

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutickej technológie

**Vplyv lisovacieho tlaku na lisovateľnosť liquisolid zmesí
s obsahom Neusilinu[®] US2**

Effect of compaction pressure on the compressibility of liquisolid
powders containing Neusilin[®] US2

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Hradec Králové, 2019

Dominika Čurmová

„Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a zdroje z ktorých som čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a sú riadne citované. Táto práca nebola použitá k dosiahnutiu rovnakého alebo iného titulu.“

V Hradci Králové dňa

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som sa rada poďakovala predovšetkým svojej školiteľke PharmDr. Barbore Vraníkovej, Ph.D. za jej odborné vedenie, poskytnutie cenných rád, trpezlivosť, ochotu a čas, ktorý mi venovala počas celej doby spracovania mojej diplomovej práce. V neposlednej rade patrí veľké poďakovanie mojej rodine, za ich pomoc a podporu počas celej doby štúdia.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	7
Cieľ práce	8
Zoznam symbolov a skratiek	9
1 ÚVOD	12
2 TEORETICKÁ ČASŤ	13
2.1 Systémy kvapalina v pevnej fáze	13
2.1.1 Postup prípravy liquisolid prípravkov	13
2.1.2 Pomocné látky pre prípravu LSS	14
2.1.3 Mechanizmy zvyšovania biodostupnosti pomocou LSS	16
2.1.4 Výhody a nevýhody LSS	17
2.1.5 Formulačné faktory ovplyvňujúce vlastnosti LSS	18
2.1.6 Preformulačné štúdie	23
2.2 Lisovací retenčný potenciál, test lisovateľnosti	28
2.2.1 Lisovací retenčný potenciál	28
2.2.2 Test lisovateľnosti.....	29
2.3 Energetický profil lisovacieho procesu	32
3 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	36
3.1 Použité suroviny	36
3.1.1 Neusilin® US2.....	36
3.1.2 Makrogoly.....	38
3.2 Použité prístroje	41
3.3 Použité metódy	43

3.3.1	Príprava tabletoviny	43
3.3.2	Príprava LS tabliet	43
3.3.3	Hodnotenie LS tabliet	44
4	VÝSLEDKY	49
5	DISKUSIA.....	53
5.1	Hodnotenie lisovacieho procesu	53
5.2	Hodnotenie tabliet	54
6	ZÁVER	58
7	POUŽITÁ LITERATÚRA	59

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutickej technológie

Študent: Dominika Čurmová

Školiteľ: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Vplyv lisovacieho tlaku na lisovateľnosť liquisolid zmesí s obsahom Neusilinu® US2

Príprava liquisolid systémov, tzv. systémy kvapalina v pevnej fáze, sa javí ako veľmi sľubná metóda pre zvýšenie biodostupnosti liečivých látok slabo rozpustných vo vode.

Cieľom tejto diplomovej práce bolo vyhodnotenie vplyvu lisovacej sily na viskoelastické vlastnosti liquisolid zmesí s obsahom nosiča Neusilinu® US2 a rozpúšťadla makrogolu 400 pomocou záznamu sila – dráha. Ďalej sa sledoval vplyv lisovacieho tlaku na akostné parametre vylisovaných tabliet pomocou skúšok na hmotnostnú rovnomernosť, pevnosť, oder a rozpadavosť tabliet a pomocou merania výšky, priemeru a pyknometrickej hustoty.

Z nameraných výsledkov je možné konštatovať, že hodnoty energií stúpali s narastajúcim lisovacím tlakom pri jednotlivých liquisolid zmesiach, pričom plasticita klesala. Pevnosť liquisolid tabliet takisto stúpala s narastajúcim lisovacím tlakom, zatiaľ čo oder tabliet klesal. Výsledky ukázali, že v prípade oboch zmesí je nižšia lisovacia sila (0,5 kN) nevhodná pro prípravu tabliet s dostatočnou mechanickou odolnosťou. Vysokých hodnôt pevnosti bolo dosiahnuté u tabliet pripravených silou 2,5 a 3,0 kN, ktoré zároveň spĺňovali i ostatné požiadavky Českého Liekopisu.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Student: Dominika Čurmová

Supervisor: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Title of Diploma Thesis: Effect of compaction pressure on the compressibility of liquisolid powders containing Neusilin[®] US2

Preparation of the liquisolid systems seems to be very promising method for increasing bioavailability of poorly water-soluble drugs.

The aim of this thesis was to evaluate the effect of the compression force on the viscoelastic properties of liquisolid mixtures containing Neusilin[®] US2 (carrier) and macrogol 400 (solvent). The force – displacement record was employed as an evaluation method. Furthermore, the influence of the compression pressure on the parameters of the compressed tablets was determined using pharmacopoeial tests (mass uniformity, hardness, friability and disintegration time of the tablets). Moreover, the height, diameter and pycnometric density of all samples was measured.

From the obtained results it can be stated that the energy values were increasing with increasing compression force, while plasticity was decreasing. The hardness of liquisolid tablets was also increasing with increasing compression force, while the friability of the tablets decreased. The results showed that in the case of both mixtures, the lowest compression force (0.5 kN) is inappropriate for the preparation of tablets with sufficient mechanical resistance. High values of hardness were achieved for tablets prepared by 2.5 and 3.0 kN, which also fulfilled other requirements of the Czech Pharmacopoeia.

Ciel' práce

Cieľom teoretickej časti tejto práce je stručný popis liquisolid systémov, tzv. systémov kvapaliny v pevnej fáze, ich prípravy a pomocných látok využívaných pri ich príprave. Podrobnejšie sú opísané formulačné faktory prípravy liquisolid systémov a ich vplyv na výsledné vlastnosti liquisolid systémov. V tejto časti je ďalej podrobne opísaný test lisovateľnosti, ktorý je súčasťou preformulačných štúdií týchto systémov a ďalej potom hodnotenie energetického profilu lisovacieho procesu pomocou záznamu sila – dráha.

Experimentálna časť bola zameraná na hodnotenie vplyvu lisovacieho tlaku na lisovateľnosť zmesí s obsahom Neusilinu[®] US2 a rôznych množstiev makrogolu 400, pričom sa hodnotili viskoelastické vlastnosti použitých zmesí pomocou záznamu sila – dráha a akostné parametre vylisovaných tabliet.

Zoznam symbolov a skratiek

C_D	koncentrácia liečiva v kvapalnej podobe [m/m]
C_L	koncentrácia nasýteného roztoku liečiva [m/m]
C_w	pomer hmotnosti kvapalnej fázy a hmotnosti pevnej fázy [m/m]
ČL	Český Liekopis
d	priemer tablety [mm]
E_1	energia predlisovania [J]
E_2	energia plastickej deformácie [J]
E_3	energia elastickej deformácie [J]
E_{lis}	energia spotrebovaná na tvorbu tablety [J]
E_{max}	celková energia lisovania [J]
EF	faktor elasticity [%]
F	lisovacia sila [N]
$F_{drtiaca}$	drtiaca sila [N]
F_M	frakcia molekulárne dispergovaného liečiva v kvapalnej podobe [bezr.]
h	výška tablety [mm]
HP	Hausnerov pomer [bezr.]
HPMC	hydroxypropylmetylcelulóza (hypromelóza)
IS	Index stlačiteľnosti [%]
J	Joul
L_f	absorpčný faktor [bezr.]
Φ_{L_f}	tokový absorpčný faktor [bezr.]
Ψ_{L_f}	lisovací absorpčný faktor [bezr.]

LF	lieková forma
LS	liquisolid
LSC	test lisovateľnosti
LSS	liquisolid systémy, systémy kvapalina v pevnej fáze
m	hmotnosť [g]
m/m	hmotnostné percentá (hmotnosť v hmotnosti) [%]
max W	maximálne množstvo kvapaliny [g]
MCC	mikrokryštalická celulóza
N	Newton
PEG	makrogól (polyetylénglykol)
PG	propylénglykol
Pl	plasticita [%]
PVP	polyvinylpyrolidón (povidón)
q	hmotnosť obal'ovacieho materiálu [g]
Q	hmotnosť nosiča [g]
P_{Ω}	tlak pre 'pactisitu' [psi/g]
r_{Ω}	rýchlosť pre 'pactisitu' [psi/g.s]
R	pomer nosiča a obal'ovacieho materiálu [bezr.]
RP	radiálna pevnosť [MPa]
s	dráha [mm]
S_c	priemerná pevnosť vylisovaných tabliet v teste lisovateľnosti [kg]
SD	smerodajná odchýlka [bezr.]
SPC	štandardné podmienky pre 'pactisitu' (angl. Standard Pactisity Conditions)
SSA	špecifický merný povrch [m ² /g]

SSG	sodná soľ karboxymetylškrobu (angl. Sodium Starch Glucolate)
t_{Ω}	doba tlakového zotrvania pre ' <i>pactisitu</i> ' [s]
TA	tokoferol acetát
W	hmotnosť liečiva v kvapalnej fáze [g]
W_t	priemerná hmotnosť tablety v teste lisovateľnosti [g]
θ	uhol sklzu [°]
Φ	tokový retenčný potenciál [bezr.]
Φ_N	tokový retenčný potenciál nosiča [bezr.]
Φ_O	tokový retenčný potenciál obalovacieho materiálu [bezr.]
σ_i	index pórovitosti v teste lisovateľnosti (angl. sponge index)
Ψ	lisovací retenčný potenciál pre nosič [bezr.]
Ψ_{mix}	lisovací retenčný potenciál práškového systému v teste lisovateľnosti
Ψ	lisovací retenčný potenciál pre obalovací materiál [bezr.]
Ω	' <i>pactisita</i> ' (angl. pactisity) [kg/g]
Ω_0	vnútorná ' <i>pactisita</i> ' [kg/g]

1 Úvod

Biologická dostupnosť liečiva je jednou z dôležitých farmakokinetických vlastností liečiva, od ktorej závisí jeho terapeutická účinnosť a je možné ju definovať ako rýchlosť a rozsah, v ktorom je liečivá látka absorbovaná a dosiahne miesto svojho účinku, respektíve systémovej cirkulácie.^{1,2,3} Za liečivo so slabou biologickou dostupnosťou sa považuje také liečivo, ktoré má slabú rozpustnosť vo vode, pomalú rýchlosť rozpúšťania v biologických kvapalinách, nízku stabilitu pri fyziologickom pH, zlú permeáciu cez biologickú membránu alebo rozsiahly pre-systémový metabolizmus.³

Rozpustnosť liečiva vo vode je jeden z najdôležitejších parametrov k dosiahnutiu požadovanej koncentrácie liečiva v systémovom obeh, ktorá je schopná vyvolať zamýšľanú farmakologickú odpoveď. Lieky, ktoré sú slabo rozpustné vo vode, sa prirodzene uvoľňujú pomalšie, vzhľadom na ich obmedzenú rozpustnosť v gastrointestinálnych kvapalinách, a preto spôsobujú veľa problémov behom formulácie pevných liekových foriem určených pre systémovú absorpciu liečiva.^{4,5}

V súčasnej farmakoterapii neustále pribúda liečivých látok, ktoré sú veľmi ťažko rozpustné vo vode, čo často limituje ich systémovú absorpciu po perorálnom podaní. Do tejto kategórie spadá približne až 40 % bežne používaných liečiv.⁵

V dnešnej dobe sa používa množstvo metód, ktoré umožňujú zvyšovanie rozpustnosti liečiv vo vode a zrýchlenie uvoľňovania aktívnej látky z liekovej formy (LF) ako napr. kosolvatácia, zmenšovanie veľkosti častíc (použitím mlecích techník za pomoci mlynov alebo využitím technológií, ako je mikronizácia alebo príprava nanosuspenzií), použitie hydrotrópnych látok (iónové organické soli), príprava pevných disperzií (tvorených minimálne dvoma rozličnými komponentami, spravidla hydrofilným nosičom a hydrofóbnym liečivom), micelárna solubilizácia (použitím tenzidov v koncentrácii vyššej než je kritická micelárna koncentrácia), tvorba reverzibilných komplexov (napr. prídavok jodidu draselného pri rozpúšťaní jódu), tvorba inklúzných komplexov (pomocou cyklodextrínov) alebo prípravky založené na lipidoch napr. samoemulgujúce systémy (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems). Jednou zo sľubných metód je tiež príprava tzv. liquisolid systémov (LSS), teda systémov kvapalina v pevnej fáze.^{3,4,6}

2 Teoretická časť

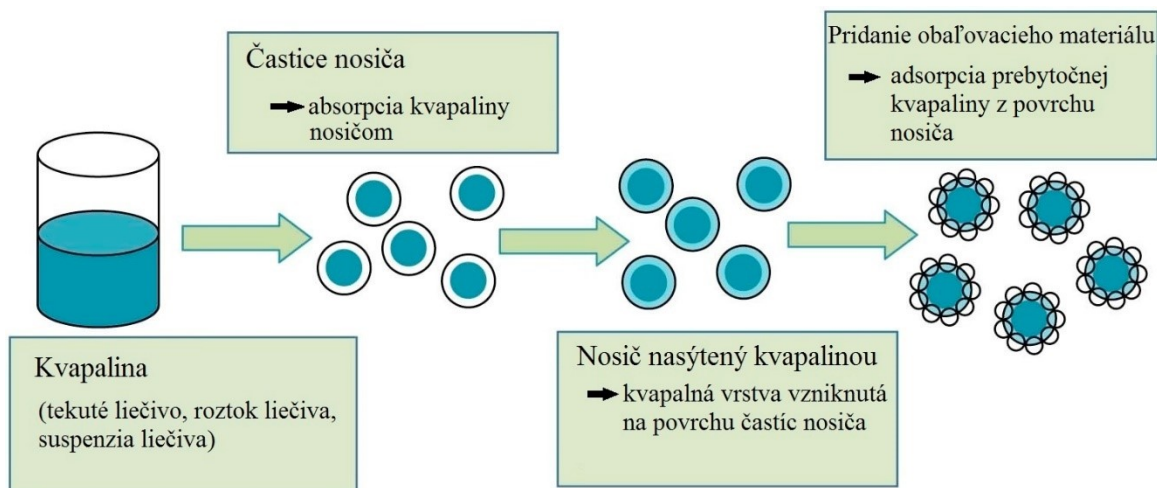
2.1 Systémy kvapalina v pevnej fáze

Systémy kvapalina v pevnej fáze (LSS) sú definované ako práškové formy liečiv v kvapalnej podobe, pripravené transformáciou kvapalných lipofilných liečiv, roztokov alebo suspenzií pevných látok vo vhodnom neprchavom rozpúšťadle na „suché“ (t.j. sucho vyzerajúce), neprilnavé, voľne tečúce a ľahko stlačiteľné práškové zmesi. ⁷

2.1.1 Postup prípravy liquisolid prípravkov

LSS sa vyvinuli z tzv. práškových roztokov, ktorých príprava spočívala v inkorporácii roztokov liečiva v neprchavých rozpúšťadlách miešateľných s vodou do štruktúry inertného nosiča s veľkým povrchom častíc (napr. oxid kremičitý). Nevýhodou týchto formulácií bolo, že sa nemohli transformovať do inej než práškovej formy, pretože ich vlastnosti neumožňovali lisovanie do tabliet. Ani po pridaní plnív zlepšujúcich stlačiteľnosť, neboli ich vlastnosti prispôbené požiadavkám farmaceutického priemyslu. ⁸

V súčasnosti sa príprava LSS skladá z niekoľkých krokov (*Obrázok 1*). Liečivo sa najskôr rozpustí alebo disperguje v požadovanom množstve neprchavého rozpúšťadla a vzniknutá disperzia sa postupne rovnomerne sorbuje na presne vypočítané množstvo nosiča. Pre zaistenie homogénneho rozloženia liečiva je vhodné využiť nástrek disperzie liečiva na častice nosiča vo fluidnom zariadení alebo miešaním vo vysokoobrátkových mixéroch. Miešanie prebieha v troch základných fázach. Počas prvej dochádza k premiešavaniu zmesi konštantnou rýchlosťou, aby sa zaistilo homogénne rozloženie liečiva v kvapalnej fáze v celom množstve zmesi práškového nosiča. V druhom kroku sa vzniknutá zmes nechá ustať, aby došlo k dokonalej sorpcii liečiva na nosný materiál. Behom tretej fázy sú častice nosiča s liečivom obalené vhodným obalovacím materiálom a následne sú pridané pomocné látky nevyhnutné pre prípravu finálnej liekovej formy. ⁸



Obr. 1: Mechanizmus tvorby LSS⁹

2.1.2 Pomocné látky pre prípravu LSS

2.1.2.1 Rozpúšťadlá

Medzi rozpúšťadlá sa radia preferenčne kvapaliny miešateľné s vodou, s vysokou teplotou varu, neprchavé a nie príliš viskózne. K dosiahnutiu rýchlejšieho uvoľňovania liečiva z liquisolid (LS) prípravku sa volí také rozpúšťadlo, v ktorom je aktívna zložka najviac rozpustná. V prípade LSS s modifikovaným uvoľňovaním aktívnej látky sa používajú rozpúšťadlá s nízkou schopnosťou solubilizovať liečivo. Najčastejšie používané rozpúšťadlá sú propylénglykol (PG), tekuté makrogoly (polyetylénglykoly, PEG 200, PEG 400, PEG 600), polysorbát 80 (polyoxyethylénsorbitanmonooleát, Tween 80), N,N-dimetylacetamid, glycerol, (9Z)-9-oktadecenoát (Caprol[®] PGE-860), modifikovaný ricínový olej (Cremophor[®] EL) a ďalšie.^{8,10,11}

2.1.2.2 Nosiče

Nosiče pre LSS by mali byť porézne materiály s vhodnými absorpčnými vlastnosťami.⁴ Podľa chemickej štruktúry ich môžeme rozdeliť do 4 skupín:¹⁰

- 1) Celulóza, deriváty celulózy – rôzne druhy mikrokryštalickej celulózy (Avicel[®], Ceolus[®], Vivapur[®], Emcocel[®]), hydroxypropylmetylcelulóza (pre LSS s riadeným uvoľňovaním liečiva)
- 2) Sacharidy – laktóza, sorbitol, škrob
- 3) Silikáty - magnézium aluminometasilikát (Neusilin[®], Pharmsorb[®], Veegum[®]), kaolín (Lion[®], Sim[®] 90), diosmektit
- 4) Ostatné – bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (Fujicalin[®], Emcompress[®] Anhydrous[®]), polymetakryláty (pre LSS s riadeným uvoľňovaním liečiva), uhličitan horečnatý

2.1.2.3 Obaľovací materiál

Obaľovací materiál by mal byť materiál s veľmi jemnými časticami (s priemerom od 10 nm do 5000 nm), ktoré majú vysoké adsorpčné vlastnosti.⁴ Najčastejšie používané obaľovacie materiály sú koloidný oxid kremičitý (Aerosil[®], Cab-O-Sil[®] M5), amorfný silikagél (Syloid[®], Sylysia[®]), granulovaný oxid kremičitý (Aeroperl[®]), práškové formy magnézium aluminometasilikátu (Neusilin[®]), kremičitan vápenatý (Florite[®]) a iné.^{8,12}

2.1.2.4 Rozvoľňovadlá

Rýchlosť uvoľňovania liečiva z dávkovej formy je závislá od rozpadu LF a rýchlosti rozpúšťania liečiva. Pridaním rozvoľňovadiel alebo superrozvoľňovadiel ako sodná soľ karboxymetylškrobu (Explotab[®], Pumogel[®]), krospondón, kroskarmelóza sodná soľ a pregelatinizovaný škrob, sa urýchli rozpad tabliet a v dôsledku toho sa zvýši rýchlosť uvoľňovania liečiva.^{13,14,15}

2.1.3 Mechanizmy zvyšovania biodostupnosti pomocou LSS

2.1.3.1 Zlepšené uvoľňovanie liečiva z tabliet

Počas disolúcie LS tabliet je roztok liečiva alebo liečivo v kvapalnej fáze, ktoré je fixované na suspendovaných a dôkladne premiešaných časticách nosiča, dispergované v celom objeme disolučného média. Týmto je väčšie množstvo liečiva vystavené pôsobeniu disolučného média, čo následne spôsobí zvýšenie uvoľňovania liečiva z LS tabliet.¹²

2.1.3.2 Zvýšená rozpustnosť liečiva vo vode

V skutočnosti pomerne malé množstvo kvapalného vehikula v LS prípravku nie je dostatočné na zvýšenie celkovej rozpustnosti liečiva vo vodnom disolučnom médiu. Avšak v mikroprostredí na rozhraní pevnej fázy/kvapaliny, čo je v tomto prípade jednotlivá primárna LS častica a disolučné médium, môže byť množstvo tohto kvapalného vehikula, ktoré difunduje z jedinej LS častice spoločne s molekulami liečiva, dostatočné na zvýšenie rozpustnosti liečiva vo vode, ak kvapalné vehikulum pôsobí ako pomocné rozpúšťadlo (kosolvens).^{16,17}

Vplyv LS techniky na zvýšenie rozpustnosti liečiva bol demonštrovaný napr. v štúdií Yadava a kol.¹⁸, kde sa potvrdilo, že prípravky pripravené LS technikou, preukázali lepšiu rozpustnosť liečiva vo vode a rýchlejšie uvoľňovanie liečivej látky ako prípravky, ktoré boli pripravené priamym lisovaním. LS prípravky obsahovali liečivú látku indometacín, ktorý je slabo rozpustný vo vode, mikrokryštalickú celulózu Avicel PH 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý ako nosič, hydroxypropylmetylcelulózu (HPMC) ako obalovací materiál, zatiaľ čo sodná soľ kroskarmelózy a sodná soľ karboxymetylškrobu sa použili ako rozvoľňovadlá. Ako neprchavé rozpúšťadlo sa použil makrogol 400 (PEG 400), do ktorého bol indometacín dispergovaný. Pri príprave klasicky lisovaných tabliet sa použili všetky uvedené pomocné látky okrem PEG 400. Významné zlepšenie rozpustnosti indometacínu pomocou LS techniky je možné pripísať hydrofilnej povahe neprchavého rozpúšťadla PEG 400 a ostatným pomocným látkam,

ktoré adherujú k časticiam liečiva a vytvárajú tak hydrofilné prostredie, keď prípravok prichádza do styku s vodou.¹⁸

2.1.3.3 Zlepšenie zmáčavosti

K ďalšiemu mechanizmu zvyšovania rýchlosti rozpúšťania patrí zlepšená zmáčavosť tabliet disolučným médiom. Neprchavé rozpúšťadlo, ktoré je prítomné v LSS uľahčuje zmáčanie častíc liečiva znížením medzifázového napätia medzi disolučným médiom a povrchom tablety. Zlepšená zmáčavosť týchto systémov môže byť demonštrovaná meraním kontaktného uhla a doby zmáčania.^{10,16}

2.1.4 Výhody a nevýhody LSS

K výhodám LSS patria :^{5,19}

- zvýšenie biologickej dostupnosti ťažko rozpustných liečiv
- minimalizácia vplyvu pH na uvoľňovanie účinnej látky
- možnosť prípravy liekových foriem s riadeným uvoľňovaním liečiva použitím rôznych nosičov a prísad, ako hydroxypropylmetylcelulózy, Eudragitu atď
- nízke výrobné náklady
- metódy prípravy sú jednoduché a veľmi podobné príprave tradičných tabliet

Nevýhodami a obmedzeniami LSS sú :^{10,19}

- potreba vysokej rozpustnosti liečivej látky v neprchavom rozpúšťadle
- problematická príprava LSS obsahujúcich vysoké dávky slabo rozpustného liečiva
- potreba pomocných látok s veľkým povrchom častíc
- vytlačovanie kvapaliny behom lisovania (tzv. liquid – squeezing out fenomén)²⁰

2.1.5 Formulačné faktory ovplyvňujúce vlastnosti LSS

2.1.5.1 Vplyv vlastností liečiv a ich koncentrácie na vlastnosti LSS

Vplyv koncentrácie liečiva na tokové vlastnosti LS prípravkov sa pozoroval v štúdií Jadhava a spol.²¹, kde sa do formulácie LSS ako liečivo v kvapalnej podobe použili disperzie progesterónu v PEG 400 v rôznych koncentráciách, ako nosič bol použitý Neusilin[®] US2, ako obalovací materiál Syloid 244 FP, a ako rozvoľňovadlo sodná soľ karboxymetylškrobu (sodium starch glycolate, SSG). Pripravilo sa päť LSS (LS-1 → LS-5) podľa *Tabuľky 1*, s tým že každá disperzia sa pripravila z 50 mg progesterónu a rôznym množstvom rozpúšťadla (PEG 400) tak, že výsledné koncentrácie disperzií boli 10, 15, 20, 25 a 30 %.²¹

Tabuľka 1: Zloženie jednotlivých LSS

LSS	Koncentrácia liečiva v disperzii [%]	Pomer R	L _f	Množstvo liečiva v kapalnej podobe [mg]	Nosič [mg]	Obalovací materiál [mg]	SSG 8 %	Celková hmotnosť prípravku [mg]
LS-1	10	10	1,25	500	400,00	40,00	75,20	1015,20
LS-2	15	10	1,25	333	267,20	26,70	50,17	677,40
LS-3	20	10	1,25	250	200,00	20,00	37,60	507,60
LS-4	25	10	1,25	200	160,00	16,00	30,08	406,08
LS-5	30	10	1,25	167	133,28	13,30	25,05	338,23

Meraním Hausnerovho pomeru (HP) a indexu stlačiteľnosti (IS) sa zisťovali tokové vlastnosti jednotlivých LS prípravkov. Veľmi dobré tokové vlastnosti vykazovali prípravky LS-1 až LS-3 s nameranými hodnotami HP pod 1,25 a IS týchto prípravkov dosahoval max. 15 %. Dostatočné tokové vlastnosti boli pozorované pri prípravkoch LS-4 a LS-5, ktorých hodnoty HP siahali nad 1,25 a hodnoty IS nad 20 %. Je to vysvetlené tým, že v prípravkoch LS-1 až LS-3 sa Syloid 244 FP vyskytoval v koncentrácii od 0,1 do 0,5 % a absorboval rozsiahle množstvo kvapalného liečiva, čím zároveň plnil funkciu klznej látky, čo zlepšilo tokové vlastnosti týchto LS prípravkov. V prípadoch LS-4 a LS-5, sa kvôli vyššej koncentrácii disperzie liečiva v PEG 400, vyžadovalo menej nosiča a obalovacieho materiálu k premene disperzie na práškovú zmes v porovnaní s ostatnými formuláciami (LS-1, 2 a 3). Menšie množstvo

Syloidu 244 FP v LS prípravkoch sa prejavilo slabšími tokovými vlastnosťami v týchto prípravkoch (LS-4 a LS-5). Ďalším uvedeným vysvetlením bolo, že kvapalné liečivo sa v týchto formuláciách (LS-4 a LS-5) nemuselo kompletne adsorbovať, čo viedlo k tvorbe aglomerátov a to následne zhoršovalo tokové vlastnosti.²¹

V štúdií Spireasa a Sady²² sa sledoval vplyv koncentrácie na rýchlosť disolúcie LS prípravkov, ktoré obsahovali rôznu koncentráciu prednisolónu. Pripravilo sa 11 LS prípravkov s koncentraciami liečiva v PG od 5 do 50 % (m/m) a 3 LS prípravky s koncentraciou liečiva 5 % (m/m), ale s použitím iných rozpúšťadiel (polysorbátu 80, PEG 400 a glycerolu). LSS s koncentraciami od 5 do 10 % prejavili podobné rýchlosti uvoľňovania s hodnotami približne okolo 400 µg/min. Rýchlosť disolúcie LS prípravkov s koncentraciami od 12,5 % do 25 % postupne klesala až na hodnotu 250 µg/min a pri LS prípravkoch s koncentraciami od 25 do 50 %, rýchlosť uvoľňovania už viac neklesala, ale pohybovala sa okolo hodnoty 250 µg/min. Tento jav bol v štúdií pripisovaný rôznej solubilizácii liečiva a jeho rozdielnemu molekulárne dispergovanému stavu v jednotlivých LS prípravkoch. Keďže koncentrácia nasýteného roztoku prednisolónu v PG bola 10,477 % (m/m), tak v LS prípravku s koncentraciou 10 % (m/m), bolo liečivo kompletne rozpustené a v prípravkoch s vyššími koncentraciami (12,5 až 50 %) bolo liečivo len čiastočne rozpustené.²² Z nameraných hodnôt sa teda v závere zhodnotilo, že rýchlosť disolúcie LS prípravkov je priamo úmerná frakcii (F_M) molekulárne dispergovaného liečiva v kvapalnej podobe použitého pre prípravu jednotlivých LSS (Rovnica 1).^{22,23}

$$F_M = C_L / C_D \quad (1)$$

C_L – koncentrácia nasýteného roztoku liečiva

C_D – koncentrácia liečiva v kvapalnej podobe

Liečivo v kvapalnej podobe predstavovalo v tomto prípade roztok alebo suspenziu liečiva, pripravenú rozpustením alebo dispergovaním prednisolónu do rôzneho množstva PG a tento roztok alebo suspenzia sa následne použili pre prípravu jednotlivých LSS. Aby rýchlosť disolúcie bola čo najvyššia, je potrebné, aby bolo liečivo úplne rozpustené v danom liečive v kvapalnej podobe ($F_M = 1$). LS prípravky, ktorých C_D prevyšovala C_L , vykazovali nižšie rýchlosti uvoľňovania liečivej látky.^{22,23}

Veľkosť častíc liečiva má vplyv na rýchlosť disolúcie, ak je ako liečivo v kvapalnej fáze použitá suspenzia liečiva. Čím sú častice menšie, tým majú väčšiu povrchovú plochu dostupnú pre disolučné médium a tým je rýchlosť uvoľňovania väčšia. Z toho vyplýva, že rýchlosť disolúcie narastá so znižujúcou sa veľkosťou častíc liečiva.²⁴

Pri príprave LSS je jedným z obmedzení príprava vysokých dávok slabo rozpustných liečiv. Vysoké dávky liečiva vyžadujú väčšie množstvo tekutého vehikula. Keďže prášok dokáže zadržať len určité množstvo kvapaliny so súčasným zachovaním prijateľných tokových vlastností a stlačiteľnosti, sú zároveň potrebné aj vysoké množstvá nosiča a obalovacieho materiálu. To ale vedie k zvýšeniu hmotnosti tablety a napokon k neprijateľnej veľkosti tablety, čo môže spôsobovať ťažkosti pri prehltnutí. Jedným zo spôsobov ako znížiť hmotnosť tabliet, je použitie nosiča a obalovacieho materiálu s vysokým špecifickým merným povrchom (Specific Surface Area, SSA) a veľkou adsorpčnou kapacitou.⁶

2.1.5.2 Vplyv rozpúšťadla/ kvapalného vehikula na vlastnosti LSS

Dané liečivo má rozdielnu rozpustnosť v rôznych rozpúšťadlách. Nízka rozpustnosť vedie spravidla k pomalšiemu uvoľňovaniu liečiva z prípravku, preto je vhodné vybrať pre prípravu LSS rozpúšťadlo, v ktorom je dané liečivo najrozpustnejšie.^{7,25,26}

V štúdiu Aliho Nokhodchi a spol.²⁶ sa sledoval efekt typu a koncentrácie rozpúšťadla na rýchlosť rozpúšťania indometacínu. V štúdiu boli použité ako rozpúšťadlá PG, PEG 400 a Tween 80. Indometacín bol najlepšie rozpustný v PG a hodnotenie disolučných profilov ukázalo, že LS prípravky s obsahom tohto rozpúšťadla vykazovali rýchlejšie uvoľňovanie ako tie, ktoré obsahovali PEG 400 a Tween 80 s nižšou schopnosťou rozpúšťať liečivo.²⁶

Okrem toho zohrávajú dôležitú úlohu aj fyzikálno-chemické vlastnosti rozpúšťadla ako polarita, viskozita, molekulová hmotnosť, chemická štruktúra a hydrofilita. Tieto vlastnosti ovplyvňujú napr. dostupnosť molekúl liečiva pre disolučné médium, dezintegráciu alebo deagregáciu molekúl nosiča.⁷

Okrem účinku na rozpúšťanie môže rozpúšťadlo prispieť aj ku kompaktnosti LS výliskov. V nízkych koncentráciách môže rozpúšťadlo slúžiť ako spojivo, a vo vysokých

koncentráciách môže mať zase negatívne účinky na mechanické vlastnosti výsledných tabliet.^{7,27}

Jedným z výsledkov štúdie Javdzadeha a spol.²⁷, kde sa sledoval efekt rôznych druhov mikrokryštalickej celulózy na sypnosť, stlačiteľnosť a disolučný profil piroxikamu v LS výliskoch, bolo, že PG použitý ako neprchavé rozpúšťadlo, pôsobil v nadmernom množstve ako mazadlo a zabraňoval časticiam sa navzájom viazať. Ďalej dochádzalo k vytváraniu viac vrstiev rozpúšťadla na povrchu častíc. Tieto vrstvy narušovali medzimolekulárne príťažlivé sily, čo viedlo k zníženiu pevnosti tabliet.²⁷

2.1.5.3 Vplyv nosiča na vlastnosti LSS

Veľmi dôležitou vlastnosťou nosiča pre formuláciu LSS je jeho SSA a absorpčné vlastnosti, ktorými umožňuje prípravu LS tabliet s vyšším obsahom slabo rozpustného liečiva, kedy je zároveň potrebné vysoké množstvo rozpúšťadla.^{6,7}

Táto skutočnosť bola preukázaná v štúdiu Hentzschelovej a spol.⁶, kde sa študovala vhodnosť rôznych druhov nosičov a obalovacích materiálov pre LSS. Ako nosiče boli použité Avicel[®] PH 200 (mikrokryštalická celulóza), Neusilin[®] US2 (magnézium aluminometasilikát) a Fujicalin[®] (bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý), ako obalovacie materiály Aerosil[®] 200 (koloidný oxid kremičitý), Florite[®] (kremičitan vápenatý) a Neusilin[®] US2. Ako modelové liečivo bol použitý tokoferol acetát (TA), ktorý sa použil v rôznych množstvách a jeho obsah bol vyjadrený ako percentuálny obsah vzťahnutý k celkovej zmesi – TA, nosič a obalovací materiál. Prijateľné mechanické vlastnosti vykazovali výlisky, ktoré obsahovali Avicel[®] s maximálne 8 % obsahom liečiva v kvapalnej podobe, potom výlisky s obsahom Fujicalin[®] a maximálne 12 % obsahom liečiva v kvapalnej podobe a Neusilin[®] US2 s max. obsahom liečiva v kvapalnej podobe 50 %. Vysoké absorpčné schopnosti Neusilinu a Fujicalinu boli pripísané ich vysoko pórovitej štruktúre a veľkému SSA. Použitie týchto efektívnych excipientov s vysokou absorpčnou kapacitou umožnilo prípravu LS prípravkov s vysokými dávkami slabo rozpustného liečiva, kde je potrebné veľké množstvo kvapalného vehikula. Hmotnosť tabliet sa preto znížila v porovnaní s tabletami, ktoré obsahovali bežne používané nosiče a obalovacie materiály.⁶

Ďalšou dôležitou charakteristikou nosiča je veľkosť jeho častíc. V štúdiu Javdzadeha a spol.²⁷ boli ako nosiče použité rôzne druhy mikrokryštalickej celulózy

(MCC PH 101 s priemernou veľkosťou častíc 47,92 μm , MCC PH 102 s priemernou veľkosťou častíc 108,8 μm , MCC PH 200 s priemernou veľkosťou častíc 182,51 μm). Ukázalo sa, že LSS s obsahom MCC PH 101 mali vďaka malej veľkosti častíc a veľkej povrchovej ploche, prijateľné tokové vlastnosti, pevnosť, oder a rýchlosť uvoľňovania liečivej látky. Tým, že MCC PH 200 mala väčšie veľkosti častíc, a teda aj malú povrchovú plochu týchto častíc, mohlo zapríčiniť, že na časticiach nosiča sa mohla usporiadať hrubšia vrstva kvapalného liečiva distribuovaného okolo ich povrchov. To následne zvyšovalo tendenciu častíc spolu sa zlepovať, čo vo výsledku spôsobilo zhoršenie tokových vlastností.^{7,27}

2.1.5.4 Vplyv prídavku ďalších pomocných látok na vlastnosti LSS

Ďalším spôsobom, ako znížiť hmotnosť tablety pri príprave LS tabliet s väčším množstvom slabo rozpustnej účinnej látky je okrem použitia nosiča s vysokým SSA, použitie pomocných látok ako povidón (polyvinylpyrolidón, PVP), hypromelóza (hydroxypropylmetylcelulóza) a vysokomolekulárne makrogoly (najčastejšie PEG 35000), ktoré sa pridávajú do liečiva v kvapalnej fáze.^{6,7,28}

Vplyv prídavkov PVP, HPMC alebo vysokomolekulárnych PEG na rýchlosť rozpúšťania LS tabliet s obsahom karbamazepínu bol sledovaný v štúdií Javadzadeha a spol.²⁸, kde sa zistilo, že najvhodnejším polymérom bol PVP. Prípravky s obsahom PVP preukázali vyššiu rýchlosť rozpúšťania a zároveň pridaním PVP do kvapalného vehikula použitého pre prípravu LSS, čo bol v tomto prípade PEG 200, umožnilo naviazať vyššie množstvo kvapalného liečiva do LS tabliet.²⁸

2.1.5.5 Zhrnutie vplyvov jednotlivých formulačných faktorov na vlastnosti LSS

V *Tabuľke 2*²⁹ je krátke zhrnutie vplyvu všetkých vyššie spomenutých formulačných parametrov, ich optimalizácia a výsledný efekt pre LSS s okamžitým uvoľňovaním liečiva.

Tabuľka 2 : Formulačné parametre pre LSS s okamžitým uvoľňovaním liečiva²⁹

Formulačný parameter	Optimalizácia	Výsledný efekt
kvapalné vehikulum / rozpúšťadlo	vysoká rozpustnosť liečiva v kvapalnom vehikulu	zvýšenie frakcie molekulárne rozptýleného liečiva, zrýchlenie disolúcie
nosič a obalovací materiál	vysoký špecifický povrch	zvýšenie absorpčného faktora (L_f)
prídavok pomocných látok	Polyvinylpyrolidón	zvýšenie L_f , zvýšenie viskozity rozpúšťadla, inhibícia precipitácie
	Superrozvoľňovadlo	rýchly rozpad

2.1.6 Preformulačné štúdie

Preformulačné štúdie sú nevyhnutné pre vývoj nového LSS, pretože podávajú základné informácie o tom, či je možné získať práškovú zmes s vyhovujúcimi tokovými vlastnosťami, ktorá bude spĺňať všetky požiadavky kladené na materiály spracovávané do podoby tabliet, prípadne tobliiek alebo granulátov. Tieto štúdie sa zaoberajú najmä výberom najvhodnejšieho rozpúšťadla, ktoré posluží k prevedeniu liečiva do kvapalnej fázy, a výpočtom presného množstva práškových pomocných látok (nosiča a obalovacieho materiálu).⁸

Preformulačné štúdie zahŕňajú stanovenie:³⁰

1. rozpustnosti liečiva
2. uhla sklzu
3. tokového retenčného potenciálu (Φ hodnota)
4. absorpčného faktora (L_f)
5. testu lisovateľnosti (Ψ hodnota)

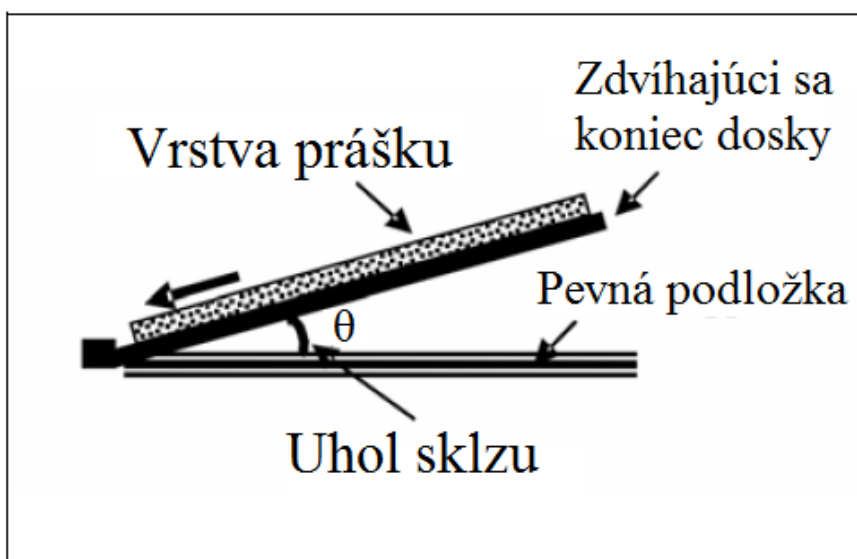
2.1.6.1 Stanovenie rozpustnosti liečiva

Tieto štúdie sa zaoberajú výberom najvhodnejšieho neprchavého rozpúšťadla pre rozpustenie daného liečiva. Najprv sa pripraví nasýtený roztok liečiva tak, že sa do neprchavého rozpúšťadla pridá prebytok liečiva. Následne sa nechá pretrepávať určitú dobu (spravidla 24 alebo 48 hod.) na trepačke pri konštantných vibráciách. Potom sa roztok zfiltruje, v prípade potreby nariedi, a výsledná koncentrácia nasýteného roztoku sa stanovuje pomocou vhodnej analytickej metódy (obvykle spektrofotometricky).^{1,19}

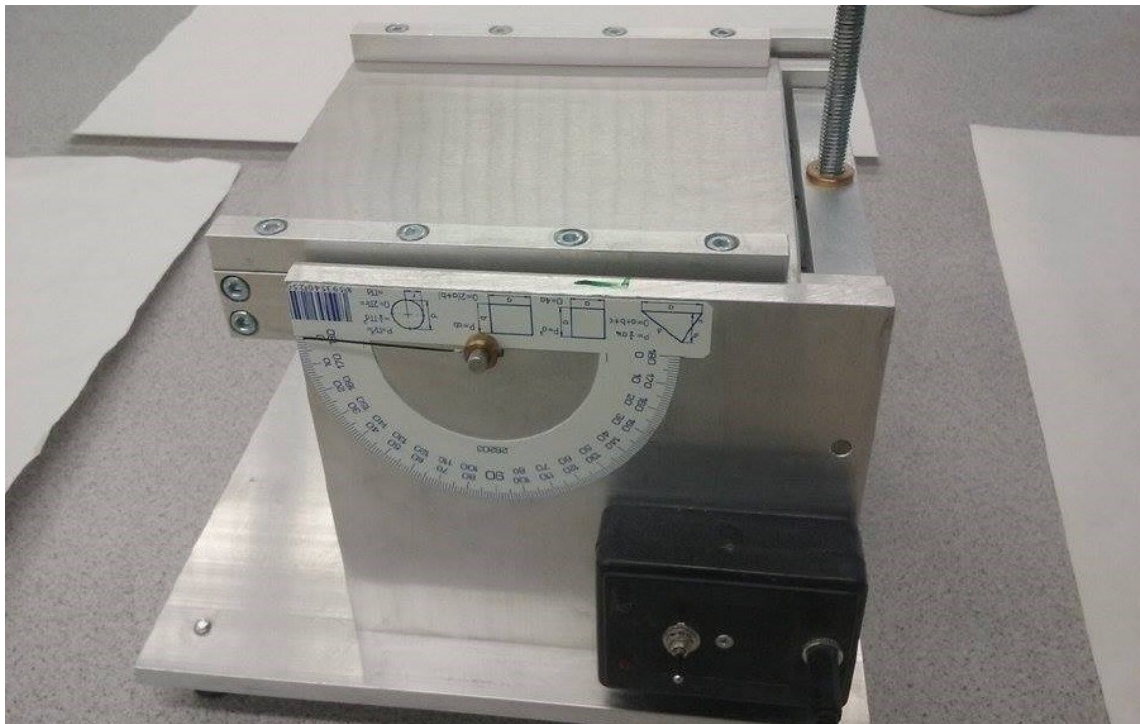
2.1.6.2 Určenie uhla sklzu (θ)

Uhol sklzu sa stanoví tak, že prášok alebo jeho zmes sa umiestni na jednom konci kovovej dosky (s lešteným povrchom). Tento koniec sa postupne dvíha dovedy, kým doska nevytvorí taký uhol s horizontálnou plochou, pri ktorom sa prášok začne sklzávať. Tento uhol sa nazýva uhol sklzu (θ) a ako jeho optimálna hodnota je považovaný uhol 33° a menej. Pri týchto hodnotách má prášok vhodné tokové vlastnosti pre prípravu LSS. Mechanizmus merania uhla sklzu je zobrazený na *Obrázku 2* a príklad prístroja, ktorý sa používa na meranie tohto uhla, je uvedený na *Obrázku 3*.^{7,8}

Uhol sklzu sa využíva aj pri stanovovaní retenčného potenciálu práškových pomocných látok (nosiča a obal'ovacieho materiálu).^{8,31}



Obr. 2: Princíp merania uhla sklzu³²



Obr. 3: Prístroj používaný na meranie uhla sklzu³³

2.1.6.3 Stanovenie tokového retenčného potenciálu (Φ)

Tokový retenčný potenciál (z angl. flowable liquid retention potential) vyjadruje schopnosť prášku zadržať určité množstvo kvapaliny, pričom si ponecháva dobré tokové vlastnosti. Hodnoty Φ (Φ_N - pre nosič, Φ_O - pre obalovací materiál) sú definované ako maximálne množstvo kvapaliny v gramoch ($maxW$), ktoré môže byť absorbované a adsorbované určitým váhovým množstvom prášku (Q - nosič, q – obalovací materiál) pri zachovaní prijateľných tokových vlastností zmesi kvapaliny a prášku (Rovnica 2).⁸

$$\Phi_N = \frac{maxW}{Q} \quad , \quad \Phi_O = \frac{maxW}{q} \quad (2)$$

Hodnoty Φ sa získavajú experimentálne využitím vyššie zmieneného uhla sklzu (θ). Práškové pomocné látky sa zmiešajú s meniacimi sa množstvami kvapaliny a meria sa uhol sklzu. Φ hodnota skúmanej pomocnej látky zodpovedá pomeru hmotnosti kvapaliny a pevnej látky (m/m) zmesi s uhlom sklzu 33° .^{7,8,31}

2.1.6.4 Stanovenie absorpčného faktora (L_f)

Absorpčný faktor (L_f) sa definuje ako pomer hmotnosti liečiva v kvapalnej fáze (W) a hmotnosti nosiča (Q) (Rovnica 3). W je tu použité ako hmotnosť liečiva v kvapalnej fáze, ktorá bola skutočne použitá pre prípravu LSS, na rozdiel od retenčného potenciálu, kde W vyjadruje maximálnu hmotnosť kvapaliny, ktorú je prášok schopný zadržať.^{8,34}

$$L_f = \frac{W}{Q} \quad (3)$$

Absorpčný faktor je nepriamo úmerný pevnosti tabliet, čo znamená, že so stúpajúcou hodnotou L_f sa pevnosť tabliet znižuje. Táto skutočnosť sa zistila pri sledovaní LS tabliet obsahujúcich rofecoxib a jedným z vysvetlení tohto javu, mohlo byť znižujúce sa množstvo pomocných práškových látok, čo následne viedlo k zníženiu pevnosti tabliet.^{8,35} To ale nemusí platiť komplexne, pretože v štúdií Vraníkovej a spol.²⁰ sa pevnosť LS tabliet s narastajúcim množstvom liečiva v kvapalnej fáze vo vzťahu k nosiču zvyšovala, a po dosiahnutí určitého množstva (60 % liečiva v kvapalnej fáze) sa pevnosť začala znižovať. Dôvodom mohlo byť, že u zmesí s vyšším L_f mohlo počas kompresie dochádzať k vytlačovaniu kvapaliny z tablety (liquid – squeezing out fenomén) a negatívnemu vplyvu kvapaliny na väzby medzi časticami nosiča, ktoré sú nevyhnutné pre adekvátnu kvalitu tabliet.²⁰

Pre zachovanie vhodných tokových vlastností a stlačiteľnosti je dôležitý aj pomer množstva nosiča (Q) a množstva obalovacieho materiálu (q) označovaný ako hodnota R (Rovnica 4).^{29,36,37}

$$R = \frac{Q}{q} \quad (4)$$

Existuje lineárna závislosť medzi absorpčným faktorom (L_f) a prevrátenou hodnotou pomeru R ($1/R$).⁸ Absorpčný faktor, ktorý zabezpečuje prijateľné tokové vlastnosti sa potom dá určiť pomocou Rovnice 5.¹⁷

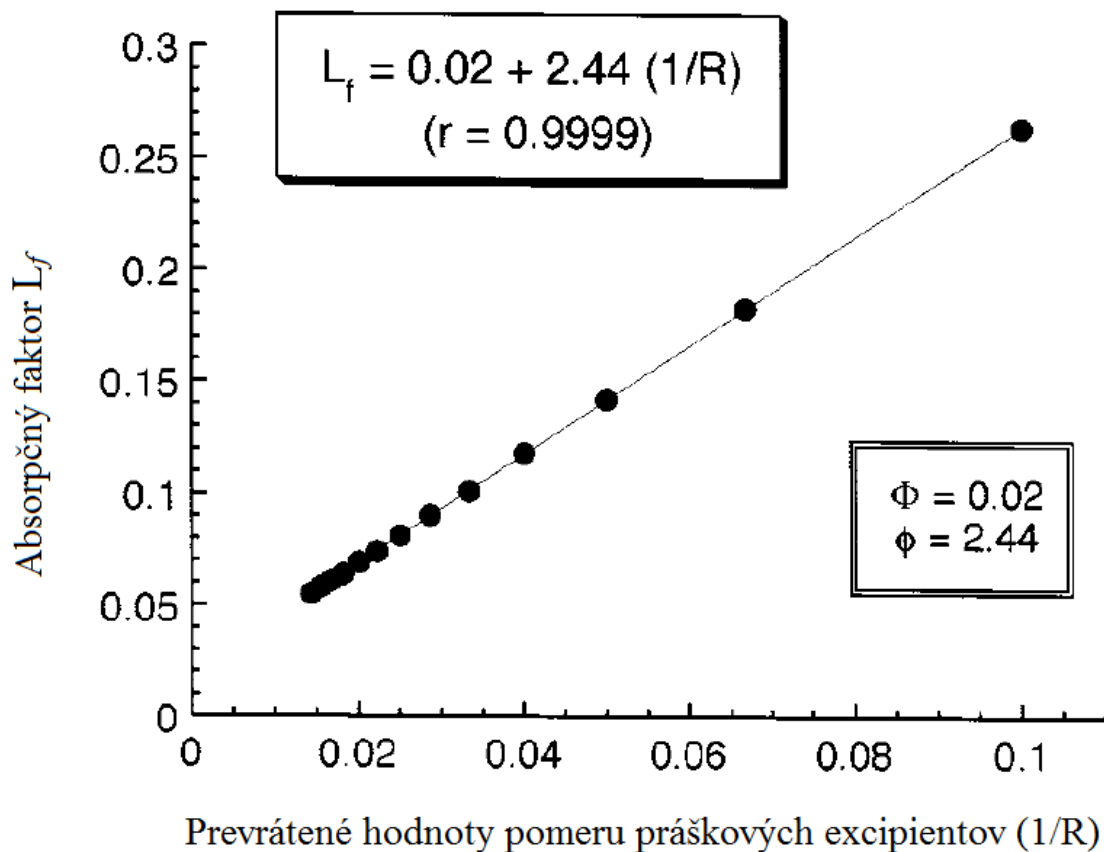
$$\Phi L_f = \Phi_N + \Phi_O \cdot (1/R) \quad (5)$$

Φ_{L_f} – tokový absorpčný faktor

Φ_N – hodnota Φ pre nosič

Φ_O - hodnota Φ pre obalovací materiál

Na *Obrázku 4* je uvedený graf závislosti absorpčného faktora (L_f) na prevrátených hodnotách pomeru práškových excipientov nosič/obalovací materiál ($1/R$) LSS zo štúdie Spireasa a spol.³⁸, kde LSS obsahovali účinnú látku methyclothiazid, mikrokryštalickú celulózu (Avicel® PH 200) ako nosič a amorfný oxid kremičitý (Cab-O-Sil® M5) ako obalovací materiál.³⁸



Obr. 4: Graf závislosti absorpčného faktora (L_f) na prevrátených hodnotách pomeru práškových excipientov nosič/obalovací materiál ($1/R$) liquisolid systému s prijateľnými tokovými vlastnosťami a stlačiteľnosťou³⁸

Vplyv R hodnôt na rýchlosť uvoľňovania liečiva z LS tabliet s obsahom karbamazepínu sa zisťoval v štúdií Javadzadeha a spol.²⁸, kde sa pripravili tieto tablety s rôznymi pomermi nosiča a obalovacieho materiálu. Ako nosič bola použitá mikrokryštalická celulóza a ako obalovací materiál amorfný oxid kremičitý. LS tablety boli pripravené v pomeroch (nosič : obalovací materiál) 20:1, 15:1, 10:1 a 5:1. Ukázalo sa, že so zmenšením pomeru z 20:1 na 10:1 došlo k miernemu zvýšeniu rýchlosti uvoľňovania liečiva, ale pri ďalšom znížení z 10:1 na 5:1 došlo k výraznému zníženiu tejto rýchlosti. V konečnom dôsledku sa zhodnotilo, že tablety s nízkymi R hodnotami vykazovali pomerne nízku disolúciu. Tento jav bol vysvetlený tým, že pri nízkych R hodnotách dochádza k tomu, že primárne častice, ktoré vzniknú po rozpade LS tablety, sú presýtené kvapalným liečivom. V takýchto prípadoch, aj keď je difúzia liečivej látky primárnymi časticami rýchla, tak to môže viesť k tvorbe veľmi veľkej stagnujúcej disolučnej vrstvy liečiva priliehajúcej k primárnym časticiam. To vedie k miestnemu vyzrážaniu karbamazepínu v počiatočných štádiách disolučného procesu, čím sa dosiahne zníženej rýchlosti disolúcie.²⁸

2.2 Lisovací retenčný potenciál, test lisovateľnosti

2.2.1 Lisovací retenčný potenciál

Lisovací retenčný potenciál (Ψ) popisuje schopnosť práškových materiálov zadržať špecifické množstvo kvapaliny pri súčasnom zachovaní prijateľnej stlačiteľnosti. Hodnota Ψ je definovaná ako maximálne množstvo kvapaliny, ktoré môže byť fixované jednotkou hmotnosti prášku, aby sa vytvorila dobre stlačiteľná zmes. Jedná sa o množstvo kvapaliny, ktoré je prášok schopný absorbovať a pritom zaistiť vznik tabliet s vhodnou mechanickou odolnosťou, bez vytlačovania kvapaliny počas lisovania.^{8,31}

Ako bolo spomenuté v stati Absorpčný faktor, tak vznik LSS s dobrými tokovými vlastnosťami a stlačiteľnosťou je závislý od pomeru R. Absorpčný faktor, ktorý zabezpečuje vhodnú stlačiteľnosť, sa dá vyrátať podobne ako Φ_{L_f} (Rovnica 6).¹⁷

$$\Psi_{L_f} = \Psi + \psi \cdot (1/R)$$

(6)

Ψ_{L_f} – lisovací absorpčný faktor

Ψ – Ψ pre nosič

ψ – Ψ pre obalovací materiál

2.2.2 Test lisovateľnosti

Test lisovateľnosti (LSC) je metóda, ktorá bola vyvinutá na určovanie lisovacieho retenčného potenciálu práškových excipientov, ktoré budú použité ako nosiče a obalovacie materiály v LSS. ³⁹

Táto metóda predstavuje novú charakteristiku nazývanú ‘*Pactisita*’ (z angl. *Pactisity*), Ω [kg/g], pomocou ktorej sa klasifikujú kompresné vlastnosti pripravených LSS. Je definovaná ako maximálna drviaca sila (pevnosť) jednogramovej tabletky vylisovanej za štandardných podmienok pre ‘*Pactisitu*’ (Standard *Pactisity* Conditions, SPC). K týmto podmienkam patrí tlak pre *pactisitu* $P_{\Omega} = 64,650$ psi/g , rýchlosť pre *pactisitu* $r_{\Omega} = 12,930$ psi/g.s a doba tlakového zotrvania pre *pactisitu* $t_{\Omega} = 1$ s. ³¹

Metóda pozostáva z jednotlivých krokov : ³⁹

- a) Príprava niekoľkých práškových systémov obsahujúcich nosič a obalovací materiál a výber pomeru R (nosič/obalovací materiál) pre každý systém podľa *Rovnice 2*.
- b) Príprava niekoľkých uniformných zmesí kvapalina/prášok s rôznym zložením hmotnosti kvapaliny/ hmotnosti pevnej fázy (m/m), C_w , kombináciou jedného z práškových systémov pripravených v kroku a) so stúpajúcim množstvom neprchavého rozpúšťadla, pričom je vybrané také neprchavé rozpúšťadlo, ktoré bude zahrnuté v konečnom prípravku.

Zlisovanie každej takto získanej zmesi do tabliet s určitou hmotnosťou použitím plošnej lisovacej sily (z angl. plateau compressional force), čo je sila požadovaná na dosiahnutie maximálnej súdržnosti prášku, čo následne vedie k maximálnej pevnosti tablety.

- c) Zhodnotenie priemernej pevnosti vylisovaných tabliet (S_c), a výpočet ich 'Pactivity' (Ω) podľa Rovnice 7.

$$\Omega = S_c / W_t \quad (7)$$

W_t – priemerná hmotnosť tablety v gramoch

- d) Určenie charakteristickej vnútornej 'pactivity' (Ω_0), a indexu pórovitosti (z angl. sponge index), σ_i , práškových systémov vyhodnotením dát získaných podľa Rovnice 8.

$$\log \Omega = \log \Omega_0 - \sigma_i \cdot C_w$$

C_w – predstavuje pomer hmotnosti kvapalnej fázy k hmotnosti pevnej fázy (viď krok b))

(8)

- e) Stanovenie Ψ_{mix} , čo je lisovací retenčný potenciál práškového systému pomocou Rovnice 9.

$$\Psi_{mix} = (\log \Omega_0 - \log 20) / \sigma_i \quad (9)$$

- f) Určenie lisovacieho absorpčného faktoru (Ψ_{L_f}) práškového systému (Rovnica 10).

$$\Psi_{L_f} = \Psi_{mix} \cdot (1 + 1/R) \quad (10)$$

- g) Opakovanie kroku (b) až po krok (h) pre zvyšné práškové systémy z kroku (a) pre určenie ich lisovacích absorpčných faktorov.
- h) Vyhodnotenie získaných lisovacích absorpčných faktorov proti zodpovedajúcim prevráteným hodnotám pomeru nosič/obaľovací materiál (1/R) práškových systémov, čím sa získa lineárny graf, kde je na ose Y zachytený lisovací retenčný potenciál nosiča (Ψ) a sklon je rovný lisovaciemu retenčnému potenciálu obaľovacieho materiálu (ψ). Získaný graf je obdobný grafu uvedenom na *Obrázku 4*.

Teda Ψ prášku predstavuje určitý obsah kvapaliny/pevnjej fázy (m/m) C_w , ktorý keď sa stlačí za maximálnej plošnej lisovacej sily, vedie k vzniku kompaktu, ktorého 'pactisita' (Ω) bude rovná 20 kg/g.³⁹

LSC test môže byť použitý nielen pre prípravu kompakto v s prijateľnou stlačiteľnosťou, ale aj pre hodnotenie kompatibility práškových pomocných látok a pripravovaných zmesí.³⁹

Vplyv 'Pactisity' (Ω) na stlačiteľnosť LSS sa pozoroval v štúdií Spireasa a spol.³⁹, kde boli použité účinné látky methyclothiazid a clofibrat, ako nosiče Avicel PH 102, Avicel PH 200 a ako obaľovacie materiály boli použité Cab-O-Sil M5 a Syloid 244 FP. Vytvorili sa LSS s rôznymi pomermi nosiča a obaľovacieho materiálu (R), ktoré sa následne zlisovali za stanovených podmienok (SPC) a zaznamenali sa hmotnosti týchto výliskov, z ktorých sa následne vypočítala priemerná hmotnosť 1 tablety (W_i). Potom sa jednotlivé výlisky rozdrvili a určili sa hodnoty ich pevnosti (S_c). Na základe *Rovnice 7* sa vyrátala 'Pactisita' (Ω) jednotlivých LSS a výsledkom bolo, že skúmaný LSS bol považovaný za prijateľne stlačiteľný, ak mohol byť stlačený za podmienok definovaných v LSC teste s 'Pactisitou' (Ω) väčšou alebo rovnou 20 kg/g bez viditeľných dôkazov, že došlo k vytlačaniu kvapaliny z výlisku počas procesu lisovania.³⁹

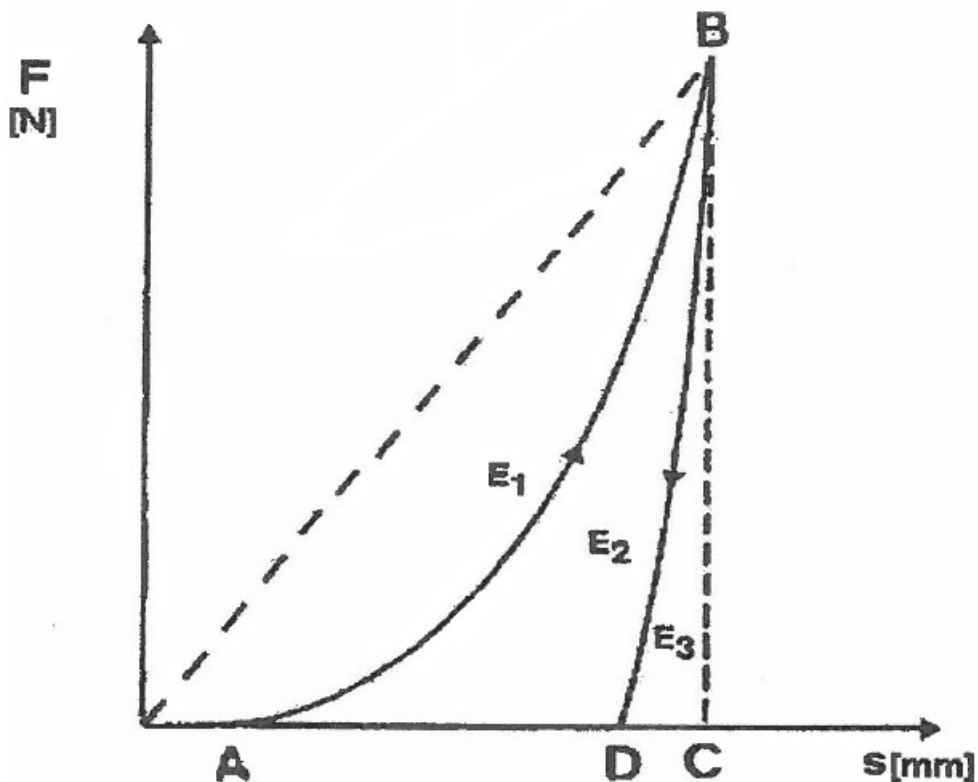
2.3 Energetický profil lisovacieho procesu

Jednou z možností popisu lisovacieho procesu je štúdium energie, ktoré vznikajú pri tvorbe tablety. Univerzálna metóda hodnotenia procesu lisovania vychádza zo záznamu sila – dráha a hodnotí 2 fázy lisovacieho procesu. Jednou fázou je kompresia tablety a tou druhou je relaxácia tablety, t.j. časť lisovacieho procesu, kedy je lisovaný materiál už stlačený, lisovacie tĺne sa dotýkajú lisovacieho materiálu, ale pohybujú sa od seba. Ďalšou metódou, ktorá sa používa na hodnotenie lisovacieho procesu, je test stresovej relaxácie a tá hodnotí iba medzifázu medzi kompresiou a relaxáciou tablety. V týchto uvedených metódach sa posudzujú plastické a elastické vlastnosti tabletoviny a tabliet.⁴⁰

Štádium elastickej deformácie (vratnej) vzniká v procese lisovania potom, ako sa vyplnia interpartikulárne priestory medzi časticami v matici a jednotlivé častice už nemôžu ďalej ustupovať pôsobiacej sile. Môžu sa znižovať len intrapartikulárne priestory, výlisok sa zhusťuje. Atómy, ióny a molekuly získavajú potenciálnu energiu, až do určitej hodnoty napätia, po tzv. hranicu elasticity. Prerušenie pôsobenia sily vedie k návratu častíc do pôvodnej polohy. Štádium plastickej deformácie charakterizuje trvalé (nevratné) zmeny a fixáciu tvaru tablety. Nastáva po prekonaní hranice elasticity, kedy atómy, ióny a molekuly opúšťajú svoje pôvodne usporiadanie. V tomto štádiu ďalej dochádza k drtению častíc, vytváraniu nových medzipovrchov rozdrtených častíc.⁴¹

Jednou z metód, ktorá využíva vyššie spomínané princípy, je výpočet energie zo záznamu sila – dráha. Pri tejto metóde sa najprv dopredu určí lisovacia sila a tabletovina sa lisuje v matici pomocou lisovacích tĺňov dovtedy, kým sa nedosiahne zadaná lisovacia sila. Po dosiahnutí tejto sily sa horný lisovací tĺň okamžite odľahčí a lisovacia sila klesá na hodnotu 0.⁴⁰

Tento proces sa dá vyjadriť ako závislosť dráhy (s) horného lisovacieho tĺňa na lisovacej sile (F) (Obrázok 5).⁴²



Obr. 5: Graf závislosti dráhy s [mm] horného lisovacieho trňa na lisovacej sile F [N]⁴²

Vzostupná plná čiara AB vyjadruje kompresiu tabletoviny, zostupná plná čiara BD relaxáciu tablety. Po spojení bodu B s bodmi A a C pomocou priamok (na Obrázku 5 prerušované čiary) sa tak získajú tri plochy označované E_1 , E_2 , E_3 , ktoré vyjadrujú energiu v Jouloch [J].^{40,42,43}

E_1 je parameter označovaný ako energia predlisovania. Je to energia, ktorá je spotrebovaná na trenie medzi časticami navzájom a medzi časticami a stenami matrice. E_2 je energia nahromadená v tablete po skončení lisovania, tzv. energia plastickej deformácie (plastická energia). Energia E_3 predstavuje energiu uvoľnenú z tablety po skončení lisovacieho procesu, tzv. energia elastickej deformácie (elastická energia).⁴⁰

Energia spotrebovaná na tvorbu tablety sa označuje E_{lis} a vyráta sa podľa vzťahu v Rovnici 11:⁴³

$$E_{lis} = E_2 + E_3 \quad (11)$$

Energia spotrebovaná behom celého lisovacieho procesu sa označuje ako E_{max} a vypočíta sa ako súčet E_1 , E_2 a E_3 podľa Rovnice 12:⁴⁰

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (12)$$

Ďalší možný parameter, ktorý sa dá vyjadriť zo záznamu sila – dráha je plasticita (PI), ktorú vyrátame pomocou *Rovnice 13* :⁴⁴

$$PI = \frac{100 \cdot E_2}{(E_2 + E_3)} \quad (13)$$

Teoretický tvar kriviek by sa mal približovať pravouhlému trojuholníku, plocha E_1 by mala byť čo najmenšia, a čo sa týka pomeru E_2/E_3 , tak by mal byť čo najväčší.⁴⁴

Tvar kriviek záznamu sila – dráha je ovplyvňovaný vlastnosťami tabletoviny, typom tabletovacieho lisu a nastavením tohto lisu. Aby bolo možné porovnať tvary kriviek rôznych excipientov, nastavenia tabletovacieho lisu sa musia ponechať konštantné. Aby sa dosiahla rovnaká lisovacia sila a rovnaké hmotnosti tabliet rôznych lisovaných materiálov, je potrebné zmeniť polohu dolného razidla a cestu horného razidla. Ak je potrebné, aby sa horné razidlo dostalo hlbšie do matrice, rýchlosť razidla sa mení (zvýši sa), pretože razidlo musí vykonať dlhšiu dráhu v jednom cykle. Okrem rýchlosti horného razidla sa zmení aj výška tablety. Ak sa ale matrica plní manuálne, potom sa nastavenia tabletovacieho lisu nemenia, ostávajú konštantné. Prípadné zmeny v krivkách záznamu sila – dráha sú potom spôsobené čisto vlastnosťami lisovaných materiálov.⁴⁵

Tento fakt sa preukázal aj v štúdií Antikeinena a Yliruusiho⁴⁵, ktorej cieľom bolo zistiť lisovacie vlastnosti farmaceutických práškov pomocou záznamu sila – dráha. Skúmala sa lisovateľnosť plnív α -laktózy monohydrát, Avicelu[®] PH 101, Avicelu[®] PH 200, kukuričného škrobu a Calipharmu[®] (dihydrátu fosforečnanu vápenatého). Tablety sa lisovali za konštantných podmienok, aby sa zaistila rovnaká rýchlosť horného lisovacieho razidla a rovnaká výška tabliet vo všetkých prípadoch, pričom matrica sa plnila manuálne. Vylisované tablety mali priemer 9 mm. Na zázname sila – dráha sa merala vzdialenosť D (*Obrázok 5*) dovtedy, kým bola sila vytvárajúca elastické deformácie tablety

detekovateľná na hornom razidle. Najväčšie rozdiely v krivkách záznamov sila – dráha skúmaných materiálov boli zaznamenané v blízkosti bodu D. Je to miesto, v ktorom rýchlosť horného razidla rapídne stúpne, a len vysoko elastické materiály sú schopné nasledovať horné razidlo a na zázname sila – dráha vytvárajú krivku BD (Obrázok 5). Z kriviek záznamu sa vypočítal faktor elasticity (EF) podľa Rovnice 14.⁴⁵

$$EF = \frac{(C-D)}{(C-A)} \cdot 100 \% \quad (14)$$

Čím mal EF vyššie hodnoty elasticity, tým bol materiál elastickejší. Kukuričný škrob bol najviac elastický zo všetkých skúmaných plnív, ktorý preukázal vysoké hodnoty elasticity EF pri nízkom lisovacom tlaku a na vytvorenie koherentnej tablety bol potrebný minimálny lisovací tlak až 78 MPa. Najnižšie hodnoty EF vykazovali tablety s mikrokryštalickou celulórou (Avicel[®] PH 101, Avicel[®] PH 102) a hodnoty lisovacieho tlaku potrebného na vytvorenie koherentnej tablety boli najnižšie zo všetkých lisovacích tlakov skúmaných materiálov.⁴⁵

3 Experimentálna časť

3.1 Použité suroviny

V *Tabuľke 3* sú uvedené použité suroviny, ich funkcia, výrobcovia a číslo šarže.

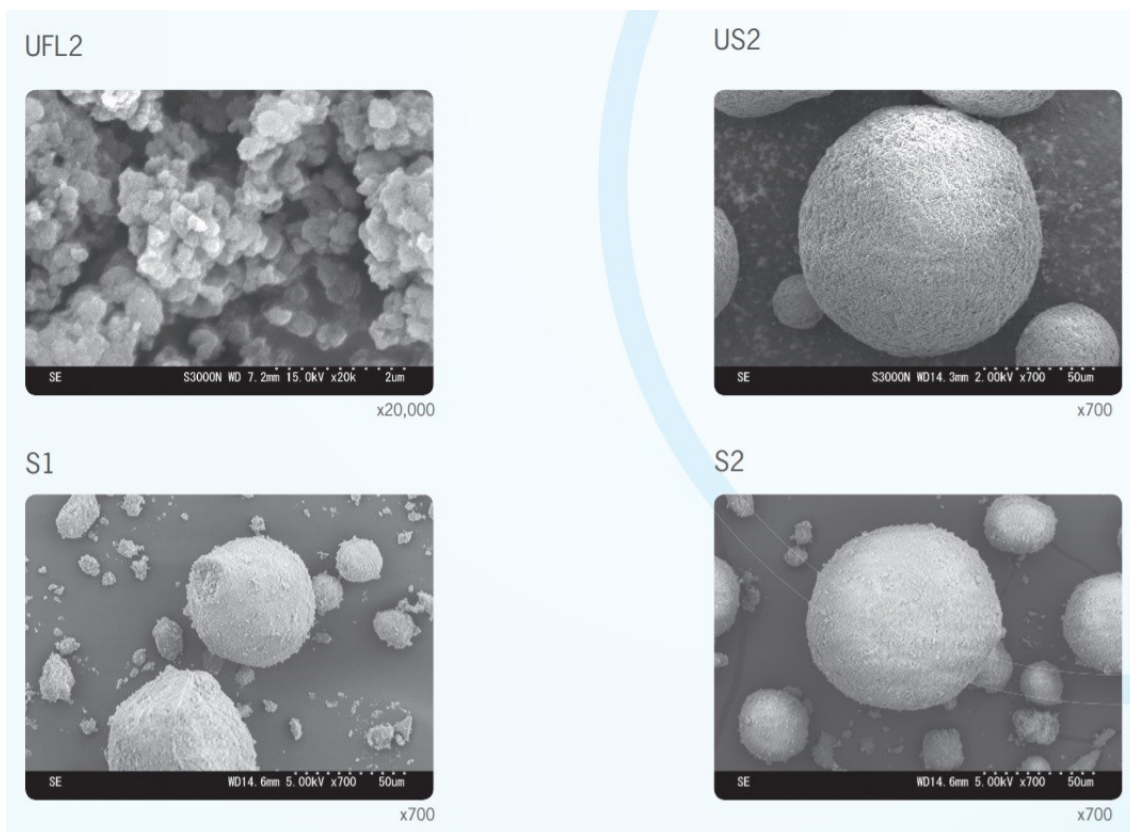
Tabuľka 3 : Názvy, výrobcovia a čísla šarží použitých surovín

Funkcia	Názov	Výrobca	Číslo šarže
Nosič	Neusilin[®] US2	Fuji Chemicals	610030
Rozpúšťadlo	Makrogol 400 (PEG 400)	Sigma Aldrich	BCBQ8931V

3.1.1 Neusilin[®] US2

Neusilin[®] je syntetická amorfná forma magnéziom aluminometasilikátu, ktorý sa vyskytuje buď vo forme jemného prášku alebo granulátu. Jeho častice majú veľký špecifický povrch, vysokú porozitu a vysokú adsorpčnú kapacitu. Neusilin[®] má ďalej veľmi dobrú stlačiteľnosť, ktorá umožňuje vyrábať pevné tablety už pri nízkom lisovacom tlaku, a zároveň môže zlepšovať tiež pevnosť tabliet pripravených z iných plnív a spojív. Je to multifunkčný excipient, ktorý môže byť použitý pri vlhkej granulácii aj pri priamom lisovaní tabliet. Vo farmaceutickej technológii plní funkciu plniva, klznej látky, pomocného dezintegračného činidla a iné.^{46,47}

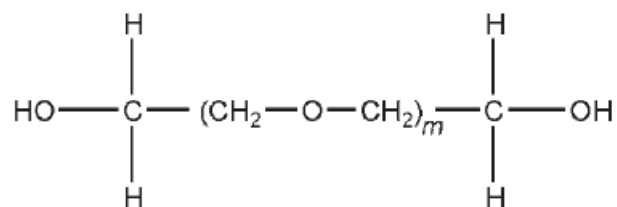
Okrem tohto využitia, Neusilin[®] našiel uplatnenie ako antacidum, ktoré vo všeobecnosti obsahuje Na, Ca, Mg, Al alebo ich komplexy.⁴⁷ Neusilin[®] je chemicky syntetizovaný z Al, Mg a Si, pričom Al je viazaný tetraédricky alebo oktaédricky, Mg je viazaný oktaédricky, Si je viazaný tetraédricky (*Obrázok 6*). Tieto jednotky sú medzi sebou náhodne pospájané, čím vytvárajú trojrozmernú sieť, a z toho vyplýva, že Neusilin[®] nemá vo svojej štruktúre opakujúce sa jednotky definovaného monoméru.^{46,47}



Obr. 7: Veľkosť a tvar častíc jednotlivých typov Neusilinu[®] zaznamenaných pod elektrónovým mikroskopom⁴⁶

3.1.2 Makrogoly

Makrogoly, nazývané tiež polyetylénglykoly, sú hydrofilné oligoméry alebo polyméry syntetizované z etylénoxidu, pozostávajúce z opakujúcich sa oxyetylénových skupín $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Obrázok 8).⁴⁹



Obr. 8: Štruktúrny vzorec polyetylénglykolu, kde m predstavuje priemerný počet oxyetylénových skupín⁵⁰

Existuje viacero typov makrogolov, ktoré sú definované číslom udávajúcim priemernú relatívnu molekulovú hmotnosť (*Tabuľka 5*). Jednotlivé typy makrogolov sa od seba ďalej odlišujú svojimi fyzikálnymi vlastnosťami ako napr. skupenstvom, rozpustnosťou, hustotou, viskozitou atď.⁵⁰

*Tabuľka 5: Typy makrogolov a ich priemerné molekulové hmotnosti*⁵⁰

Typ makrogolu	Priemerná molekulová hmotnosť [g/mol]
PEG 200	190 – 210
PEG 300	285 – 315
PEG 400	380 – 420
PEG 600	570 – 613
PEG 1000	950 – 1050
PEG 2000	1800 – 2200
PEG 3000	2700 – 3300
PEG 4000	3000 – 4800
PEG 8000	7000 – 9000

Makrogoly s nízkou relatívnou molekulovou hmotnosťou (PEG 200 – 600) sa vyskytujú vo forme čistých, bezfarebných alebo slabo nažltlých, viskózných kvapalín. PEG 600 sa môže vyskytovať v pevnom stave za normálnej teploty prostredia (25°C). Makrogoly s molekulovou hmotnosťou nad 1000 sú pevné látky s konzistenciou napr. pasty alebo voskových vločiek, a makrogoly nad 6000 sú dostupné vo forme prášku.⁵⁰

Všetky typy makrogolov sú rozpustné vo vode a neobmedzene miešateľné medzi sebou, v prípade pevných makrogolov až po rozpustení. Tekuté PEG sú rozpustné ďalej v acetóne, alkoholoch, benzéne, glyceríne a glykoloch, a pevné PEG v dichlórmetáne, etanole (95%), metanole a acetóne. Vodné roztoky makrogolov s vyššou molekulovou hmotnosťou môžu vytvárať gély.⁵⁰

Makrogoly sú ďalej hygroskopické látky, pričom s narastajúcou molekulovou hmotnosťou ich hygroskopickosť klesá. Pevné PEG (PEG 4000 a vyššie) už hygroskopické nie sú.⁵⁰

Makrogoly majú široké uplatnenie pri príprave a výrobe farmaceutických prípravkov pre parenterálne, orálne, topické a rektálne použitie. PEG sú stabilné hydrofilné látky, ktoré nepôsobia dráždivo na pokožku. Neprenikajú ľahko pokožkou aj napriek tomu, že sú rozpustné vo vode, a dajú sa ďalej ľahko odstrániť z kože umytím vodou, čo z nich robí dobré masťové základy. Zmesi makrogolov môžu byť použité ako čapíkové základy s niekoľkými výhodami oproti tukovým základom, napr. zvyšujú teplotu topenia čapíkov, čo pomáha odolávať teplejším klimatickým podmienkam, čím zároveň zvyšujú stabilitu čapíkov; ďalej zlepšujú miešateľnosť s rektálnymi tekutinami atď. Kvapalné PEG môžu v roztokoch plniť funkciu emulgátoru a v koncentrácii 30 % (m/m) sa PEG 300 a PEG 400 používajú ako vehikula pre parenterálne prípravky.⁵⁰ V pevných liekových formách PEG s vyššími molekulovými hmotnosťami zvyšujú efektívnosť spojív a dodávajú plasticitu granulátu⁵⁰, čo sa potvrdilo aj v štúdiu Wellsa a spol.⁵¹, kde sa skúmal vplyv 4 rôznych zmäkčovadiel (PG, PEG 400, glycerín a hexylénglykol) na mechanické vlastnosti prípravkov s obsahom paracetamolu. Vo výsledku štúdie sa zhodnotilo, že prípravky s obsahom PG a PEG 400 vykazovali lepšie mechanické vlastnosti tým, že ich pevnosť bola vyššia ako pevnosť tabliet s obsahom glycerínu a hexylénglykolu. Ďalšou skúmanou charakteristikou bol oder tabliet, ktorý sa znížil po pridaní jednotlivých zmäkčovadiel, ale u každého zmäkčovadla v rovnakej miere bez väčšieho rozdielu.⁵¹

Makrogoly s molekulovou hmotnosťou 6000 a viac sa používajú ako mazadlá, ale ich efektívnosť nie je taká dobrá ako stearanu horečnatého, pretože môže dochádzať k lepeniu tabletoviny na razidlá, ak sa tabletovina príliš zahreje pri lisovaní.⁵⁰

3.2 Použité prístroje

Laboratórne váhy

Typ – KERN 573

Výrobca – KERN&SOHN GmbH, Nemecko

Miešacia kocka

Typ – ERWEKA[®], D – 63150 AR 401

Výrobca – ERWEKA GmbH, Heusenstamm / Nemecko

Rotor miešacej kocky

Typ – ERWEKA[®], D – 63150: UG

Výrobca – ERWEKA GmbH, Heusenstamm / Nemecko

Analytické váhy

Typ – A&D HR – 120

Výrobca – A&D Company, Japonsko

Zariadenie na lisovanie tabliet

Typ – Zwick Roell Kollmorgen[®] Seidel GmbH&Co.KG 6SM 57M–4.000–09–G–6–HA

Výrobca – Zwick GmbH&Co., Ulm, Nemecko

Friabilátor

Typ – SOTAX® FT2

Výrobca – SOTAX Corp. , USA

Zariadenie na meranie pevnosti, výšky a priemeru tabliet

Typ – Tablet Tester 8M

Výrobca – DR.SCHLEUNIGER®PHARMATRON, Švajčiarsko

Zariadenie nameranie rozpadu tabliet

Typ – ERWEKA® D – 63150, ZT 301

Výrobca – ERWEKA GmbH, Heusenstamm / Nemecko

Héliový pyknometer

Typ – Micromeritics® AccuPyc II 1340 Gas Pycnometer

Výrobca – Micromeritics Instrument Corp. , USA

3.3 Použité metódy

3.3.1 Príprava tabletoviny

V tejto práci boli pre prípravu LS tabliet použité dve tabletoviny, ktorých zloženie je uvedené v *Tabuľke 6*.

Tabuľka 6: Zloženie zmesí

Zmesi Neusilinu[®] US2 a PEG 400	Nosič Neusilin[®] US2 [g]	Rozpúšťadlo Makrogol 400 [g]
55 %	100	55
60 %	100	60

V oboch prípadoch sa tabletovina pripravila tak, že do nerezovej trecej misky sa najskôr navážilo 100 g Neusilinu[®] US2 a potrebné množstvo PEG 400 sa postupne pridávalo k nosiču pomocou kvapkadla, aby sa PEG vyskytoval v celom objeme nosiča rovnomerne. Táto zmes sa následne premiešala v nerezovej trecej miske s tierkou a vzniknutá zmes kvapalina/prášok sa presitovala cez sito s veľkosťou ok 1 mm. V ďalšom koku sa na zhomogenizovanie zmesi použila miešacia kocka z nerezového materiálu, v ktorej sa zmes premiešavala 10 minút, s rýchlosťou 17 otáčok za minútu. Vzniknutá tabletovina sa znova presitovala cez sito s 1mm priemerom ok.

3.3.2 Príprava LS tabliet

LS tablety sa pripravili lisovaním pomocou prístroja Zwick Roell Kollmorgen[®] Seidel, do ktorého sa vkladala matrica zaobstaraná horným aj dolným razidlom, ktorých priemer bol 9 mm. Matrica sa manuálne plnila, pričom pred každým plnením sa dôkladne očistilo dolné aj horné razidlo a vnútorná časť matrice pomocou gázy. Navážka pre jednotlivé tablety bola 200,0 mg s odchýlkou 1,0 mg. Navážka sa do matrice previedla kvantitatívne a následne sa do matrice zľahka vložilo horné razidlo. Matrica sa položila

na vyznačenú časť spodnej stacionárnej čeľuste lisovacieho prístroja prepojeného s počítačom, v ktorom sa nastavovali jednotlivé lisovacie tlaky. Po spustení procesu lisovania, horná pohyblivá časť lisovacieho prístroja zostupovala smerom k matici a vyvíjala tlak na horné lisovacie razidlo až dovtedy, kým nebola dosiahnutá lisovacia sila zvolená pred začatím procesu. Horná časť lisovacieho prístroja sa následne na to začala pohybovať smerom hore a vrátila sa do pôvodnej polohy. Vzniknuté tablety mali priemer 9 mm, boli ploché, guľaté a bez poliacej ryhy. Z oboch tabletovín sa pri každom zo šiestich tlakov (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 a 3 kN) vylisovalo 50 tabliet. Po vylisovaní sa tablety nechali voľne stáť po dobu 24 hodín v polyetylénových uzavierateľných vreckách, kvôli relaxácii tabliet⁵², a až potom boli prevedené jednotlivé skúšky pre hodnotenie tabliet.

Behom lisovacieho procesu sa vytvoril záznam sila – dráha, pomocou ktorého sa hodnotil energetický profil lisovacieho procesu. Následne sa vytlačil protokol lisovacieho procesu pre každý lisovací tlak, v ktorom boli uvedené číselne vyhodnotené parametre: E_1 – energia predlisovania [J], E_2 – energia plastickej deformácie [J], E_3 – energia elastickej deformácie [J], E_{max} – celková energia lisovania [J], E_{lis} – energia lisovania [J] a Pl – plasticita [%].^{40,43}

3.3.3 Hodnotenie LS tabliet

3.3.3.1 Stanovenie hmotnostnej rovnomernosti

Hmotnostná rovnomernosť sa stanovila tak, že z každej šarže sa náhodne vybralo 20 tabliet, ktoré sa jednotlivo zvažili. Z týchto jednotlivých hmotností sa určil priemer a smerodajná odchýlka merania (SD).

Český liekopis 2017 (ČL) uvádza, že najviac 2 hmotnosti sa môžu líšiť od povolenej odchýlky (*Tabuľka 7*) a žiadna jednotlivo stanovená hmotnosť sa nesmie líšiť o viac ako dvojnásobok tejto odchýlky.⁵³

Tabuľka 7: Povolené odchýlky pri stanovení hmotnostnej rovnomernosti neobalovaných tabliet uvedené v ČL

Lieková forma	Priemerná hmotnosť	Odchýlky jednotlivých hmotností [%]
Tablety (neobalené a poťahované)	80 mg alebo menej	10
	Viac ako 80 mg, ale menej ako 250 mg	7,5
	Viac ako 250 mg	5

3.3.3.2 Stanovenie oderu tabliet

Na prevedenie tejto skúšky sa používa friabilátor s bubienkom zhotoveným z priehľadného plastu a s hladkým vnútorným povrchom, ktorý vyvoláva minimum statickej elektriny. Jedna strana bubienka je odnímateľná a vo vnútri sa nachádza prepážka, ktorá vedie zo stredu bubienka k jeho vonkajšej stene.⁵³ Do tohto bubienka sa dalo približne 6,5 g tabliet, ktoré predtým ako sa zväžili na analytických váhach, sa oprášili pomocou štetca. Do prístroja sa zaznamenala presná hmotnosť (s presnosťou na 4 desatinné miesta) hodnotených tabliet a spustil sa proces merania oderu tabliet. Bubienok sa otáčal rýchlosťou 25 otáčok za minútu a po dosiahnutí 100 otáčok sa zastavil. Tablety sa vybrali, znova jemne oprášili, zväžili a z nameraných hodnôt sa určil oder tabliet.

ČL stanovuje, že vyhovujúci oder tabliet nie je väčší ako 1,0 %. Skúška sa obvykle prevádza iba raz. Ak sú po skúške prítomné vo vzorke tabliet zreteľne rozbité tablety, rozlomené alebo s odštiepenými časťami, vzorka nevyhovuje skúške. Pokiaľ nie sú výsledky jednoznačné, alebo ak je oder väčší ako cieľová hodnota (1,0 %), skúška sa opakuje dvakrát a vypočíta sa priemer zo všetkých troch stanovení.⁵³

3.3.3.3 Meranie pyknometrickej hustoty

Meranie pyknometrickej hustoty spočíva v meraní objemu, ktorý zaberajú tablety so známou hmotnosťou. Tento objem zodpovedá objemu plynu, ktorý je nahradený

tabletami, avšak nezahrňuje objem zaujímaný otvorenými pórmí tablet, ale iba objem zaujatý uzavretými pórmí alebo pórmí nedosiahnuteľnými pre plyn. Pre meranie hustoty plynovým pyknometrom sa ako merací plyn používa hélium pre jeho vysokú schopnosť prenikať do malých otvorených pórov. Ak by sa použili iné plyny, získajú sa iné hodnoty, pretože prienik plynu je závislý na veľkosti pórov a na účinnom priereze molekúl plynu.⁵³

Samotné meranie hustoty sa prevádzalo na héliovom pyknometri tak, že meracia cela sa z 80 percent naplnila tabletami z každej šarže zvlášť a potom sa presne zvažila a vložila do pyknometra. Táto hmotnosť sa zaznamenala do prístroja a komora s meracou celou sa nepriedušne uzavrela a spustil sa proces merania hustoty. Z piatich nameraných hodnôt sa určili priemerné hodnoty a smerodajné odchýlky meraní.

3.3.3.4 Meranie výšky, priemeru a pevnosti tablet

Pri tomto meraní sa zisťuje odolnosť tablet voči rozdrteniu za definovaných podmienok. Meria sa sila potrebná na rozdrtenie tablety, ktorá sa vkladá do prístroja skladajúceho sa z dvoch proti sebe postavených čeľustí, z ktorých jedna sa pohybuje smerom proti druhej. Plochy čeľustí musia byť väčšie, než je plocha kontaktu čeľusti s tabletou. Skúška sa prevádza s 10 tabletami a je potrebné dbať na to, aby sa z priestoru medzi čeľustami pred každým ďalším meraním odstránili zbytky rozdrtených tablet.⁵³

Pri priemyselnom hodnotení tablet sa výsledok vyjadruje v priemernej, minimálnej a maximálnej nameranej sily v Newtonoch [N]. Pri vývoji liekovej formy je nutné navzájom porovnať pevnosti tablet s rôznym priemerom a rôznou výškou, a kvôli tomuto účelu sa zisťuje radiálna pevnosť (*RP*) (*Rovnica 15*).^{52,54}

$$RP = \frac{2 \cdot F_{drtiaca}}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (15)$$

RP – radiálna pevnosť [MPa]

F_{drtiaca} – drtiaca sila [N]

d – priemer tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

Pre hodnotenie sa náhodne vybralo 10 LS tabliet z každej šarže tabliet. Prístroj zmeral priemer a výšku tabliet s presnosťou na 0,1 mm. Najprv sa tableta položila do stroja vertikálne, aby zariadenie zmeralo jej výšku, následne na to sa tableta vložila horizontálne pre zmeranie jej priemeru, a potom sa spustilo meranie drtiacej sily ($F_{drtiaca}$). Pred každým ďalším testovaním jednotlivých tabliet, boli zvyšky rozdrtených tabliet odstránené z priestoru medzi čeľuťami pomocou štetca. Z nameraných hodnôt sa vypočítala priemerná pevnosť tabliet, smerodajné odchýlky a radiálna pevnosť podľa *Rovnice 15*.

3.3.3.5 Skúška rozpadavosti tabliet

Pri tejto skúške sa zisťuje čas, za ktorý sa tablety rozpadnú na častice menšie ako 2 mm. Tento čas sa definuje ako doba rozpadu tabliet. Pri tejto skúške sa používa prístroj s vodným kúpeľom a košíčkami so šiestimi rúrkami, ktoré mali na dne sito s veľkosťou ok 2 mm. Pri priemyselnom meraní rozpadavosti tabliet košíčky oscilujú po dobu stanovenú liekopisom a po skončení sa sleduje, či sa tablety rozpadli. Pri výskumných hodnoteniach rozpadavosti tabliet sa sleduje doba, za ktorú sa hodnotené tablety rozpadli.^{52,53,54} Liekopisné požiadavky pre rozpadavosť tabliet sú uvedené v *Tabuľke 8*.⁵³

*Tabuľka 8: Liekopisné požiadavky pre dobu rozpadu tabliet*⁵³

Druh tabliet	Doba rozpadu
Neobalené tablety	do 15 minút
Poťahované tablety	do 30 minút
Dražé	do 60 minút

Na hodnotenie rozpadavosti tabliet sa vybralo náhodne po 6 tabliet z každej šarže, ktoré sa uložili do jednotlivých košíčkov (do každého otvoru 1 tableta) na závesnom zariadení prístroja. Meranie prebiehalo v prostredí destilovanej vody (800 ml) vytemperovanej na 37 ± 2 °C. Po spustení procesu merania, závesné zariadenie začalo oscilovať predpísanou rýchlosťou a následne sa zisťoval čas, za ktorý sa tablety rozpadli.

V prípade, že sa tableta nerozpadla po dobu 60 minút, skúška sa ukončila a zaznamenaný výsledok bol, že tableta sa nerozpadne.

4 Výsledky

Tabuľka 9: Hodnoty energií a plasticity lisovacieho procesu LS tabliet s obsahom Neusilinu® US2 a PEG 400

Lisovacia sila [kN]	Zmesi Neusilinu®US2 a PEG 400 [%]	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]		E _{max} [J]		PI [%]	
		Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
0,5	55	0,677	0,037	0,762	0,024	0,040	0,002	1,48	0,05	95,00	0,32
	60	0,596	0,027	0,742	0,012	0,038	0,002	1,38	0,02	95,11	0,23
1	55	1,849	0,081	1,671	0,041	0,092	0,007	3,61	0,07	94,80	0,49
	60	1,718	0,048	1,581	0,035	0,093	0,004	3,39	0,03	94,43	0,31
1,5	55	3,091	0,130	2,578	0,103	0,145	0,011	5,81	0,08	94,67	0,55
	60	3,057	0,087	2,438	0,067	0,149	0,009	5,64	0,05	94,25	0,41
2	55	4,580	0,124	3,420	0,096	0,205	0,013	8,21	0,07	94,33	0,43
	60	4,693	0,094	3,099	0,060	0,211	0,014	8,00	0,06	93,63	0,46
2,5	55	6,220	0,152	4,130	0,119	0,269	0,016	10,62	0,08	93,88	0,37
	60	6,347	0,120	3,878	0,122	0,267	0,018	10,49	0,08	93,56	0,51
3	55	8,154	0,272	4,817	0,133	0,337	0,024	13,31	0,21	93,47	0,44
	60	7,997	0,256	4,544	0,115	0,334	0,020	12,88	0,26	93,15	0,39

Tabuľka 10: Priemerné hmotnosti a pyknomerická hustota LS tabliet

Lisovacia sila [kN]	Zmesi Neusilinu®US2 a PEG 400 [%]	Priemerná hmotnosť [g]		Pyknometrická hustota [g/cm ³]	
		Priemer	SD	Priemer	SD
0,5	55	203,4	0,8	1,6649	0,0018
	60	204,0	0,5	1,6482	0,0013
1	55	204,0	0,8	1,6695	0,0017
	60	203,3	0,5	1,6352	0,0004
1,5	55	202,5	0,6	1,6584	0,0004
	60	203,2	0,5	1,6362	0,0003
2	55	202,9	0,9	1,6543	0,0002
	60	204,8	0,8	1,6236	0,0004
2,5	55	200,4	0,5	1,6591	0,0006
	60	205,5	1,1	1,6300	0,0002
3	55	203,3	0,8	1,6482	0,0005
	60	204,8	0,7	1,6327	0,0004

Tabuľka 11: Výška, priemer, drtiaca sila a radiálna pevnosť LS tabliet s obsahom Neusilinu®US2 a PEG 400

Lisovacia sila [kN]	Zmesi Neusilinu®US2 a PEG 400 [%]	Výška tabliet [mm]		Priemer tabliet [mm]		Drtiaca sila [N]		Radiálna pevnosť [MPa]	
		Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
0,5	55	6,32	0,10	8,97	0,01	18,10	4,04	0,2039	0,0476
	60	6,23	0,11	8,99	0,01	12,60	2,33	0,1435	0,0288
1	55	4,90	0,13	8,94	0,00	40,60	12,97	0,5951	0,2038
	60	4,88	0,04	8,99	0,00	37,20	8,91	0,5410	0,1323
1,5	55	4,25	0,06	8,98	0,01	56,20	14,81	0,9368	0,2459
	60	4,18	0,04	8,99	0,00	64,20	14,34	1,0904	0,2520
2	55	3,75	0,04	8,97	0,01	74,60	22,45	1,4151	0,4344
	60	3,56	0,02	8,97	0,01	89,50	15,88	1,7870	0,3146
2,5	55	3,50	0,03	8,97	0,00	102,80	16,95	2,0874	0,3543
	60	3,26	0,04	8,97	0,01	123,20	17,17	2,6880	0,3771
3	55	3,09	0,04	8,95	0,01	139,80	25,81	3,1304	0,5605
	60	3,06	0,02	8,98	0,01	135,80	11,47	3,1499	0,2635

Tabuľka 12: Oder LS tablet s obsahom Neusilinu® US2 a PEG 400

Lisovacia sila [kN]	Zmesi Neusilinu® US2 a PEG 400 [%]	Oder tablet [%]
0,5	55	1,4907
	60	tablety sa rozpadli
1	55	0,4634
	60	0,7028
1,5	55	0,8781
	60	0,2460
2	55	0,5966
	60	0,4546
2,5	55	0,2555
	60	0,6248
3	55	0,7074
	60	0,6046

5 Diskusia

Cieľom experimentálnej časti tejto práce bolo štúdium vplyvu lisovacieho tlaku na lisovateľnosť LS zmesí s obsahom Neusilinu® US2 a PEG 400. Jednotlivé zmesi použité na prípravu LS tabliet obsahovali rovnaké množstvo nosiča, ale odlišné množstvo rozpúšťadla. Jedna zmes obsahovala Nesuilin® US2 (100 g) a 55 % PEG 400 (55 g) a druhá zmes bola tvorená z Neusilinu® US2 (100 g) a 60 % PEG 400 (60 g). Tieto zmesi sa následne použili na vylisovanie LS tabliet 6 silami v rozmedzí 0,5 – 3,0 kN. Lisovací proces sa hodnotil podľa záznamu sila – dráha a vzniknuté LS tablety sa podrobili liekopisným a ďalším skúškam, ako je stanovenie hmotnostnej rovnomernosti, oderu a pevnosti tabliet, meranie výšky a priemeru tabliet, stanovenie pyknometrickej hustoty a doby rozpadu tabliet.

5.1 Hodnotenie lisovacieho procesu

Namerané hodnoty energetického profilu lisovania sú uvedené v *Tabuľke 9*. Z nameraných hodnôt je pozorovateľné, že **E_1 (energia predlisovania)** narastá so stúpajúcim lisovacím tlakom u oboch zmesí, čo súvisí s dlhšou dráhou lisovacieho razidla a vyššou spotrebou energie na tesnejšie preusporiadanie častíc s narastajúcim lisovacím tlakom. Najnižšia hodnota bola nameraná pri lisovacej sile 0,5 kN u zmesi 60 % PEG 400 ($0,596 \pm 0,027$ J) a najvyššia u zmesi 55 % PEG 400 lisovaných 3,0 kN ($8,154 \pm 0,272$ J). Narastajúce množstvo PEG 400 spôsobilo mierny pokles hodnôt energie predlisovania. Rozpúšťadlo tu pravdepodobne plní čiastočne funkciu klznej látky⁵⁵, znižuje trenie častíc vyrovnaním nepravidelností na povrchu častíc nosiča⁵⁶, a tým vedie k zníženiu hodnôt E_1 .

Energia plastickej deformácie (E_2), ktorá je dôležitá pre vytváranie väzieb, takisto rastie s lisovacím tlakom a je mierne vyššia u zmesi 55 % PEG 400. Navýšenie hodnôt s rastúcim lisovacím tlakom môže byť spôsobené väčšou deformáciou častíc. Naopak u zmesi s vyšším obsahom rozpúšťadla, ktoré sa v póroch nestlačuje a udržuje tak do istej miery pôvodný tvar častíc, je deformácia častíc menšia. To potvrdzujú i výsledky diplomovej práce Pavla Kotrbatého⁵⁷, kde bolo pozorované, že s narastajúcim množstvom PG v zmesi dochádza k postupnému znižovaniu hodnôt plastickej energie.

Hodnoty **elastickej energie (E_3)**, energie uvoľnenej počas dekompresie, sa pohybovali v rozmedzí $0,040 \pm 0,002$ až $0,337 \pm 0,024$ J u zmesi 55 % PEG 400 a $0,0038 \pm 0,002$ až $0,334 \pm 0,020$ J u zmesi 60 % PEG 400. Rovnako ako v prípade predchádzajúcich energií (E_1 a E_2) dochádzalo s nárastom lisovacej sily k nárastu hodnôt elastickej energie. Pri nižších lisovacích silách dochádza k deformácii častíc v menšej miere, ako dokazujú hodnoty plastickej energie, a dochádza tak k akumulácii menšieho množstva elastickej energie, ktorá sa uvoľňuje po ukončení lisovacieho procesu. Nárast koncentrácie PEG 400 v zmesi potom na hodnoty E_3 nemal výrazný vplyv.

S narastajúcim lisovacím tlakom **celková energia lisovania (E_{max})** stúpa a pri porovnaní oboch použitých zmesí, sú hodnoty E_{max} zmesi 60 % PEG 400 nižšie ako hodnoty E_{max} zmesi 55 % PEG 400, čo súvisí s hodnotami jednotlivých energií, z ktorých sa E_{max} počíta.

Plasticita (PI) sa so stúpajúcim lisovacím tlakom znižovala u oboch zmesí. S výnimkou tabliet pripravených lisovacou silou 0,5 kN bola hodnota plasticity zmesi 55 % PEG 400 mierne vyššia oproti zmesi 60 % PEG 400. Nižšie hodnoty PI zmesi 60 % PEG 400 odpovedajú nižším hodnotám E_2 (energia plastickej deformácie) tejto zmesi oproti hodnotám zmesi 55 % PEG 400.

5.2 Hodnotenie tabliet

Skúška na **hmotnostnú rovnomernosť** bola vykonaná hlavne kvôli kontrole lisovacích podmienok a uniformity lisovaných tabliet, keďže tablety boli lisované pomocou lisovacieho zariadenia, ktoré nemá automatickú násypku a matrica sa plnila iba manuálne. V *Tabuľke 10* sú zaznamenané priemerné hmotnosti tabliet jednotlivých šarží. Hmotnosti tabliet vyhovovali skúškam na hmotnostnú rovnomernosť podľa ČL 2017, ktorý povoľuje maximálnu odchýlku 7,5 % u tabliet s hmotnosťou nižšou ako 250 mg (*Tabuľka 7*).⁵³ Z nameraných hodnôt je však pozorovateľné, že jednotlivé hmotnosti tabliet sú vyššie ako bola štandardná navážka $200,0 \pm 1,0$ mg, čo môže byť pripisované vysokej adsorpčnej kapacite Neusilinu® US2, ktorý mohol na seba naviazať vzdušnú vlhkosť.²¹

Hodnoty **pyknomeetrickej hustoty** tablet jednotlivých šarží sú uvedené v *Tabuľke 10*. Z nameraných hodnôt môžeme pozorovať v prípade oboch zmesí, že pyknomerická hustota jednotlivých tablet mala tendenciu klesať so stúpajúcim lisovacím tlakom. Pri porovnaní hodnôt pyknomeetrickej hustoty oboch zmesí vo všeobecnosti podľa *Tabuľky 10*, je možné vidieť, že hodnoty hustoty tablet pripravených zo zmesi s 55% PEG 400 sú vyššie ako hodnoty hustoty tablet vylisovaných zo zmesi s obsahom 60% PEG 400. Z uvedených údajov vyplýva, že pyknomerická hustota klesá s narastajúcim množstvom rozpúšťadla, čo sa potvrdilo aj v štúdií Vraníkovej a spol.⁵⁸, kde sa použili rôzne koncentrácie rozpúšťadla (PEG 400) v kombinácii s Neusilinom[®] US2, a znižujúca sa pyknomerická hustota bola odôvodnená postupným zaplňovaním pórov Neusilinu[®] US2 rozpúšťadlom (PEG 400).

Výška tablet je zaznamenaná v *Tabuľke 11*. Najvyššie hodnoty boli namerané pri najnižšej použitej sile (0,5 kN), u tablet 55 % PEG 400 to bolo $6,32 \pm 0,1$ mm a u tablet 60 % PEG 400 $6,23 \pm 0,11$ mm. Najnižšie hodnoty ($3,09 \pm 0,04$ mm u 55 % PEG 400 a $3,06 \pm 0,02$ mm u 60 % PEG 400) boli namerané pri najvyššej použitej lisovacej sile (3kN), z čoho teda vyplýva, že výška tablet sa podľa očakávaní so zvyšujúcim sa lisovacím tlakom znižovala. Zníženie tablet s rastúcim lisovacím tlakom je bežným javom pozorovaným v celej rade odborných štúdií^{59,60,61}, čo súvisí s vyšším preusporiadaním častíc behom lisovania (viď energia predlisovania). Mierne zníženie výšky tablet potom bolo pozorované s nárastom množstva PEG 400 v tablete. Tento jav je možné vysvetliť znížením hmotnosti nosiča, ktorá je použitá pre prípravu danej tablety. Kvapalina, ktorá je uzavretá v póroch nosiča, zaberá väčšie percento hmotnosti tablety, a teda pevný nosič, ktorý vytvára výlisok je použitý v menšom množstve.

Namerané hodnoty **priemeru tablet** (*Tabuľka 11*) sa u všetkých šarží štatisticky významne od seba nelíšili, čo je dané zvolenou veľkosťou matrice a razidla. Priemer tablet sa pohyboval v rozmedzí od $8,94 \pm 0,00$ mm do $8,99 \pm 0,01$ mm.

Hodnoty **drtiacej sily** sú takisto uvedené v *Tabuľke 11*. Podľa nameraných hodnôt je vidieť, že drtiaca sila tablet rastie s lisovacím tlakom, čo je spojené aj s vyššími hodnotami energie plastickej deformácie E_2 , ktorá je spojená s tvorbou silnejších väzieb medzi časticami. Hodnoty pevnosti sa pohybovali u zmesi 55 % PEG 400 v rozmedzí $18,10 \pm 4,04$ až $139,80 \pm 25,81$ N a u zmesi 60 % PEG 400 v rozmedzí $12,60 \pm 2,33$ – $135,80 \pm 11,47$ N. Pri nižších lisovacích silách (0,5 a 1,0 kN) boli vyššie hodnoty

zaznamenané u zmesi s nižšou koncentráciou PEG 400, zatiaľ čo u vyšších síl boli pevnejšie tablety pripravené zo zmesi so 60 % PEG 400. Ako je vidieť v *Tabuľke 11*, pevnosť tabliet všeobecne vykazovala vyššie hodnoty smerodajných odchýlok. To je pravdepodobne spôsobené prípravou zmesí prostým miešaním kvapaliny a nosiča za pomoci trecej misky s tierkou, kedy môže dochádzať k nehomogénemu rozloženiu kvapaliny v zmesi, čo následne vedie k rozdielom v pevnosti jednotlivých tabliet. Zmenšenie odchýlok je potom možné očakávať v prípade sorpcie kvapaliny za pomoci fluidného zariadenia alebo vysokootáčkového mixéra, ktoré umožňujú prípravu viac homogénnej zmesi.⁵⁸

Hodnoty **radiálnej pevnosti** sa vypočítali podľa *Rovnice 15* a sú uvedené v *Tabuľke 11*. Získané hodnoty potvrdili vyššie uvedené závery, že lisovacia sila vedie k tvorbe pevnejších tabliet. Rovnako ako u hodnôt drtiacej sily tu bol pozorovaný vplyv PEG 400 na pevnosť tabliet, kedy pri nižších lisovacích silách vykazovali vyššiu pevnosť tablety s nižším obsahom kvapaliny, kdežto u vyšších tlakov tomu bolo opačne. Tento mierny nárast pevnosti môže byť spôsobený vyšším množstvom väzieb vznikajúcich medzi časticami nosiča i medzi nosičom a kvapalinou alebo medzi molekulami rozpúšťadla navzájom.

Výsledky hodnotenia **oderu tabliet** sú zaznamenané v *Tabuľke 12*. U tabliet pripravených zo zmesi s obsahom 55 % PEG 400 bolo pozorované zníženie hodnôt oderu s narastajúcou lisovacou silou z 1,4907 % (0,5 kN) až na 0,2555 % (2,5 kN). Pri ďalšom stúpaní lisovacej sily na 3,0 kN došlo opäť k miernemu zvýšeniu oderu tabliet (0,7074 %). Oder tabliet pripravených zo zmesi so 60 % PEG 400 sa dal merať až od lisovacieho tlaku 1 kN, pretože pri 0,5 kN sa tablety počas skúšky rozpadli. Najnižšia hodnota (0,2460 %) bola zaznamenaná pri lisovacom tlaku 1,5 kN a s ďalším stúpaním lisovacieho tlaku dochádzalo aj k narastaniu oderu tabliet (až na 0,6248 %). Skúške na oder podľa ČL 2017 (oder do 1 %) ⁵³ teda nevyhovovali tablety pripravené najnižšou lisovacou silou 0,5 kN z oboch zmesí.

Doba rozpadu jednotlivých skúšaných tabliet nie je uvedená v žiadnych tabuľkách, pretože ani jedna zo skúšaných tabliet sa počas testovania nerozpadla do 1 hodiny, z čoho vyplýva, že tieto tablety nevyhovovali skúške na rozpadavosť podľa ČL 2017. Tento jav sa dá vysvetliť tým, že Neusilin nie je rozpustný vo vode ⁴⁶ a má zlé dezintegračné vlastnosti ²⁰ a zároveň pri príprave tabliet nebolo použité žiadne

rozvoľňovadlo. Táto skutočnosť sa potvrdila aj v štúdií Diasa a spol.⁶², kde sa tablety s obsahom samotného nosiča (Neusilin[®] US2) alebo nosiča a obalovacieho materiálu (Aerosil[®] 200) taktiež nerozpadli, ale po pridaní 10% hydrogenfosforečnanu vápenatého sa rozpadli do 180 sekúnd.

6 ZÁVER

Cieľom tejto práce bolo vyhodnotiť vplyv lisovacieho tlaku na viskoelastické vlastnosti liquisolid zmesí Neusilinu[®] US2 a premenlivého množstva makrogolu 400, vrátane akostných parametrov vylisovaných tabliet.

Viskoelastické vlastnosti sa hodnotili pomocou záznamu sila – dráha a z nameraných hodnôt vyplýva, že energia predlisovania E_1 , energia plastickej deformácie E_2 , energia elastickej deformácie E_3 a celková energia lisovania E_{max} stúpajú s narastajúcim lisovacím tlakom u všetkých šarží tabliet, pričom rozdiely medzi energiami jednotlivých zmesí sú prakticky zanedbateľné. Plasticita so stúpajúcim lisovacím tlakom klesala s tým, že u tabliet s obsahom 55 % PEG 400 dosahovala vyššie hodnoty ako u tabliet s obsahom 60 % PEG 400.

Zvýšenie lisovacieho tlaku viedlo k poklesu pyknometrickej hustoty, výšky a oderu tabliet a naopak k nárastu hodnôt pevnosti a radiálnej pevnosti. Vyššia koncentrácia rozpúšťadla v tablete viedla k navýšeniu pyknometrickej hustoty a mala vplyv taktiež na pevnosť a oder tabliet. V prípade nižších lisovacích síl (0,5 a 1,0 kN) mali vyššiu mechanickú odolnosť tablety s nižším obsahom kvapaliny, kdežto u vyšších tlakov boli vyššia pevnosť a nižší oder pozorované u tabliet pripravených zo zmesi so 60 % PEG 400.

Celkovo je možné konštatovať, že v prípade oboch liquisolid práškových zmesí nie je lisovacia sila 0,5 kN vhodná k príprave liquisolid tabliet s dostatočnou mechanickou odolnosťou, keďže takto pripravené tablety nevyhovovali skúške na oder neobalených tabliet. Ako najvýhodnejšie sa javia vyššie lisovacie sily 2,5 a 3,0 kN, kedy dochádza k tvorbe tabliet s vysokou pevnosťou a nízkymi hodnotami oderu.

7 Použitá literatura

1. Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S. & Gaja, J. B. Liquisolid Systems : A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* **3**, 795–802 (2010).
2. Chen, M. L., Shah, V., Patnaik, R., Adams, W. & Hussain, A. Bioavailability And Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview. *Pharm. Res.* **18**, 1645-1650 (2001).
3. Khan, A. D. & Singh, L. Various Techniques of Bioavailability Enhancement: A Review. *J. Drug Deliv. Ther.* **6**, 34–41 (2016).
4. Kumar Nagabandi, V., Ramarao, T. & Jayaveera, K. N. Liquisolid Compacts: A Novel Approach to Enhance Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* **1**, 89–102 (2011).
5. Vraníková, B., Franc, A. & Gajdziok, J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia* **24**, 312–314 (2014).
6. Hentzschel, C. M., Sakmann, A. & Leopold, C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **37**, 1200–1207 (2011).
7. Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D. & Hosmani, A. H. Liquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert Opin. Drug Deliv.* **7**, 1227–1234 (2010).
8. Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D., Kratochvíl, B. & Seilerová, L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chem. List.* **107**, 681–687 (2013).
9. Lu, M. *et al.* Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals. *Asian J. Pharm. Sci.* **12**, 115–123 (2017).
10. Vraníková, B. & Gajdziok, J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm.* **63**, 447–465 (2013).
11. Syed, I. A. & Pavani, E. The Liquisolid Technique : Based Drug Delivery

- System. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **4**, 88–96 (2012).
12. Spireas, S. & Bolton, S. M. Liquisolid Systems and Methods of Preparing Same. 1–26 (1999). doi:US005485919A
 13. Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D., Hosmani, A. H., Dhabale, P. N. & Bhise, S. B. Liquisolid Tablets: A Novel Approach for Drug Delivery. *Int. J. Heal. Res.* **2**, 45–50 (2009).
 14. Thakur, N., Khokra, S. L., Sharma, D. & Singh, N. A Review on Pharmaceutical Application of Liquisolid Technique. *Am. J. Pharmtech Res.* **1**, 1–18 (2011).
 15. Juneja, P., Kaur, B., Odeku, O. A. & Singh, I. Development of Corn Starch-Neusilin UFL2 Conjugate as Tablet Superdisintegrant: Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets. *J. Drug Deliv.* **2014**, 1–13 (2014).
 16. Sanjay, P. D., Deepak, M. & Bhanudas, S. R. Liquisolid Technology: Technique for Formulation with Enhanced Bioavailability. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **3**, 368–387 (2013).
 17. Hentzschel, C. M. Optimization of the Liquisolid Technology – Identification of Highly Effective Tableting Excipients for Liquid Adsorption. (2011).
 18. Yadav, V. B. & Yadav, A. V. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by liquisolid and compaction granulation technique. *J. Pharm. Sci. Res.* **1**, 44–51 (2009).
 19. Chandel, P., Kumari, R. & Ankita, K. Liquisolid Technique: an Approach for Enhancement of Solubility. *J. Drug Deliv. Ther.* **3**, 131–137 (2011).
 20. Hentzschel, C. M., Alnaief, M., Smirnova, I., Sakmann, A. & Leopold, C. S. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **80**, 130–135 (2012).
 21. Jadhav, N. R., Irny, P. V. & Patil, U. S. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **38**, 97–106 (2017).
 22. Spireas, S. & Sadu, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. *Int. J. Pharm.* **166**, 177–188 (1998).

23. Spireas, S., Sadu, S. & Grover, R. In vitro evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets. *J. Pharm. Sci.* **87**, 867–872 (1998).
24. Banker, G. S. & Rhodes, C. T. *Modern Pharmaceutics. Drugs and The Pharmaceutical Sciences* **121**, (Taylor & Francis e-Library, 2002), ISBN: 0-8247-0674-9.
25. Khanfar, M., Sheikh Salem, M. & Hawari, R. Formulation factors affecting the release of ezetimibe from different liquisolid compacts. *Pharm. Dev. Technol.* **18**, 417–427 (2012).
26. Nokhodchi, A., Javadzadeh, Y. & Reza Siahi-Shadbad, M. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (Indomethacin) From Liquisolid Compacts Comparing the Effects of Calendula Officinalis and Clotrimazole on Vaginal Candidiasis: A Randomized Controlled Trial. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **8**, 18–25 (2005).
27. Javadzadeh, Y., Shariati, H., Movahhed-Danesh, E. & Nokhodchi, A. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam liquisolid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **35**, 243–251 (2009).
28. Javadzadeh, Y., Jafari-Navimipour, B. & Nokhodchi, A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). *Int. J. Pharm.* **341**, 26–34 (2007).
29. Kala, N. P., Shaikh, M. T., Shastri, D. H. & Shelat, P. K. A Review on Liquisolid Systems. *J. Drug Deliv. Ther.* **4**, 25–31 (2014).
30. Vajir, S., Sahu, V., Nilesh, G. & Bakde, B. V. Liquisolid Compact: A New Technique for Enhancement of Drug Dissolution. *Int. J. Pharm. Res. Dev.* **4**, 302–306 (2012).
31. Spireas, S. Liquisolid systems and methods of preparing same. 1–26 (2002).
32. Turki, D. & Fatah, N. Behavior and fluidization of the cohesive powders: Agglomerates sizes approach. *Brazilian J. Chem. Eng.* **25**, 697–711 (2008).
33. Machárová, K. Stanovení retenčního potenciálu Aeroperlu pro tři hydrofilní rozpouštědla. Diplomová práce, Karlova Univerzita, Farmaceutická fakulta v

- Hradci Králové (2017).
34. Rajesh, K., Rajalakshmi, R., Umamaheswari, J. & Kumar, C. K. A. Lique-solid Technique A Novel Approach To Enhance Solubility And Bioavailability. *Int. J. Biopharm.* **2**, 8–13 (2011).
 35. El-Say, K. M., Samy, A. M. & Fetouh, M. I. Optimization of Rofecoxib Lique-solid Tablets using Box-Behnken Design and Desirability Function. *J. Pharm. Res.* **3**, 2388–2392 (2010).
 36. Burra, S., Yamsani, M. & Vobalaboina, V. The Lique-solid technique: An overview. *Brazilian J. Pharm. Sci.* **47**, 475–482 (2011).
 37. Kamble, P. R., Shaikh, K. S. & Chaudhari, P. D. Application of lique-solid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin. *Adv. Pharm. Bull.* **4**, 197–204 (2014).
 38. Spireas, S., Wang, T. & R, G. Effect of powder substrate on the dissolution properties of methyclothiazide lique-solid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**, 163–168 (1999).
 39. Spireas, S. & Bolton, S. M. Lique-solid Systems and Methods of Preparing Same. 1–27 (2000). doi:10.1197/jamia.M1139.Adar
 40. Řehula, M., Svačinová, P., Ondrejček, P. & Rabišková, M. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. List.* **108**, 624–629 (2014).
 41. Chalabala, M. & et.al. *Technologie léků.* 239-242 (Galén, 2001) ISBN: 8072621289
 42. Mužíková, J. Tablety. Prednáška, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové (2018).
 43. Řehula, M. & Ondrejček, P. Charakterizace lisovacího procesu. 1–5, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
 44. Ragnarsson, G., Alderborn, G. & Nyström, C. *Force-displacement and network measurements. Pharmaceutical powder compaction technology*, 77-79 (Basel and Hongkong: Marcel Dekker, 1996) ISBN:0-8247-9376-5
 45. Antikainen, O. & Yliruusi, J. Determining the compression behaviour of

- pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.* **252**, 253–261 (2003).
46. The Specialty Excipient Neusilin. [online] [cit. 2019-04-02] Available at: http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf.
47. Fuji Chemical Industries: Pharmaceuticals & Excipients. [online] [cit. 2019-04-02] Available at: <http://www.fujichemical.co.jp/english/images/medical/medicine/lead.jpg>.
48. Azad, M., Moreno, J. & Davé, R. Stable and Fast-Dissolving Amorphous Drug Composites Preparation via Impregnation of Neusilin® UFL2. *J. Pharm. Sci.* **107**, 170–182 (2018).
49. Hutanu, D., Frishberg, M. D., Guo, L. & Darie, C. C. Recent Applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG Derivatives. *Mod. Chem. Appl.* **02**, (2014).
50. Raymond C. R., P. J. S. & Marin, E. Q. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition* (Pharmaceutical Press, 2009). doi:10.1016/S0168-3659(01)00243-7
51. Wells, J. I., Bhatt, D. A. & Khan, K. A. Improved Wet Massed Tableting Using Plasticized Binder. *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, (1982).
52. Ondřejček, P., Řehula, M., Svačinová, P., Stoniš, J. & Rabišková, M. Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. List.* **108**, 687–693 (2014).
53. *Český Lékopis 2017*. (GRADA Publishing, a.s., 2017) ISBN: 859-404-924-045-6
54. Řehula, M., Berka, P., Dittrich, M. & Mužíková, J. *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. (Nakladatelství Karolinum, Praha, 2014) ISBN: 978-80-246-2692-5
55. Vraníková, B., Gajdziok, J. & Vetchý, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharm. Dev. Technol.* **20**, 839–844 (2015).

56. Wang, J., Wen, H. & Desai, D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **75**, 1–15 (2010).
57. Kotrbatý, P. Studium lisovatelnosti směsí Neusilinu US2 s proměnným zastoupením propylenglykolu. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové (2018).
58. Vraníková, B., Gajdziok, J. & Vetchý, D. Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Res. Int.* **2015**, 1–12 (2015).
59. Lin, S. -Y. Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline-tableted microcapsules under different compression forces. *J. Pharm. Sci.* **77**, 229–232 (1988).
60. Pabari, R. M. & Ramtoola, Z. *Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets.* *Int. J. Pharm.* **430**, (2012).
61. Jalsenjak, I., Nicolaidou, C. F. & Nixon, J. R. Dissolution from tablets prepared using ethyl cellulose microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.* **29**, 169–172 (1977).
62. Dias, R. J., Mali, K. K., Ghorpade, V. S., Havaladar, V. D. & Mohite, V. R. Formulation and evaluation of carbamazepine liquisolid compacts using novel carriers. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **51**, S69–S78 (2017).