří základ pro sladění termodynamického potenciálu léčivých produktů [21].

2.1.4 Odběr a analýza vzorku

Vzorek disolučního média s uvolňující se účinnou látkou je během testu odebírán pravidelně v předem daných časových intervalech. Předepsaný objem vzorku disolučního média je odebrán z nádoby ze středu mezi hladinou disoluční tekutiny a míchadlem. Odebraný objem bývá často nahrazen stejným objemem disoluční kapaliny, hlavně v případě zkoušky disoluce s míchadly nebo košíčky. Případně se počítá s jejím úbytkem při vyhodnocení disolučního profilu. Nákladnější zařízení odebírají i vyhodnocují vzorky on-line. Odebraný vzorek se zfiltruje přes filtr s vhodnou velikostí pórů a následuje analýza uvolněného množství vzorku. Filtr je inertní a nijak neznečišťuje zkoumaný vzorek. Mezi nejvhodnější analytické metody k určení uvolněného množství léčiva patří metody spektrofotometrické, chromatografické a hmotnostně spektrometrické [18,20].

Nejčastěji užívanou metodou je UV/VIS spektrofotometrie díky své citlivosti a jednoduchému provedení. Tato metoda je vhodná pro stanovení látek s obsahem chromoforů, což jsou látky mající ve své molekule násobné vazby absorbující elektromagnetické záření. Koncentrace chromoforů musí být dostatečně nízká, jinak by nemohly být hodnoty absorbance lineárně převedeny na koncentraci pomocí Lambert-Beerova zákona. Pomocné látky mohou narušovat přesnost spektrofotometrických měření. Problém může nastat také při obsahu více účinných látek v tabletě. Před započítím analýzy je vždy třeba vytvořit kalibrační vztah mezi absorbancí a koncentrací. Při měření uvolněné účinné látky za použití metody UV/VIS spektrofotometrie se používá kyveta naplněná roztokem vzorku. Kyveta použitá pro měření ve VIS oblasti bývá skleněná nebo umělohmotná, naopak pro měření v oblasti UV je nutno použít křemennou kyvetu [18,22].

Ke stanovení léčiv bývá užívána také kapalinová chromatografie, která rozděljuje zkoumaný kapalný vzorek na jednotlivé složky podle afinity k stacionární a mobilní fázi v chromatografické koloně, z které vystupují odseparované složky. Mezi používané způsoby detekce patří: detekce s hmotnostním spektrometrem (MS), detektorem s diodovým polem (DAD), fluorimetrickým detektorem (FLD), případně elektrochemickými detektory. V oblasti analýzy léčiv se dostává kapalinová chromatografie do popředí díky možnosti určit z jednoho chromatogramu totožnost, stanovit obsah a také zjistit přítomnost doprovodných nečistot, jak u účinných látek, tak i u léčivých přípravků. Z chromatogramu lze vyčíst v oblasti léčivých látek krom léčiv i pomocné látky [18].

V současné době díky novým technologiím se rozšířila i nová separační technika v oblasti kapalinové chromatografie: ultra-vysokoučinná kapalinová chromatografie, umožňující kvantitativní i kvalitativní hodnocení léčiv. Vyniká vysokou účinností, kratší dobou analýzy a dobrou opakovatelností procesu, který probíhá za velmi vysokých (40 -100 MPa). Mezi největší výhody této metody patří malé množství vzorku a automatizace celého procesu. Naopak nevýhodou je vysokotlaké čerpadlo, jehož cena je zpravidla vyšší než cena běžně používaného čerpadla u HPLC [23,24].

2.2 Rozpustnost

Rozpustnost charakterizuje rozptýlení částic rozpouštěné látky různého skupenství v určitém množství rozpouštědla při teplotě v rozmezí 15-25 °C za vzniku homogenního systému. Celý proces rozpouštění je doprovázen rozpouštěcím teplem, které roztok z okolí pohltí nebo uvolní. Látky se při kontaktu s rozpouštědlem rozpouští až do doby, kdy dojde k úplnému nasycení roztoku. Nasycení je stav roztoku, při kterém je nerozpouštěná látka v rovnováze s rozpouštěnou pevnou látkou. Rozpustnost látek závisí na chemické povaze rozpouštěné látky a rozpouštědla, na teplotě a v případě plynů i na tlaku [1,2,3].

Rozpustnost léčiva ve vodném prostředí patří mezi nejdůležitější parametry ovlivňující biologickou dostupnost. Rozpustnost účinné látky bývá uváděna k teplotě 25 °C, ale nověji k 37 °C. Dle lékopisu je možné léčiva dělit dle fyzikálně-chemického hlediska na základě rozpustnosti do sedmi skupin, a to: velmi snadno, snadno, dobře, méně, těžce, velmi těžce rozpustné a na závěr prakticky nerozpustné. Vzhledem k tomu, že při tomto rozdělení není zohledněna terapeutická dávka léčiva, tak je toto členění z farmakologického hlediska většinou nedostačující. Z tohoto důvodu byl navržen biofarmaceutický klasifikační systém (BCS), který rozděluje léčiva do čtyř skupin (tříd) na základě rozpustnosti ve vodě

a gastrointestinální permeabilitě neboli prostupnosti. Třída 1 obsahuje léčiva s vysokou rozpustností i prostupností, třída 2 nízko rozpustné a zároveň vysoko prostupné léčiva, třída 3 vysoce rozpustná spolu s nízko rozpustnými a v neposlední řadě třída 4 nízko rozpustná i prostupná léčiva [2,3,4,25,26,27].

2.3 Perorální aplikace léčiva

Perorální podání léčiva neboli podávání léku ústy je nejčastější formou podání. Během podání dochází ke vstřebání léčiva a léčivé látky převážně pomocí sliznice tenkého střeva s účinkem většinou do 30 minut. Biologická dostupnost může být ovlivněna několika faktory, např. obsahem žaludku, místem absorpce daného léčiva a typem dávkované lékové formy. Perorálním způsobem se také mohou podávat i některé látky působící lokálně přímo v trávicím traktu, jako například laxativa. Perorálně podávaná léčiva můžeme dělit na lékové formy s neřízeným a řízeným uvolňováním. Lékové formy s neřízeným neboli normálním uvolňováním nemají nijak záměrně upravené uvolňování léčivé látky. Zatímco lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva jsou přípravky, které regulují rychlost, čas nebo místo uvolňování léčivé látky, aby bylo dosaženo specifického terapeutického účinku, kterého nelze dosáhnout běžným dávkováním lékové formy s okamžitým uvolňováním [2,13,28,31].

2.3.1 Řízené uvolňování léčiva

Řízené uvolňování léčiva se objevuje v mezinárodním názvosloví už od 70. let minulého století. Avšak vedle výrazu řízeného uvolňování se užívá i termínů modifikované uvolňování, prodloužené uvolňování či postupné uvolňování léčiva. Hlavní výhodou řízeného uvolňování léčiva je vyšší efektivita uvolňování účinných látek, snížení či odstranění kolísání koncentrace léku v krvi a minimalizace akumulace léčiva v tělesných tkáních. Mezi řízeně uvolňované léčiva patří např. matricové tablety, lékové mikrofilmy či obalené tablety a zahrnují lékové formy se zpožděným, s prodlouženým a s pulzním uvolňováním [28,29,30,31].

Lékové formy s prodlouženým uvolňováním obsahují obvykle vyšší dávku účinné látky ve srovnání s běžnými lékovými formami a snižují frekvenci podávání daného léčiva. Používají se hlavně orálně, avšak některé lékové formy jsou určeny pro rektální podání. Léčivá látka je zabudovaná do matricové tablety, ze které se po navlhčení uvolňuje kontinuálně, po určitou předem stanovenou dobu, pomocí difuze, rozpuštěním nebo erozí. Hladina léčiva se nachází v terapeutickém rozmezí díky tomu, že je část účinné látky uvolněna okamžitě a zbylá část se uvolňuje postupně. Mezi hlavní výhody prodlouženého uvolňování patří např. snížení frekvence dávkování léčiva, eliminace dávkování přes noc,

snížená toxicita vlivem možného předávkování, ovlivnění místa působení léčivé látky a konstantní hladina účinné látky v krevní plazmě [2,29,29,30]. Naopak mezi nevýhody prodlouženého uvolňování patří náklady na jejich vývoj a také možná nežádoucí interakce s alkoholem, který může vyvolat dumping efekt. Dumping efekt je jevem metabolismu léčiv, u kterého faktory prostředí mohou způsobit přehnané, předčasné a nekontrolovatelné uvolňování celého či velmi významného množství účinné látky z léčiva v krátkém časovém intervalu. To může výrazně zvýšit koncentraci léčiva v těle a tím vyvolat nepříznivé účinky nebo dokonce toxicitu vyvolanou léčivem. Kromě alkoholu mohou dumping efekt způsobit i některé potraviny [32].

Lékové formy se zpožděným uvolňováním uvolňují léčivou látku až po určité, předem dané době. Stejně jako lékové formy s prodlouženým uvolňováním uvolňují léčivou látku později než lékové formy s neřízeným uvolňováním. Zpožděného účinku je využito v případech, kdy je potřeba doručit léčivo do určitého místa působení ve střevním traktu přes kyselé prostředí žaludku, nebo v případě oddálení působení léčiva [3,28,29,30].

Lékové formy s pulzním uvolňováním obsahují několik dávek léčivé látky, která se uvolňuje po částech, v několika definovaných pulzech. Snižují frekvenci a velikost dávky. Pulzního uvolňování je využito především při nutném fyziologickém opakování denní dávky léčiva, např. inzulin [2,3,28,29,30].

Řízené uvolňovaná léčiva lze rozdělit na zásobníkový a matricový typ, které se liší vnitřní strukturou. Přičemž zásobníkový typ se vyznačuje jádrem, které tvoří léčivo v tuhém či kapalném stavu a polymerním obalem. Obal (membrána) má řídicí funkci, ovládající uvolňování léčiva. Z tohoto důvodu se zásobníkový typ léčiva nesmí púlit, protože by došlo k poškození obalu, který řídí uvolňování léčiva. Uvolňování účinné látky může probíhat difúzí, osmózou a rozpuštěním. Naopak u matricového typu, který nemá membránu, je léčivo dispergované v určitém objemu polymeru, který řídí uvolňování [33,34,35].

2.4 Matricové tablety

Matricové tablety jsou jednoduché lékové formy s prodlouženým uvolňováním, ve kterých je léčivá látka je homogenně smíchaná s excipienty. Pro jejich výrobu se používají pomocné látky, které vytváří síťovou strukturu neboli matici. Tablety fungují jako jeden celek a jejich vlastnosti jsou závislé především na vlastnostech nosných pomocných látek a také na vlastnostech léčivých látek. Dle typu nosné pomocné látky se rozlišují na matricové tablety polymerní nerozpustné (nerozpustné polymery), lipofilní (tukové a voskové povahy)

a hydrofilní gelové (bobtnavé hydrofilní polymery), popř. směsné matricové tablety. Na rozdíl od klasických tablet nedochází po kontaktu s disolučním médiem k rozpadu, ale matrice zůstává celistvá po dobu potřebnou k uvolnění léčivé látky difuzí či erozí. Tyto tablety se nerozkládají v GIT. V závislosti na povaze matrice tablety mohou bobtnat a pomalu se rozpouštět nebo udržovat svůj geometrický tvar po celou dobu transportu v těle. Mohou vystupovat též jako porézní hmota, jejíž póry jsou naplněny tekutinou. Mohou být i vícevrstvé, důležité však je, aby byla účinná látka ve střední vrstvě [28,29,30-36].

Matricové tablety jsou vyráběny převážně přímým lisováním, vlhkou či termoplastickou granulací nebo obalováním, což patří mezi jejich hlavní výhodu [30,35,36,37]. Mezi další výhody patří, stejně jako v případě léčiv s prodlouženým uvolňováním, také možnost modifikovaného uvolňování vysokomolekulárních léčiv. Rychlost uvolňování léčivé látky je určena faktory, jako je povaha pomocné látky, rozpustnost léčivých látek, poměr léčiva a látek tvořící matrici, pórovitost tablety a také proces výroby [28,29].

Naopak nevýhodou je závislost na strávené době v gastrointestinálním traktu a v postupném snižování rychlosti uvolňování léčiva, která je u hydrofilních a lipofilních tablet dána zmenšujícím se povrchem tablety [28,29].

2.4.1 Hydrofilní matricové tablety

Hydrofilní matricové tablety jsou nejčastěji používané perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním určené pro orální podání. Lze je snadno připravit přímým lisováním práškové směsi léčiva, nosným bobtnajícím hydrofilním polymerem a dalšími pomocnými přísady. Nejčastějšími bobtnavými polymery, sloužící jako nosná pomocná látka, bývají různé deriváty celulosy, konkrétně étery celulosy např. hydroxypropylmethylcelulosa (pod obchodním názvem Methocel®) nebo hydroxypropylcelulosa a to převážně díky dostatečnému bobtnání. Kromě derivátů celulosy lze použít i modifikované škroby, alginát nebo některé přírodní látky např. želatinu, přírodní gummy. Jakmile dojde ke kontaktu tablety s vodným prostředím v GIT, povrch tablety se zvlhčí a začíná se uvolňovat účinná látka.

Tableta může být rozdělena do tří různých oblastí: vnější oblast, střední oblast a jádro. Vnější oblast se vyznačuje vysokou oteklostí, největším obsahem vody a mechanickou slabostí. Působí jako difúzní bariéra zabraňující pronikání vody do zbývajících dvou oblastí. Naopak střední oblast je pouze mírně oteklá, ale je silnější než vnější oblast. A na závěr jádro matricové tablety, které tvoří nejnvnitřnější část, zůstává v podstatě suché a udržuje svůj sklovitý stav po delší dobu [28,29,38-48].

Zvlhčením dojde na povrchu tablety k tvorbě ochranné gelové vrstvy, jejichž konzistenci ovlivňuje viskozita, koncentrace polymeru a jeho chemická struktura. Gelová vrstva umožňuje vodě prostupovat tabletou a v průběhu času roste s množstvím vody, které proniká do tablety směrem k jádru. Původní gelová vrstva je vždy rozpuštěna a nahrazena novou vrstvou, která se později také rozpustí a opět nahradí novou gelovou vrstvou, až se voda nakonec dostane k jádru, které dosud zůstávalo suché a nedotknutelné. Tableta se tak zmenšuje a rozpouští postupně, až zcela zanikne. V průběhu rozpouštění tablety dochází k uvolňování účinné látky dvěma různými ději: difuzí a erozí. Může ale dojít i ke kombinaci obou dějů. Erozí tablety se uvolňují látky málo rozpustné, zatímco dobře rozpustné látky ve vodě dávají přednost difuzi přes gelovou vrstvu tablety před erodováním matrice. Rychlost uvolňování, rozpouštění hydrofilní matricové tablety je dána podmínkami výrobního procesu a složením tablety, důležitou roli hrají vlastnosti nosného polymeru a léčivé látky a jejich vzájemná interakce, případně jejich interakce s pomocnými excipienty [28,29,45-48].

K uvolňování léčiva může dojít i dvoufázově, kdy hydrofilní vnější plášť tablety obsahuje 25% množství účinné látky z celkového množství. Zbýlých 75% účinné látky je rovnoměrně dispergováno v modifikovaném škrobu, který obsahuje velké množství amylosy (Contramid), rozpustné ve vodě. K tomuto dvoufázovému uvolňování dochází v případě léčiva Noax uno obsahujícího tramadol hydrochlorid [11,49,29].

2.4.2 Lipofilní matricové tablety

Léčivá látka je smíchána s lipofilními pomocnými látkami, mezi které se řadí hydrofobní pojiva, jako mastné kyseliny (např. kyselina stearová), mastné alkoholy (např. sterylalkohol a glycerol-dibehenát), jejich estery (např. sterylalkohol, cetylalkohol) či vosky (např. karnaubský vosk). Tablety jsou vyráběny buď již zmíněným přímým lisováním práškové směsi nebo technologií sprejového chlazení či termoplastickou granulací. Jelikož je tableta tvořena nerozpustnými lipofilními pomocnými látkami, tak se účinná látka uvolňuje z tablety pomocí eroze. Po požití tablety dochází vlivem enzymů a změny pH v GIT k rozpouštění tuků/vosků a zmenšování tablety na základě hydrolyzy. Rychlost uvolňování léčivé látky a povrchová eroze závisí na vlastnostech použité lipofilní matrice a excipientech v tabletě [28,29,51].

Tento typ tablet je vhodný pro účinné látky s vysokou rozpustností např. citrát draselný, tramadol hydrochlorid, protože díky lipofilní matrici je možné je použít pro prodloužené uvolňování [29,51,52]. Např. v případě léčiva Tralgit SR přetrvává analgetický účinek přibližně

12 hodin, přičemž maximální plazmatické koncentrace účinné látky TH je dosaženo během 4-5 hodin po podání [11,29,51].

2.4.3 Polymerní nerozpustné matricové tablety

Základem polymerních matricových tablet jsou nerozpustné polymery např. polyakryláty, polyvinylchlorid, polystyren nebo kopolymery. Jsou vyráběny metodou přímého lisování nebo lisováním zrněných prášků (granulátů). Tyto tablety jsou často označovány jako skeletové tablety, protože po slisování díky nosnému polymeru vznikne pevná pórovitá struktura neboli skelet, který zabezpečí zpomalené rozpuštění účinné látky v GIT, prodloužený účinek a absorpci. Tableta díky své pórovitosti zůstává po delší dobu celistvá i po kontaktu s kapalným prostředím. Účinná látka se při kontaktu s kapalinou rozpouští a vzniklý roztok difunduje sítí kanálků z tablety ven. Difuze léčiva póry je nejvýznamnějším typem uvolňování, který je velmi závislý na pórovitosti matrice, a proto i na procesech, které ovlivňují vznik pórů (eroze a bobtnání), případně i jejich uzavírání (pohyblivost polymerového řetězce). Rychlost uvolňování léčivé látky je tedy dána pórovitostí tablety, molekulovou hmotností léčiva a dalšími pomocnými látkami, které mohou svými hydrofobními/ hydrofilními vlastnostmi snížit či zvýšit rychlost uvolňování [28,31,43].

2.4.4 Směsné matricové tablety

Směsné matricové tablety jsou v poslední době s oblibou používány pro dosažení optimálního uvolňování účinné látky. Obsahují kombinaci nosných látek lipofilní a hydrofilní povahy, jedná se tedy o hydrofilně-lipofilní matici. Přičemž obal tablet bývá tvořen polymerem, zatímco jádro je matricového typu [28,41,54].

2.5 Rozdělení analgetik

Bolest lze definovat jako varovný signál spojený s nepříjemným až nesnesitelným smyslovým a emočním pocitem vznikající v centrálním nervovém systému v nociceptorech kůže nebo ve vnitřních orgánech, od kterých se impulzy dostávají do mozku. Hlavní význam bolesti je ochrana organismu před poškozením, neboť signalizuje poškození, ke kterému právě dochází nebo by v nejbližší době mohlo dojít. Pokud je bolest krátkodobá (řádově dny až týdny) nazývá se akutní a jedná se o prospěšnou reakci, která chrání tkáň před dalším poškozením, její příčiny lze snadno identifikovat a dobře potlačit analgetiky. Zatímco bolest chronická, trvající nejméně 3 až 6 měsíců, nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a spíše se jedná o závažnou oslabující progresivní poruchu, která je způsobena zvýšenými hladinami

více mediátorů vyvolávající bolest (zánětlivé cytokiny a neuromodulátory), obtížně se potlačuje a ztrácí charakter nervového signálu.

Léčiva snižující až potlačující bolest se nazývají analgetika, z nichž mnohé vykazují antiflogistický (protizánětlivý) a antipyretický účinek. Jsou děleny podle míry a mechanismu účinku na neopioidní analgetika neboli nenarkotická a na analgetika narkotická, známá také jako anodyna či opioidní analgetika ^[55-59].

Neopioidní analgetika se používají k potlačení mírnější bolesti, horečky a proti zánětu. Zahrnují analgetika-antipyretika a také nesteroidní protizánětlivé látky, přičemž podstatou všech těchto látek je inhibice enzymu cyklooxygenazy (COX), který zahajuje biosyntézu prostaglantinů z arachidonové kyseliny (prostaglandiny se účastní imunitních a zánětlivých procesů, ovlivňují prokrvení). Pro zvýšení analgetických účinků se nenarkotická analgetika často kombinují s dalšími látkami, jako je například kofein a kodein. Byla objevena i další isoforma cyklooxygenasy COX-2, který se na rozdíl od COX-1 aktivuje a syntetizuje eikosanoidy, které jsou zodpovědné za vznik zánětlivé reakce v místě poškození organismu. Dle struktury lze nenarkotická analgetika rozdělit na deriváty anilinu, salicylové kyseliny, pyrazolomu a indolu ^[55-58]. Mezi nejznámější patří paracetamol (anilinový derivát), který má dobré analgetické a antipyretické účinky, nastupující do 30 minut od požití. Patří mezi volně prodejné léky ^[59].

Nevýhodou neopioidních analgetik jsou především jejich vedlejší účinky, hlavně ovlivnění gastrointestinálního traktu, protože způsobují hlavně zácpu, průjem či zvracení. Mimo jiné ovlivňují i ledviny a není výjimkou ani vyrážka či kožní alergie ^[56,58,60].

Opioidní analgetika se používají ke zvládnutí silných bolestí, působí symptomaticky a nemají vliv na příčinu bolesti, ale tlumí bolest jako příznak nemoci. Nejsou toxické, při nižších dávkách mohou způsobit ospalost a naopak při vyšších dávkách mohou způsobit nežádoucí účinky jako: nevolnost, zvracení, deprese a svědění, které však neohrožují život pacienta. Kromě jejich analgetického účinku se vyskytuje i narkotický účinek, proto jsou k dostání pouze na lékařský předpis.

Interagují jako agonisté s opioidními receptory centrální nervové soustavy. Přičemž existují tři druhy opioidních receptorů: μ -receptory, δ -receptory, κ -receptory. Známa funkce receptorů je pouze u μ a κ . Receptory typu μ mají agonistické působení vyvolávající euforii, závislost a sedaci (uklidnění, utišení), zatímco κ -receptory mající agonistické působení způsobující mírnou analgezií. Funkce δ -receptorů není příliš známá, ale předpokládá se,

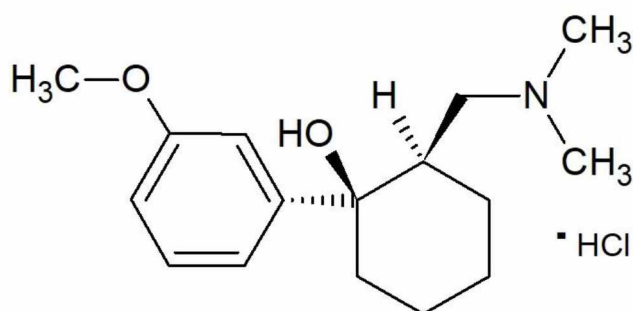
že zřejmě přispívají k analgezií. Přírodními ligandy opioidních analgetik jsou endorfiny, známé jako hormony štěstí, uvolňující se do mozku a způsobující dobrou náladu, pocit štěstí a tlumící bolest.

Na opioidní analgetika se může vytvořit fyzická závislost, a proto je důležité vysazovat opioidní analgetika postupně, aby nedošlo ke vzniku abstinčního syndromu. Přívlastek opioidní získala od opia, což je zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého (*Papaver somniferum*). Opium je rostlinná látka významná svým obsahem alkaloidů, především morfinu (působící jako opiát) a kodeinu. Dříve bylo používáno k místní aplikaci na bolestivé klouby, rozpuštěné v mléce vedlo ke zlepšení kvality spánku i k uklidnění, navození analgezie, a také pro pocit euforie [55-58].

Za hlavního představitele opioidních analgetik se považuje morfin, který je přírodní alkaloid obsažen v opiu. Máme dva typy opioidních analgetik: vysoce účinné, mezi které patří morfin, metadon, pethidin, fentanyl, buprenorfin a jsou indikovány u akutně silné bolesti či chronické nádorové bolesti. Naproti tomu slabší opioidy jako tramadol, kodein, tilidin se používají v léčbě chronické nenádorové bolesti [55,56,57,61].

2.6 Tramadol hydrochlorid

Tramadol hydrochlorid je účinná látka s chemickým názvem (1R,2R)-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyfenyl) cyklohexan-1-ol, jehož strukturní vzorec je znázorněn na obrázku 1 [2,3,62].



Obrázek 4 Strukturní vzorec tramadol hydrochloridu

Tramadol hydrochlorid s molekulovou hmotností $M=299,84$ g/mol je bílý až téměř bílý krystalický prášek. Dle Českého lékopisu je tramadol hydrochlorid snadno rozpustný ve vodě, metanolu i etanolu, přičemž na rozpuštění 1 g účinné látky postačí 1 až 10 ml rozpouštědla.

Naopak špatně rozpustný je v acetonu. Bod tání je od 180-184 °C, přičemž léky s tramadolem se doporučuje uchovávat do teploty 25°C. [2,3].

Lze ho zařadit do skupiny středně silných opioidních analgetik, ovlivňující centrální nervový systém, vyznačující se nízkou afinitou k opioidním receptorům, přičemž je strukturálně podobný morfinu a kodeinu. Analgetickému účinku tramadolu přispívá inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolnění serotoninu. Hlavní oblast využití je utlumení bolesti chronické, akutní a také neurogenní neboli patologické bolesti působením na zvláštní nervové buňky v míše a mozku. Hlavní výhodou je relativně nízké riziko závislosti (fyzické i psychické) a dobrá biologická dostupnost pro perorální aplikaci.

Analgezie u lidí začíná přibližně do jedné hodiny po podání a dosahuje vrcholu přibližně za dvě až tři hodiny [2,3,49,55,56,62,63]. Analgetický účinek může být občas nedostačující, dosahuje 1/6 až 1/10 účinku morfia, proto se dle posledních výzkumů účinek tramadolu zvyšuje podáním současně s paracetamolem (léčiva s paracetamolem viz. Tab. 2), který se pod obchodním názvem nazývá Palgotal [59,60,64]. Kromě analgezie může podávání tramadolu vyvolat i vedlejší účinky (ospalost, nevolnost, zácpa, pocení, svědění), jako u jiných opioidů. Na rozdíl od morfinu nebylo prokázáno, že by způsoboval uvolňování histaminu. V terapeutických dávkách nemá tramadol hydrochlorid žádný účinek na srdeční frekvenci ani srdeční index [2,3,49,55,62].

Tramadol hydrochlorid bývá používán jako cis-racemát, tedy racemická směs dvou enantiomerů. Enantiomer (+)-tramadol hydrochlorid, neboli (1R, 2R-tramadol hydrochlorid) je desetkrát terapeuticky účinnější než druhý enantiomer a inhibuje především zpětné vychytávání serotoninu. Zatímco (-)-tramadol hydrochlorid, (1S, 2S-tramadol hydrochlorid), inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Oba zmíněné enantiomery přispívají k analgetické aktivitě rozdílným mechanismem. Avšak jejich synergickému působení je přisuzován příznivý terapeutický profil léčiva [49,65].

Eliminační poločas tramadol hydrochloridu je okolo 6 hodin, bez ohledu na způsob podání [49,66]. Tramadol prochází přes hematoencefalickou i placentární bariéru, velmi malé množství může být přítomno i v mateřském mléce. Tramadol i jeho metabolity jsou téměř úplně vyloučeny ledvinami, kdy celková clearance je 467 ml/min po i.v. aplikaci a 710 ml/min poperorálním podání. Více než 90 % tramadolu se vylučuje močí (z toho 70 % ve formě metabolitů), zbytek se vylučuje stolicí. Terapeutické rozmezí se nachází v oblasti

100-300 ng/ml. tramadol má silnou afinitu ke tkáním, čemuž odpovídá i distribuční objem v rozmezí 2,6 až 2,9 litrů na kilogram hmotnosti [47,49,56,59].

2.6.1 Léčiva s tramadol hydrochloridem v České republice

Tramadol byl nejdříve široce využíván jako léčivo určené k tlumení střední silné a silné bolesti, které není spojeno s vznikem psychické a fyzické závislosti. Dnes se spíše doporučuje pro tlumení středně silných bolestí a riziko vzniku závislosti bývá relativně nízké [49,62,63].

Tramadol byl patentován farmaceutickou společností Grünenthal GmbH v roce 1963 a prodej byl zahájen pod názvem „Tramal“ v roce 1977. V současnosti je dostupný i generický tramadol, který se vyskytuje ve více než 50 obchodních názvech ve formě kapek, kapslí, čípcích, perorálních tabletách s prodlouženým uvolňováním a také roztocích pro intramuskulární, intravenózní a subkutánní injekce (viz. tab. 1). Léčiva, která obsahují paracetamol pro zvýšení účinku tramadolu obsahují 37,5 mg tramadolu na 325 mg paracetamolu. Za zmínění stojí přípravek Tralgit Orotab, který představuje lékovou formu tablety dispergované v ústech a také Zaldiar Effervescens ve formě šumivé tablety, která obsahuje krom tramadolu i paracetamol a denní dávka tramadolu nesmí přesáhnout 300 mg (8 šumivých tablet) [47,62,64,67].

Denní dávka účinné látky tramadolu nesmí překročit 400 mg bez ohledu na formu podání. Z dlouhodobějšího hlediska užívání je nejvhodnější perorální léková forma s prodlouženým uvolňováním, při kterém se využívají hydrofilní matricové tablety. Jejich hlavní výhodou je snížená frekvence dávkování léku, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva a nižší množství nežádoucích účinků [49,62,67,68].

Tabulka 1: Léčiva s účinnou látkou tramadol hydrochlorid dostupné v České republice, převzato z [49]

Název přípravku	Obsah účinné látky tramadolu	Léková forma
MABRON	100 mg/ 2 ml	Injekční roztok
MABRON	50 mg	Tvrdé tobolky
MABRON RETARD	100 mg; 150 mg; 200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
NOAX UNO	100 mg; 200 mg; 300 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRALGIT	50 mg	Tvrdé tobolky
TRALGIT 50 INJ; 100 INJ	50 mg/1 ml	Injekční roztok

Název přípravku	Obsah účinné látky tramadolu	Léková forma
TRALGIT GTT	100 mg/ 1 ml	Perorální kapky, roztok
TRALGIT OROTAB	50 mg	Tablety dispergovatelné v ústech
TRALGIT SR	100 mg; 150 mg; 200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRAMABENE TOB.	50 mg	Tvrdé tobolky
TRAMABENE KAPKY	100 mg/1 ml	Perorální kapky, roztok
TRAMADOL MYLAN	100 mg; 150 mg; 200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRAMADOL RETARD ACTAVIS	100 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRAMADOL SANDOZ RETARD	200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRAMAL ČÍPKY	100 mg	Čípky
TRAMAL INJ. ROZTOK	50 mg/1 ml	Injekční roztok
TRAMAL KAPKY	100 mg/1 ml	Perorální kapky, roztok
TRAMAL RETARD TABL.	100 mg; 150 mg; 200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním
TRAMAL TOBOLKY	50 mg	Tvrdé tobolky
TRAMUNDIN RETARD	100 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním

Tabulka 2: Léčiva s tramadol hydrochloridem v kombinaci s paracetamolem v České republice, převzato z [49]

Název přípravku	Obsah účinné látky tramadolu	Léková forma
APO-TRAMADOL/PARACETAMOL	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
DOLETAM	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
DORETA	37,5 mg/325 mg; 75 mg/650 mg	Potahované tablety
FOXIS	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
MARATIA	37,5 mg/325 mg	Tablety
MEDRACET	37,5 mg/325 mg	Tablety
PALGOTAL	75 mg/650 mg	Potahované tablety
PARTRAMEC	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
TRAMYLPA	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
TUTUS	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
ZALDIAR	37,5 mg/325 mg	Potahované tablety
ZALDIAR EFFERVESCENS	37,5 mg/325 mg	Šumivé tablety

2.7 Matematické modely pro popis uvolňování léčiva

Kinetika uvolňování léčiva z farmaceutických formulací hraje významnou, ne-li hlavní roli ve studiu biofarmaceutických vlastností daného léčiva. Z tohoto důvodu se používají různé matematické modely, jejichž cílem je nalezení takové matematické rovnice, která popisuje množství léčiva uvolněného za jednotku času. Díky správné volbě matematického modelu můžeme optimalizovat kinetiku uvolňování, zlepšit terapeutickou účinnost a bezpečnost daných léků. Rychlost uvolňování léčiva lze popsat několika matematickými modely, přičemž nejběžněji používané modely jsou: modely nultého, prvního a také n-tého řádu, a modely Weibull i Korsmeyer-Peppas. Mezi hlavní kritéria ovlivňující výběr matematického modelu patří typ léčiva, druh pomocných excipientů a také forma podávání léků, které je třeba vždy zvážit [69,70,71,72,73].

Pro vyhodnocování disolučního profilu je častěji používaná nelineární regrese oproti lineární, při které se transformují data. Avšak při každé regresní analýze je důležité [69,73]:

- Práce s originálními daty informujícími o uvolněném množství účinné látky z lékové formy v závislosti na čase minimálně z 6 disolučních nádob, disolučních médií
- Určit a popřípadě vyloučit nevhodné a vzdálené body, např. způsobené analytickou chybou
- Porovnat přesnost měření díky metodě nejmenších čtverců

2.7.1 Kinetický model nultého řádu

Model nultého řádu se používá k popisu pomalého uvolňování léčiva z málo rozpustných lékových forem. Léčiva, řídící se kinetikou nultého řádu pracují s předvídatelnou konstantní rychlostí, což nám umožňuje určit dobu trvání daného účinku. Konstantní reakční rychlost uvolňování je nezávislá na koncentraci reaktantů. Kinetický model nultého řádu lze zapsat ve formě:

$$A_S = A_0 - k_0 \cdot t$$

A_S [mol/m³]..... aktuální množství účinné látky v tabletě (lékové formě)

A_0 [mol/m³]..... počáteční; maximálně uvolnitelné množství účinné látky z lékové formy

t [s]čas

k_0 [mol·m⁻³·s⁻¹]rychlostní konstanta nultého řádu

Aktuální koncentrace závisí dle modelu nultého řádu lineárně na čase. Počáteční množství účinné látky je během disoluční zkoušky dáno součtem aktuálních množství účinné látky, a to v disolučním médiu (A_L) a v lékové formě (A_S):

$$A_0 = A_L + A_S$$

Množství účinné látky, které se uvolnilo za daný čas z lékové formy do média, je možné vypočítat dle rovnice:

$$A_L = k_0 \cdot t$$

Model nultého řádu je použit pro léčiva, jež jsou ideální pro zajištění prodlouženého účinku, např. matricové tablety s malou rozpustností, obalené tablety či transdermální léčiva [69,68,72,74,75].

2.7.2 Kinetický model prvního řádu

Tento model se používá k popisu absorpce a eliminace léčiva in vivo, převážně pro lékové formy obsahující ve vodě rozpustné léčivo a pro porézní matricové tablety. Množství uvolněného léčiva v tabletě, v závislosti na čase, je vyjadřováno rovnicemi v exponenciálním či linearizovaném tvaru:

$$A_S = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

$$\ln A_S = \ln A_0 - k_1 \cdot t,$$

A_S [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$] aktuální množství účinné látky v tabletě

A_0 [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$]..... počáteční; maximálně uvolnitelné množství účinné látky z lékové formy

t [s] čas

k_1 [s^{-1}]..... rychlostní konstanta reakce prvního řádu

Z pohledu množství uvolněné účinné látky v disolučním médiu je vyjádřeno rovnicí ve tvaru:

$$A_L = A_0 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$$

Poločas rozpadu $t_{1/2}$ [s] vyjadřuje dobu, za kterou se uvolní právě polovina z maximálně uvolnitelného množství účinné látky. Pro první řád se poločas rozpadu vypočítá pomocí rovnice [69,70,72,73,75,76].

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

2.7.3 Kinetický model n-tého řádu

Kinetický model n-tého řádu byl zaveden na základě poznatku, že řád procesu uvolňování účinné látky z daných lékových forem může nabývat nejen hodnot přirozených čísel. Obecně lze psát rovnici:

$$A_S = (A_0^{-N} + k_N \cdot N \cdot t)^{-1/N}$$

A_S [mol · m⁻³] aktuální množství účinné látky v tabletě

A_0 [mol · m⁻³] počáteční; maximálně uvolnitelné množství účinné látky z lékové formy

t [s] čas

$k_N \left[\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right)^{1-n} \cdot \text{s}^{-1} \right]$ rychlostní konstanta reakce prvního řádu

N tzv. řádový parametr, pro usnadnění nelineární regrese

Rovnice vyjadřující množství uvolněné účinné látky v závislosti na čase:

$$A_L = A_0 - (A_0^{-N} + k \cdot N \cdot t)^{-1/N}$$

Tento tvar je použitelný pro vyhodnocování disolučních profilů [75,76,77,78].

2.7.4 Model Weibull

Na rozdíl od předchozích modelů lze tento model úspěšně aplikovat na všechny druhy křivek rozpouštění, používá se k vysvětlení rozpouštění a uvolňování léčiva a také pro porovnání více disolučních dat vzájemně mezi sebou. Obecně dosahuje tento model dobré shody s experimentálními daty. Weibulův model je popsán rovnicí [69-73,79].

$$\frac{A_L}{A_0} = 1 - e^{\left[\frac{-(t-T_i)^b}{a} \right]}$$

A_L [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$].....kumulativní množství léčiva

A_0 [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$].....počáteční; maximálně uvolnitelné množství účinné látky z lékové formy

$\frac{A_t}{A_0}$ [-].....podíl uvolněného množství účinné látky v čase t [s]

T_i [s].....„Lag time“ neboli časová prodleva před započítáním disoluční zkoušky
(většinou $T_i = 0$)

a [s]parametr charakterizující časový průběh procesu

b parametr určující tvar disoluční křivky

Tvar disoluční křivky závisí na již zmíněném parametru b , mohou nastat tyto situace [69,71,72,73,79].

- $b = 0$: disoluční křivka má tvar exponenciály
- $b < 1$: disoluční křivka získává parabolický tvar
- $b > 1$: disoluční křivka přechází do sigmoidního tvaru neboli do tzv. S-křivky

2.7.5 Model Korsmeyer-Peppas

Model Korsmeyer-Peppas může popisovat mechanismus uvolňování během prvních 10 hodin a bývá použit hlavně u polymerních lékových forem. Tento model je aplikován pouze na prvních 60 % uvolněného léčiva a to z důvodu získání reálných informací. Používá se pro popis uvolnění účinné látky z polymerních systémů pomocí mocninné funkce [69,70,73,75,80].

$$A_L = \frac{A_S}{A_0} = at^n$$

A_L , podíl $\frac{A_S}{A_0}$ [-] uvolněné % množství léčiva do disolučního média

A_S [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$]..... množství účinné látky uvolněné v čase t

A_0 [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$]..... maximálně uvolnitelné množství účinné látky

a [s^n]..... strukturní a geometrická konstanta lékové formy

t [s]..... čas

n exponent mechanismu uvolňování účinné látky

V případě hodnoty exponentu n lze dosáhnout různých hodnot [69,70,74,80].

○ $n = 0,5$:

Mechanismus transportu léčiva se děje pomocí Fickovy difuze. Disoluční médium proniká do matrice a účinné látky se uvolňují difuzí do okolí, díky čemuž vzniká koncentrační gradient.

○ $0,45 < n = 0,89$:

Dochází k anormálnímu transportu, kdy se řídí uvolnění účinné látky krom difuze i bobtnáním.

○ $n = 0,89$:

Case II transport neboli relaxační transport, který se vyznačuje vysokou afinitou disolučního média k matrici. Disoluční médium proniká skrz gelovou vrstvu.

○ $n > 0,89$:

Super case II transport je extrémní případ, kdy rychlost disolučního média je natolik velká, že se jeho molekuly okamžitě rozptýlí v celém objemu matrice.

2.7.6 Model Higuchi

Původně byl tento model navržen pro matricové tablety a popis uvolňování účinné látky v planárním systému. Později byl však model Higuchi upraven pro různé geometrie, matrice (homogenní/ heterogenní) a také pro porézní systémy. V dnešní době je Higuchiho rovnice považována za jednu z nejrozšířenější a nejvíce používanou rovnicí pro léčiva s řízeným uvolňováním, např. transdermální léčiva a matricové tablety s rozpustným léčivem. Pro aplikaci Higuchiho modelu musí být splněny základní předpoklady jako např.: difuze probíhá pouze v jednom směru, zanedbání bobtnání a rozpouštění matrice, difuzní koeficient účinné látky je konstantní.

Základní Higuchiho rovnice, která je platná až do úplného vyčerpání účinné látky [69,70,72,73,81,82].

$$Q = K_H \cdot \sqrt{t}$$

Q [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$]představuje množství účinné látky uvolněné disolucí z povrchu léčiva v čase, zahrnuje v sobě také difuzní koeficient

$K_H \left[\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^2} \right) \text{s}^{-1/2} \right]$ Higuchiho disoluční konstanta, která zahrnuje difuzní koeficient, počáteční koncentraci a rozpustnost léčiva

2.8 Teplotní závislost rychlostní konstanty

2.8.1 Arrheniova teorie

Arrheniova teorie udává závislost rychlostní konstanty chemické reakce na absolutní teplotě, přičemž rychlostní konstanta s teplotou roste. Vzorec v exponenciálním tvaru:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{RT}}$$

k rychlostní konstanta

T [K] absolutní teplota

A frekvenční faktor, je součinem srážkového (p) a sterickeho faktoru (z)

E_A [J·mol⁻¹] aktivační energie, potřebná dodaná energie na uskutečnění reakce

R [J·K⁻¹·mol⁻¹] univerzální plynová konstanta, hodnota je 8,314 J·K⁻¹·mol⁻¹

Arrheniova rovnice bývá častěji využívána v linearizovaném tvaru:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT}$$

Linearizovaný tvar umožňuje vypočítat hodnotu aktivační energie a frekvenčního faktoru [83,84,85].

2.8.2 Eyringova rovnice

Z teorie aktivovaného komplexu, která zahrnuje strukturu reagujících složek, ale pouze pro jednoduché částice, lze odvodit Eyringovu rovnici. Předpokladem proběhnutí reakce dle Eyringovy rovnice je vytvoření aktivovaného komplexu, který si lze představit jako společný, nestálý útvar reagujících částic. Základní forma připomíná Arrheniovu rovnici [86,87]:

$$k = K^\ddagger \cdot \frac{k_B \cdot T}{h}$$

k rychlostní konstanta

K^\ddagger rovnovážná konstanta

k_B [J·K⁻¹] Boltzmannova konstanta, hodnota je 1,38.10⁻²³ J·K⁻¹

T [K].....teplota

h [J·s].....Planckova konstanta, hodnota je $6,626 \cdot 10^{-34}$ J·s

Eyringovu rovnici lze za použití Gibbsovy aktivační energie přepsat na tvar:

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

ΔG^\ddagger [J·mol⁻¹] aktivační Gibbsova energie

ΔH^\ddagger [J·mol⁻¹] aktivační entalpie

ΔS^\ddagger [J·mol⁻¹·K⁻¹] aktivační entropie procesu

Převedením Eyringovy rovnice do lineárního tvaru lze z experimentálních dat vypočítat kromě aktivační entalpie také entropii daného procesu:

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

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Pro přípravu tablet s různými poměry excipientů byly použity běžně používané laboratorní přístroje. Ke srovnání vizuálních změn tablet během jejího rozpadu byly využity fotografie stejného rozlišení a ve stejných časových intervalech. Měření každé formulace bylo prováděno třikrát za stejných podmínek pro všechny metody.

3.1 Laboratorní přístroje a pomůcky

- běžné laboratorní sklo a lékovka
- lžička
- analytické váhy Kern ALT 310-4AM (KERN & Sohn GmbH, Německo)
- komůrka mlecí; obrázek 5A
- vibrační mlýnek Retsch MM200 (Fisher Scientific, spol. s.r.o.); obrázek 5B
- lisovací aparatura; obrázek 5C
- hydraulický lis (Trystom spol. s.r.o., Olomouc); obrázek 5D



Obrázek 5: Laboratorní přístroje a pomůcky

- disoluční jednotka SOTAX AT 7smart (SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o.)
- laboratorní vakuová sušárna Memmert
- UV-VIS spektrofotometr Agilent 8453 (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo)
- Manuální pevnostroj MT50-FT (SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o.)



Obrázek 6: Manuální pevnostroj MT50-FT

- Fotoaparát 12Mp (součást mobilního telefonu Apple Iphone SE)

3.2 Použité chemikálie

- Tramadol hydrochlorid (Sigma Aldrich)
- Compritol[®] 888 ATO (Gattefossé sas, Saint-Priest, Francie)
- Prosolv[®] SMCC90 (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Německo)
- Stearát hořečnatý (Acro Organics, New Jersey, USA)
- destilovaná voda
- redestilovaná voda (opakovaně destilovaná voda)
- 0,2 M NaCl
- 0,2 M HCl
- **Pomocný roztok pro médium s kyselinou chlorovodíkovou**
Příprava 2000 ml, 0,2 M roztoku HCl:
35,3 ml 35 % kyseliny chlorovodíkové a do 2 l doplněno redestilovanou vodou
- **Pomocný roztok pro médium s chloridem sodným**
Příprava 2000 ml, 0,2 M roztoku NaCl:
23,38 g NaCl rozpustit a doplnit do 2 l redestilovanou vodou

- **Disoluční médium o pH 1,2**

Příprava 2000 ml média:

500 ml roztoku NaCl smíchat s 850 ml roztoku HCl a doplnit redestilovanou vodou na celkový objem 2000 ml

3.3 Použité PC programy

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

3.4 Složení a příprava tablet

Všechny lipofilní matricové tablety s účinnou látkou tramadol hydrochlorid, které byly použity v experimentální části diplomové práce byly připraveny metodou přímého lisování na Katedře Fyzikální chemie (Fakulta Chemicko- technologická, Pardubice). Celková hmotnost připravených tablet byla 500 mg. Přesné složení jednotlivých formulací vyráběných tablet je shrnuto v tabulce 3, přičemž každá látka plnila určitou funkci:

- Retardující komponenta: Compritol[®] 888 ATO, neboli glycerol- dibehenát, jehož procentuální množství v tabletě bylo závislé na dané formulaci
- Mazadlo (lubrikant): Stearát hořečnatý, který tvořil v tabletě 1%
- Účinná látka: Tramadol hydrochlorid, kterého v tabletě bylo vždy 20%
- Směsné suché pojivo: Prosolv[®] SMCC 90

Všechny komponenty zmíněné v tabulce 3 byly naváženy na analytických vahách, kvalitativně smíchány a homogenizovány za použití vibračního mlýnku a mlecí komůrky. Kromě tablet s účinnou látkou byly vyrobeny i tablety bez účinné látky zvané blank sample, neboli slepý vzorek. V případě slepého vzorku bylo množství účinné látky nahrazeno množstvím plniva mikrokrytalické celulózy (Prosolv[®] SMCC 90). Homogenizace probíhala s intenzitou 10, 13 a 15 rpm po dobu jedné minuty. Homogenizovaná směs byla převedena do lisovací formy, ve které probíhalo přímé lisování po dobu 5 minut a s konstantní lisovací silou 8 kN. Takto byla vyrobena 500 mg válcová tableta (obrázek 6), kdy pro každou formulaci byly vyrobeny 3 tablety s účinnou látkou a jeden slepý vzorek. Vylisované tablety byly uchovány v lékovce před disolucí po dobu 48 hodin.

Tabulka 3: Složení tablet v miligramech

Formulace	Compritol [®] 888 ATO	Stearát hořečnatý	Tramadol hydrochlorid	Prosolv [®] SMCC 90
F1	50 mg	5 mg	100 mg	345 mg
F2	100 mg	5 mg	100 mg	295 mg
F3	150 mg	5 mg	100 mg	245 mg
F4	200 mg	5 mg	100 mg	195 mg
F5	250 mg	5 mg	100 mg	145 mg

**Obrázek 7:** Matricová tableta připravena přímým lisováním

3.5 Pevnost matricových tablet

Zkouškou pevnosti byla zjišťována odolnost tablet proti rozdrčení a prasknutí. Měřenou veličinou byla síla potřebná k rozdrčení tablety. Přístroj se skládá ze dvou čelistí, ze kterých je pouze jedna pohyblivá a přibližuje se směrem k druhé čelisti. Tableta se umístila mezi čelisti přístroje a nejprve byla změřena tloušťka tablety. Poté se čelist přimáčkla k tabletě a byl změřen její průměr a také síla potřebná k jejímu rozdrčení. V tabulce 4 jsou shrnuty výsledné hodnoty velikosti tablet a jejich pevnosti:

Tabulka 4: Pevnost tablet

Formulace	Průměr tablety ± SD [mm]	Tloušťka tablety ± SD [mm]	Pevnost ± SD [N]
F1	13,090 ± 0,006	3,410 ± 0,014	134,5 ± 4,950
F2	13,080 ± 0,006	3,340 ± 0,014	117,5 ± 0,707
F3	13,075 ± 0,007	3,415 ± 0,051	112,5 ± 3,536
F4	13,060 ± 0,006	3,360 ± 0,042	81,0 ± 2,828
F5	13,055 ± 0,007	3,450 ± 0,057	76,5 ± 0,707

3.6 Disoluční testy

Pro disoluční testování byla použita disoluční aparatura Sotax AT 7 smart se 7 válcovými skleněnými nádobami a pádelkovou metodou. Do každé této nádoby bylo odměrným válcem odměřeno 900 ml disolučního média o kyselém pH 1,2. Byla nastavena rychlost otáčení na 100 otáček za minutu a následně se vytemperovala lázeň společně s disolučními médii na požadovanou teplotu (35, 37 a $40 \pm 0,5$ °C), celková doba disoluční zkoušky byla nastavena na 24 hodin. Po vytemperování lázně i médií na požadovanou teplotu byly vhozeny 3 tablety dané formulace s 1 příslušným slepým vzorkem a bylo spuštěno míchání. Během disoluční zkoušky byly pomocí čerpadla automaticky odebírány kapalné vzorky o objemu 3 ml do zkumavek umístěných v posuvném kolektoru. Vzorky byly odebírány v prvních 6 hodinách testu každých 15 minut (24 odběrů), další 4 hodiny byly odebírány po 1 hodině (4 odběry) a poslední 1 kontrolní odběr byl odebrán po 24 hodinách od začátku disolučního testu.

Nejprve byly disoluční testy pro všechny zmíněné formulace provedeny při teplotě 37 °C, která je dána lékopisem. Následně byly testy provedeny i při teplotě 35 °C a 40 °C. Při každé teplotě byly vždy testovány 3 tablety stejného složení a se stejným výrobním procesem.

3.7 Stanovení tramadol hydrochloridu pomocí UV/VIS spekter

Množství uvolněného tramadol hydrochloridu z připravených lipofilních matricových tablet bylo stanoveno v odebraných vzorcích disolučního média po proběhnutí disolučního testu pomocí metody UV/VIS spektrometrie. Hodnoty absorbancí byly měřeny při vlnové délce 271 nm pomocí metody fixní vlnové délky s tříbodovou korekcí, vždy proti slepému vzorku (bez účinné látky) v kyvetě o tloušťce 5 mm. Vždy dané formulace tablety byly měřeny vůči příslušnému slepému vzorku, odebranému ve stejném čase. Díky slepému vzorku se eliminují příspěvky ostatních excipientů v tabletě, které by mohly ovlivnit výsledek disolučního testování. Množství uvolněné účinné látky do disolučního média bylo získáno pomocí přepočtu získaných hodnot absorbancí na koncentraci dle kalibrační přímky. Výsledný vzorec přepočtu pro tramadol hydrochlorid byl: $A = -0,00227 + 0,00275 x$, kde x je množství uvolněného TH v mg/l.

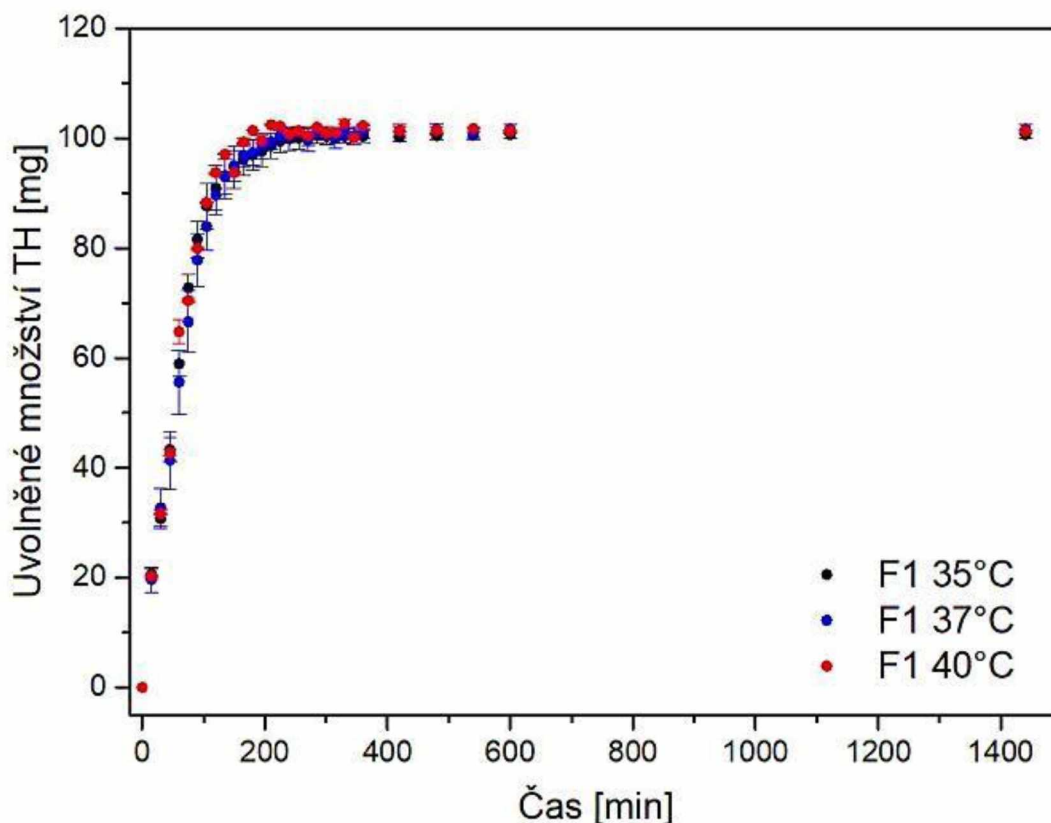
4 VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Lipofilní matricové tablety obsahující tramadol hydrochlorid

Během 24 hodinové disoluce byla každá formulace F1-F5 vyfocena ve stejných intervalech: po vložení, v čase 15 minut a při konci disoluce. Prvních 5 minut byl současně pokus zaznamenáván pomocí videa v HD kvalitě. Disoluční profily zmíněných formulací při různých teplotách je možno vidět společně se záznamem rozpadu dané formulace na obrázku 8-17. Vliv teploty disolučního média byl zkoumán při třech různých teplotách, které mohou nastat v lidském těle: 35, 37 a 40 °C. V případě záznamu rozpadu dané tablety vždy snímky na prvním řádku náleží disoluční zkoušce při 35 °C, druhý řádek snímků pro disoluční test při 37 °C a poslední třetí řádek pro disoluční test při 40 °C.

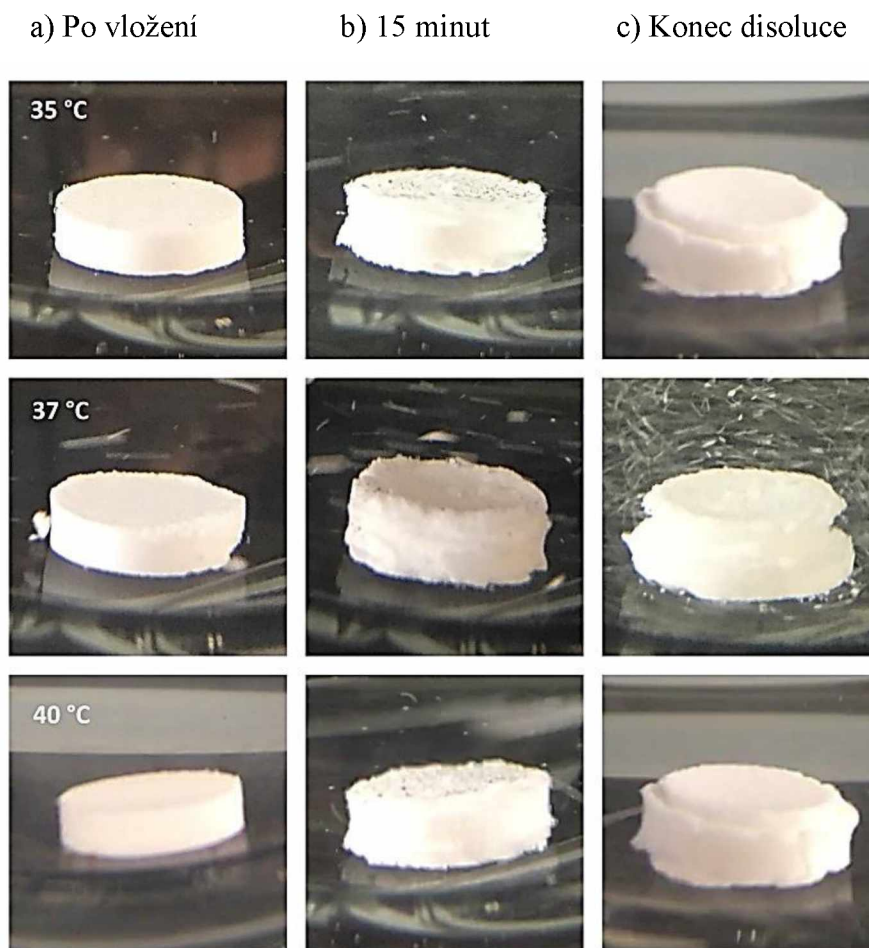
4.1.1 Formulace F1

Na obrázku 8 je znázorněn disoluční profil lipofilní matricové tablety s obsahem 50 mg látky Compritol® 888 ATO, sloužící jako retardant. Z obrázku je zřejmé, že k úplnému uvolnění účinné látky došlo v čase 225 minut při teplotě 35 °C, 210 minut při teplotě 37°C a 180 minut při teplotě 40 °C.



Obrázek 8: Disoluční profil formulace F1 při různých teplotách

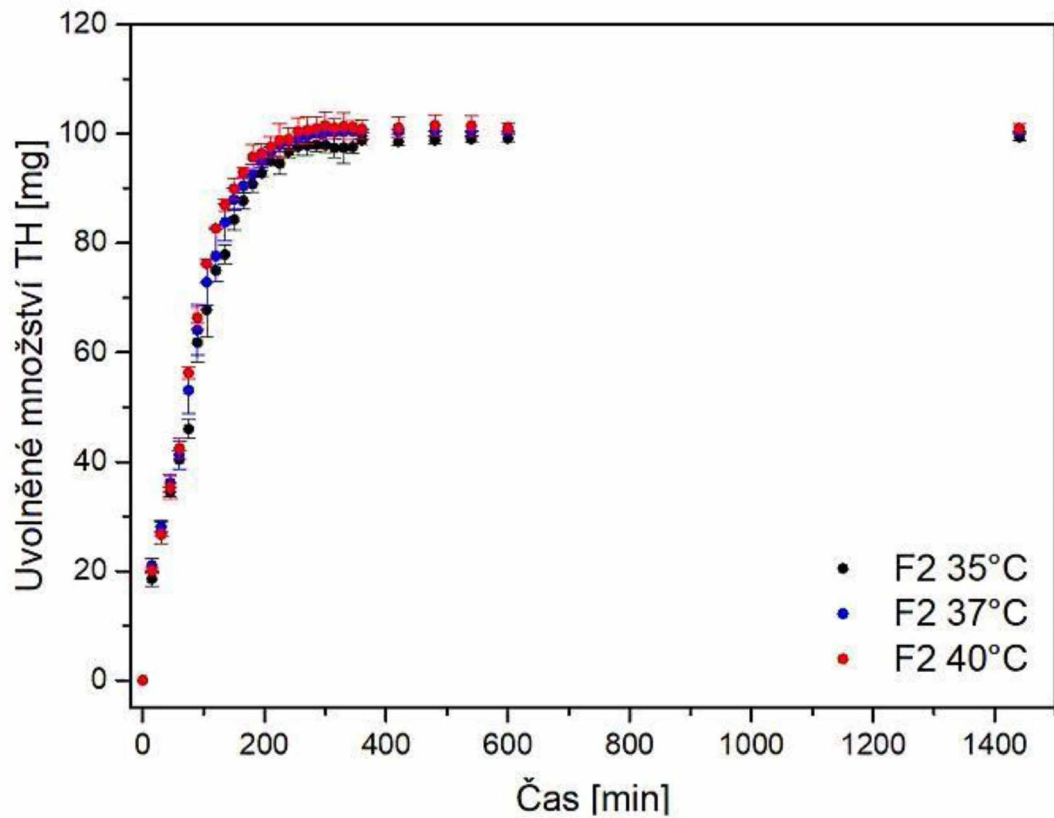
Změna tvaru tablety formulace F1 během disolučního testu je uvedena na obrázku 9. K postupnému nabobtnávání došlo po pár minutách od vložení do média (hlavně během 15-té minuty), přičemž tablety formulace F1 obsahující pouze 10 % glycerol-dibehenátu rychle popraskávaly a odštěpovaly se z nich malé částičky (eroze) přichycené na povrchu tablety bez ohledu na použitou teplotu během disolučního testu.



Obrázek 9: Záznam rozpadu tablety F1 při různých teplotách

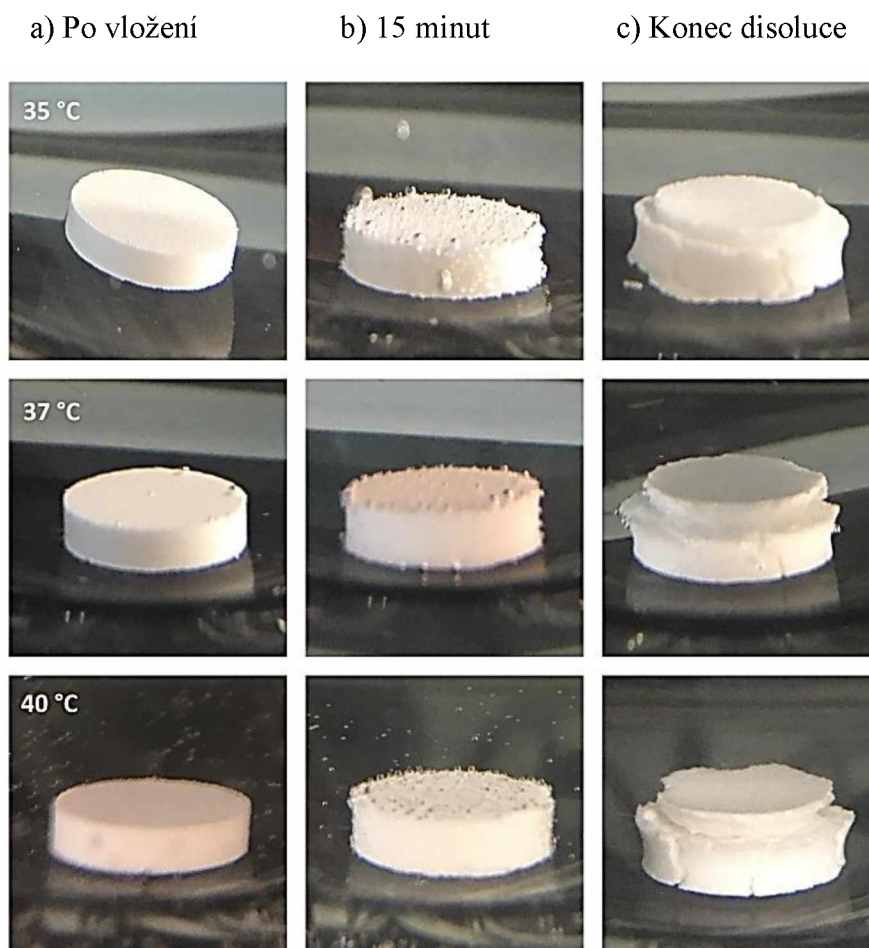
4.1.2 Formulace F2

Disoluční profil tablety formulace F2 s obsahem 100 mg látky Compritol[®] 888 ATO, sloužící jako retardant je uveden na obrázku 9. K úplnému uvolnění účinné látky došlo v čase 360 minut při teplotě 35 °C, 285 minut při teplotě 37°C a 255 minut při teplotě 40 °C.



Obrázek 10: Disoluční profil formulace F2 při různých teplotách

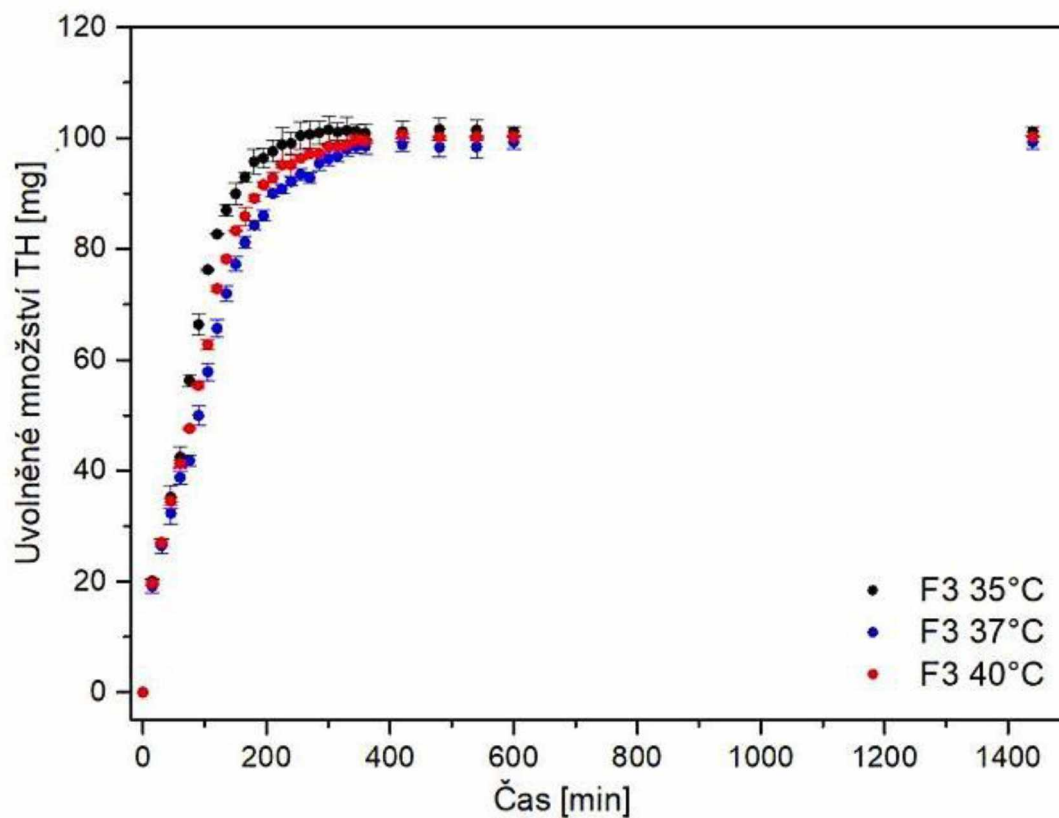
Tableta F2 během disoluce už nenabobtnávala tolik co tableta formulace F1 během prvních minut, a to z důvodu obsahu 20 % glycerol-dibehenátu. Později se na tabletě vytvořil v horní části tablety disk. Tableta zůstávala během disoluce naprasklá, avšak zcela kompaktní (znázorněno na obrázku 11).



Obrázek 11: Záznam rozpadu tablety F2 při různých teplotách

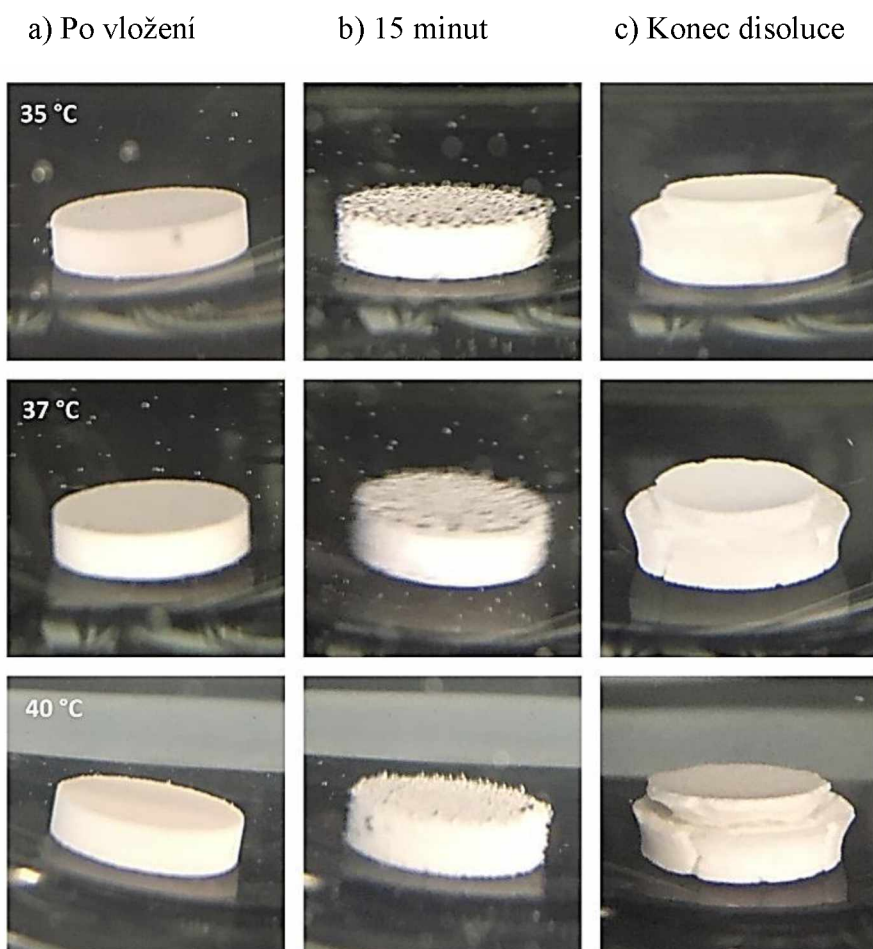
4.1.3 Formulace F3

Disoluční profil studované lipofilní matricové tablety s obsahem 150 mg látky Compritol[®] 888 ATO je uveden na obrázku 10. K úplnému uvolnění účinné látky dle obrázku došlo v čase 420 minut při teplotě 35 °C, 360 minut při teplotě 37°C a 420 minut při teplotě 40 °C.



Obrázek 12: Disoluční profil formulace F3 při různých teplotách

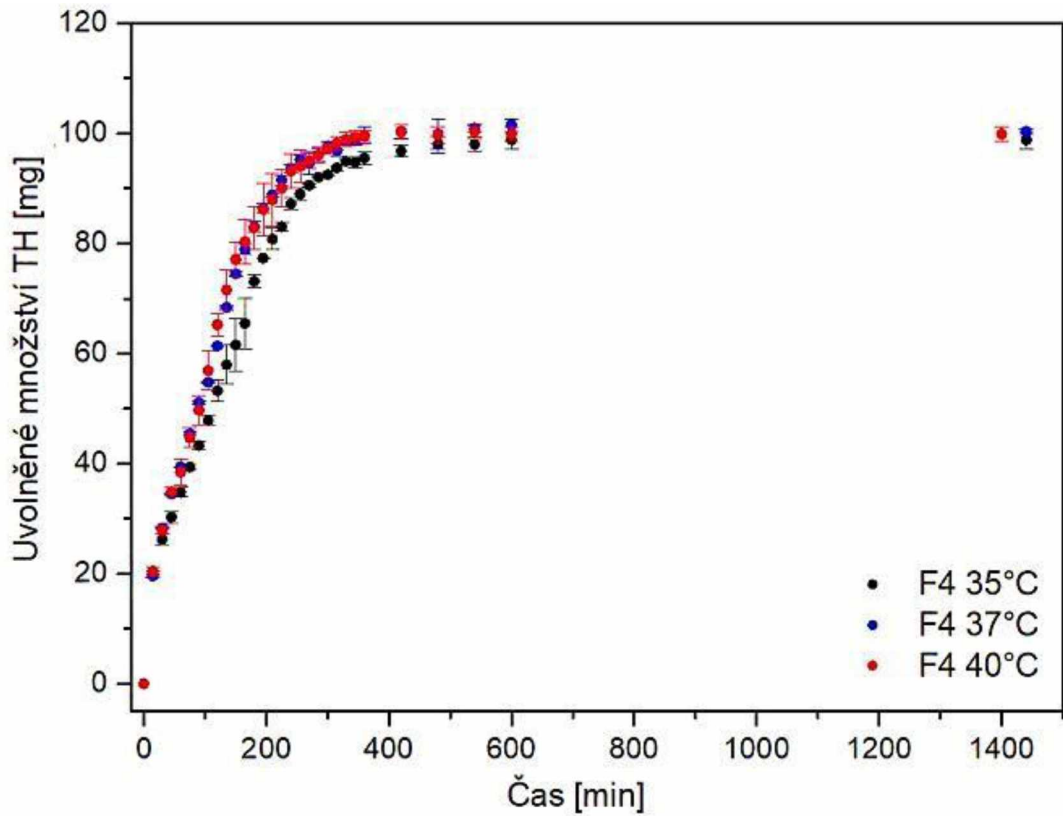
Z obrázku č. 13 je zřejmé, že se zvyšujícím se obsahem glycerol-dibehenátu nedochází k bobtnání, ale postupem času spíše k vytvoření jakéhosi disku na povrchu tablety.



Obrázek 13: Záznam rozpadu tablety F3 při různých teplotách

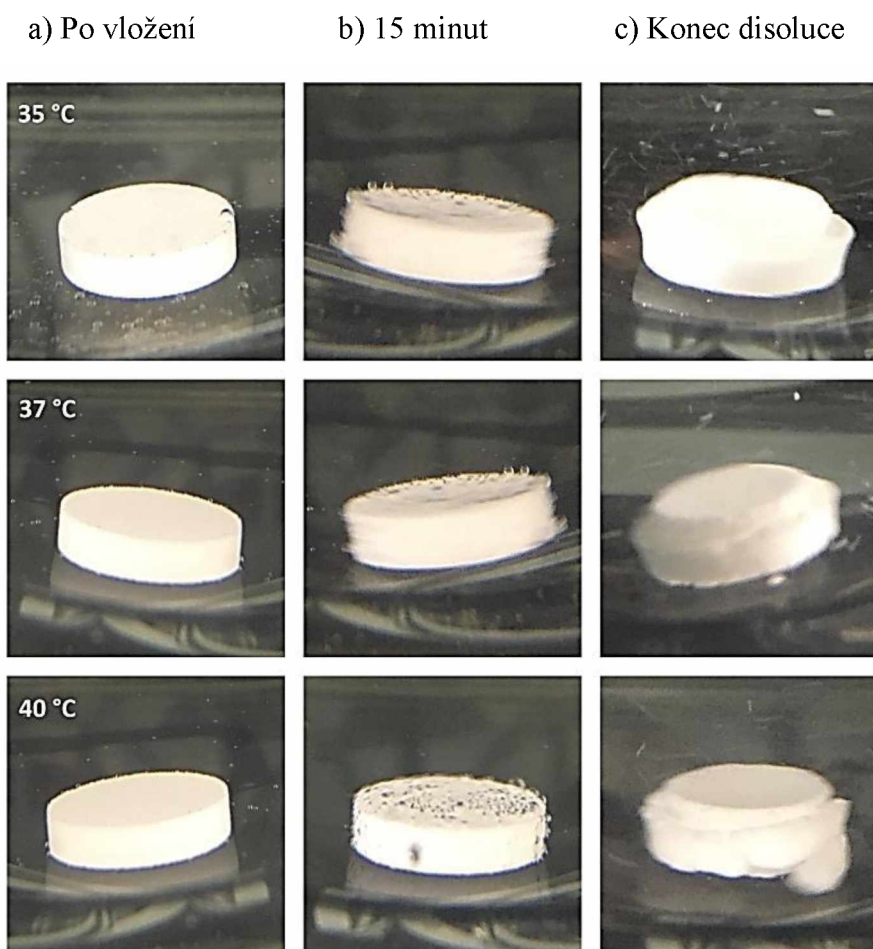
4.1.4 Formulace F4

Z obrázku 14 je patrné, že v případě disolučního testu lipofilní matricové tablety obsahující 200 mg látky Compritol[®] 888 ATO, došlo k úplnému uvolnění účinné látky při teplotě 35 °C v čase 600 minut, při teplotě 37°C v čase 540 minut a při teplotě 40°C v čase 420 minut.



Obrázek 14: Disoluční profil formulace F3 při různých teplotách

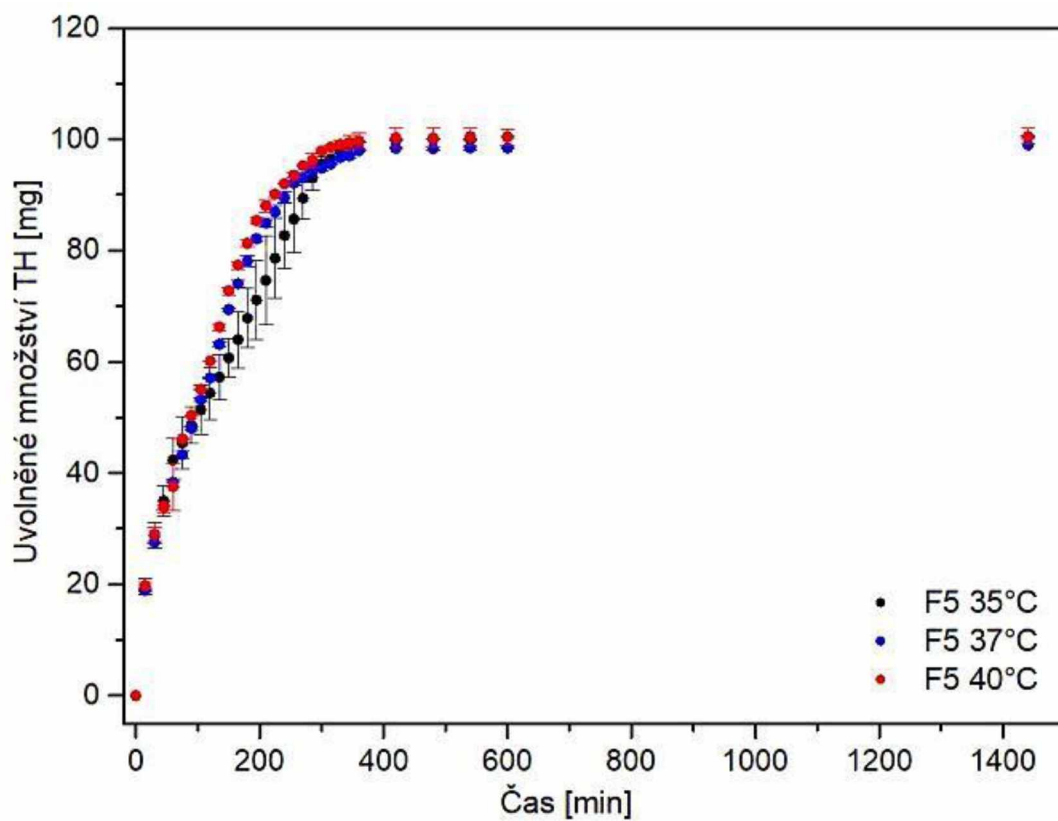
Tableta F4 (obr. 15) zůstávala celistvá, postupně se vytvořil disk a tableta se začala drolit na malé částčky, které zůstávaly zachyceny k povrchu tablety.



Obrázek 15: Záznam rozpadu tablety F4 při různých teplotách

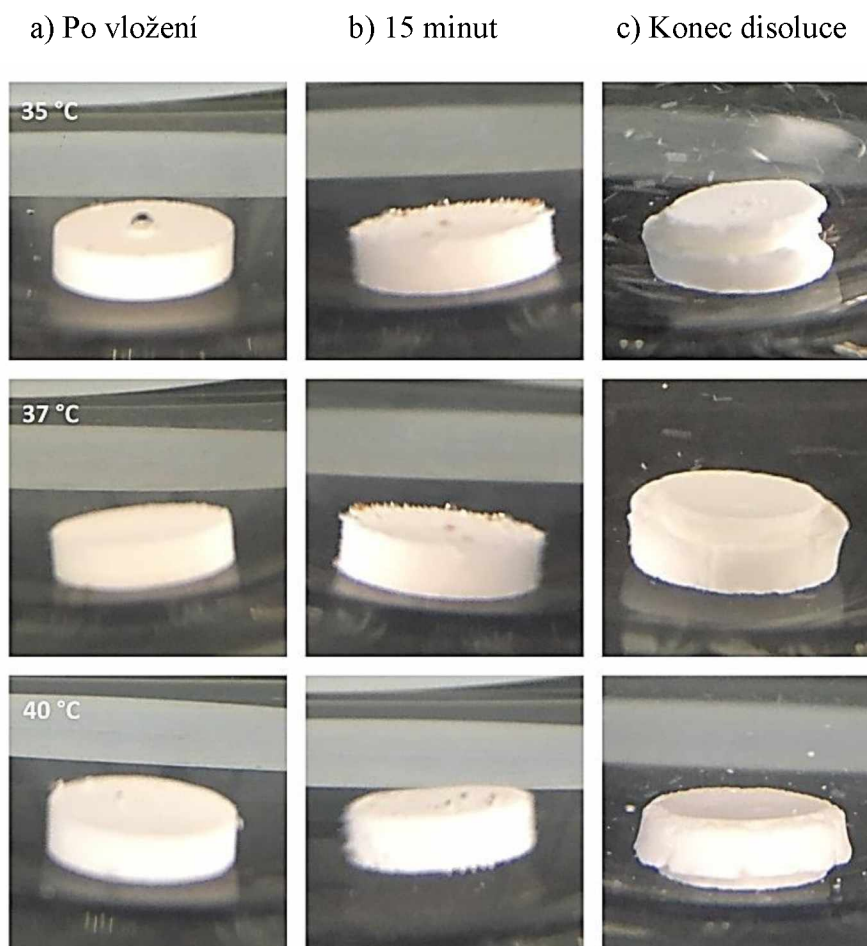
4.1.5 Formulace F5

Na obrázku 16 je znázorněn disoluční profil lipofilní matricové tablety s obsahem 250 mg látky Compritol® 888 ATO. K úplnému uvolnění účinné látky došlo při teplotě 35 °C v čase 480, při teplotě 37°C v čase 360 minut a při teplotě 40 °C v čase 345 minut.



Obrázek 16: Disoluční profil formulace F4 při různých teplotách

V případě formulace F5, obsahující 50 % glycerol-dibehenátu, což je nejvyšší množství použitého glycerol-dibehenátu u daných formulací, nedochází k žádné extrémní změně během prvních minut disoluce. Postupně dojde akorát k popraskání tablety a vytvoření disku, přesto tableta zůstává stále celistvá a kompaktní.



Obrázek 17: Záznam rozpadu tablety F5 při různých teplotách

4.1.6 Shrnutí

Disoluční zkouška lipofilních matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid prováděná pádelkovou metodou po dobu 24 hodin proběhla bez komplikací. Během fotografického záznamu disoluce tablety nebyly po dobu testu přichyceny ke dnu nádoby a zároveň se ani nevznášely v nádobě s disolučním médiem, ve které probíhala disoluční zkouška. Bylo možné sledovat různé odlišnosti ve změně vzhledu tablet během disoluční zkoušky, v závislosti na procentuálním množství použitého retardantu glycerol-dibehenátu. Přičemž tablety s nejnižším procentuálním zastoupením tohoto retardantu (formulace F1) rychle popraskaly. Docházelo u nich i k vytvoření úlomků, které držely pospolu na povrchu tablety, ale postupně se odchlipovaly do disolučního média. Naproti tomu

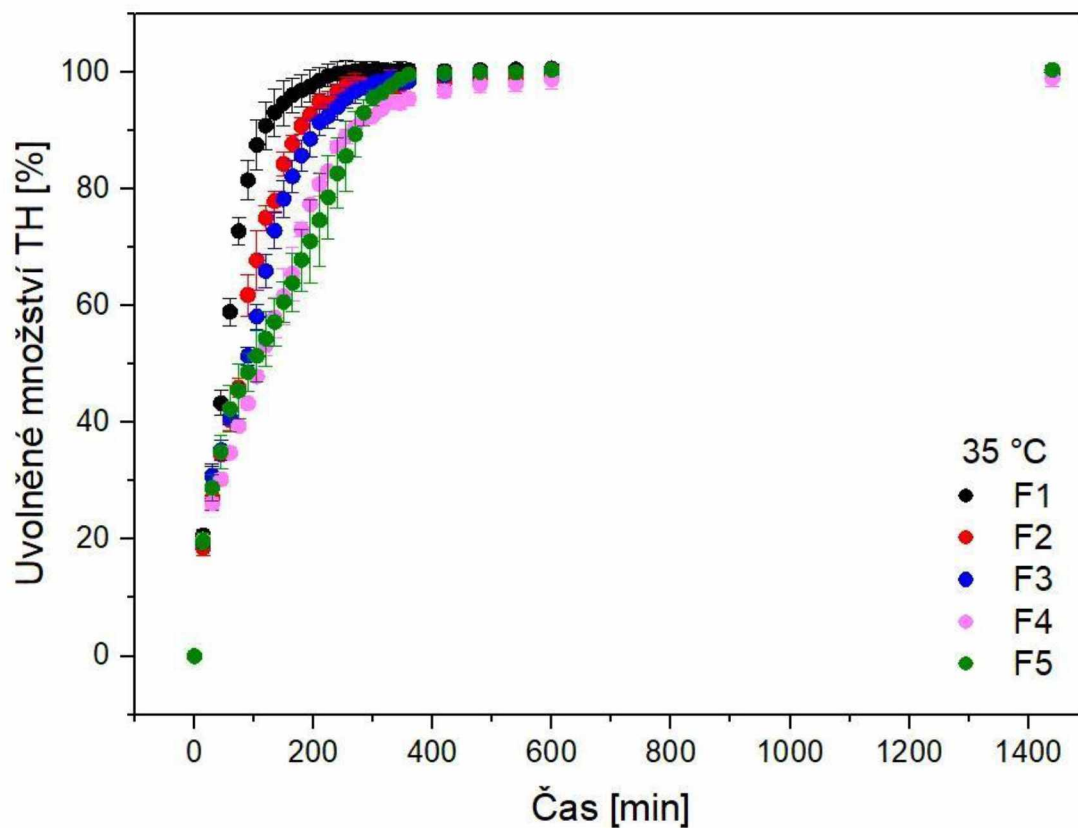
u tablet, se zvyšujícím se procentuálním zastoupením retardantu, se tento trend postupně snižoval. U formulace F5 obsahující 50% retardantu byly tablety ze začátku disoluce neměnné a zůstaly až do konce disoluce kompaktní, mírně nabobtnané a popraskané.

Z disolučních profilů lze vypočítat vzájemnou souvislost mezi rostoucí teplotou disolučního média a zvýšení rychlosti uvolňování účinné látky tramadol hydrochlorid. Použité lipofilní matricové tablety formulace F1-F5 obsahující API tramadol hydrochlorid mají zpomalené rozpouštění a uvolňování API závislé na množství použité retardující složky glycerol-dibehenátu neboli látky Compritol® 888 ATO. Se zvyšujícím obsahem této retardující složky dochází k pomalejšímu uvolňování API z tablety a zároveň tedy i zmenšení náběhové hrany křivky.

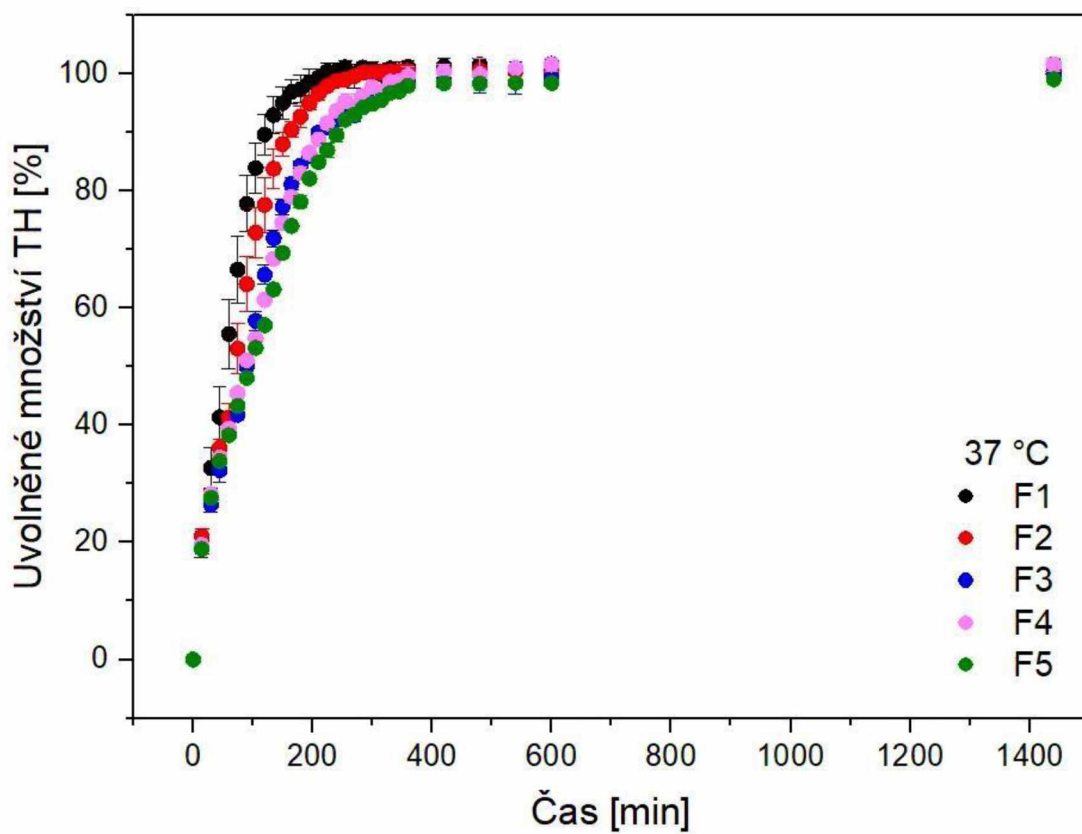
Uvolňování účinné látky tramadol hydrochlorid z pohledu kinetiky je věnována celá kapitola 4.3, ve které byly proloženy disoluční profily daných formulací proloženy matematickými modely 1. řádu a Korsmeyer-Peppas (do uvolnění 60 % uvolnitelného množství TH).

4.2 Vliv složení tablet na rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na teplotě

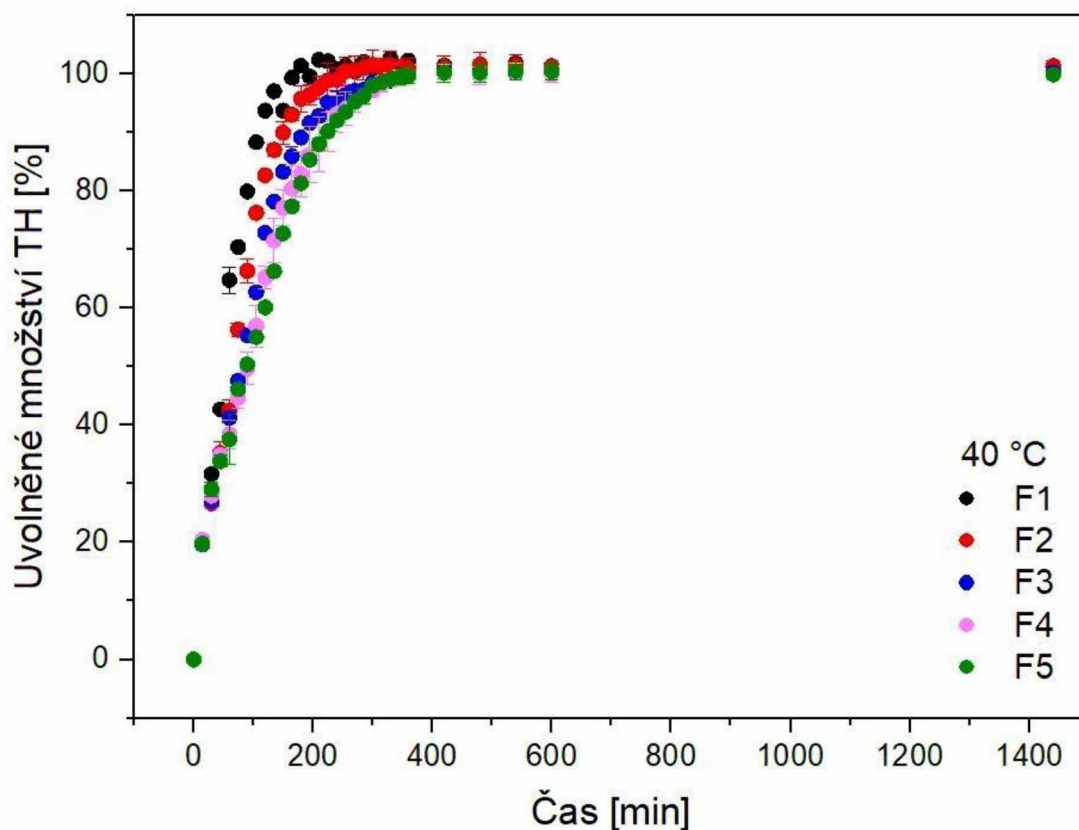
Disoluční profil zaznamenával závislost uvolňování účinné látky, tramadol hydrochloridu, do disolučního média v závislosti na čase. Matricové lipofilní tablety byly testovány na základě 24 hodinové disoluční zkoušky v kyselém médiu pH 1,2 při teplotě disolučního média 35 °C, při lékopisné teplotě 37 °C a nakonec při 40 °C. Z těchto měření byly sestrojeny disoluční profily, přičemž každý disoluční profil se skládal z 29 experimentálních bodů měření. Těchto 29 bodů znázorňuje ekvivalentní množství odebraných vzorků v předem daných, přesně definovaných časech. Tyto experimentálně získané body byly následně vyneseny do grafu v jejich zprůměrovaných hodnotách společně se směrodatnými odchylkami. Na obrázku 18-20 jsou disoluční profily zobrazeny ve formě aritmetických průměrů se směrodatnými odchylkami a rozděleny dle teploty použité při disoluční zkoušce.



Obrázek 18: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 35 °C



Obrázek 19: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 37 °C



Obrázek 20: Naměřené disoluční profily TH při teplotě 40 °C

Z obrázku 18-20 je patrné, že k nejrychlejšímu uvolňování účinné látky tramadol hydrochloridu v kyselém disolučním médiu docházelo u formulace F1, která obsahuje 10 % glycerol-dibehenátu. V případě lipofilních matric byl uvolňován tramadol hydrochlorid pomocí pórů a kanálků, které byly vytvořeny po kontaktu lipofilní matricové tablety s disolučním médiem.

Naopak nejpomalejšího uvolňování tramadol hydrochloridu je v případě formulace F4 obsahující 40 % glycerol-dibehenátu a u formulace F5 obsahující 50 % glycerol-dibehenátu. Uvolňování účinné látky tramadol hydrochlorid probíhá pomocí difuze přes gelovou vrstvu, která vytvořila postupně se rozpouštějící bariéru mezi suchým jádrem matrice a okolím. Obě zmíněné formulace vykazují částečně esovitý průběh křivky uvolňování účinné látky.

Z obrázku 18-20 je také patrné, že se zvyšujícím obsahem glycerol-dibehenátu u lipofilních matricových tablet dochází ke zpomalenému uvolňování účinné látky tramadol hydrochloridu. Po 24 hodinové disoluční zkoušce, při které proběhl závěrečný kontrolní odběr, bylo ve všech formulacích uvolněno veškeré množství tramadol hydrochloridu do disolučního média.

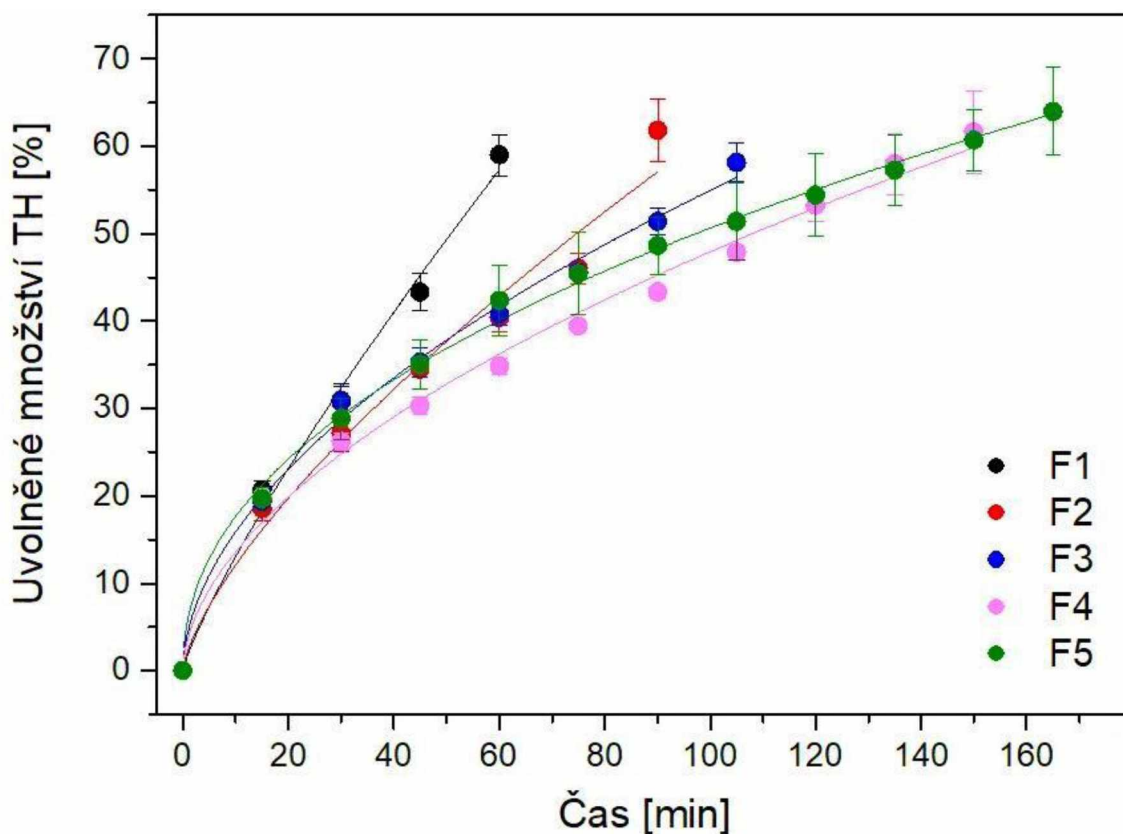
Při teplotě 35 °C jsou disoluční profily jednotlivých formulací rozptýleny s většími posuny mezi sebou. Se zvyšující se teplotou se k sobě více přibližují a mezi jednotlivými disolučními profily se nachází menší posuny, přičemž v některém čase dojde až k úplnému splynutí experimentálních bodů měření.

4.3 Analýza disolučních profilů pomocí kinetických modelů

Disoluční profily naměřené při teplotách 35 °C, 37 °C a 40 °C, zmíněné v předchozí kapitole byly vyhodnoceny pomocí kinetických modelů zmíněných v teoretické části, a to: model 1. řádu a model Korsmeyer-Peppas.

4.3.1 Model Korsmeyer-Peppas

Dalším kinetickým modelem použitým na disoluční profily formulací F1-F5 byl použit kinetický model Korsmeyer-Peppas, který byl vyhodnocován pouze do 60% uvolněného množství účinné látky. Proložení experimentálních dat tímto modelem je znázorněno na obrázku 21, 22 a 23. Hodnoty získaných parametrů modelu Korsmeyer-Peppas jsou shrnuty v tabulkách vždy pod příslušným disolučním profilem při dané teplotě.

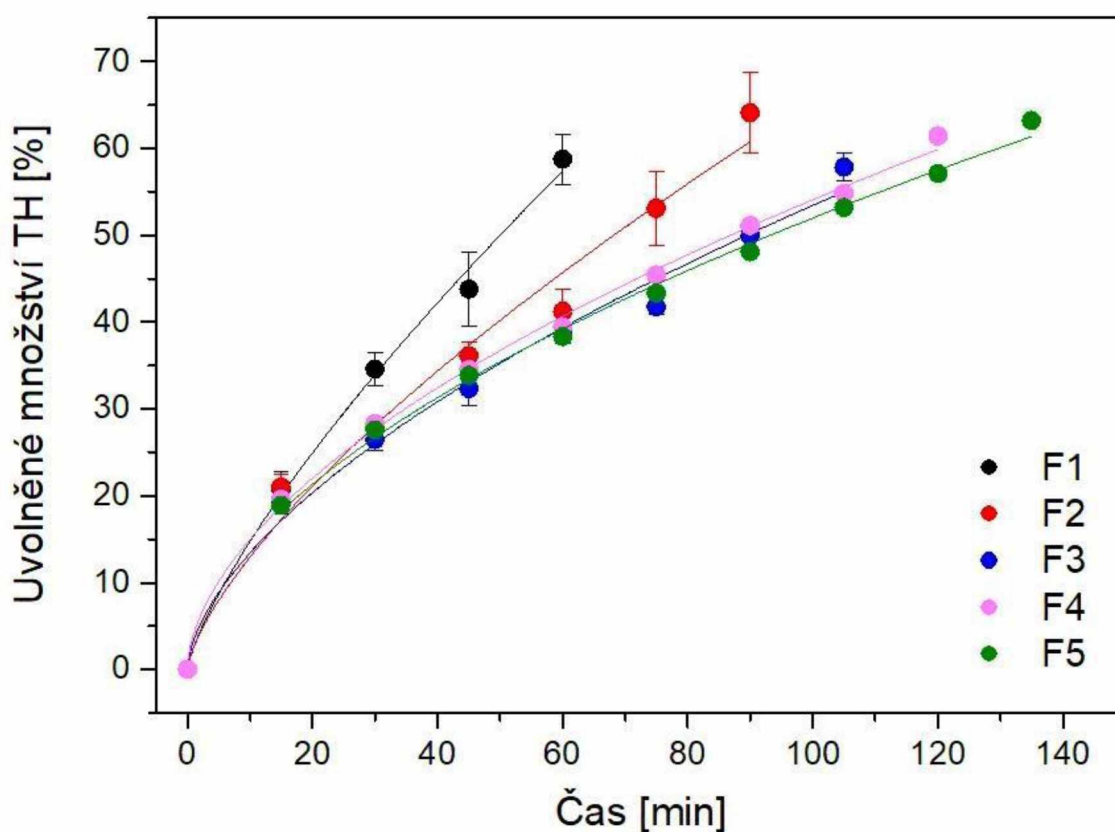


Obrázek 21: Disoluční profil TH při 35 °C proložení kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas

Z disolučních profilů proložených modelem Korsmeyer-Peppas při teplotě 35 °C formulací F1-F5 byly strukturní/ geometrické konstanty a exponenty mechanismu uvolňování účinné látky spolu s hodnotami koeficientů determinace R^2 v tabulce 5.

Tabulka 5: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 35 °C

Model Korsmeyer-Peppas: $A=at^n$			
Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	R^2
F1	$1,955 \pm 0,402$	$0,825 \pm 0,054$	0,968
F2	$2,388 \pm 0,652$	$0,705 \pm 0,065$	0,938
F3	$4,596 \pm 0,420$	$0,539 \pm 0,021$	0,978
F4	$3,855 \pm 0,458$	$0,547 \pm 0,026$	0,971
F5	$6,151 \pm 0,769$	$0,458 \pm 0,027$	0,952

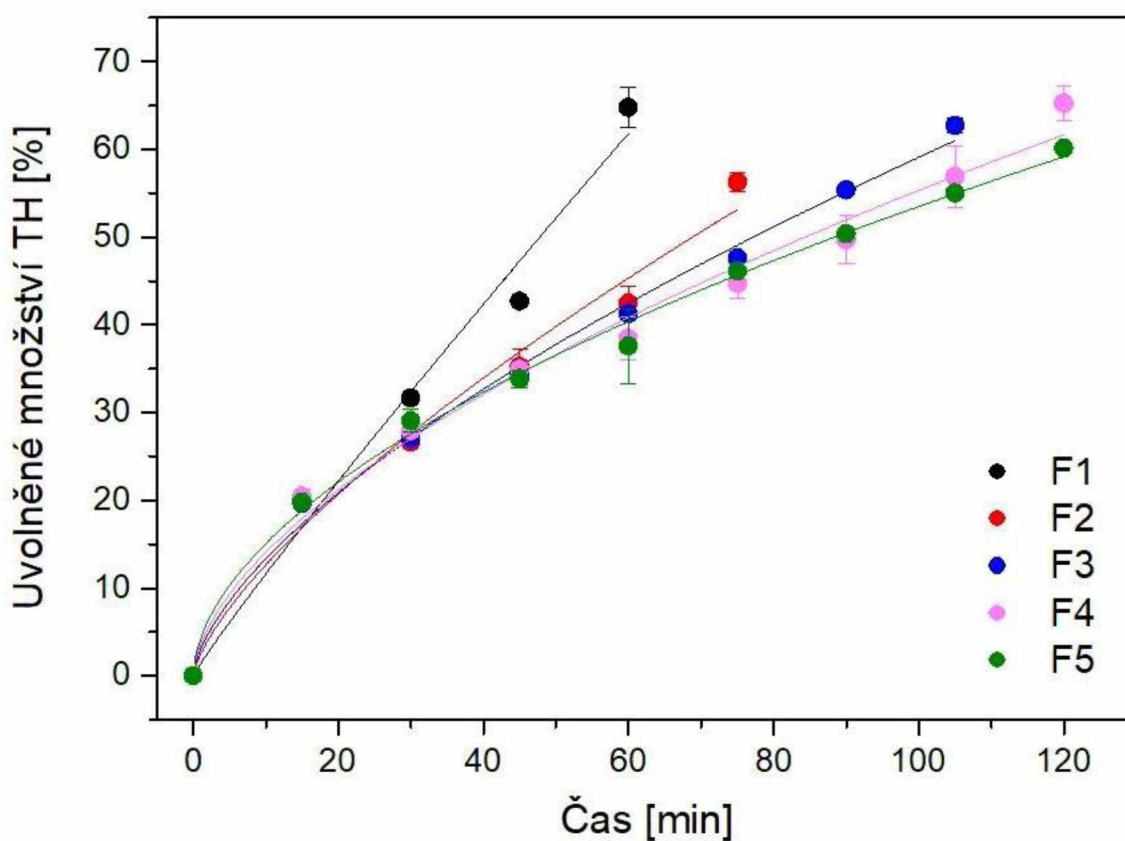


Obrázek 22: Disoluční profil TH při 37 °C proložený kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas

Všechny disoluční profily lipofilních matricových tablet (F1-F5) při teplotě 37 °C byly vyhodnoceny pomocí modelu Korsmeyer-Peppas. Výsledky regresní analýzy je na obrázku 22 a v tabulce 6.

Tabulka 6: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 37 °C

Model Korsmeyer-Peppas: $A=at^n$			
Formulace	$a \pm sd$	$n \pm sd$	R^2
F1	$2,568 \pm 0,659$	$0,759 \pm 0,067$	0,962
F2	$2,567 \pm 0,575$	$0,703 \pm 0,054$	0,934
F3	$3,373 \pm 0,421$	$0,600 \pm 0,029$	0,967
F4	$4,137 \pm 0,218$	$0,558 \pm 0,012$	0,995
F5	$4,067 \pm 0,220$	$0,553 \pm 0,012$	0,995



Obrázek 23: Disoluční profil TH při 40 °C proložený kinetickým modelem Korsmeyer-Peppas

Výsledky proložení modelem Korsmeyer-Peppas disolučních profilů lipofilních matricových tablet (F1-F5) při teplotě 40 °C jsou shrnuty v tabulce 7.

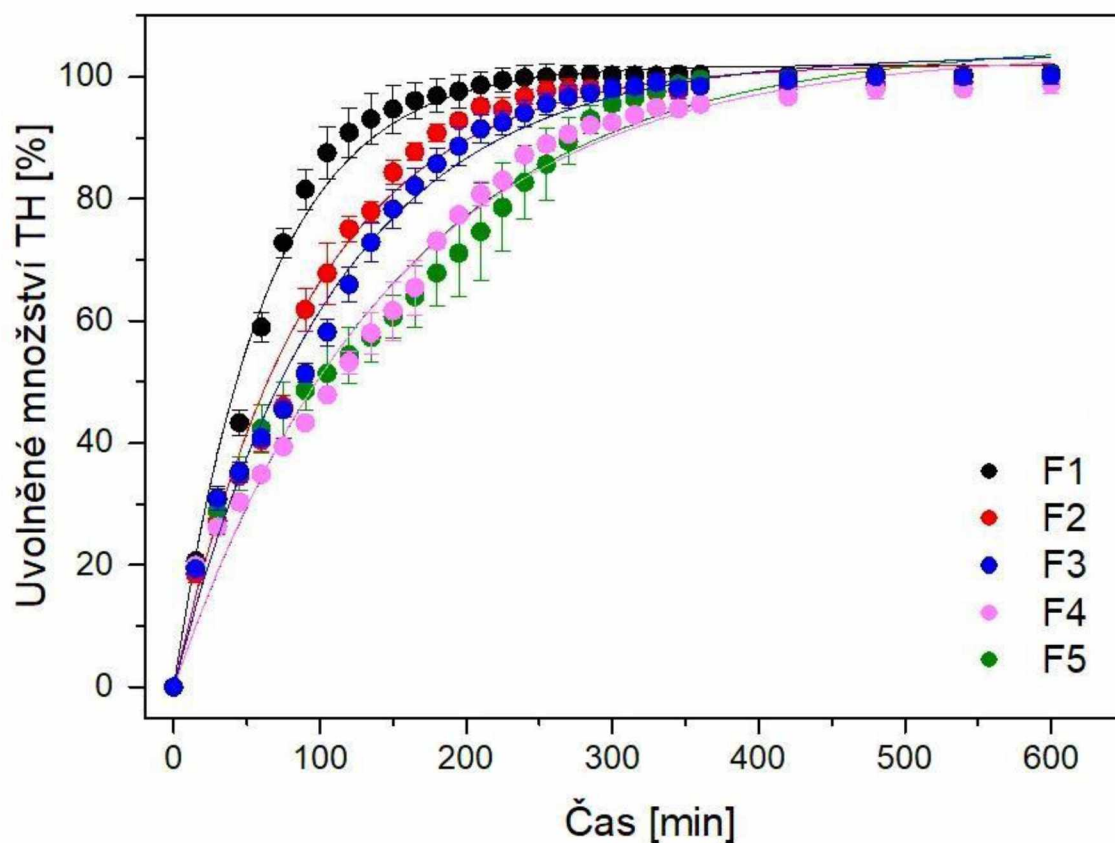
Tabulka 7: Parametry použitého modelu Korsmeyer-Peppas pro disoluční profil TH při 40 °C

Model Kosmeyer-Peppas: $A=at^n$			
Formulace	a ± sd	n ± sd	R²
F1	1,356 ± 0,497	0,993 ± 0,095	0,953
F2	2,452 ± 0,636	0,713 ± 0,065	0,948
F3	3,010 ± 0,287	0,647 ± 0,022	0,990
F4	3,584 ± 0,465	0,594 ± 0,029	0,962
F5	4,250 ± 0,432	0,550 ± 0,023	0,982

V případě lipofilních matricových tablet lze proložit disoluční profily všech formulací modelem Korsmeyer-Peppas. U tablet s nejnižším obsahem retardantu glycerol-dibehenátu, zajišťující zpomalené uvolňování léčiva, je množství účinné látky tramadol hydrochlorid uvolněno poměrně rychle. Z důvodu rychlejšího uvolnění účinné látky v některých formulacích (hlavně v případě formulace F1 a F2) máme menší počet experimentálních bodů, který má vliv na horší hodnotu koeficientu determinace R^2 . Naopak u tablet s větším množstvím retardantu glycerol-dibehenátu (hlavně v případě formulace F5) dochází k pomalejšímu uvolňování účinné látky tramadol hydrochloridu, tím je získáno dostatečné množství experimentálních dat, které je možno proložit. Zároveň i hodnoty R^2 jsou vysoké a vyšší než u ostatních formulací. Z hodnoty získaného exponentu n lze usoudit, že účinná látka tramadol hydrochlorid je z připravených matricových tablet uvolňován více transportními mechanismy, které nelze specifikovat a charakterizovat jediným modelem.

4.3.2 Model 1. řádu

Nejprve byl aplikován model prvního řádu (viz. Obrázek 24, 25 a 26), kterým lze proložit disoluční profily všech formulací lipofilních matricových tablet. Tento model popisuje uvolňování účinné látky tramadol hydrochlorid celkem výstižně, neboť hodnoty parametru konečné koncentrace účinné látky uvolněné do disolučního média se blíží 100%. Hodnota 100 % uvolnitelné koncentrace odpovídá skutečnému maximálnímu uvolnitelnému množství účinné látky tramadol hydrochloridu z tablety, také hodnoty R^2 jsou celkem vysoké, což odpovídá přesnosti modelu. Hodnoty modelu prvního řádu jsou shrnuty vždy v tabulkách pod příslušným disolučním profilem při dané teplotě. Rychlostní konstanta 1. řádu je při různých teplotách vždy nejvyšší, a to z důvodu nejmenšího obsahu glycerol-dibehenátu. Naopak se zvyšujícím se obsahem retardující složky rychlostní konstanta klesá.

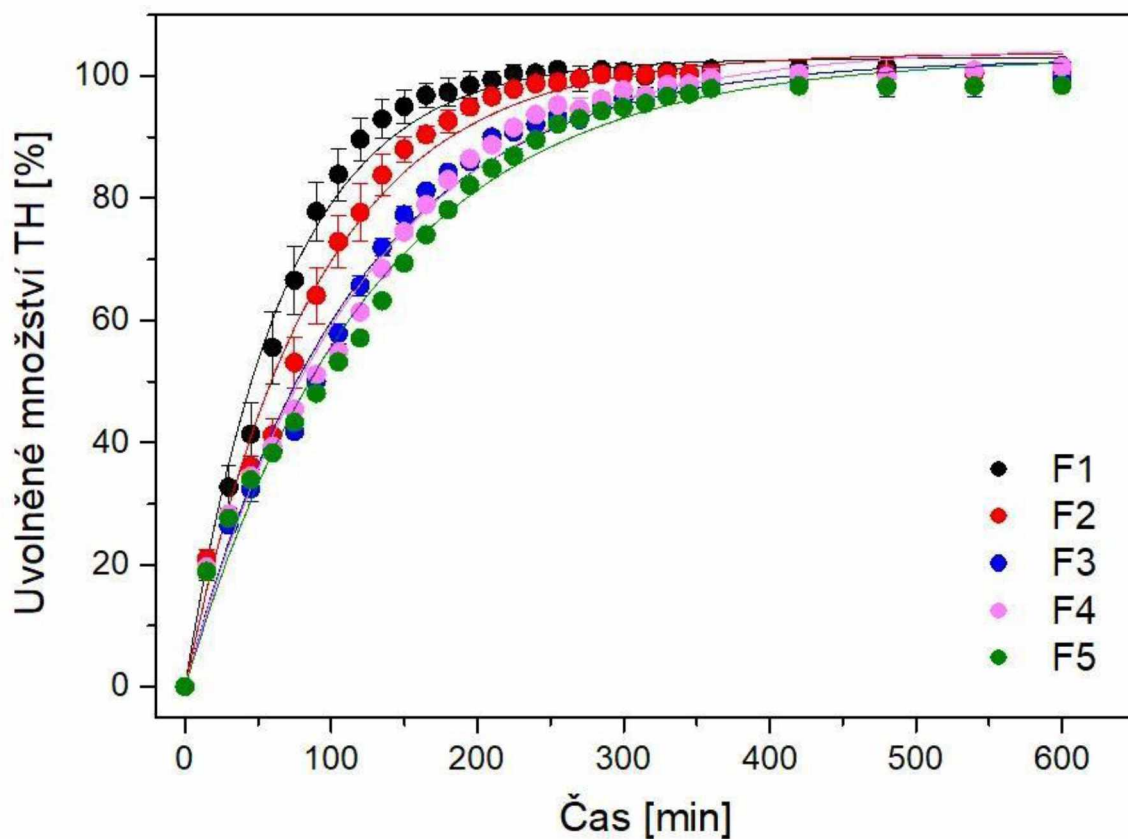


Obrázek 24: Disoluční profil TH při 35 °C proložený kinetickým modelem 1. Řádu

Z obrázku 24, znázorňující disoluční profily při teplotě 35 °C formulace F1-F5 proložené modelem 1. řádu, byla stanovena uvolněná množství účinné látky z lékových forem a rychlostní konstanty, které jsou znázorněny spolu s hodnotami koeficientů determinace R^2 v tabulce 8.

Tabulka 8: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 35 °C

Model prvního řádu: $A_S = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$			
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [min^{-1}]	R^2
F1	$101,925 \pm 0,558$	$0,0158 \pm 3,97 \cdot 10^{-4}$	0,983
F2	$102,224 \pm 0,913$	$0,0105 \pm 3,28 \cdot 10^{-4}$	0,984
F3	$103,551 \pm 0,815$	$0,0091 \pm 2,26 \cdot 10^{-4}$	0,985
F4	$104,285 \pm 1,507$	$0,0067 \pm 2,51 \cdot 10^{-4}$	0,981
F5	$105,585 \pm 2,207$	$0,0066 \pm 3,53 \cdot 10^{-4}$	0,960

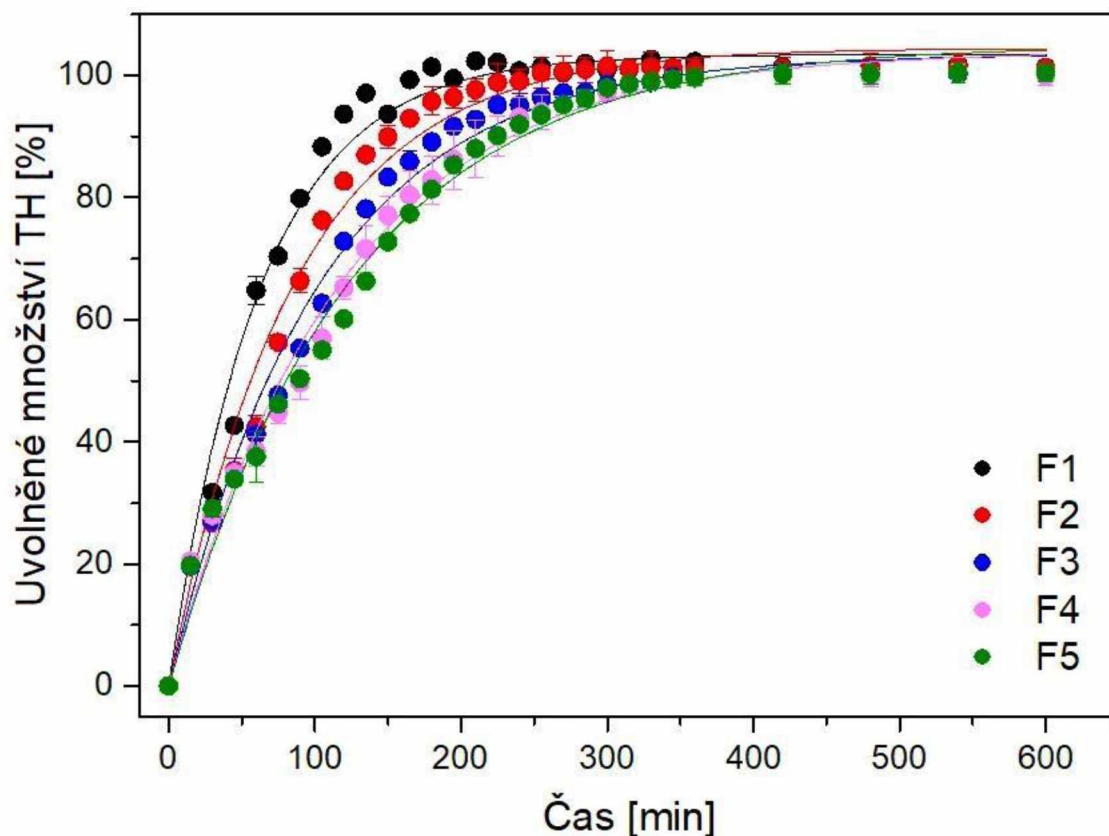


Obrázek 25: Disoluční profil TH při 37 °C proložený kinetickým modelem 1. řádu

Z disolučních profilů proložených modelem 1. řádu při teplotě 37 °C formulací F1- F5 byla stanovena uvolněná množství účinné látky z lékových forem a rychlostní konstanty, které jsou znázorněny spolu s hodnotami koeficientů determinace R^2 v tabulce 9.

Tabulka 9: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 37 °C

Model prvního řádu: $A_S = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$			
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [min^{-1}]	R^2
F1	$102,932 \pm 0,597$	$0,0147 \pm 3,72 \cdot 10^{-4}$	0,983
F2	$103,703 \pm 0,708$	$0,0112 \pm 2,78 \cdot 10^{-4}$	0,984
F3	$102,842 \pm 0,776$	$0,0087 \pm 2,03 \cdot 10^{-4}$	0,987
F4	$104,698 \pm 0,956$	$0,0083 \pm 2,27 \cdot 10^{-4}$	0,989
F5	$103,125 \pm 1,037$	$0,0078 \pm 2,24 \cdot 10^{-4}$	0,988



Obrázek 26: Disoluční profil TH při 40 °C proložený kinetickým modelem 1. řádu

Obrázek 26 znázorňuje disoluční profily formulací F1- F5 při teplotě 40 °C proložené modelem 1. řádu. Z těchto disolučních profilů byly stanovena uvolněná množství účinné látky z lékových forem a rychlostní konstanty, které jsou znázorněny spolu s hodnotami koeficientů determinace R^2 v tabulce 10.

Tabulka 10: Parametry použitého modelu 1. řádu pro disoluční profil TH při 40 °C

Model prvního řádu: $A_S = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$			
Formulace	$A_0 \pm sd$ [%]	$k_1 \pm sd$ [min^{-1}]	R^2
F1	$103,410 \pm 0,663$	$0,0159 \pm 4,70 \cdot 10^{-4}$	0,985
F2	$104,456 \pm 0,885$	$0,0116 \pm 3,70 \cdot 10^{-4}$	0,983
F3	$103,458 \pm 0,793$	$0,0098 \pm 2,52 \cdot 10^{-4}$	0,989
F4	$103,938 \pm 0,879$	$0,0086 \pm 2,21 \cdot 10^{-4}$	0,984
F5	$104,971 \pm 1,030$	$0,0081 \pm 2,32 \cdot 10^{-4}$	0,988

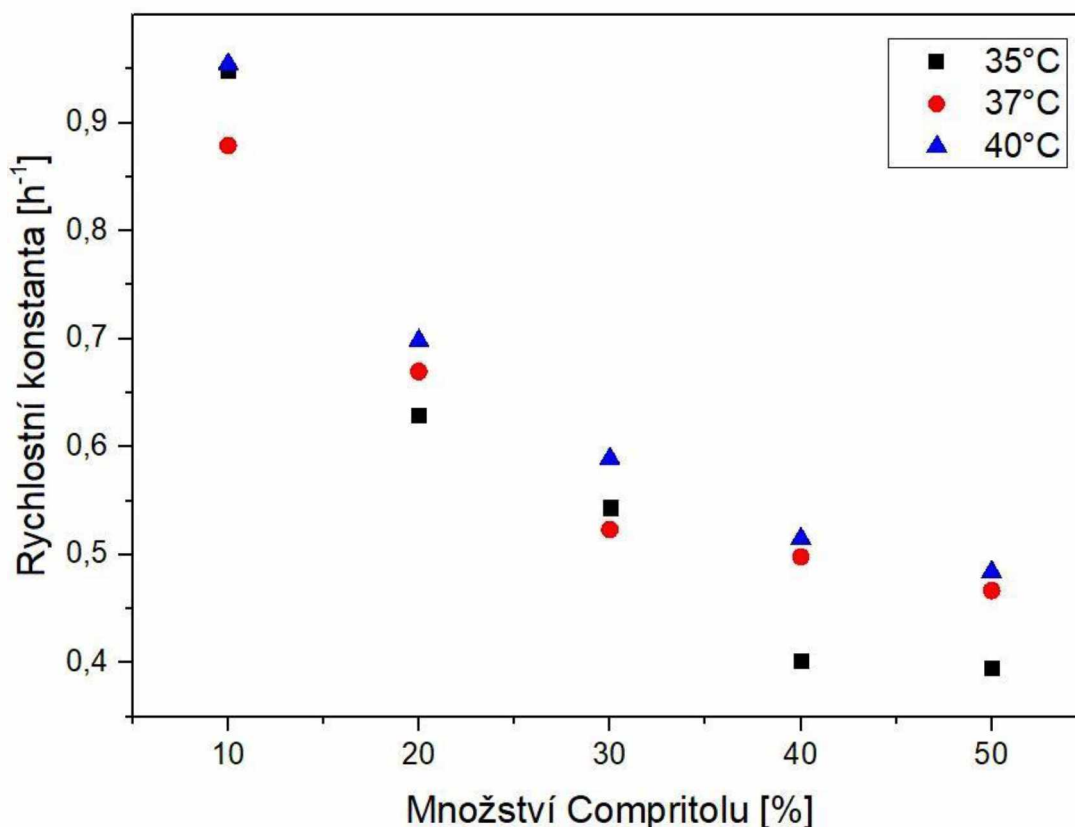
4.4 Vliv složení lipofilních matricových tablet

Díky výsledkům vyplývajícím z matematické analýzy disolučních profilů lze porovnat vliv retardující složky na rychlost uvolnění TH. Ze získaných hodnot rychlostních konstant byly vypočteny i hodnoty poločasu rozpadu/ uvolňování, kdy došlo k uvolnění 50 % účinné látky tramadol hydrochlorid z počátečního množství z lipofilní matricové tablety (tabulka 11).

Tabulka 11: Shrnutí hodnot rychlostních konstant a poločasu uvolňování

Formulace	35 °C		37 °C		40 °C	
	k_1 [hod ⁻¹]	$t_{1/2}$ [hod]	k_1 [hod ⁻¹]	$t_{1/2}$ [hod]	k_1 [hod ⁻¹]	$t_{1/2}$ [hod]
F1	0,9486	0,7307	0,8790	0,7886	0,9546	0,7261
F2	0,6294	1,1013	0,6696	1,0352	0,6984	0,9925
F3	0,5436	1,2751	0,5232	1,3248	0,5892	1,1764
F4	0,4020	1,7242	0,4980	1,3919	0,5148	1,3464
F5	0,3948	1,7557	0,4668	1,4849	0,4842	1,4315

U tablet s nejnižším obsahem retardantu glycerol-dibehenátu, zajišťující zpomalené uvolňování léčiva, je množství účinné látky tramadol hydrochlorid uvolněno poměrně rychle, což lze poznat i z nejvyšší hodnoty rychlostní konstanty u formulace F1. Se zvyšujícím se obsahem retardující složky glycerol-dibehenátu dochází k exponenciálnímu snižování hodnoty rychlostní konstanty (obrázek 27).

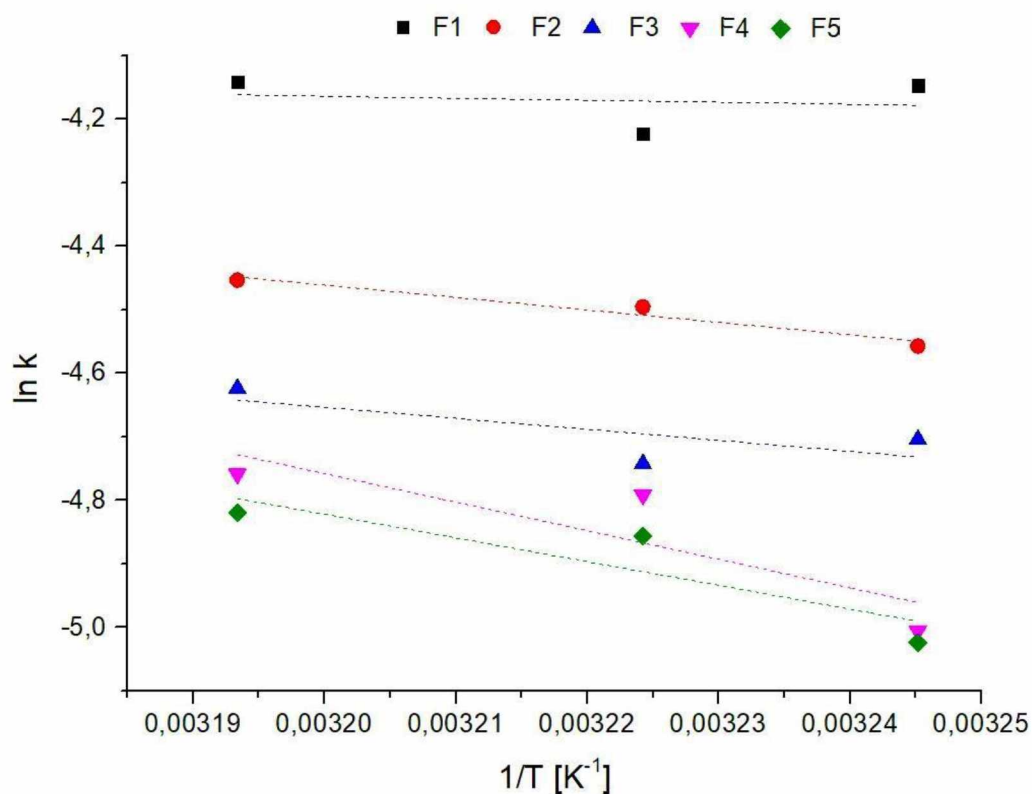


Obrázek 27: Závislost rychlostní konstanty 1. řádu na obsahu glycerol-dibehenátu při různých teplotách

4.5 Teplotní závislost

Kromě poločasů rozpadu lze díky tabulce 8 souhrnně shrnout i rychlostní konstanty daných formulací u jednotlivých lipofilních matricových tablet. Hodnota rychlostní konstanty formulace F4 se s teplotou mění nejvíce. Největší rozdíl je mezi rychlostní konstantou při 35 °C a 40 °C. Této změny si lze všimnout i v grafické závislosti konstanty na obsahu retardující složky v obrázku 27. V případě dalších formulací se rychlostní konstanty mění s teplotou minimálně až nepatrně. Se zvyšujícím se obsahem retardující je potlačován vliv teploty v organismu na rychlost uvolňování této účinné látky.

Na základě těchto skutečností byla použita Arrheniova a Eyringova k popisu teplotních závislostí u všech formulací. Byly získány teplotní závislosti rychlostní konstanty (obr. 25 a 26) i důležité termodynamické veličiny (tab. 28 a 29).

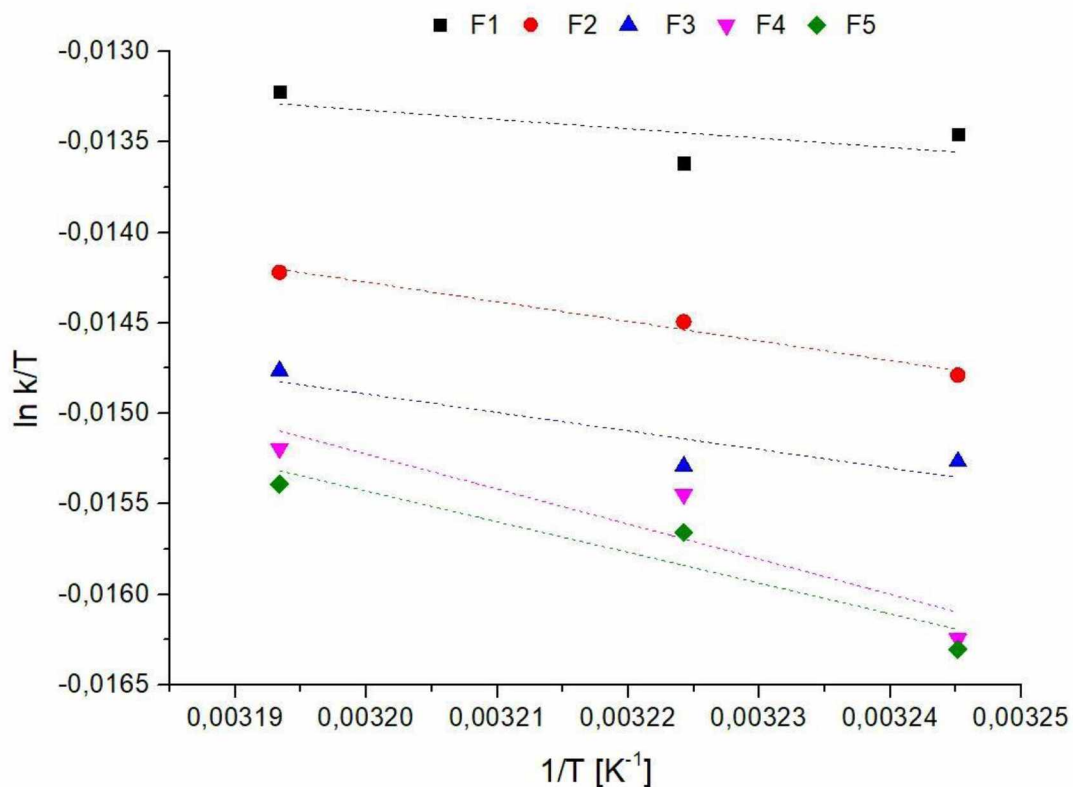


Obrázek 28: Teplotní závislost rychlostní konstanty pomocí Arrheniovy teorie

Na obrázku 28 jsou znázorněny teplotní závislosti rychlostní konstanty formulací F1-F5, které byly vyhodnoceny pomocí Arrheniovy teorie. Tyto teplotní závislosti byly proloženy lineární funkcí, ze které byly získány termodynamické veličiny zaznamenané v tabulce 12.

Tabulka 12: Termodynamické veličiny Arrheniovy teorie

Arrheniova teorie: $\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT}$				
Formulace	E_A [J/mol]	$\ln A$	A [s ⁻¹]	R^2
F1	2611,560	-3,159	0,042	-0,937
F2	16287,076	1,808	6,098	0,905
F3	14363,017	0,875	2,399	0,103
F4	37363,565	9,623	15108,307	0,523
F5	31023,400	7,119	1235,215	0,598



Obrázek 29: Teplotní závislost rychlostní konstanty pomocí Eyringovy teorie

Vyhodnocením teplotní závislosti rychlostní konstanty pomocí Eyringovy teorie formulací F1- F5 byly proloženy lineární rovnicí, ze kterých byly získány termodynamické veličiny zaznamenané v tabulce 13.

Tabulka 13: Termodynamické veličiny Eyringovy teorie

Eyringova teorie: $\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T}$				
Formulace	ΔH^\ddagger [J/mol]	$\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$	ΔS^\ddagger [J/mol · K]	R^2
F1	42,867	0,0032	-197,510	-0,080
F2	89,858	0,0203	-197,368	0,965
F3	85,002	0,0178	-197,389	0,614
F4	160,793	0,0467	-197,148	0,697
F5	140,731	0,0388	-197,214	0,77

Z obrázku 28, 29 a tabulky 12,13 vyplývá i dle vysokých koeficientů determinace R^2 , že závislost rychlostní konstanty pro formulaci F2 nejlépe splňuje lineární tvar. Vzorové výpočty termodynamických veličin jsou uvedeny pouze u této formulace.

Dle Arrheniovy teorie, která byla zmíněna v kapitole 2.8.1, byla hodnota E_A vypočtena dle rovnice:

$$\ln k_1 = -1958,994 \cdot \frac{1}{T} + 1,808$$

Ze směrnice přímky Arrheniovy závislosti byla vypočtena aktivační energie daného procesu E_A :

$$-\frac{E_A}{R} = -1958,994$$

$$E_A = \mathbf{16287,076 \text{ J/mol}}$$

Následně z jejího úseku byla vypočtena odlogaritmováním hodnota frekvenčního faktoru A:

$$\ln A = 1,808$$

$$A = \mathbf{6,098 \text{ s}^{-1}}$$

Podobným způsobem proběhlo vyhodnocení experimentálních dat pomocí Eyringovy rovnice, která byla taktéž zmíněna v teoretické části, kapitola 2.8.2. Pro výpočet ΔH^\ddagger a ΔS^\ddagger byla použita rovnice ve tvaru:

$$\ln\left(\frac{k_1}{T}\right) = -10,808 \cdot \frac{1}{T} + 0,0203$$

Ze směrnice přímky Eyringovy rovnice pro formulaci F2 byla vypočtena hodnota aktivační entalpie procesu ΔH^\ddagger :

$$-\frac{\Delta H^\ddagger}{R} = -10,808$$

$$\Delta H^\ddagger = \mathbf{89,858 \text{ J/mol}}$$

Z úseku této přímky pro formulaci F2 byla vypočtena aktivační entropie daného procesu ΔS^\ddagger :

$$\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} = 0,0203$$

$$\Delta S^\ddagger = \mathbf{-197,368 \text{ J/mol} \cdot \text{K}}$$

5 ZÁVĚR

Diplomová práce byla zaměřena na testování lipofilních matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochloridem. Tyto tablety byly vyrobeny metodou přímého lisování v 5 různých formulacích s různým obsahem retardující složky. U připravených matricových tablet byly provedeny disoluční zkoušky v kyselém disolučním médiu o pH 1,2 při teplotách, které mohou nastat v lidském těle, a to teplota 35, 37 a 40 °C. Byly sestrojeny disoluční profily znázorňující závislost uvolněného množství tramadol hydrochloridu na čase. Pomocí matematické analýzy byly všechny disoluční profily proloženy kinetickým modelem 1. řádu a modelem Korsmeyer-Peppas. Také byly v pravidelných časových intervalech během disolučního testu pořizovány fotografie matricových tablet ukazující vliv složení lipofilní matricové tablety na její vzhled.

Bylo zjištěno, že množství uvolněné účinné látky tramadol hydrochlorid závisí na množství použité retardující složky Compritol® 888 ATO. Je zřejmé, že se uvolňuje méně účinné látky se zvyšujícím se obsahem této retardující složky. Podle hodnot koeficientu determinace bylo rozhodnuto, že rychlost uvolňování všech formulací odpovídá spíše kinetickému modelu prvního řádu, při kterém bylo dosaženo 100% uvolněného množství po 24- hodinové disoluci. Pomocí modelu Korsmeyer-Peppas bylo zjištěno, že mechanismus uvolňování účinné látky odpovídá anomálnímu transportu, který je kombinace difuze a dalších dějů, přičemž se uplatňuje superpozice transportních mechanismů, kterých je více najednou. Z tohoto důvodu nelze transportní mechanismy u těchto formulací charakterizovat jediným kinetickým modelem.

Během disoluční zkoušky byly zaznamenány různé změny vzhledu tablet. Zvyšující se obsah složky Compritol® 888 ATO ve formulacích způsobil vyšší kompaktnost tablety, naproti tomu se snižujícím se obsahem složky Compritol® 888 ATO došlo k výraznějšímu popraskání tablety. Kromě této změny má obsah retardující složky vliv také na pevnost tablety, která klesá se zvyšujícím se množstvím této složky.

Vliv teploty použitého disolučního média na uvolňování tramadol hydrochloridu byl studován pomocí Arrheniovy, resp. Eyringovy teorie. Bylo zjištěno, že v souladu s teorií, zvyšující se teplota disolučního média způsobila zvýšení rychlosti uvolňování účinné látky z tablet. Nejvyššího rozdílu v rychlosti uvolňování účinné látky bylo pozorováno u formulace s nejnižším obsahem glycerol-dibehenátu. Se zvyšující se teplotou se snižují rozdíly v rychlosti uvolňování účinné látky tramadol hydrochlorid napříč formulacemi.

Vzhledem k tomu, že v této diplomové práci byl zkoumán pouze vliv teploty na rychlost uvolňování účinné látky během 24- hodinového testu, by bylo zajímavé prozkoumat i vliv pH disolučního média během disolučního testu. Stejně jak je tomu v reálném případě při průchodu léčiva trávicím traktem. Popřípadě by mohlo být zajímavé tuto práci doplnit i o zkoumání vlivu alkoholu na mechanismus a rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z již studovaných formulací.

6 LITERATURA

- [1] Čičmanec P.; soubor přednášek z předmětu Základy fyzikální chemie, Univerzita Pardubice, 2012.
- [2] Český lékopis 2009 [online]. Praha: Grada, 2009 [cit. 2020-02-16]
- [3] Ministerstvo zdravotnictví ČR. Český lékopis 2017 (elektronická verze). Praha: Grada Publishing, a.s., 2017, s. 3475-3478. ISBN 978-80-271-0500-7.
- [4] Yazdanian M., Briggs K., Jankovsky C., Hawi A. The „high solubility“ definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. *Pharm. Res.* 2004; 21, 293–299.
- [5] Kratochvíl B. Rozpustnost, rozpouštěcí rychlost, prostupnost (permeabilita), biodostupnost. Presentation presented at: *Chemie a fyzika pevných léčiv*, 2008. Dostupné z: <https://uchpel.vscht.cz/files/uzel/0022888/0096~M9dTCMqvKigtLsnLLy5RMDIwtAAA.pdf?redirected>
- [6] GUYTON, Arthur C a John E HALL. *Textbook of Medical Physiology*. 11. vydání. Elsevier, 2006. 11; str. 782–784. ISBN 978-0-7216-0240-0
- [7] MERKUNOVÁ, Alena a Miroslav OREL. *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Praha: Grada, 2008. *Psyché (Grada)*. ISBN 978-80-247-1521-6.
- [8] GRAINGER, A., 2013. Principles of temperature monitoring. *Nursing Standard.*, London: RCN PUBLISHING. [online]. 27, 50, 48-55 [cit. 2017-05-05].
- [9] ROSINA, Jozef, Hana KOLÁŘOVÁ a Jiří STANEK. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2006, str. 57- 59. ISBN 80-247-1383-7.
- [10] ČELEDOVÁ, Libuše a Rostislav ČEVELA. *Člověk ve zdraví i v nemoci: podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2017. ISBN 978-80-246-3828-7.
- [11] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. b.r. [cit. 2020-04-03].
- [12] SEDLÁČKOVÁ, Tereza. *Studium rozpadu matricových tablet s pentoxifylinem v různých disolučních médiích*. Pardubice, 2018. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická. Vedoucí práce Ing. Václav Lochař, PhD.

- [13] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR; 2014; Zkouška disoluce pevných lékových forem; Český lékopis 2009 a Doplnky 2010 – 2016; 1. vydání; Praha: GRADA Publishing a. s.; 11199-11204; ISBN: 978-80-247-2994-7
- [14] DVOŘÁČKOVÁ, K.; BAUTZOVÁ, T.; RABIŠKOVÁ, M.. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. Chem. listy, 2011, 105(1), str. 50-54. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf
- [15] BROWN, Cynthia K., CHOKSHI, Hitesh P., NICKERSON, Beverly, REED, Robert A., ROHRS, Brian R., SHAH, Pankaj A. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds. Pharmaceutical Technology. 2004, 28 (12), 56-65. ISSN 1543-2521.
- [16] LIU, Rong. Water-insoluble drug formulation. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, c2008. ISBN 0-8493-9644-1.
- [17] JIRÁSKOVÁ, J., et al. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. Chem. Listy, 2015, 109 (1), str. 34-40. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/411/411>
- [18] Dvořáčková K., Bautzová T., Rabišková M., Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. Chem. listy 2011, str. 50-54
- [19] MAUGER, John W. Physicochemical Properties of Buffers Used in Simulated Biological Fluids with Potential Application for In Vitro Dissolution Testing: A Minireview. Dissolution Technologies. 2017. 24 (3), 38-51. ISSN 1521-298X.
- [20] KRIEG, Brian J., TAGHAVI, Seyed Mohammad, AMIDON, Gordon L., AMIDON, Gregory E. In Vivo Predictive Dissolution: Comparing the Effect of Bicarbonate and Phosphate Buffer on the Dissolution of Weak Acids and Weak Bases. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. 104 (9), 2894-2904. ISSN 0022-3549.
- [21] NIAZI, Sarfaraz. Handbook of bioequivalence testing. Second edition. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, [2015]. Drugs and the pharmaceutical sciences, v. 213. ISBN 9781482226379.
- [22] KARLÍČEK, Rolf. Analytická chemie pro farmaceuty. 4., nezměn. vyd. Praha: Karolinum, 2013. ISBN 9788024622026.

- [23] KLIMEŠ, J. et al. Kontrolně-analytické hodnocení léčiv lékopisnými metodami. Hradec Králové: RNDr. František Skopec, Nucleus HK, 2011, 268 s. ISBN 978-80- 87009-29-1.
- [24] Nováková, Lucie, Pavel Svoboda, and Jakub Pavlík. "Ultra-high performance liquid chromatography." *Liquid Chromatography*. Elsevier, 2017. 719-769.
- [25] Okáčová L., Vetchý D., Franc A., et al. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chem listy* 2010, 104, str. 21-26.
- [26] Okáčová L., Vetchý D., Franc A, Rabišková M. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění. *Chem. Listy* 2011; 105, 34–40.
- [27] Vraníková B, Gajdziok J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Čes Slov Farm* 2015; 64: 7–13.
- [28] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* [online]. 2007, 17(2), 188-192 [cit. 2020-02-20]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>
- [29] RABIŠKOVÁ, Miloslava a Vítězslava FRIČOVÁ. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství* [online]. 2008, 4(4), 186-190 [cit. 2020-02-21]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2008/04/09.pdf>
- [30] LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4., české. Ilustroval Jürgen WIRTH, přeložil Maxmilián WENKE. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3908-3.
- [31] Venkatramana M Rao, Kevin Engh, Yihong Qiu. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 252 (1–2), 81-86. ISSN: 0378-5173. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00622-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00622-1)
- [32] Hendeles, Leslie et al. Food-Induced “Dose-Dumping” from a Once-a-Day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity. *CHEST*, 87(6), 758 – 765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1378/chest.87.6.758>
- [33] KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-423-7.

- [34] RATHBONE, Michael J., Jonathan HADGRAFT a Michael S. ROBERTS. Modified-release drug delivery technology. New York: Marcel Dekker, c2003. ISBN 0-8247-0869-5.
- [35] Ph.D, PharmDr.et Mgr.David Vetchý, and Ceral Jiří. "Moderní perorální lékové formy používané v neurologii." *Neurol. praxi* 6, no. 4 (2005): 218-20.
- [36] Ratner BD, Kwok C. Characterization of delivery system, surface analysis and controlled release system. *Encyclopaedia of controlled drug delivery, Volume 1*. John Wiley & Sons, USA; 1999, str. 349-62.
- [37] RABIŠKOVÁ, Miloslava, CHALUPOVÁ, Zuzana, MASTEIKOVÁ, Ruta a HÄRING, Adam. *Lékové formy a biofarmacie II. Tuhé léky – návody na praktická cvičení*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, s. 23-24. ISBN 80-7305-525-2.
- [38] Pina ME, Salsa T, Veiga F. Oral controlled release dosage forms. I. cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23, str. 929-38
- [39] Sedláková M, Rabišková M, Spilková J. Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet. *Čes Slov Farm* 2006; 55: 4–11.
- [40] Rabišková M, Vostalová L, Medvecká G, Horáčková D. Hydrofilní gelové matricové R
- [41] RABIŠKOVÁ, Miloslava. *Lékové formy a biofarmacie*. Vyd. 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2005, 53 s. ISBN 80-7305-525-2.
- [42] Hiremath, P.S., Saha, R.N. Controlled Release Hydrophilic Matrix Tablet Formulations of Isoniazid: Design and In Vitro Studies. *AAPS PharmSciTech* 9, 1171–1178 (2008). Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9159-0>.
- [43] Maderuelo, C., Zarzuelo, A., Lanao, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*, 154(1), 2011, 154, str. 2-19. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.002>.
- [44] Alderman, D. A. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacture*, 5, 1984, str. 1-9
- [45] Siepmann, J., Siegel, R. A., Rathbone, M. J. *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery*. New York: Controlled Release Society, c2012. *Advances in delivery science and technology*. ISBN 1461408806.

- [46] Omidian, H. P., Swelling agents and devices in oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 18 (2008) 83-93
- [47] VUEBA, M. L., BATISTA DE CARVALHO, L. A. E., VEIGA, F., SOUSA, J. J. & PINA, M. E. Role of cellulose ether polymers on ibuprofen release from matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 2005, str. 653-665. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/03639040500216360>
- [48] GHORI, M. U., GINTING, G., SMITH, A. M. & CONWAY, B. R. Simultaneous quantification of drug release and erosion from hypromellose hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 465, 2014, 406-412. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.028>
- [49] Státní ústav pro kontrolu léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online], 2010 [cit. 06. 02. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
- [50] Chansanroj, K., Betz, G. Sucrose esters with various hydrophilic–lipophilic properties: Novel controlled-release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction. *Acta Biomaterialia*. 6 (8), 2010, str. 3101-3109. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.044>
- [51] 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. 2020-02-23]. DOI: 10.1208/pt040331. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/pt040331>
- [52] Qing-Ri Cao, Tae-Wan Kim, Beom-Jin Lee. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings. *International Journal of Pharmaceutics*, 339 (1-2), 2007, str. 19-24. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.04.016>
- [53] Susanne Fredenberg, Marie Wahlgren, Mats Reslow, Anders Axelsson. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems-A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415 (1-2), 2011, str. 34-52. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>

- [54] DVOŘÁČKOVÁ, K., Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu, Chem. Listy, [online], 2009, 103 (1), str. 66-72, [cit. 2020-02-23]. ISSN1213-7103. Dostupné z: http://www.chemickelisty.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf
- [55] DOLEŽAL, Tomáš. Bolest: doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti: [novelizace 2008]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2008. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-23-7.
- [56] HAMPL, František a Jaroslav PALEČEK. Farmakochemie. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2002. ISBN 80-7080-495-5
- [57] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada, 2007, str. 161-166. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [58] ŠVIHOVEC, Jan, Jan BULTAS, Pavel ANZENBACHER, Jaroslav CHLÁDEK, Jan PŘÍBORSKÝ, Jiří SLÍVA a Martin VOTAVA, ed. Farmakologie. Ilustroval Miroslav BARTÁK. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
- [59] LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Karolinum, 2002. ISBN 80-246-0538-4.
- [60] HYNIE, Sixtus. Základy farmakologie. Praha: Triton, 1999. Levou zadní. ISBN 80-725-4048-3, s.143-153
- [61] Morayo G. Adebisi, Jeanne Manalo, Rodney E. Kellems, Yang Xia. Differential role of adenosine signaling cascade in acute and chronic pain. Neuroscience Letters. 2019, 712. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134483>
- [62] GROND, S., SABLITZKI, A., Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics. 2004, 43(13), s. 897-923. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443130-00004>
- [63] LEE, C. Rhoda, Donna MCTAVISH and Eugene M. SORKIN. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs. 1993, 46(2), 313-340. ISSN 0012-6667.
- [64] Yoshizawa K., Kawai K., Fujie M. et al. Overall safety profile and effectiveness of tramadol hydrochloride/acetaminophen in patients with chronic noncancer pain in Japanese real-world practice. Curr Med Res Opin 2015 Nov, 31 (11), 2119–2129, doi: 10.1185/03007995.2015.1091975

- [65] FRANKUS, E., FRIDERICHS, E., KIM, S. M., OSTERLOH, G. (1978) [On separation of isomeres, structural elucidation and pharmacological characterization of 1-(methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexan-1-ol (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 28: 114–121
- [66] RABER, Marc, Hans-Ulrich SCHULZ, Michael SCHÜRER, Ursula BIAS-IMHOFF a Helmut MOMBERGER. Pharmacokinetic Properties of Tramadol Sustained Release
- [67] Lékárna. Lékárna. [online]. 2018 [cit. 06. 02. 2020]. Dostupné z: <http://www.lekarna.cz>
- [68] LEPPERT W., Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports*. 2009, 61 (6), s. 978-992 (2009). ISSN 1734-1140. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70159-8](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70159-8)
- [69] Mathematical models of drug release. Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems [online]. Elsevier, 2015, s. 63-86 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000059>
- [70] COSTA, Paulo and SOUSA LOBO, José Manuel. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. [online]. 2001, 13(2), 123-133 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 0928-0987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
- [71] BRUSCHI, Marcos Luciano. Mathematical models of drug release. In: *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. Woodhead, 2015, s. 63-86. ISBN 978-0-08-100092-2.
- [72] SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *International journal of pharmaceutics*, 2013, 453.1: 12-24.
- [73] MUSELÍK, Jan, Alena KOMERSOVÁ, Václav LOCHAŘ a Kateřina KUBOVÁ. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chemické listy*. 2019, 113(5), 328-336. ISSN 0009-2770. Dostupné také z: <http://www.chemicke-listy.cz/common/articles.html>
- [74] BRUSCHI, Marcos Luciano. Mathematical models of drug release. In: *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. Woodhead, 2015, s. 63-86. ISBN 978-0-08-100092-2.

[75] TOCKSTEIN, Antonín. Vyšetřování a řešení kinetických schémat homogenních reakcí. Vyd. 2., opr. Pardubice: Pardubice Vysoká škola chemicko-technologická, 1992. ISBN 80-85113-49-X

[76] 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. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.002. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098716302913>

[77] 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. 2018-04-03]. ISSN 0001-6837.

[78] MARCINIAK, Dominik M., DRYŚ, Andrzej, PLUTA, Janusz and KUBIS, Aleksander A. The use of kinetic n-order model in description of active substance release from various drug forms – part 2. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2008. 65(1), 107-118. ISSN 0001-6837.

[79] WALODDI, Weibull. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. *Journal of Applied Mechanics*. b.r., 18, 293-297.

[80] DASH, Suvakanta, et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67.3: 217-23.

[81] HIGUCHI, Takeru. Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1961, 50(10), 874875 [cit. 2018-04-03]. DOI: 10.1002/jps.2600501018. ISSN 00223549. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915333037>

[82] HIGUCHI, W.I. Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments. Journal of Pharmaceutical Sciences [online]. 1962, 51(8), 802-804 [cit. 2018-04-04]. DOI: 10.1002/jps.2600510825. ISSN 00223549. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915336297>

[83] ČIČMANEC, Pavel, HÁJEK, Martin, DROBNÁ, Helena a FROLICH, Karel. Fyzikální chemie pro bakalářské studium. 1. vyd. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2016, s. 7.30-7.37. ISBN 978-80-7560-006-6.

[84] BILLING, Gert D. a Kurt V. MIKKELSEN. Introduction to molecular dynamics and chemical kinetics. New York: Wiley, c1996. ISBN 9780471127390

[85] MAREČEK, Aleš a Jaroslav HONZA. Chemie pro čtyřletá gymnázia. Brno: vl.nákl, 1995. ISBN 9788090006669.

[86] JENSEN, Frank. Introduction to computational chemistry. Third edition. Hoboken, NJ: John Wiley, 2017. ISBN 9781118825990.

[87] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Pelety – moderní perorální léková forma. Remedia [online]. 2006, 16(6), 605-608 [cit. 2020-04-04]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2006/6-2006/Pelety-moderni-peroralnilekova-forma/e-9o-9U-h8.magarticle.aspx>