

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

VPLYV ALKOHOLU NA UVOĽŇOVANIE OPIÁTOVÝCH LIEČIV Z MATRICOVÝCH TABLIET

ŠTEFAN HUSÁR^{a,b}, MIROSLAVA SÝKOROVÁ^a,
KATARÍNA RUMLOVÁ^a, BEÁTA VLADOVIČOVÁ^b
a ADRIANA BEDNÁROVÁ^b

^a Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava,

^b Saneca Pharmaceuticals a.s., Nitrianska 100, 920 27

Hlohovec

husar.stefan26@gmail.com

Došlo 5.2.19, prijaté 27.2.19.

Kľúčové slová: tramadol, predĺžené uvoľňovanie,
alkoholová rezistencia, etanol, matricové tablety

Úvod

Perorálne liekové formy s predĺženým uvoľňovaním liečiva zabezpečujú kontinuálne udržiavanie požadovaných koncentrácií počas určeného časového obdobia. Výhody týchto liekových foriem spočívajú v zníženej frekvencii dávkovania lieku, redukcii výkyvov plazmatickej hladiny liečiva, menších výskytov nežiadúcich účinkov a s tým súvisiacou zlepšenou spolupracou pacienta¹. Na druhej strane z definície vyplýva, že tieto liekové formy obsahujú významný podiel liečiva, ktoré podané nárazovo v jednej dávke môže spôsobiť závažné nežiaduce účinky. V poslednom období vydali niektoré svetové regulačné authority (FDA, Health Canada) varovania týkajúce sa bezpečnosti opioidných analgetických prípravkov a v niektorých prípadoch boli tieto lieky dokonca aj stiahnuté z komerčného trhu². Regulačné authority sa osobitne zaoberali potenciálom alkoholovej interakcie s opioidnými perorálnymi liekovými formami s predĺženým uvoľňovaním, ktoré vedú k nekontrolovanému a predčasnému uvoľneniu celej dávky liečiva. Z tohto dôvodu je nevyhnutné pri vývoji nových liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním opiátového liečiva študovať pôsobenie alkoholu na rýchlosť a mechanizmus uvoľňovania liečiva, pretože rôzne koncentrácie alkoholu môžu viesť až k uvoľneniu letálnej dávky analgetika, ako tomu bolo v medializovaných prípadoch Palladone XL a Opana ER³.

Tramadol hydrochlorid (tramadol HCl) je syntetické, centrálne pôsobiace analgetikum, ktoré účinkuje ako opiátový agonista so selektivitou na μ receptory⁴. Tramadol je

používaný ako *cis*-racemát, pričom enantioméry (*R,R* a *S,S*) prispievajú k analgetickej aktivite rozdielnym a doteraz nie úplne objasneným mechanizmom⁵. Jeho eliminačný polčas je približne 5,5 hodiny, a preto sa pre podávanie tramadolových prípravkov uprednostňujú liekové formy s predĺženým uvoľňovaním kvôli zníženiu frekvencie podávania a zaisteniu lepšej spolupráce pacienta. Dobrá rozpustnosť tramadol HCl vo vode si vyžaduje starostlivý výber polymérov riadiacich uvoľňovanie liečiva z matricových formulácií⁶.

Boli pripravené formulácie pevných liekových foriem obsahujúcich 100 mg tramadol HCl s rôznymi matricovými polymermi na báze polyvinylacetátu (Kollidon SR), hypromelózy (HPMC, Methocel K15M) a polyvinylalkoholu (Parateck SRP 80). Kollidon SR je tvorený zmesou 80 hm.% polyvinylacetátu nerozpustného vo vode a v etanole a 19 hm.% povidonu, ktorý je naopak rozpustný v oboch médiách. Okrem toho je Kollidon SR ďalej stabilizovaný s 0,8 hm.% laurylsíranu sodného a 0,2 hm.% koloidného oxidu kremičitého⁷. HPMC K15M je často používaný polymér pre prípravu perorálnych matricových tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Tento polymér je odolný voči pôsobeniu enzýmov, stabilný v rozsahu pH 3–11, neiónový a nabobtnáva do formy gélu, ktorý kontroluje uvoľňovanie liečiva⁸. Parateck SRP 80 je nový funkčný excipient, ktorého hlavnou zložkou je hydrofilný polymér polyvinylalkohol. Matricové tablety obsahujúce Parateck SRP 80 poskytujú konzistentné disolučné profily s predĺženým uvoľňovaním liečiva počas niekoľkých hodín. Je vhodný na priame lisovanie a výhodou týchto matricových tabliet je odolnosť voči náhlemu uvoľneniu liečiva z formulácie pôsobením zmeny pH alebo alkoholu⁹.

Cieľom práce bolo študovať mechanizmus uvoľňovania tramadol HCl z vytvorených matricových štruktúr a schopnosť týchto matricových tabliet odolávať pôsobeniu rôznych koncentrácií etanolu (alkoholová rezistencia).

Experimentálna časť

V práci sa ako modelové, vo vode ľahko rozpustné liečivo, použil tramadol HCl (Saneca Pharmaceuticals, a.s., Slovenská republika). Testované boli tri rôzne polyméry zabezpečujúce predĺžené uvoľňovanie tramadol HCl: hypromelóza K15M (Methocel K15M, Dow Chemicals, USA), polyvinylacetát (Kollidon SR, BASF, Nemecko) a polyvinylalkohol (Parateck SRP 80, Merck, Nemecko). Ako pomocné látky pre prípravu matricových tabliet boli použité: mikrokryštalická celulóza typ PH 101 (Avicel PH 101, Mingtai, Čína), polyvinylpyrolidón K30 (Kollidon K30, BASF, Nemecko) a stearan horečnatý (FaciSPA, Taliansko). Ako technický excipient pre prípravu roztoku spojiva (Kollidon K30) bola použitá čistená voda liekopisnej kvality.

Boli pripravené tri vzorky matricových tabliet, ktoré obsahovali 100 mg tramadol HCl. Formulácia F1 obsahovala 20,1 hm.% HPMC K15M, formulácia F2 20,1 hm.% Kollidon SR a formulácia F3 20,1 hm.% Parteck SRP 80. Zloženie jednotlivých formulácií je uvedené v tab. I. Spoločný tramadolový premix (hmotnosť šarže 2,050 kg) bol pripravený technológiou vlhkej granulácie zmesi tramadol HCl a mikrokryštalickej celulózy, typ PH 101 roztokom polyvinylpyrolidónu K30 (25 hm.%, 200,0 g roztoku) vo vysokootáčkovom granulátore Diosna P/VAC 10 (Diosna GmbH, Nemecko). Zmes tramadol HCl a mikrokryštalickej celulózy, typ PH 101 sa miešala po dobu 10 min pri otáčkach miešadla 200 ot min⁻¹, vlhčenie granulárnym roztokom prebiehalo po dobu 1 min (otáčky miešadla 400 ot min⁻¹, rozsekávač vypnutý) a po pridaní roztoku sa navlhčená zmes granulovala ešte po dobu 2 min (otáčky miešadla 400 ot min⁻¹, rozsekávač 750 ot min⁻¹). Vlhký granulát sa sušil vo fluidnej sušiarňi GPCG 3.1 (Glatt GmbH, Nemecko) pri teplote sušiaceho vzduchu 40 °C do dosiahnutia cieľovej straty sušenia menej ako 3,0 % (10 min pri 105 °C, halogénový analyzátor vlhkosti Mettler Toledo HR 53, Švajčiarsko). Vysušený a presitovaný granulát (sito s priemerom 0,8 mm, oscilačný sitovač Frewitt MGI 628, Švajčiarsko) sa ďalej po rozdelení homogenizoval s jednotlivými matricotvornými polymérmí po dobu 10 min (13 ot min⁻¹) a nakoniec sa tabletovina lubrikovala pridaním stearanu horečnatého po dobu 5 min (13 ot min⁻¹) v nízkootáčkovom homogenizátore HF10 (Kovymont, Slovenská republika). Okrúhle, bikonvexné tablety (veľkosť šarže 650,0 g; 2500 tabliet) s priemerom 9 mm s cieľovou hmotnosťou 260,0 mg ± 5 % a odolnosťou proti lomu 60 N (50–70 N) boli pripravené na rotačnom tabletovacom zariadení Pressima AX8 (IMA Pharma, Taliansko).

Uvoľňovanie liečiva z pripravených formulácií sa stanovovalo použitím pádlovej disolučnej aparatúry (Sotax AT7 Smart, Sotax, Švajčiarsko) pri rýchlosti pádiel 50 ot min⁻¹, v 500 ml disolučného média s teplotou 37 ± 0,5 °C. Disolúcia tramadol HCl sa hodnotila v troch médiách: 0,1 mol l⁻¹ kyselina chlorovodíková (HCl); 0,1 mol l⁻¹ HCl + 5 obj.% etanolu a 0,1 mol l⁻¹ HCl + 40 obj.% etanolu. Roztok HCl s koncentráciou 0,1 mol l⁻¹ je vhodný pre simulovanie prostredia žalúdka (pH 1,2), keďže väčšina alkoholu sa

absorbuje práve cez gastrickú mukózu^{10,11}. Zvolené koncentrácie etanolu vychádzajú z odporúčania FDA pre disolučné testovanie nových generických liekov, kde koncentrácia 5 obj.% etanolu reprezentuje konzumáciu slabšieho alkoholického nápoja (pivo, víno) a prídavok 40 obj.% etanolu predstavuje požitie jednotky tvrdého alkoholu¹¹.

Testovalo sa šesť tabliet z každej formulácie ($n = 6$) a vo vzorkách odoberaných v daných intervaloch sa stanovilo množstvo uvoľneného tramadol HCl metódou HPLC na kvapalinovom zariadení (separačný modul Alliance 2695, Waters, USA) s UV detektorom pri vlnovej dĺžke 270 nm. Po každom odobratí vzorky sa chýbajúci objem doplnil čerstvým disolučným médiom. Z nameraných hodnôt sa zostrojili disolučné profily liečiva.

Mechanizmus uvoľňovania tramadol HCl v rôznych médiách bol vyhodnotený po dosadení disolučných dát do nasledujúcej rovnice:

$$Q = k \cdot t^n$$

kde Q je množstvo uvoľneného liečiva v % v čase t , k je kinetická konštanta zahŕňajúca štruktúrne a geometrické charakteristiky matricovej tablety a n je difúzny exponent, ktorý vyjadruje mechanizmus uvoľňovania liečiva. Hodnota n blízka 0,5 vyjadruje pre matricové tablety prevažujúci difúzny mechanizmus uvoľňovania liečiva. Zvyšujúce sa hodnoty n zodpovedajú kombinovanému mechanizmu difúzie a erózie, ktoré prispievajú k celkovému mechanizmu uvoľňovania liečiva. Klesajúca hodnota difúzneho exponentu n vedie k zvýšeniu hodnoty kinetickej konštanty k , pričom veľmi vysoké hodnoty k môžu indikovať okamžité, nárazové uvoľnenie liečiva z matrice^{12,13}.

Uvoľňovanie liečiva v etanolových médiách bolo hodnotené výpočtom faktora podobnosti f_2 v porovnaní s uvoľňovaním tramadol HCl v nealkoholovom prostredí. Faktor podobnosti v rozmedzí 50 až 100 znamená štatisticky významnú podobnosť disolučných profilov¹⁴.

Výsledky a diskusia

Perorálne matricové formulácie obsahujú veľké množstvo liečiva, a preto mechanizmus uvoľňovania musí byť dostatočne robustný, aby zabránil možnosti nekontrolovaného uvoľnenia celej dávky liečiva. Dôležité je to

Tabuľka I
Zloženie tramadolových formulácií (F1, F2, F3) v hm.%

Materiál	F1	F2	F3
Tramadol HCl	38,5	38,5	38,5
Mikrokryštalická celulóza, typ PH 101	38,5	38,5	38,5
Polyvinylpyrolidón K30	1,9	1,9	1,9
Kollidon SR	20,1	–	–
Methocel K15M	–	20,1	–
Parteck SRP 80	–	–	20,1
Stearan horečnatý	1,0	1,0	1,0

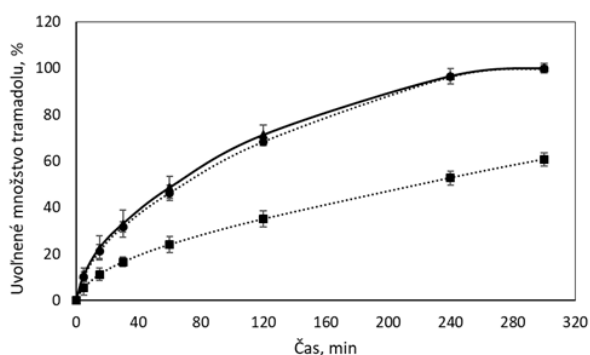
predovšetkým v prípade opiátových analgetík ako tramadol HCl, kde náhle uvoľnenie celej dávky liečiva pôsobením etanolu môže viesť k závažným nežiadúcim účinkom.

Uvoľňovanie tramadol HCl z troch experimentálnych matricových formulácií v prostredí $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl a v prostredí s prídavkom 5 obj.% a 40 obj.% etanolu je znázornené na obr. 1–3. V disolučnom médiu bez prítomnosti etanolu nastalo kompletne uvoľnenie tramadol HCl z formulácie F1 po 5 hodinách disolučného testu, z formulácie F2 sa uvoľnilo 74,4 % a z formulácie F3 98,0 % liečiva v rovnakom časovom intervale. Disolučné profily v prítomnosti 5 obj.% a 40 obj.% etanolu preukazujú, že súčasné užitie alkoholu vedie k pomalšiemu uvoľňovaniu tramadol HCl zo všetkých troch formulácií. Príčinou môže byť znížená rýchlosť difúzie vody do matricovej štruktúry, čo vedie k pomalšiemu uvoľňovaniu liečiva v prítomnosti etanolu. V prítomnosti zvyšujúcej sa koncentrácie etanolu dochádza k redukcii hydratácie matricového polyméru, klesá hrúbka gélovej vrstvy, ale jej konzistencia je výrazne vyššia. Táto difúzna rezistencia potom vedie k zníženému uvoľňovaniu tramadol HCl v prítomnosti 40 obj.% etanolu¹⁵. Tento efekt chráni formulácie F1, F2 a F3 pred potencionálnym náhlym uvoľnením celej dávky tramadol HCl po požití alkoholu. Vzhľadom na pravdepodobnú interakciu medzi liečivom a matricovým polymérom možno očakávať prítomnosť vodíkových a hydrofóbných väzieb. Prítomnosť fenolickej hydroxylovej skupiny v molekule tramadol HCl napovedá o možnosti formovania vodíkových väzieb. Keďže liečivo aj použité polyméry vo svojej molekule obsahujú aj hydrofóbne časti (aromatický kruh tramadol HCl a alifatické reťazce polymérov), na interakcii tramadol HCl a matricových polymérov sa môžu rovnako podieľať aj hydrofóbne väzby¹⁶.

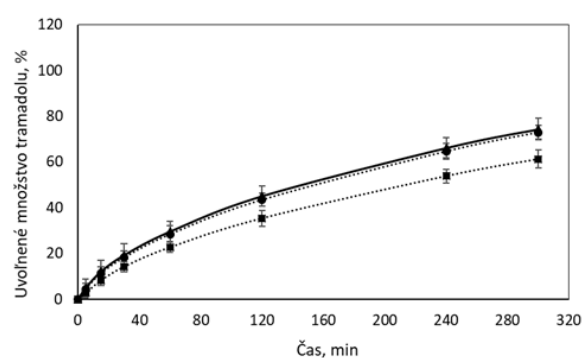
Kollidon SR neobsahuje žiadne iónové skupiny, preto je inertný k liečivu a hydratácia nie je ovplyvnená zmenou pH prostredia. Výsledkom je, že Kollidon SR je vhodný pre formuláciu pH nezávislých, hydrofóbných matricových tabliet. Po vložení tabliet do disolučného média dochádza k penetrácii vody do matricového skeletu

a rozpustený polyvinylpyrolidón vytvára póry, cez ktoré dochádza k difúzii liečiva do vonkajšieho prostredia¹⁷. Dôkazom prevažujúceho difúzneho mechanizmu uvoľňovania tramadol HCl sú aj vypočítané hodnoty difúzneho exponentu pre formuláciu F1, ktoré sa pohybovali od 0,5390 v nealkoholovom médiu až po 0,5735 (tab. II) v prítomnosti 40 obj.% etanolu. Vysvetlením pre výrazný pokles uvoľňovania tramadol HCl v prítomnosti 40 obj.% etanolu (faktor podobnosti $f_2 = 32$, tab. II) v porovnaní so zvyšnými dvomi formuláciami sú plastické vlastnosti polyméru a nízka hodnota teploty sklovitého prechodu ($T_g \approx 35 \text{ }^\circ\text{C}$)¹⁸. Polyvinylacetát vytvára v prostredí 40 obj.% etanolu tesnejšie usporiadanie polymérových reťazcov okolo častíc liečiva a tým vzniká pevnejšia bariéra pre prienik tramadol HCl cez rozpustené póry polyvinylpyrolidónu¹⁹. V etanolovom prostredí preto dochádza k sťahovaniu matricového skeletu Kollidon SR a rozpustné časti polyméru potom nie sú ľahko dosiahnuteľné pôsobením etanolu.

Hypromelóza K15M zaisťuje riadené uvoľňovanie liečiva, jej výhodou je schopnosť veľmi rýchlo vytvoriť gélovú vrstvu. Mechanizmus hydratácie spočíva najprv v kontakte s vodným prostredím, kedy je hydratovaný povrch tablety. Následne kvapalina preniká do štruktúry polyméru a dochádza k rozvoľňovaniu hypromelózových reťazcov. Absorbacia disolučnej kvapaliny hypromelózou je spomalená vytvorením gélovej vrstvy, ktorá vzniká vo vstupe dostatočného objemu média do polyméru. Mechanizmus uvoľňovania liečiva z hypromelózovej matrice je kombináciou rôznych transportných mechanizmov, dominantnými sú predovšetkým difúzia a erózia matricovej štruktúry²⁰. Tejto teórii nasvedčujú aj vypočítané hodnoty difúzneho exponentu pre hypromelózovú formuláciu F2, ktoré sa pohybovali od 0,6441 v nealkoholovom médiu až po 0,7310 (tab. II) v prítomnosti 40 obj.% etanolu. Matricová tableta je najprv zvlhčená a tramadol HCl je difúznym procesom uvoľňovaný do okolia. Potom sa tableta postupne rozpadá, gélová vrstva eroduje a liečivo po rozpustení prestupuje do sliznice tráviaceho traktu a následne do krvného obehu²¹. Disolučné profily v médiach obsahu



Obr. 1. Disolučný profil tramadol HCl z formulácie F1 (Kollidon SR) v prítomnosti $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl (▲); $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl + 5 % EtOH (●) a $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl + 40 % EtOH (■)



Obr. 2. Disolučný profil tramadol HCl z formulácie F2 (Methocel K15M) v prítomnosti $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl (▲); $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl + 5 % EtOH (●) a $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ HCl + 40 % EtOH (■)

Tabuľka II

Hodnoty kinetických konštánt (k), difúzných exponentov (n), korelačných koeficientov (R^2) a faktorov podobnosti (f_2) pre tramadolové formulácie v rôznych médiách

Formulácia	Disolučné médium	k	n	R^2	f_2
F1	0,1 mol l ⁻¹ HCl	5,122	0,5390	0,9938	–
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 5 % EtOH	4,591	0,5566	0,9950	91
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 40 % EtOH	2,306	0,5735	0,9989	32
F2	0,1 mol l ⁻¹ HCl	2,031	0,6441	0,9943	–
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 5 % EtOH	1,798	0,6626	0,9939	94
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 40 % EtOH	1,061	0,7311	0,9872	52
F3	0,1 mol l ⁻¹ HCl	3,085	0,6308	0,9909	–
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 5 % EtOH	2,362	0,6610	0,9952	58
	0,1 mol l ⁻¹ HCl + 40 % EtOH	1,657	0,7302	0,9938	56

júciach etanol boli charakterizované rýchlym uvoľňovaním tramadol HCl v prvej hodine s klesajúcou rýchlosťou uvoľňovania v priebehu času, čo zodpovedá difúznemu mechanizmu uvoľňovania liečiva z formulácie F2 v neskorších fázach disolučného profilu. Rýchla disolúcia na začiatku môže byť spôsobená obmedzenou hydrataciou a bobtnaním polyméru v prvej hodine. Počiatočná interakcia medzi polymérom a vodným prostredím je redukovaná v prítomnosti etanolu, čo je príčinou nárastu uvoľňovania liečiva, ale po čase interakcia medzi polymérom a etanolom klesá a hydratacia polyméru spôsobuje predĺžené uvoľňovanie tramadolu z matricovej formulácie F2.

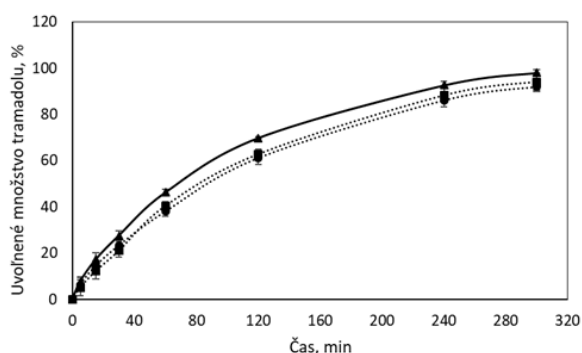
Polyvinylalkohol vytvára hydrofílné gélové matrice, ktoré fungujú na princípe nárastu bobtnajúcej vrstvy a difúzie, čím sa zabezpečí predĺžené uvoľňovanie tramadol HCl (cit.²²). Vypočítané hodnoty difúzneho exponentu pre formuláciu F3 sa pohybovali od 0,6308 v nealkoholovom médiu až po 0,7302 (tab. II) v prítomnosti 40 obj.% etanolu, čo je porovnateľné s mechanizmom uvoľňovania tramadolu z hypromelózovej matrice F2. Štruktúrna podstata vzniku gélovej vrstvy formulácie F3 je podmienená prenikaním vody medzi reťazce polyméru,

ktorých súdržnosť sa týmto znižuje. Akonáhle koncentrácia vody dosiahne prahové hodnoty, začne sa polymér rozpletať a zaberat' väčší priestor. Na povrchu gélovej vrstvy potom polymér stráca svoju integritu a uvoľňuje sa v podobe jednotlivých molekúl alebo zhlukov. Dochádza tak k strate konzistencie a nastáva erózia. Hrúbku gélovej vrstvy polyvinylalkoholu potom určuje miera bobtnania a erózie²³. Disolučné profily (obr. 3) preukazujú výbornú deklarovanú odolnosť voči pôsobeniu etanolu a dôkazom konzistentného uvoľňovania tramadol HCl sú najmenšie rozptyly medzi jednotlivými hodnotami spomedzi troch porovnávaných formulácií.

Záver

Práca hodnotí vplyv etanolu a mechanizmus uvoľňovania modelového opiátového liečiva tramadol HCl z troch rôznych matricových formulácií tvorených dvomi hydrofílnymi (HPMC K15, Parateck SRP 80) a jedným hydrofóbnym polymérom (Kollidon SR). Vo všetkých prípadoch boli skúmané polyméry schopné zaistiť predĺžené uvoľňovanie dobre rozpustného tramadolu a zabezpečiť odolnosť voči pôsobeniu etanolu až do koncentrácie 40 obj. %. Študovalé mechanizmy uvoľňovania tramadol HCl poukazujú na prevažujúcu difúziu liečiva z formulácie F1 (Kollidon SR) a kombinovaný mechanizmus difúzie a erózie matricovej štruktúry v prípade formulácií F2 (HPMC K15M) a F3 (Parateck SRP 80).

Dosiahnuté výsledky vznikli v rámci riešenia projektu „Výskum a vývoj farmaceuticky účinných látok stereoselektívnymi postupmi vrátane vývoja konečných liekových foriem“, ktorý je podporovaný Ministerstvom školstva, vedy, výskumu a športu SR v rámci poskytnutých stimulov pre výskum a vývoj zo štátneho rozpočtu v zmysle zákona č.185/2009 Z. z. o stimuloch pre výskum a vývoj a o doplnení zákona č. 595/2003 Z. z. o dani z príjmov v znení neskorších predpisov.



Obr. 3. Disolučný profil tramadol HCl z formulácie F3 (Parateck SRP 80) v prítomnosti 0,1 mol l⁻¹ HCl (▲); 0,1 mol l⁻¹ HCl + 5 % EtOH (●) a 0,1 mol l⁻¹ HCl + 40 % EtOH (■)

Zoznam použitých skratiek

Tramadol HCl	tramadol hydrochlorid
FDA	Food and Drug Administration (Úrad pre kontrolu liečiv a potravín)
HPMC	hypromelóza
HCl	kyselina chlorovodíková
Q	množstvo uvoľneného liečiva v %
<i>t</i>	čas
<i>k</i>	kinetická konštanta
<i>n</i>	difúzny exponent
<i>f</i> ₂	faktor podobnosti
T _g	teplota sklovitého prechodu
EtOH	etanol

LITERATÚRA

- Rabišková M.: *Moderní lékové formy pro orální a perorální aplikaci*. Univerzita Komenského, Bratislava 2009.
- Smith A. P., Moore T. W., Westenberger B. J., Doub W. H.: *Int. J. Pharm.* 398, 93 (2010).
- Sathyan G., Sivakumar K., Thippahawong J.: *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 297 (2008).
- Obaidat A. A., Obaidat R. M.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 231 (2001).
- Rádl S.: *Chem. Listy* 110, 662 (2016).
- Tiwari S. B., Murthy T. K., Pai M. R., Meht P. R., Chowdary P. B.: *AAPS PharmSciTech.* 4, 1 (2003).
- Reza S., Quadir M.A., Haider S. S.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 6, 282 (2003).
- Li C. L., Martini L. G., Ford J. L., Roberts M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 533 (2005).
- Merck KGaA: *Parteck® SRP 80 Excipient for Sustained Release Solid Dose Formulations*. Merck KGaA, Darmstadt 2009. <http://www.merckmillipore.com>, stiahnuté 30.01.2019.
- Vraníková B., Franc A., Gajdziok J., Vetchý D.: *Chem. Listy* 110, 126 (2016).
- Anand O., Yu L. X., Conner D. P., Davit B. M.: *AAPS PharmSciTech.* 3, 328 (2011).
- Peppas N. A., Sahlin J. J.: *Int. J. Pharm.* 57, 169 (1989).
- Siepmann J., Peppas N. A.: *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 48, 139 (2001).
- Vetchý D., Kopecká M., Vetchá M., Franc A.: *Chem. Listy* 108, 32 (2014).
- Dragomiroiu G. T. A. B., Ginghina O., Radulescu F. S., Lupuleasa D., Barca M., Popa D. E., Negrei C., Miron D. S.: *Farmacia* 63, 670 (2015).
- Xing B., Yu C.-W., Chow K.-H., Ho P.-L., Fu D., Xu B.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 14846 (2002).
- Mulani H. T., Patel B., Shah N. J.: *J. Pharm. Sci. Res.* 3, 1233 (2011).
- Bühler V.: *Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry*. BASF SE, Ludwigshafen 2008.
- Pragathi N. A., Parthiban S., Vikneswari A., Senthil-Kumar G. P., Tamizmani T.: *Int. J. Res. Pharm. Nano Sci.* 42, 50 (2015).
- Roberts M., Cespi M., Ford J. L., Dyas A. M., Downing J., Martini L. G., Crowley P. J.: *Int. J. Pharm.* 332, 31 (2007).
- Lüllman H., Mohr K., Wehling M.: *Barevný atlas farmakologie*, přepracované vydání. GRADA Publishing, Praha 2012.
- Emeje M. O., Nwabunike P. I., Isimi C. Y., Kunle O. O., Ofoefule S. I.: *J. Pharmacol. Toxicol.* 3, 84 (2008).
- Pěček D., Štýbnarová M., Mašková E., Doležel P., Kejdušová M., Vetchý D., Dvořáčková K.: *Chem. Listy* 108, 483 (2014).

Š. Husár^{a,b}, M. Sýkorová^a, K. Rumlová^a, B. Vladovičová^b, and A. Bednárová^b (^aDepartment of Pharmaceutical Chemistry, Comenius University, Bratislava; ^bSaneca Pharmaceuticals a.s., Hlohovec): **The Effect of Alcohol on Opiate Drugs Release from Matrix Tablets**

Tablet matrices are widely used for prolonged release drug delivery. If an alcoholic beverage is ingested simultaneously, the release characteristics of prolonged release formulations can be modified, causing dose dumping which may threaten patient's safety. The presented study deals with the formulation of three different matrices using Methocel K15M, Kollidon SR and Parteck SRP 80, commercially available matrix forming polymers. The influence of hydroalcoholic media on hydration and drug release from the mentioned three types of matrices using tramadol hydrochloride as a model drug substance was investigated. The prepared formulations did not fail in hydroalcoholic media and clearly indicates that matrices produce consistent drug release with no signs of a potential dose dumping. Small differences in drug release profiles were explained in terms of hydration and hydrophilic/hydrophobic interactions between the drug substance and the matrix forming polymers.

Keywords: tramadol, prolonged release, alcohol resistance, ethanol, matrix tablets

Acknowledgements

The project „Research and development of active pharmaceutical ingredients by stereoselective processes including development of finished dosage forms“, was supported by Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic within provided incentives for research and development from State budget according to Act No 185/2009 on incentives for research and development and to completion of Act No 595/2003 about Income Tax as amended.