

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



**Hodnocení lisovatelnosti liquisolid směsí s ohledem na
použité množství obalovacího materiálu**

Assessment of liquisolid powders compressibility with
regards to the used amount of coating material

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce:

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Hradec Králové, 2019

Veronika Žihlová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala PharmDr. Barboře Vraníkové, Ph.D. za její odborný dohled nad touto prací, za cenné rady a připomínky, které mi při psaní diplomové práce předala.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 2019

Veronika Žihlová

OBSAH

1. ÚVOD:	12
2. Teoretická část	13
2.1 Systémy kapalina v pevné fázi (liquisolid systémy).....	13
2.1.1 Příprava systémů kapalina v pevné fázi	13
2.1.2 Výhody použití liquisolid systémů.....	14
2.1.3 Nevýhody použití liquisolid systémů.....	15
2.1.4 Preformulační studie.....	15
2.1.5 Matematický model pro liquisolid systémy	16
2.1.6 Liquisolid systémy při přípravě tablet s řízeným uvolňováním.....	17
2.1.7 Pomocné látky pro přípravu liquisolid systémů.....	17
2.2 Koloidní oxid křemičitý (Silica colloidalis anhydrica, SiO ₂)	22
2.2.1 Vlastnosti.....	22
2.2.2 Příprava a výroba	23
2.2.3 Stabilita	23
2.2.4 Bezpečnost	24
2.2.5 Použití ve farmaceutické technologii	24
2.2.6 Příklady studií využívajících koloidní oxid křemičitý	25
2.3 Syloid®	26
2.3.1 Vlastnosti.....	26
2.3.2 Typy Syloidu®	27
2.3.3 Použití.....	30
2.3.4 Příklady studií využívajících Syloid®	30
3. Experimentální část	32
3.1 Použité suroviny	32
3.2 Použité přístroje	34
3.3 Použité metody	35
3.3.1 Příprava liquisolid prášků a tablet.....	35

3.3.2	Hodnocení tokových vlastností směsí.....	37
3.3.3	Energetický profil lisovacího procesu.....	42
3.3.4	Hodnocení tablet.....	44
4.	VÝSLEDKY	48
5.	DISKUSE	56
5.1	Hodnocení tokových vlastností směsí.....	56
5.2	Hodnocení viskoelastických vlastností směsí.....	58
5.3	Hodnocení jakostních parametrů tablet	60
6.	ZÁVĚR.....	63
7.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	64

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Posluchač: Veronika Žihlová

Název diplomové práce: Hodnocení lisovatelnosti liquisolid směsí s ohledem na použité množství obalovacího materiálu

Příprava liquisolid systémů neboli systémů kapalina v pevné fázi je metoda, která umožňuje přeměnit léčivo v kapalně formě do podoby suchého prášku s přijatelnými tokovými vlastnostmi. Pomocí této metody lze zlepšit biologickou dostupnost léčiv těžce rozpustných ve vodě, anebo připravit lékové formy s řízeným uvolňováním.

Tato práce se zaměřila na měření tokových a viskoelastických vlastností liquisolid práškových směsí, které byly tvořené nosičem Neusilinem[®] US2, netěkavým rozpouštědlem makrogolem 400 a různým zastoupením obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP. Ze směsí se následně vylisovaly tablety, které se podrobily lékopisným a dalším zkouškám, jako jsou hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, výška, průměr, pevnost, oděr a rozpad tablet.

Po vyhodnocení všech výsledků lze konstatovat, že nejlepší tokové vlastnosti pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi vykazují směsi s nižším obsahem Syloidu[®] 244 FP. Nejlepší vlastnosti pak vykazovaly tablety s poměrem nosiče a obalovacího materiálu rovným 50. Tyto tablety splňovaly všechny lékopisné požadavky a měly nejvyšší hodnoty pevnosti a nejnižší oděr.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of pharmaceutical technology

Consultant: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Student: Veronika Žihlová

Title of thesis: Assessment of liquisolid powders compressibility with regards to the used amount of coating material

Preparation of liquisolid system is a novel method capable to convert a drug in the liquid state into a dry powder with sufficient flow properties. This method allows to improve the bioavailability of poorly water-soluble drugs or to prepare dosage forms with controlled release.

This thesis is focused on the determination of flow and viscoelastic properties of liquisolid powder mixtures containing Neusilin[®] US2 (carrier), polyethylene glycol 400 (non-volatile solvent) and varying amounts of Syloid[®] 244 FP (coating material). Subsequently, the properties of tablets prepared from the mixtures were evaluated in compliance with Czech Pharmacopoeia (e.g. mass uniformity, pycnometric density, height, diameter, hardness friability and disintegration time of tablets).

According to the obtained results, it can be concluded that the best flow properties implied mixtures with lower content of Syloid[®] 244 FP. Tablets made with the ratio of the carrier and the coating material equal to 50 showed the best properties as they reached the highest values of tensile strength and the lowest friability. Moreover, these tablets fulfilled all other requirements given by Czech Pharmacopoeia.

CÍL PRÁCE:

Cílem teoretické části je popsat systémy kapalina v pevné fázi se zaměřením na pomocné látky používané k jejich přípravě (nosiče, rozpouštědla a obalovací materiály). Podrobněji jsou zde pak popsány obalovací materiály, a to hlavně různé typy Syloidů[®], jelikož Syloid[®] 244 FP byl využit v experimentální části práce.

Cílem experimentální části je zjistit vliv množství obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP na tokové a viskoelatické vlastnosti LS směsí. Zjišťoval se vliv hodnoty R (poměr nosiče a obalovacího materiálu) na energetický profil lisovacího procesu pomocí záznamu síla-dráha a také na vlastnosti vzniklých tablet.

Seznam symbolů a zkratek:

ČL	Český lékopis
d	Průměr tablety [mm]
DSC	Diferenční skenovací kalorimetrie
E_1	Energie předlisování [J]
E_2	Energie plastické deformace [J]
E_3	Energie elastické deformace [J]
E_{lis}	Energie lisování [J]
E_{max}	Celková energie lisování [J]
F	Síla potřebná pro rozdrcení tablety [N]
h	Výška tablety [mm]
HP	Hausnerův poměr [bezr.]
HPMC	Hydroxypropylmethylcelulóza (Hypromelóza)
IS	Index stlačitelnosti [%]
L_f	Absorpční faktor
LS	Liquisolid
LSS	Liquisolid systémy, systémy kapalina v pevné fázi
ODT	Orálně dispergovatelné tablety
m	Hmotnost práškové směsi [g]
MCC	Mikrokrystalická celulóza
Mr	Relativní molekulová hmotnost

PEG	Makrogol (polyetylenglykol)
PG	Propylenglykol
Pl	Plasticita [%]
q	Hmotnost obalovacího materiálu [g]
Q	Hmotnost nosiče [g]
R	Poměr hmotnosti nosiče a obalovacího materiálu
RH	Relativní vlhkost [%]
SD	Směrodatná odchylka
SEM	Skenovací elektronová mikroskopie
SMEDDS	Samomikroemulgující systémy (self micro-emulsifying drug delivery systems)
SPF	Sluneční ochranný faktor
SSA	Specifický měrný povrch (specific surface area)
V_0	Sypný objem [ml]
V_{10}	Setřesný objem po 10 sklepnutích [ml]
V_{500}	Setřesný objem po 500 sklepnutích [ml]
V_{1250}	Setřesný objem po 1250 sklepnutích [ml]
V_f	Setřesný objem [ml]
XRPD	Rentgenová difrakce pro prášky
α	Sypný úhel (angle of repose) [°]
ϕ	Průměr
ρ setřesná	Setřesná hustota [g/ml]

ρ sypná

Sypná hustota [g/ml]

σ

Radiální pevnost [mPa]

1. ÚVOD:

Příprava liquisolid systémů neboli kapalin v pevné fázi je nová a moderní technika, která vede ke zrychlenému uvolňování těžce rozpustných léčivých látek. Díky této metodě je možné léčiva ve formě roztoku nebo suspenzí přeměnit do podoby prášku s přijatelnými tokovými vlastnostmi a dobrou stlačitelností.¹

Výhodami liquisolid systémů jsou například lepší biologická dostupnost po perorálním podání ve vodě nerozpustných léčiv, možnost připravit lékové formy s řízeným uvolňováním a jednoduchost jejich přípravy, která je podobná klasickým pevným lékovým formám (tablety, tvrdé želatinové tobolky).¹

Liquisolid systémy jsou připravovány nanesením disperze léčiva v netěkavém kapalném rozpouštědle na směs nosiče a obalovacího materiálu. V průběhu zpracování je kapalina vmezeřena do porézní struktury nosiče na základě procesu absorpce a adsorpce za vzniku suchého, nepřilnavého a volně tekoucího prášku vhodného pro přípravu tablet. Účinná látka v kapalně podobě je přítomna na celém povrchu nosiče a tedy snadněji dostupná pro disoluční médium než pevné částice v tabletách vzniklých přímým lisováním. Netěkavé rozpouštědlo usnadňuje smáčení povrchu lékové formy díky snížení povrchového napětí mezi disolučním médiem a povrchem tablety. Tyto mechanismy vedou ke zrychlenému uvolňování a následně ke zlepšení biologické dostupnosti takto zpracovaných léčiv.¹

Pro přípravu systémů kapalin v pevné fázi s optimálními vlastnostmi, maximálním množstvím adsorbovaného léčiva a následně s jeho zrychleným uvolňováním je velice důležité provést preformulační studie, které zahrnují stanovení rozpustnosti léčiva v různých netěkavých rozpouštědlech, určení úhlu skluzu liquisolid prášků, hodnocení stlačitelnosti práškových směsí a také výpočet množství práškových excipientů potřebných pro převedení léčiva v kapalně podobě do práškové podoby.²

2. TEORETICKÁ ČÁST

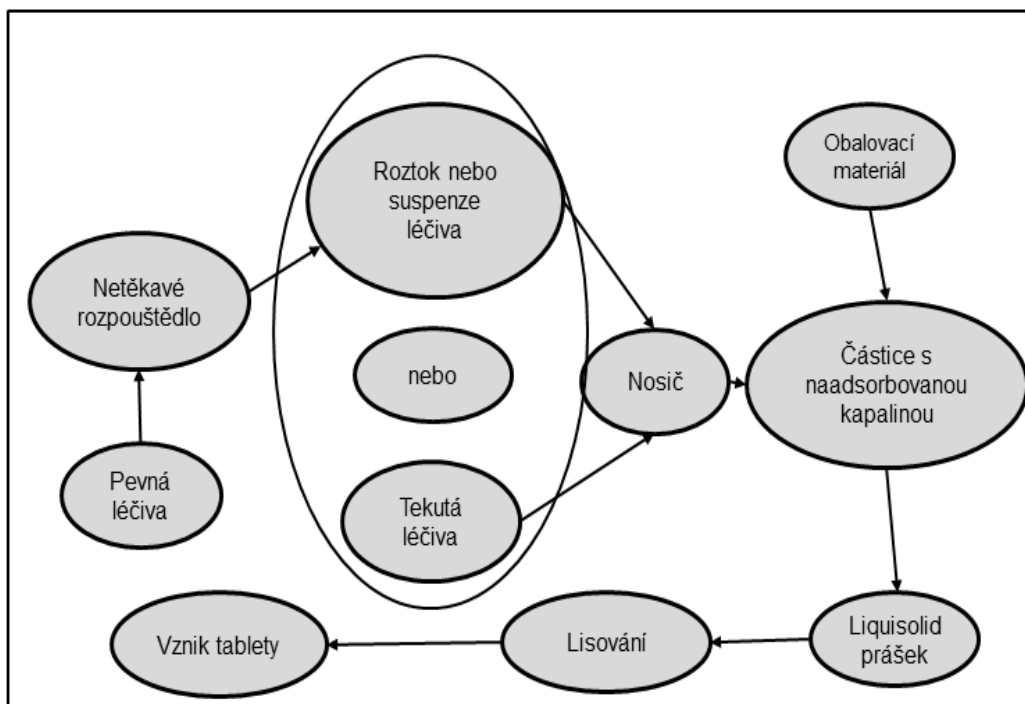
2.1 Systémy kapalina v pevné fázi (liquisolid systémy)

V současnosti je hlavní překážkou formulace nově syntetizovaných potenciálních léčiv, kterou je nutné vyřešit, jejich nízká rozpustnost. Existuje mnoho technik, které by mohly překonat tento problém, ale příprava liquisolid systémů se jeví jako jedna z nejslibnějších.³ Tato technika vede ke zvýšené rychlosti uvolňování těžce rozpustných léčiv a následně i ke zvýšení jejich biologické dostupnosti.¹

LSS je tvořen hlavně léčivem dispergovaným v netěkavém rozpouštědle, které je následně nasorbováno na nosič. Směs léčiva v kapalné podobě a nosiče je následně smíšená s obalovacím materiálem a po získání suchého prášku s vhodnými tokovými vlastnostmi také s dalšími pomocnými látkami jako jsou např. rozvolňovadla, plniva či kluzné a antiadhezivní látky.³

2.1.1 Příprava systémů kapalina v pevné fázi

Příprava liquisolid systémů probíhá v několika krocích (*obrázek č. 1*).⁴ Nejprve dochází k rozpuštění anebo k suspendaci léčiva ve vhodném netěkavém rozpouštědle. Poté se vzniklý roztok nebo suspenze začlení do porézní struktury přesně vypočítaného množství nosiče. Pro rovnoměrné rozložení léčivé látky ve směsi lze léčivo v kapalné podobě nanášet na nosič za použití vysokoobrátkových mixérů nebo fluidních zařízení. K takto vzniklé směsi se následně dodá obalovací materiál, který zajistí adsorpci přebytečné kapaliny z povrchu nosiče za vzniku nepřilnavého, volně tekoucího a dobře stlačitelného prášku. Na závěr jsou přidány další pomocné látky, např. mazadla, rozvolňovadla a pojiva, které jsou nezbytné pro přípravu konečné lékové formy.^{2,5}



Obrázek 1: Schematické znázornění postupu přípravy systémů kapalina v pevné fázi⁴

2.1.2 Výhody použití liquisolid systémů

Bylo popsáno mnoho výhod liquisolid systémů, mezi které patří například:⁵

- možnost formulovat do podoby LSS velké množství ve vodě rozpustných, velmi slabě rozpustných a prakticky nerozpustných léčiv
- schopnost zajistit zvýšenou biologickou dostupnost a zrychlené *in vivo* a *in vitro* uvolňování perorálně podávaných, ve vodě špatně rozpustných léčiv
- minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování špatně rozpustných léčivých látek
- úprava rychlosti uvolňování léčiv (zrychlené nebo prodloužené uvolňování)

- finální zpracování LSS může být podobné přípravě konvenčních tablet, tudíž je vhodné použít je i pro průmyslovou výrobu
- nízké výrobní náklady

2.1.3 Nevýhody použití liquisolid systémů

S přípravou LSS jsou spojeny i některé nevýhody. Léčiva v nízkých dávkách se mohou jednoduše začlenit do LSS, zatímco začlenění vysokých dávek těchto látek je velmi obtížné. Větší množství léčiva vyžaduje vyšší množství kapalného vehikula, nosiče i obalovacího materiálu, aby bylo zajištěno získání práškového materiálu s dobrými tokovými vlastnostmi a stlačitelností. To může zvýšit hmotnost tablety a způsobit u pacientů problém s polykáním. Další nevýhodou je riziko vytlačování kapaliny ze struktury nosiče během lisování, což vede ke vzniku tablet se špatnou mechanickou odolností.⁵

2.1.4 Preformulační studie

Preformulační studie jsou nezbytné pro dosažení práškových směsí a liquisolid formulací s vhodnými tokovými vlastnostmi, které splňují všechny obecné požadavky kladené na pevné lékové formy. Tyto studie úzce souvisí s výběrem nejlepšího netěkavého rozpouštědla vhodného pro převedení léčiva do kapalné podoby a s výpočtem potřebného množství nosiče a obalovacího materiálu.⁶

Do preformulačních studií patří:⁷

- Stanovení rozpustnosti léčivé látky v různých netěkavých rozpouštědlech
- Určení úhlu skluzu jednotlivých práškových pomocných látek
- Stanovení tokového retenčního potenciálu (ϕ hodnota)
- Výpočet absorpčního faktoru (L_f hodnota)
- Stanovení lisovacího retenčního potenciálu, tzv. zkouška lisovatelnosti (LSC)

2.1.5 Matematický model pro liquisolid systémy

Spireas a spol. vyvinuli matematický model pro formulaci liquisolid systémů. Tento model je významný zejména při výpočtu požadovaného množství nosiče a obalovacího materiálu v systémech kapalina v pevné fázi, protože práškový materiál může zadržet pouze omezené množství kapaliny, aby byly zachovány přijatelné tokové vlastnosti a stlačitelnost. Důležitý je zde tokový (Φ -hodnota) a lisovací (hodnota Ψ) retenční potenciál nosiče. Tokový retenční potenciál (Φ -hodnota) je definován jako maximální hmotnost kapaliny, kterou lze zadržet v určitém váhovém množství prášku za vzniku dostatečně se sypající směsi kapaliny a prášku. Lisovací retenční potenciál (ψ -hodnota) je definován jako maximální hmotnost kapaliny, která může být adsorbována a absorbována určitým váhovým množstvím prášku za vzniku přijatelně stlačitelné práškové směsi.³

Pro výpočet požadovaného množství nosiče a obalovacího materiálu lze nejprve použít rovnici 1, kde Φ_{CA} a Φ_{CO} jsou konstanty a L_f je hodnota absorpčního faktoru. Tato hodnota je nepřímo úměrná poměru nosič/obalovací materiál (hodnota R). Pokud je známá hodnota absorpčního faktoru a hmotnost léčivé látky (m), lze vypočítat odpovídající množství nosiče (Q) a obalovacího materiálu (q) pro přípravu liquisolid systémů z rovnice 2 a 3.⁶

$$L_f = \Phi_{CA} + \frac{\Phi_{CO}}{R} \quad (1)$$

$$L_f = \frac{m}{Q} \quad (2)$$

$$R = \frac{Q}{q} \quad (3)$$

2.1.6 Lquisolid systémy při přípravě tablet s řízeným uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním jsou navrženy tak, aby bylo léčivo uvolňováno pomalu předem stanovenou rychlostí a po určitý časový interval. Tyto lékové formy vykazují minimální nežádoucí účinky a vysokou compliance pacientů. Výhodami LSS systémů s prodlouženým uvolňováním jsou jednoduchá výroba, nízké výrobní náklady a vhodnost pro průmyslovou výrobu. Nicméně jen omezené množství léčiv, jako je např. propranolol HCl, theofylin, tramadol HCl a griseofulvin bylo formulováno do podoby LSS s prodlouženým uvolňováním.⁶

Tyto formulace s prodlouženým uvolňováním mohou obsahovat hydrofóbní nosiče místo hydrofilních. Hydrofóbní nosiče mohou vést ke zhoršenému smáčení LSS, což vede k nedostatečnému přístupu hydrofilního disolučního média do struktury LSS. Díky tomu je možné dosáhnout prodlouženého uvolňování léčiva ze systémů kapalina v pevné fázi.⁶

Dalším způsobem, kterým je možné docílit řízeného uvolňování, je kombinace hydrofilního nosiče s látkou schopnou modifikovat uvolňování léčiva (např. hypromeloza).⁶

2.1.7 Pomocné látky pro přípravu liquisolid systémů

2.1.7.1 Nosiče

Nosiče jsou jednou z hlavních součástí systémů kapalina v pevné fázi. Každý nosič má odlišné vlastnosti, ale všechny můžeme charakterizovat jako porézní materiály se schopností adsorbovat kapaliny. Velikost specifického povrchu nosiče ovlivňuje přípravu a vlastnosti vzniklých liquisolid systémů. Výběr vhodného nosiče záleží na jeho schopnosti vázat kapaliny, dále na tokových vlastnostech a stlačitelnosti.^{1,4}

Mikrokrystalická celulóza (MCC, Cellulosum microcristallinum)

Je to bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu. Celulóza je prakticky nerozpustná ve vodě, ethanolu, acetonu a toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného.⁸ Získává se částečnou hydrolýzou celulózy minerální kyselinou.¹⁰ Mikrokrystalická celulóza a její deriváty patří k jedné z nejčastěji používaných pomocných látek ve farmaceutické technologii, kde se používá na přípravu pevných lékových forem díky své inertnosti a nízké toxicitě.¹ Komerčně je dostupná pod několika obchodními názvy, z nichž nejznámější jsou Avicel[®], Ceolus[®], Emcocel[®], nebo Vivapur[®].⁹

Její časté využití ve farmaceutické technologii souvisí s vysokou pórovitostí, plasticitou a dobrou stabilitou. Jejími dalšími výhodami jsou nízká cena, nízká hustota a snadná biodegradabilita. Používá se jako vlhké i suché pojivo, při vlhké granulaci i přímém lisování. Standardně se používá i při výrobě pelet metodou extruze-sféronizace.¹⁰

Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (Calcii hydrogenphosphas anhydricus)

Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly bez chuti a zápachu.⁸ Je prakticky nerozpustný ve vodě a v 96% lihu. Dobře se rozpouští ve zředěné kyselině chlorovodíkové a ve zředěné kyselině dusičné.⁸ Nevýhodou jeho použití při lisování je fakt, že vykazuje velkou abrazivitu, a tudíž je k němu vhodné přidat kluzné látky. Není ho vhodné používat u látek citlivých na zásadité pH. Nejčastěji se používá bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý známý jako Fujicalin[®] nebo Emcompress[®] Anhydrous.¹¹

Magnesium aluminometasilikáty

Magnesium aluminometasilikáty (Neusilin[®], Pharmsorb[®], Veegum[®], Carrisorb[®], Gelsorb[®] atd.) jsou látky složené z hořčíku, hliníku, křemíku, kyslíku a vody, které mají podobu amorfních mikroporézních granulí s vysokým specifickým povrchem. Je prakticky nerozpustný v ethanolu, vodě a organických rozpouštědlech. Je také netoxický a nedráždivý, ale při práci s ním je doporučena ochrana očí kvůli vysoké prašnosti. Lze ho připravit z křemičitanu sodného a síranu hořečnatého.¹²

Neusilin[®] je nejznámější komerčně dostupná forma magnesiumu aluminometasilikátu. Snadno váže vodu, proto by měl být uchováván na suchém a chladném místě, nejlépe v uzavřených nádobách.¹³ Je odolný vůči teplu a má dlouhodobou životnost. Jako multifunkční pomocná látka je využíván jak pro fluidní granulaci, tak pro přímé lisování.¹ Neusilin[®] je dostupný ve 4 stupních. Ty se liší sypnou hustotou, obsahem vody, velikostí částic a hodnotou pH.¹³

Neutrální Neusilin[®] US2 má výborné tokové vlastnosti. Vykazuje vysokou pórovitost a velký specifický měrný povrch, díky čemuž dokáže absorbovat až trojnásobné množství kapaliny na jednotku své hmotnosti při zachování práškové struktury.¹ Po perorálním podání je neutralizován v žaludku za vzniku chloridu hořečnatého a oxidu křemičitého.¹² Neusilin[®] vytváří tablety s výbornou pevností při nízké lisovací síle a v nízkých koncentracích může zlepšit pevnost ostatních plniv a pojiv. V kombinaci s ostatními sloučeninami pomáhá stabilizovat látky citlivé na vlhkost. Používá se jako pomocná látka pro přímé lisování, převedení olejových roztoků léčiv a ke zlepšení tokových vlastností práškových směsí.¹³

2.1.7.2 Netěkavá rozpouštědla

Netěkavá rozpouštědla jsou další důležitou složkou LSS. Používají se inertní, nízkoviskozní, s vodou mísitelná netěkavá rozpouštědla, jež mají vysokou teplotu varu.⁴ V LSS je důležitý výběr správného rozpouštědla, protože zvolené kapalné vehikulum má vliv na rychlost uvolňování léčiva z LSS. Pokud se připravuje LSS s prodlouženým uvolňováním, použije se rozpouštědlo, ve kterém se léčivo rozpouští hůře, zatímco v systémech se zrychleným uvolňováním se vybere rozpouštědlo, v němž se léčivá látka rozpouští nejlépe.¹ Netěkavá rozpouštědla používaná v LSS usnadňují smáčení konečné pevné lékové formy snížením mezifázového napětí mezi disolučním médiem a povrchem tablety nebo prášku.¹⁴

Makrogol (polyethylenglykol)

Makrogol je směs polymerů s obecným vzorcem $H-(OCH_2-CH_2)^n-OH$ odpovídající průměrné relativní molekulové hmotnosti uvedené v označení na obalu. Kapalně makrogoly (200-600) jsou viskózní bezbarvé nebo téměř bezbarvé hygroskopické kapaliny. Makrogol 600 se může vyskytovat již v polotuhé formě. Pevně makrogoly (< 1000) jsou bílé nebo téměř bílé látky voskovitého vzhledu. Makrogoly s molekulovou hmotností 6000 nebo vyšší se vyskytují jako volně se sypající prášky.¹²

Kapalně makrogoly jsou využívány jako netěkavá, netoxická, ekologicky šetrná, tepelně stabilní rozpouštědla, u kterých lze do jisté míry obměňovat molekulovou hmotnost.¹⁵ Zvyšují rozpustnost léčiv i pomocných látek v kapalných a polotuhých přípravcích.¹ Vodné roztoky makrogolu se mohou použít jako suspenzační činidla nebo jako zahušťovadla. Ve spojení s emulgátory mohou působit jako stabilizátory emulzních systémů.¹²

Propylenglykol (PG)

Je to čirá, viskózní kapalina bez zápachu s chutí připomínající glycerol. Propylenglykol se ve farmaceutickém průmyslu používá hlavně jako pomocná látka při výrobě mastí, kde je jeho hlavní funkcí zajištění dispergace účinné látky do masťového základu.⁶

Polysorbáty (Tweeny)

Tweeny jsou ethoxylované deriváty Spanů⁵³ a jsou využívány jako neiontové povrchově aktivní látky ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu. Nejčastěji se používají jako emulgátory nebo stabilizátory, protože působí již v nízkých koncentracích a mají nízkou toxicitu.^{51, 52}

V LSS je nejčastěji používaný polysorbát 80 (komerčně známý jako Tween 80),⁶ který je odvozený od polyethoxylovaného sorbitanu a kyseliny olejové. Využívá se jako emulgátor při výrobě léků pro parenterální podání a jako pomocná látka se aplikuje do některých vakcín určených proti chřipce. Je obsažen v mýdlech, kosmetických výrobcích nebo ústních vodách, kde slouží jako solubilizátor.^{51, 52}

Spany

Spany jsou estery sorbitanu a mastných kyselin a jsou jednou z nejčastěji používaných neiontových látek. Tyto estery jsou vyráběny reakcí sorbitolu s mastnými kyselinami za vysoké teploty (200°C). K dispozici je pak několik produktů v závislosti na povaze alkylové skupiny kyseliny a na tom, zda je produkt mono-, di- či tri-ester. Spany jsou nerozpustné ve vodě, ale rozpustné ve většině organických rozpouštědlech.⁵³ Nejčastěji používané Spany v LSS jsou Span 20 (sorbitan monolaurát) a Span 80 (sorbitan monooleát).⁴

Dalšími rozpouštědly používanými v odborných studiích pro přípravu LSS jsou glycerol, Synperonic[®], Labrasol[®], Cremofor[®], Transcutol atd.¹⁶

2.1.7.3 Obalovací materiály

Obalovací materiály by měly být jemné částice o velikosti 0,01-5 μm, které mají vysokou absorpční schopnost.⁵ Tyto materiály přispívají pokrytím vlhkých částic nosiče a adsorbováním přebytečné kapaliny z jejich povrchu ke vzniku zdánlivě suchého, neadherentního a volně tekoucího prášku.¹⁶ Mezi obalovací materiály se řadí koloidní oxid křemičitý (Cab-O-Sil[®] M5 a Aerosil[®] 200), amorfni silikagel (Syloid[®] FP, Sylysia[®]), granulovaný oxid křemičitý (Aeroperl[®]), práškové formy magnesium aluminometasilikátu (Neusilin[®]) nebo křemičitan vápenatý (Florite[®]).⁵

2.2 Koloidní oxid křemičitý (*Silica colloidalis anhydrica*, SiO₂)

2.2.1 Vlastnosti

Je to submikroskopický amorfní prášek se sumárním vzorcem SiO₂, který má relativní molekulovou hmotnost 60,08 a jeho velikost částic je asi 15 nm (*Obrázek 2*).⁸ Má modrobílé zbarvení a je bez chuti a zápachu.¹²

Hustota koloidního oxidu křemičitého se pohybuje mezi 0.029–0.042 g/cm³. Specifický povrch dosahuje 100-400 m²/g, kdy jeho hodnota záleží na typu komerčně vyráběného oxidu křemičitého. Modifikace neovlivňují obsah oxidu křemičitého, barvu, index lomu, hmotnost a amorfní formu, avšak ovlivňují velikost částic, plochu povrchu a hustotu finálního produktu.¹²

Koloidní oxid křemičitý je prakticky nerozpustný ve vodě a v minerálních kyselinách s výjimkou kyseliny fluorovodíkové, ale je rozpustný v horkých roztocích alkalických hydroxidů. Při použití ve vodných roztocích s pH 0-7,5 zvyšuje viskozitu systému. Naopak při pH vyšším než 7,5 viskozitu snižuje a při pH větším než 10,7 dochází k rozpouštění oxidu křemičitého za vzniku silikátů¹².



Obrázek 2: SEM snímek Aerosilu^{® 5}

2.2.2 Příprava a výroba

Koloidní oxid křemičitý lze připravit různými metodami z různých materiálů. Způsoby přípravy zahrnují iontovou výměnu, hydrolyzu, kondenzaci sloučenin křemíku, přímou oxidaci křemíku, mletí a peptizaci křemičitého prášku.¹⁹ Při peptizaci je vyráběn za zvýšené teploty a tlaku, což je jedna z neúčinnějších a nejlépe aplikovatelných metod. Důkladné porovnání koloidního oxidu křemičitého a způsobu jeho přípravy může pomoci při výběru vhodného typu koloidního oxidu křemičitého.¹⁹

2.2.3 Stabilita

Koloidní oxid křemičitý je hydrofilní hygroskopický materiál, který absorbuje vysoké množství vody, aniž by došlo k jeho zkapalnění. Proto by měl být prášek uchováván v dobře uzavřených nádobách.¹²

Stabilita roztoků koloidního oxidu křemičitého byla zkoumána za přítomnosti kationtů alkalických kovů (Li, Na, K, atd.) při různých hodnotách pH. Bylo zjištěno, že je stabilní a to i v přítomnosti velmi vysokých koncentrací elektrolytů.²⁰

2.2.4 Bezpečnost

Koloidní oxid křemičitý je považován za netoxickou a nedráždivou pomocnou látku a je široce používán k perorální i topické aplikaci. Tato látka však může dráždit dýchací trakt, pokud je s ní manipulováno, a proto je doporučeno používání ochranné masky a ochranných brýlí. Intraperitoneální a podkožní injekce mohou vyvolat tkáňové reakce nebo vznik granulomů, proto by koloidní oxid křemičitý neměl být podáván parenterálně.¹²

Neexistují žádné důkazy o hepatotoxicitě po perorálním podání, ani o neurotoxickém nebo imunotoxickém účinku. Není to mutagenní ani genotoxická látka. Ve studiích vývojové toxicity nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.²¹

2.2.5 Použití ve farmaceutické technologii

Koloidní oxid křemičitý se využívá ke zlepšení tokových vlastností prášků v řadě technologických procesů, jako je například lisování a plnění tvrdých želatinových tobolek. Používá se i ke stabilizaci emulzí a jako tixotropní zahušťovací činidlo v gelech. Stupeň zvýšení viskozity záleží na polaritě tekutiny (polární kapaliny požadují vyšší koncentraci koloidního oxidu křemičitého než nepolární kapaliny). Viskozita je převážně nezávislá na teplotě, ale změny pH ji mohou změnit.¹²

V aerosolech, které neslouží k inhalaci, je koloidní oxid křemičitý používán k vytvoření suspenze. Eliminuje usazování částic a minimalizuje ucpávání trysek ve sprejích. Přidává se do čípkových základů, kde zvyšuje jejich viskozitu a zabraňuje tak sedimentaci léčiva během přípravy, avšak jeho přítomnost může vést ke snížení rychlosti uvolňování léčiva z čípku.¹²

2.2.6 Příklady studií využívajících koloidní oxid křemičitý

Ve studii Jonata a kol. byly porovnávány kluzné látky, a to hydrofóbní a hydrofilní koloidní oxid křemičitý. V této studii byly použity jako plniva mikrokrytalická celulóza, předželatinovaný škrob a monohydrát α laktózy. Jako komerční formy koloidního oxidu křemičitého byly použity hydrofóbní Aerosil[®] R 972 V a hydrofilní Aerosil[®] R 200 VV, které měly roli kluzných látek. Měřily se zde tokové vlastnosti, včetně sypaného úhlu, které ukázaly rozdíly mezi typy Aerosilů[®]. Bylo zjištěno, že Aerosil[®] R 972 je lepší kluzná látka než Aerosil[®] R 200. Kromě toho studie dokázala, že koloidní oxid křemičitý chrání excipienty před zhoršením tokových vlastností vlivem vlhkosti.²²

Ve studii Gora a kol. byly pozorovány adsorpční vlastnosti koloidního oxidu křemičitého a jeho schopnost stabilizovat v tabletách kyselinu acetylsalicylovou, která je citlivá na vlhkost. Tato studie byla prováděna v exsikátoru za podmínek nepřetržitého přívodu vlhkosti (82% RH) a za zvýšené teploty (40°C). Zjistilo se, že koloidní oxid křemičitý má výborné adsorbční vlastnosti, protože působí jako vychytávač vlhkosti, a díky tomu dokáže zvyšovat stabilitu látek citlivých na vlhkost. Na základě výsledků studie bylo stanoveno, že 3% koncentrace koloidního oxidu křemičitého je v tomto případě optimální pro stabilizaci tablet obsahujících kyselinu acetylsalicylovou.²³

Ve studii Hentzchel a kol. se zkoumala vhodnost různých pomocných látek (nosičů a obalovacích materiálů) v LSS obsahujících jako účinnou látku tokoferol acetát. Studoval se vliv množství léčiva na tokové vlastnosti a lisovatelnost liquisolid směsí. Byly zde použity obalovací materiály Aerosil[®] 200 a Florite[®] (křemičitan vápenatý). Výsledky studie ukázaly, že Florite[®] je vhodnější obalovací materiál kvůli lepším lisovacím vlastnostem v porovnání s obvykle používaným Aerosilem[®].²⁴

Aerosil[®] 200 byl použit i pro přípravu orálně dispergovatelných tablet obsahujících léčivo nifedipin. Cílem této studie bylo zvýšit rozpustnost prakticky nerozpustného nifedipinu pomocí přípravy liquisolid systémů v podobě ODT a zajistit tak zrychlený nástup účinku. ODT obsahující rozpouštědlo PEG 400, nosič mikrokrytalickou celulózu, obalovací materiál Aerosil[®]200, superdesintegranty krospovidon a sodnou

sůl kroskarmelózy byly připraveny přímým lisováním. Studie ukázala, že superdesintegrační činidla obsažené v LSS zvyšují rychlost uvolňování léčiva z tablet a zajišťují i jejich rychlý rozpad. To lze přičíst rychlé absorpci vody tabletami obsahujících nifedipin.²⁵

2.3 Syloid®

2.3.1 Vlastnosti

Syloid® je inertní, vysoce čištěný, mikronizovaný, amorfní silikagel, který se vyskytuje v podobě bílého volně tekoucího prášku bez chuti a zápachu a je dostupný v celé škále typů (244 FP, 72 FP, 63 FP a XDP), díky čemuž je možné jej použít v celé řadě formulací.²⁶

Velikost jeho částic se pohybuje v rozmezí 2,5-150 μm .²⁶

Vykazuje větší specifickou plochu povrchu, adsorpční kapacitu a řízenou distribuci velikosti částic než ostatní formy oxidu křemičitého.⁵⁴ Jeho použití při formulaci přípravků může poskytovat řadu výhod, jako je zlepšení tokových vlastností práškových směsí, ochrana léčiva před degradací, zrychlení výroby tablet nebo zlepšení vlastností konečné lékové formy.²⁷

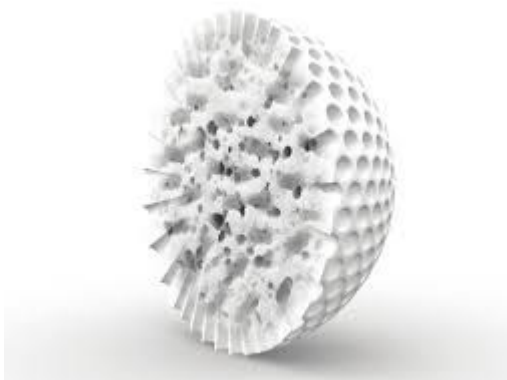
2.3.2 Typy Syloidu®

Existuje celá řada komerčně dostupných Syloidů®, které se navzájem liší svými vlastnostmi (*Tabulka 1*) i výsledným použitím.

Tabulka 1: Porovnání vlastností různých typů Syloidů®

Vlastnosti	Syloid® 244 FP	Syloid® 72 FP	Syloid® 63 FP	Syloid® XDP
Průměrná velikost částic [μm]	3,5	6,0	7,5	50,0-150,0
Adsorpce oleje [ml/g]	3,0	2,2	0,8	3,0
Sypná hustota [g/l]	60	112	566	275
Průměrný objem pórů [g/cm³]	1,6	1,2	0,4	1,7
Adsorpce tekutiny [ml/g]	1,6	1,1	0,8	3,0

Syloidy[®] FP (*Obrázek 3*) se využívají v mnoha farmaceutických přípravcích, a to díky své unikátní morfologii. Pokud je Syloid[®] FP přidán do formulací, adsorbuje vysoké množství vlhkosti, což je umožněno díky jeho vysoké pórovitosti. U Syloidu[®] FP je přítomný triboelektrostatický a trvalý elektrostatický náboj, díky čemuž Syloid[®] FP zabraňuje adhezenci, spékání a lepení látek.³¹

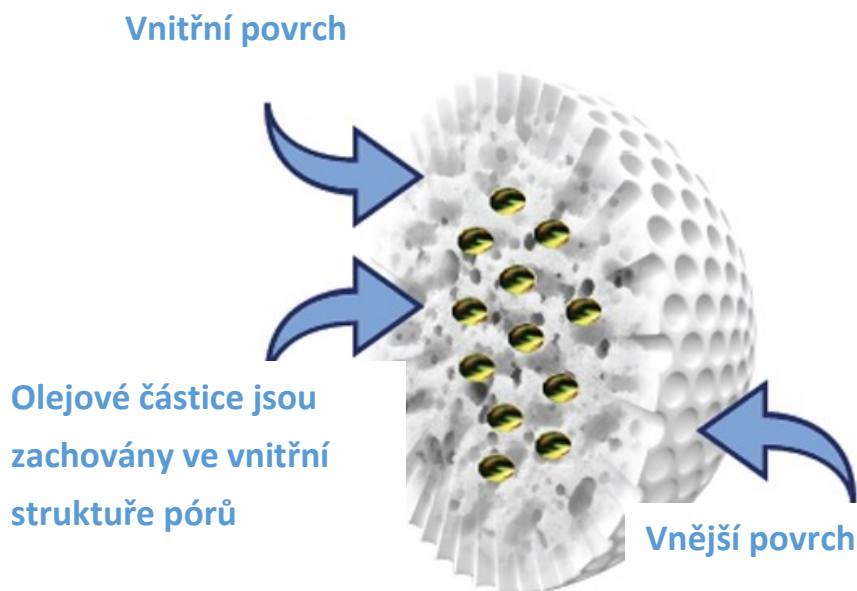


Obrázek 3: Syloid[®] FP³²

Syloid[®]AL-1FP/63 se vyskytuje jako volně tekoucí amorfni bílý prášek s velikostí částic 6,5-8,1 μm a objemem pórů asi 0,4 ml/g. Je schopný absorbovat 80 g tekutiny na 100 g látky.³³ Má podobné použití jako Syloid[®] 244 FP. Využívá se tedy jako kluzná látka a hlavně jako látka pohlcující vlhkost, protože dokáže adsorbovat až 80% relativní vlhkosti, čímž chrání účinné látky citlivé na vlhkost.³⁴ Podporuje účinek rozvolňovadel díky rychlejší absorpci disolučního média a tím urychluje rozpad tablety. Jako vysoušedlo zajišťuje dlouhodobou stabilitu při skladování produktů.³⁵

Morfologie Syloidu[®] XDP byla navržena tak, aby podporovala účinnou adsorpci a desorpci lipidů. Jeho částice mají specifickou velikost a vykazují výbornou adsorpční kapacitu, což z něj dělá ideální nosič pro lipidické formulace (*obrázek 4*). Vysoká pórovitost Syloidu[®] XDP umožňuje adsorbovat až 300 g kapaliny na 100 g Syloidu[®], avšak běžně se používá poměr 1:1 pro tablety, s ohledem na deformaci pórů během lisování, a poměr 1:1,5 v případě plnění

práškové směsi do tobolek.³² Jeho další výhodou je i fakt, že sorbce olejů do pórů může probíhat i bez využití dalších rozpouštědel a povrchově aktivních látek.³⁰



Obrázek 4: Struktura Syloidu[®] XDP⁶⁷

Syloid[®] 72 FP je syntetický amorfni oxid křemičitý, který se projevuje jako bílý volně tekoucí prášek.⁴⁹ Velikost částic Syloidu[®] 72 FP je okolo 6 μm .³⁶ Má silnou schopnost adsorbovat vlhkost a organické kapaliny v širokém spektru podmínek. Může adsorbovat až 1,1 ml kapaliny na 1 g.⁴⁹

2.3.3 Použití

Syloid[®] je po desetiletí široce používán ve farmaceutickém průmyslu jako pomocná látka. V koncentraci 0,25-2,0 % se používá jako kluzná látka, čímž je možné získat volně tekoucí prášek, který bude odolný vůči přilnutí na stěnách v přenosných zařízeních a při tabletování.³⁶

Další použití má jako nosič kapalin, olejů a aktivních látek. Bylo zjištěno, že nejlepším nosičem je forma Syloidu[®] 244 FP, za kterým následuje Syloid[®] XDP. V liquidisolid systémech se může využívat i jako obalovací materiál.³⁷

Syloid[®] je důležitý i pro správnou výrobu pevných lékových forem, kde je začleněn do prášku během granulačního procesu nebo přímo při lisování. Díky jeho přítomnosti se může zlepšit pevnost i stabilita finálního výlisku.³⁹

Syloid[®] může vystupovat i jako velmi účinné dehydratační činidlo, a to i při velmi nízkém obsahu vlhkosti.³⁶ Jako hygroskopická látka se Syloid[®] využívá při výrobě orálně dispergovatelných tablet.⁴⁰

2.3.4 Příklady studií využívajících Syloid[®]

Santosh a kol. se ve své studii zaměřili na zvýšení perorální biologické dostupnosti špatně rozpustného antihypertenziva valsartanu za použití Syloidu[®] 244 FP jako jedné z pomocných látek. V práci porovnávali disoluční profil tablet obsahujících valsartan i Syloid[®] 244 FP s tabletami obsahujícími valsartan bez obsahu Syloidu[®] 244 FP. Tato studie dokázala, že Syloid[®] 244 FP je slibným nosičem, který zlepšuje perorální biologickou dostupnost ve vodě špatně rozpustných léčiv.³⁸

Dalším příkladem studie využívající Syloid[®] 244 FP může být studie Jadhava a kol. V této studii se použil jako obalovací materiál při přípravě LSS s obsahem vysokých dávek progesteronu. Neusilin[®] US2 se zde použil jako nosič a makrogol 400 jako rozpouštědlo. Zjistilo se, že tyto LSS zrychlují disoluční profil léčiva v porovnání s konvenčními tabletami.⁴¹

Syloid[®] byl použit také jako pomocná látka v pediatrických formulacích (minitabétách) ve studii zabývající se suchou amorfizací. Na rozdíl od jiných metod se jedná se o technologii, při které se pro zvýšení biologické dostupnosti špatně rozpustných sloučenin nepoužívá organické rozpouštědlo ani voda. Dokázalo se, že díky přítomnosti Syloidu[®] se při přípravě nemusí použít organické rozpouštědlo, a proto je tato metoda vhodná pro přípravu pediatrických formulací.⁴²

Syloid[®] 244 FP byl také použit při přípravě tablet, které obsahovaly léčivo indometacin. V této studii se porovnávaly 2 pomocné látky, a to komerční silikagel Syloid[®] 244 FP a mezoporézní oxid křemičitý MCM-41, jako nosiče protizánětlivého léčiva indometacinu. Bylo prokázáno, že Syloid[®] 244 zlepšuje uvolňování špatně rozpustného léčiva indometacinu v porovnání s mezoporézním oxidem křemičitým (MCM-41), a to díky větší velikosti pórů a menší velikosti částic Syloidu[®] 244 FP.⁴⁶

V jiné studii byl Syloid[®] 244 FP porovnávám s jinými kluznými látkami jako jsou koloidní oxid křemičitý, precipitovaný oxid křemičitý a magnesiumaluminometasilikáty. V této studii byly srovnávány tokové vlastnosti různých účinných látek (paracetamolu, kyseliny askorbové a kyseliny acetylsalicylové) za použití těchto kluzných látek v různých koncentracích. Zjistilo se, že Syloid[®] 244 FP zlepšuje tokové vlastnosti u všech zkoumaných účinných látek, a proto je vhodné ho použít jako kluznou látku. Do hodnocení byly zahrnuty jak jemné, tak i hrubé materiály a Syloid[®] 244 FP se v obou případech ukázal jako vhodná pomocná látka. U jemných prášků bylo zjištěno, že 1 % Syloid[®] 244 FP poskytuje optimální výsledky pro zlepšení tokových vlastností a u hrubých materiálů 0,5 % Syloid[®] 244 FP poskytoval nejlepší výsledek.⁴⁷

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité suroviny

Suroviny použité pro přípravu LS tablet, jejich funkce, výrobce a číslo šarže jsou shrnuty v *tabulce 2*

Tabulka 2: Použité suroviny, jejich výrobce a šarže

Funkce	Surovina	Výrobce	Šarže
Nosič	Neusilin [®] US2,	Fuji Chemicals	610030
Rozpouštědlo	Makrogol 400	Sigma Aldrich	BCBQ8931V
Obalovací materiál	Syloid [®] 244 FP	Grace GmbH & Co.KG	1000293408

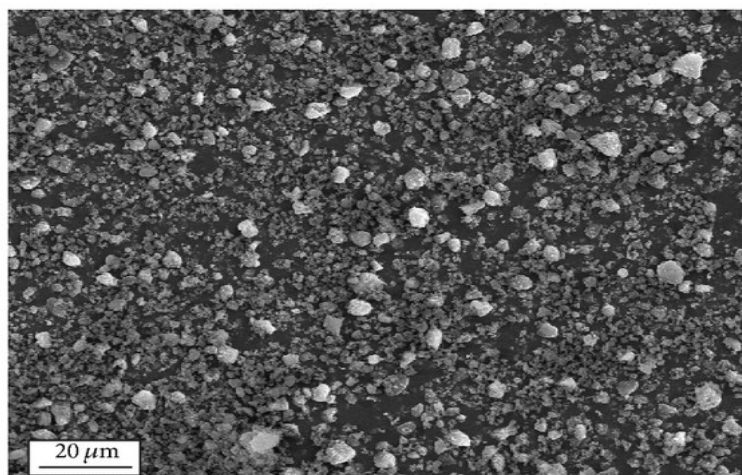
Makrogol 400 (Polyethylenglykol 400)

Je to bezbarvá tekutina bez chuti a zápachu. Snadno se rozpouští ve vodě, ethanolu, acetonu, ethylenglykolu a chloroformu. Nerozpustný je v etheru, parafinu, olejích a tucích. Vyrábí se alkalicky katalyzovanou polymerací ethylenoxidu s následnou neutralizací katalyzátoru.⁵⁶

Makrogol 400 je vynikajícím rozpouštědlem pro velké množství látek, které se špatně rozpouštějí ve vodě, proto je široce používán jako rozpouštědlo a solubilizační činidlo v kapalných a polotuhých přípravcích.⁵⁶

Syloid[®] 244 FP

Je to syntetický amorfni oxid křemičitý (*Obrázek 5*), který je dostupný v podobě bílého volně tekoucího prášku bez chuti a zápachu.⁵³



Obrázek 5: SEM snímek Syloidu® 244 FP⁶⁶

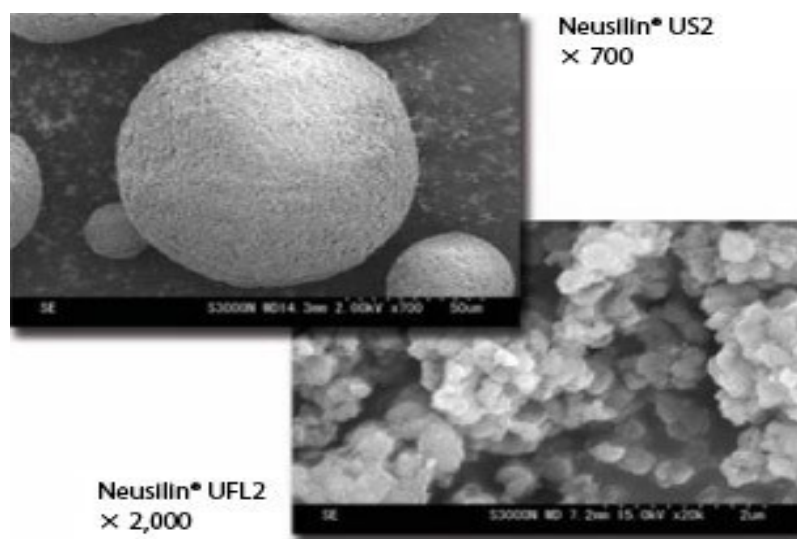
Syloid® 244 FP může absorbovat až 1,6 ml kapalné látky na 1 g.⁴⁴ Má i kontrolovanou distribuci velikosti částic (velikost částic se pohybuje mezi 2,5-3 μm).⁴³ Hustota je nízká až střední, díky čemuž je látka méně prašná. Má velmi dobře rozvinutou síť vnitřních i povrchově náhodně orientovaných pórů.⁴⁵

Používá se jako kluzná látka v koncentraci 0,25 až 2%, pomocná látka při tabletování, nosič léčivých látek, zahušťovadlo, vysoušedlo, pohlcovač vlhkosti, pomocná látka sloužící k potahování tablet, látka zabraňující lepení na trny a funguje i jako protispěková látka.^{36, 43}

Neusilin® US2

Neusilin® je syntetická amorfní forma magnesiumaluminometasilikátu vyskytující se ve formě jemného prášku nebo granulí (Obrázek 6). Nejčastěji používané typy Neusilinu® jsou Neusilin® UFL2 a Neusilin® US2, ale můžeme se setkat i s Neusilinem® S1 a Neusilinem® S2.^{57, 58} Díky svému specifickému povrchu a porézní povaze jsou schopny adsorbovat velké množství oleje či jiných kapalin, které pak mohou být lisovány do podoby tablet, které splňují všechny požadavky Lékopisu.⁵⁸ Používá se také jako nosič pro pevné disperze, kde zlepšuje uvolňování

špatně rozpustných léčiv. Mimo to se využívá ke zlepšení stability léčiv i celých přípravků.⁵⁹



Obrázek 6: Struktura Neusilinu[®] US2 a Neusilinu[®] UFL2⁶⁰

3.2 Použité přístroje

Mísící krychle

Typ: Erweka[®] GmbH, D-63150 AR 401, Výrobce: Heusenstamm/Německo,

Labolatorní váhy

Typ: Kern & Sohn GmbH, Ziegelei 1, D-72336 Balingen

Analytické váhy

Typ: : A&D HR – 120, výroba: Japonsko

Rotor mísící krychle

Typ: Erweka[®] GmbH, D-63150:UG, Výrobce: Heusenstamm/Německo,

Zařízení pro stanovení setřesného objemu

Typ: Erweka[®] GmbH, D-63150SVM 102, Výrobce: Heusenstamm/Německo

Zařízení pro stanovení úhlu skluzu

vyrobena na zakázku

Zařízení pro stanovení sypnosti a sypného úhlu

Typ: ERWEKA[®] GmbH, D-63150GTB, Výroba: Heusenstamm/Německo,

Přístroj použitý k lisování tablet

Typ: Zwick Roell Kollmorgen[®] Seidel GmbH&Co.KG 6SM 57M–4.000-09-G-6R-
HA, Výroba: Düsseldorf/Německo

Héliový pyknometr pro stanovení pyknometrické hustoty:

Typ: AccuPyc II 1340, Výrobce: Micromeritics[®], USA

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet

Typ: GmbH D – 63150, ZT 301, Výroba: Hausenstamm, Německo

Zařízení pro stanovení oděru tablet (friabilátor):

Typ: Sotax[®] FT2, Výrobce: Sotax, USA

Zařízení na měření pevnosti, výšky a průměru tablet

Typ: DR.SCHLEUNIGER[®] PHARMATRON, Tablet Tester 8M, Výroba:
Švýcarsko

3.3 Použité metody

3.3.1 Příprava liquisolid prášků a tablet

Nejprve se v nerezové třence smísil nosič Neusilin[®] US2 s rozpouštědlem (makrogol 400) v poměru 100:55. Vzniklá směs se následně přesítovala přes síto s průměrem ok 1 mm a nechala se 10 minut homogenizovat v mísící krychli rychlostí 17 otáček za minutu. Nakonec se znovu přesítovala přes síto s velikostí ok 1 mm.

K 50 g vzniklé směsi se přidalo vypočítané množství obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP, tak aby vznikla směs s hodnotou poměru nosiče a obalovacího

materiálu (R) rovnou 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 a 100 (Tabulka 3). Hodnoty R se vybraly na základě dostupné literatury zabývající se studiem LSS.

Tabulka 3: Složení směsi

R	Rozpouštědlo Makrogol 400 [g]	Nosič Neusilin® US2 [g]	Obalovací materiál Syloid® 244 FP [g]
5	17,5	32,3	6,5
10	17,5	32,3	3,2
15	17,5	32,3	2,2
20	17,5	32,3	1,6
25	17,5	32,3	1,3
30	17,5	32,3	1,1
40	17,5	32,3	0,8
50	17,5	32,3	0,7
100	17,5	32,3	0,3

Liquisolid prášková směs se opět přesítovala přes síto s velikostí ok 1 mm, nechala se homogenizovat v krychli po dobu 5 minut rychlostí 17 otáček za minutu a znovu přesítovala (velikost ok 1 mm).

Všechny vzniklé liquisolid práškové směsi se podrobily lékopisným zkouškám na stanovení tokových vlastností prášku, jako je stanovení sypného úhlu, sypné a setřesné hustoty a rychlosti vytékání otvorem. Jako specifický parametr hodnotící tokové vlastnosti liquisolid prášků byl stanoven úhel skluzu.

Následně se ze směsí lisovaly silou 2,5 kN tablety o průměru 9 mm a hmotnosti $200,0 \pm 1,0$ mg. Po vylisování se tablety nechaly stát nejméně po dobu 24 hodin a následně se u nich prováděly lékopisné zkoušky na stanovení hmotností stejnoměrnosti, pevnosti, oděru, průměru a doby rozpadu tablet. Kromě těchto lékopisných parametrů se stanovila i výška a pyknometrická hustota tablet.

3.3.2 Hodnocení tokových vlastností směsí

Důležitým požadavkem výrobního procesu je zajištění vhodného toku prášku. Existují různé metody k měření tokových vlastností prášků, z nichž jsou nejčastěji používané sypná a setřesná hustota, úhel skluzu, výpočet Hausnerova poměru a index stlačitelnosti. Obecně musí být jakákoliv metoda měření tokových vlastností prášku účelná, prospěšná, reprodukovatelná a citlivá.^{8,61}

3.3.2.1 Stanovení sypné a setřesné hustoty prášku, Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti

Sypná hustota prášku je poměr hmotnosti neseťresaného vzorku prášku k jeho objemu, zahrnující volný objem mezi částicemi. Závisí jak na hustotě částic prášku, tak i na prostorovém uspořádání částic prášku. Vyjadřuje se v gramech na mililitr (g/ml), i když mezinárodní jednotkou hustoty je kilogram na metr krychlový ($1 \text{ g/ml} = 1000 \text{ kg/m}^3$), protože se k měření používají odměrné válce. Stanovuje se buď měřením objemu vzorku prášku o známé hmotnosti, nebo stanovením hmotnosti prášku o známém objemu.⁸

Postup provedené zkoušky: Do odměrného válce o objemu 100 ml se volně bez sklepávání nasypalo 20 g práškové směsi. Stanovil se sypný objem a pomocí rovnice 4 se vypočítala sypná hustota.

$$\rho_{\text{sypná}} = \frac{m}{V_0} \quad (4)$$

Setřesná hustota je zvýšená sypná hustota dosažená mechanickým skleпáváním nádoby obsahující vzorek prášku. Mechanického skleпávání se dosáhne zvedáním a následným padáním válce nebo nádoby vlastní hmotností po specifikované dráze. Po zaznamenání počátečního objemu je odměrný válec mechanicky skleпáván a objem se odečítá, dokud jsou pozorovány další malé změny v objemu. Pokud je rozdíl mezi V_{500} a V_{1250} větší než 2 ml, opakuje se skleпávání zvýšené o 1250 skleпnutí, dokud se nedosáhne rozdílu mezi jednotlivými po sobě jdoucími měřeními menšího nebo rovného 2 ml.⁸

Interakce mezi částicemi ovlivňují sypné vlastnosti prášku a zasahují také do tokových vlastností prášku. Proto může být porovnání sypné a setřesné hustoty relativně důležité pro určení míry interakcí u daného prášku. Porovnání se často využívá jako index schopnosti prášku téci, např. **index stlačitelnosti (IS)** nebo **Hausnerův poměr (HP)**. Český lékopis pak uvádí rozdělení prášku podle charakteru toku na základě získaných hodnot IS a HP (*Tabulka 4*).⁸

Tabulka 4: Stupnice toku prášku⁸

Index stlačitelnosti (%)	Charakter toku	Hausnerův poměr
1-10	Výborný	1,00-1,11
11-15	Dobry	1,12-1,18
16-20	Přiměřený	1,19-1,25
21-25	Průměrný	1,26-1,34
26-31	Špatný	1,35-1,45
32-37	Velmi špatný	1,46-1,59
>38	Velmi, velmi špatný	>1,60

Postup provedené zkoušky: Pro stanovení setřesné hustoty se použil 100ml odměrný válec. Naplnil se odváženým práškem o hmotnosti 20 g a umístil se do zařízení pro

měření setřesné hustoty. Postupně se provedlo 10, 500 a 1250 sklepnutí. Zaznamenaly se objemy V_{10} , V_{500} a V_{1250} v milimetrech. Konečný setřesný objem se využil na výpočet setřesné hustoty (rovnice 5), Hausnerova poměru (HP) (rovnice 7) a indexu stlačitelnosti (IS) (rovnice 6).

$$\rho_{\text{setřesná}} = \frac{m}{V_f} \quad (5)$$

$\rho_{\text{setřesná}}$.setřesná hustota [g/ml]
m	-hmotnost práškové směsi [g]
V_f	-konečný setřesný objem [ml]

$$\text{Index stlačitelnosti (IS)} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (6)$$

$$\text{Hausnerův poměr (HP)} = \frac{V_0}{V_f} \quad (7)$$

3.3.2.2 Sypný úhel

Sypný úhel se charakteristicky vztahuje k tření částic prášku mezi sebou nebo k odporu pohybu částic mezi sebou. Jedná se o konstantní prostorový úhel kužele, který vznikne nasypáním práškového materiálu. Nejobvyklejší metody pro stanovení statického sypného úhlu se mohou klasifikovat na základě 2 důležitých experimentálních proměnných, a to na vzdálenosti násypky, kterou protéká prášek, a na průměru základny, na které se kužel tvoří.⁸

Sypný úhel se stanoví změřením výšky kužele prášku a vypočítá se podle matematického vzorce (rovnice 8).⁸

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{h}{r} \quad (8)$$

- (α) -sypný úhel [°]
 h - výška kužele [mm]
 r - poloměr kuželu vytvořeného práškem [mm]

Podle ČL 2017 má většina práškových materiálů sypný úhel v rozmezí 25°- 45°. Čím je sypný úhel menší, tím jsou tokové vlastnosti lepší (*Tabulka 5*).⁸

Tabulka 5: Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel

Toková vlastnost	Sypný úhel (°)
Výborná	25-30
Dobrá	31-35
Přiměřená (není nutná pomoc)	36-40
Průměrná (může se zdržovat)	41-45
Špatné (nutné třepání, vibrace)	46-55
Velmi špatná	56-65
Velmi, velmi špatná	>66

Postup provedené zkoušky: Na laboratorních váhách se odvážilo 50 g práškové směsi a nasypalo se do násypky. Přístroj se zapnul, dno násypky (10 mm) se otevřelo a prášek se začal sypat na základnu, kde vznikl kužel. Pak došlo ke změření sypného úhlu pomocí laserového paprsku. Měření se opakovalo pro každý vzorek celkem 5x a ze získaných hodnot se vypočítaly průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

3.3.2.3 Měření rychlosti vytékání otvorem

Měření rychlosti vytékání otvorem je další možností, jak stanovit tokové vlastnosti práškového materiálu. Měří se množství prášku, který vyteče otvorem z násypky za určitý čas anebo čas potřebný na vytečení určitého množství práškového materiálu z násypky.⁸

Postup provedené zkoušky: Pro stanovení rychlosti vytékání otvorem se použila kónická nerezová násypka s otvorem o průměru 10 mm, který byl prozatím uzavřen. Do násypky se umístilo 50 g zkoušeného vzorku. Po zapnutí měření se dolní otvor násypky otevřel a měřilo se, kolik gramů prášku proteče násypkou za 10 s. Měření se pro každý vzorek zopakovalo celkem 5x a ze získaných hodnot se vypočítaly průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

3.3.2.4 Úhel skluzu

Úhel skluzu je parametr používaný ke zjišťování tokových vlastností liquisolid prášků a práškových pomocných látek nezbytných pro přípravu LSS. Podle Spirease a spol. je hodnocení úhlu skluzu upřednostňovanou metodou stanovování tokových vlastností prášku s částicemi menšími než 150 μm . Tam, kde je hodnota úhlu skluzu menší nebo rovna 33° , má prášek dobré tokové vlastnosti pro přípravu liquisolid systémů.¹

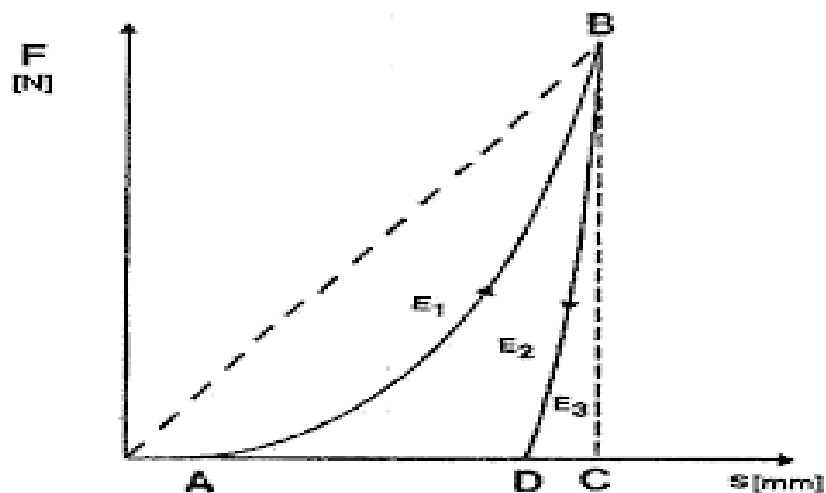
Postup provedené zkoušky: 20 g prášku se nasypalo na hladkou kovovou destičku, kde se prášek rovnoměrně rozvrstvil. Poté se jedna strana destičky začala pomalu zvedat. Jako úhel skluzu měřeného prášku byl brán ten úhel, kdy začal prášek postupně sklouzávat. Měření se u každého vzorku provádělo 5x a ze získaných hodnot se určily průměry a směrodatné odchylky.

3.3.3 Energetický profil lisovacího procesu

Lisování tablet je možné popsat čtyřmi stádii:^{62,80}

1. Fáze předlisování – dochází ke snížení pórovitosti vytlačováním vzduchu, přeuspořádání částic a k přímému kontaktu povrchů částic
2. Fáze elastické deformace – dochází ke zmenšení objemu částic díky zvyšování elastické energie. Tento krok je reverzibilní.
3. Fáze plastické deformace – dochází k vytvoření vazeb, přeměně elastické energie na plastickou a vzniku finální tablety. Tato fáze je již nevratná.
4. Fáze relaxace

Všechny fáze lisování můžeme charakterizovat matematicky, graficky a pomocí testů (rovnice lisování, energetický profil ze záznamu síla/dráha a test stresové relaxace).⁸¹ Záznam síla – dráha (N/mm) je jedna z nejčastěji používaných metod pro studium průběhu lisovacího procesu. Hodnotí lisovací proces v jednotlivých fázích energetickými parametry E_1 , E_2 a E_3 (Obrázek 7). Parametr E_1 popisuje energii fáze předlisování, kde dochází k přeskupování částic, mezičásticovému tření a vytlačování mezičásticového vzduchu. Hodnota E_2 popisuje energii, která se využívá k tvorbě vazeb mezi částicemi, a E_3 popisuje množství elastické energie, která se uvolní po odlehčení trnu.⁴³



Obrázek 7: Grafická závislost lisovací síly na dráze lisovacího trnu (síla - dráha)⁶³

Záznam síla - dráha hodnotí tedy jak fázi kompresní, tak i fázi relaxace, kdy je již lisovaný materiál stlačený a trny se dotýkají lisovaného materiálu, ale pohybují se směrem od sebe. Díky tomuto procesu můžeme vyhodnotit lisovatelnost různých tabletovin a také stanovit správný tlak.⁴³

Z těchto 3 základních parametrů získaných pomocí záznamu síla-dráha můžeme ještě vypočítat E_{\max} (rovnice 9), což je energie, která se spotřebuje v průběhu celého lisování a E_{lis} (rovnice 10), což je energie spotřebovaná na vlastní výrobu tablet. Dále je možné na základě získaných energií stanovit plasticitu (Pl), která popisuje lisovatelnost materiálu (rovnice 11). Čím je plasticita větší, tím více energie je použito na nevratné deformace tabletoviny.⁸⁰

$$E_{\max} = (E_1 + E_2 + E_3) \quad (9)$$

$$E_{\text{lis}} = (E_2 + E_3) \quad (10)$$

$$Pl = 100 \cdot \frac{E_2}{(E_2 + E_3)} \quad (11)$$

3.3.4 Hodnocení tablet

3.3.4.1 Hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti tablet

Touto zkouškou se zjišťuje hmotnostní stejnoměrnost jednodávkových lékových forem tak, že se zjišťuje hmotnost jednotlivých tablet. Vypočítají se odchylky jednotlivých zaznamenaných hmotností od nalezené průměrné hmotnosti a určí se, zda jsou odchylky v povolených mezích.⁸ Hodnotí se 20 tablet, kdy nanejvýš 2 hmotnosti se mohou lišit od povolené odchylky (7,5 % pro tablety o hmotnosti 80-250 mg) a žádná jednotlivá hmotnost se nesmí lišit o víc než dvojnásobek (15 %) této odchylky.⁸

Postup provedené zkoušky: Jednotlivě bylo na analytických váhách zváženo 20 vylišovaných tablet z každého vzorku. Stanovily se průměrné hodnoty a směrodatné odchylky měření.

3.3.4.2 Stanovení pyknometrické hustoty tablet

Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem je založeno na měření objemu, který zaujímá tableta o známé hmotnosti. Tento objem odpovídá objemu plynu nahrazeného práškem. Obvykle se jako měřicí plyn používá hélium pro jeho vysokou schopnost proniknout do malých otevřených pórů. Pyknometrická hustota se vyjadřuje v gramech na centimetr krychlový ($\text{g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$). Měření se provádí při teplotě 15 °C až 30 °C, ta se nesmí během měření měnit o více než 2 °C.⁸

Postup provedené zkoušky: Nejprve se zvážíla zkušební nádobka a zaznamenala se její hmotnost. Poté se nádobka naplnila potřebným množstvím vzorku, znovu zvážíla a hmotnost vzorku se zaznamenala do přístroje. Nádobka se vložila do pyknometru, zkušební komora se uzavřela a spustilo se měření. U každé série se měření provádělo 5 x, ze získaných hodnot se stanovily průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

3.3.4.3 Stanovení pevnosti, radiální pevnosti, výšky a průměru tablet

Zkouškou se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení a měří se síla potřebná k rozdrčení tablet (F). Měřicí přístroj se skládá ze dvou čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Plochy čelisti musí být větší, než je plocha kontaktu čelisti s tabletou. Ze zjištěných sil potřebných k rozdrčení tablet je možné vypočítat radiální pevnost (σ) podle rovnice 12.⁴³

$$\sigma = \frac{2 * F}{\pi * d * h} \quad (12)$$

d -průměr tablety (mm)

h -výška tablety (mm)

Postup provedené zkoušky: Zkouška byla prováděna s 10 vylisovanými tabletami minimálně 24 hodin po jejich vylisování. Tableta se vložila mezi čelisti nejprve na výšku, aby došlo k zaznamenání výšky tablety. Poté se radiálně obrátila a změřil se její průměr. Nakonec došlo k jejímu rozdrčení, během kterého se měřila síla potřebná k rozdrčení dané tablety. Při každém měření se tablety orientovaly vždy identicky ke směru působící síly. Z prostoru mezi čelistmi a okolo nich se vždy odstranil veškerý zbytek z rozdrčených tablet. Ze získaných hodnot se vypočítaly průměrné hodnoty a směrodatné odchylky měření. Pomocí rovnice 12 se vypočítala radiální pevnost tablet.

3.3.4.4. Stanovení oděru tablet

Tato zkouška se provádí za účelem posouzení mechanické odolnosti tablet vlivem nárazů a tření.⁶⁴ Pro stanovení oděru se používá bubínek zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem, který vyvolává minimum statické elektřiny (*Obrázek 8*).⁸

Obvykle se celá zkouška u každého vzorku provádí jednou. Pokud se ve vzorku najdou tablety, které jsou rozlomené nebo naštípnuté, vzorek nevyhovuje zkoušce. Podle ČL 2017 se považuje jako vyhovující oděr menší než 1 %.⁸

Postup provedené zkoušky: Přibližně 6,5 g tablet se důkladně odprášilo a přesně zvážilo na analytických vahách. Tablety se pak vložily do bubínku přístroje a spustilo se otáčení. Buben se otáčel rychlostí 25 otáček za minutu. Po 100 otáčkách se tablety vyjmuly, zbavily prachu, opět zvážily a vypočítal se jejich oděr.

3.3.4.5 Měření doby rozpadu tablet

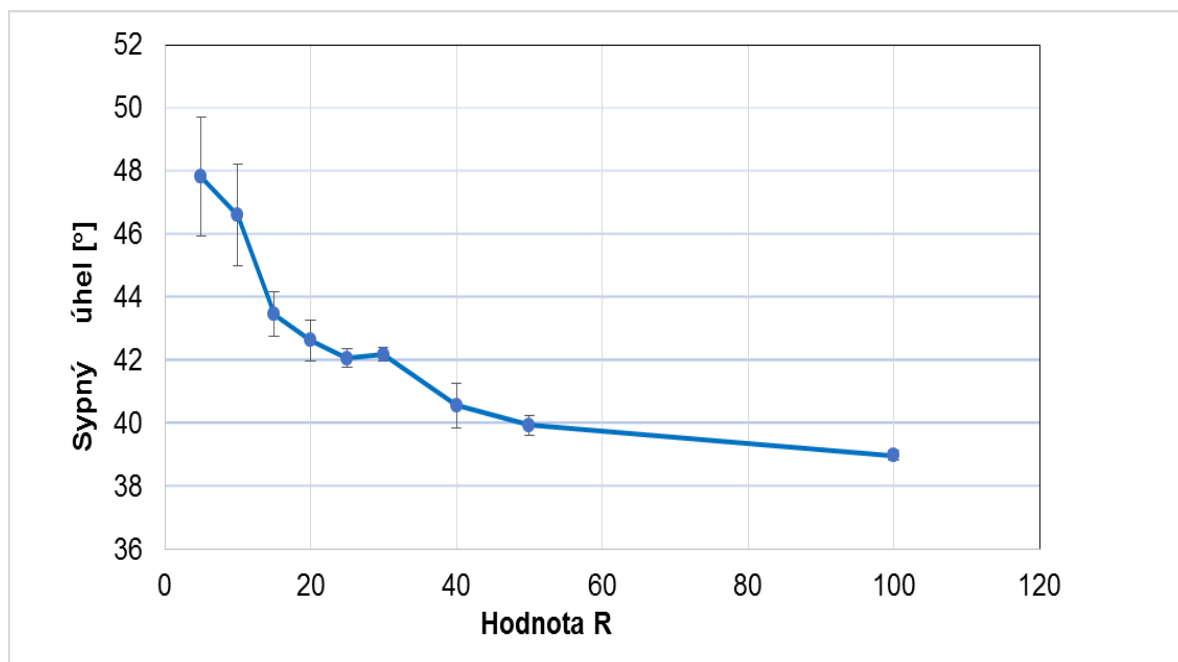
Rozpad tablet je vícestupňový proces, který začíná smáčením tablety a pokračuje transportem vody dovnitř tablety.⁶⁵

Tato zkouška zjišťuje, zda se tablety v daném médiu rozpadnou během předepsané doby. Úplný rozpad se definuje jako stav, kdy na sítku nezůstane žádný

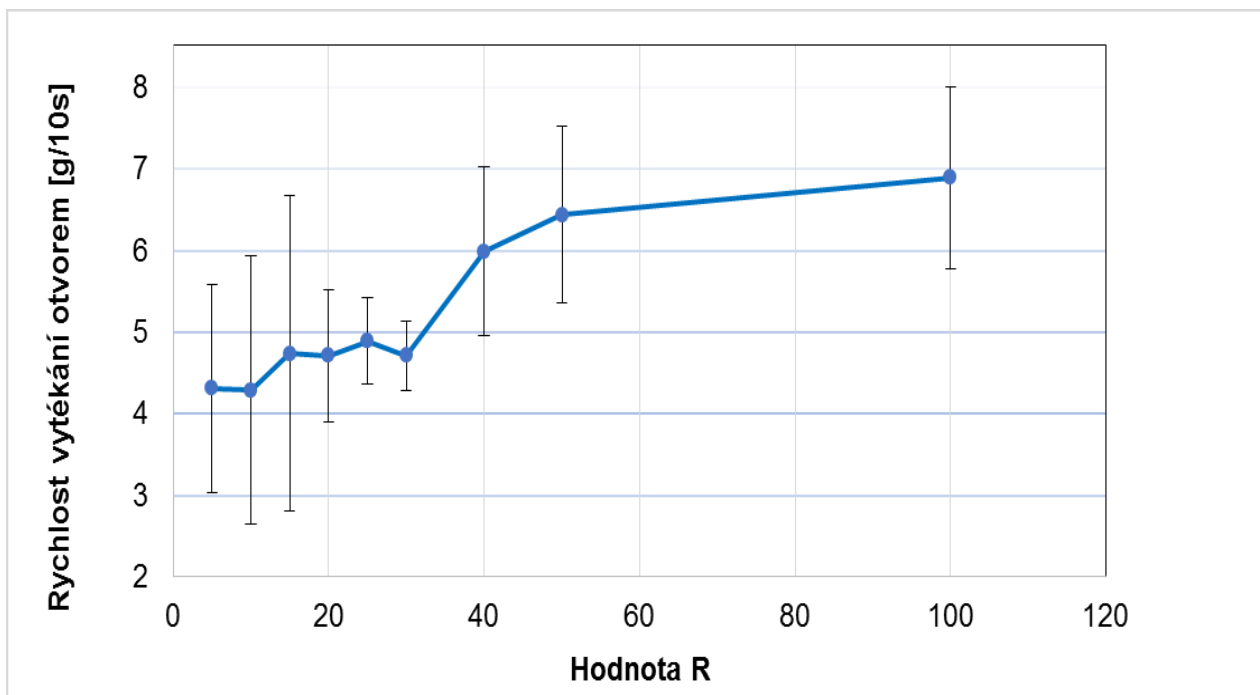
zbytek zkoušené jednotky s výjimkou měkkého zbytku bez patrného pevného jádra nebo kousků nerozpustného potahu tablet.⁸

Postup provedené zkoušky: Do každého ze šesti košíčků závěsného zařízení se vložila vždy jedna tableta. Jako zkušební médium se použilo 800 ml destilované vody o teplotě 37 ± 2 °C. Košíček s tabletami se vertikálně pohyboval v médiu a zaznamenával se čas rozpadu tablet. Pokud se tablety nerozpadly během 60 minut, byla zkouška ukončena.

4. VÝSLEDKY



Obrázek 8: Závislost sypného úhlu na poměru nosiče a obalovacího materiál



Obrázek 9: Závislost rychlosti vytékání otvorem na poměru nosiče a obalovacího materiálu

Tabulka 6: Vypočítané hodnoty sypné hustoty, setřesné hustoty, indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru

R	Sypná hustota [g/ml]	Setřesná hustota [g/ml]	IS [%]	HP
5	0,21	0,25	18,56	1,23
10	0,24	0,28	15,29	1,18
15	0,24	0,28	13,41	1,15
20	0,25	0,29	12,65	1,14
25	0,25	0,29	13,75	1,16
30	0,26	0,29	11,54	1,13
40	0,24	0,29	15,85	1,19
50	0,26	0,29	11,69	1,13
100	0,26	0,29	11,69	1,13

Tabulka 7: Hodnoty úhlu skluzu

R	Úhel skluzu [°]	
	Ø	SD
5	33	1,00
10	36	0,55
15	38	1,64
20	42	0,84
25	37	0,89
30	41	1,00
40	39	1,22
50	38	0,71
100	40	0,89

Tabulka 8: Viskoelastické vlastnosti směsí

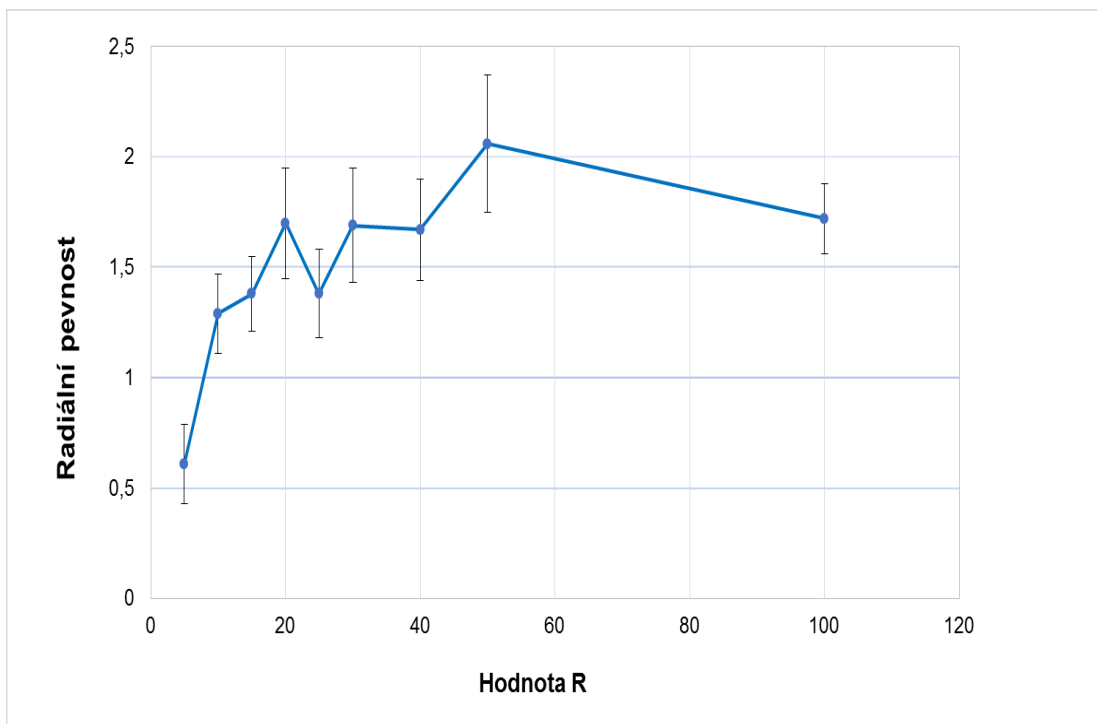
R	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]		E _{max} [J]		E _{lis} [J]		PI [J]	
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
5	5,91	0,19	3,83	0,05	0,30	0,01	10,04	0,19	4,13	0,06	92,64	0,34
10	6,29	0,24	3,86	0,06	0,30	0,01	10,43	0,23	4,15	0,06	93,05	0,26
15	6,10	0,14	3,86	0,08	0,28	0,01	10,24	0,14	4,14	0,08	93,17	0,27
20	6,24	0,11	3,88	0,07	0,27	0,01	10,40	0,10	4,16	0,07	93,43	0,19
25	6,21	0,18	3,92	0,10	0,28	0,01	10,41	0,15	4,20	0,10	93,41	0,34
30	6,27	0,11	3,94	0,07	0,27	0,01	10,49	0,11	4,21	0,07	93,58	0,22
40	6,24	0,14	4,00	0,11	0,27	0,01	10,50	0,12	4,27	0,11	93,64	0,28
50	6,12	0,14	3,95	0,09	0,28	0,02	10,35	0,10	4,23	0,09	93,47	0,38
100	6,34	0,15	3,96	0,08	0,28	0,02	10,58	0,15	4,23	0,09	93,42	0,37

Tabulka 9: Naměřené hodnoty hmotnosti a pyknometrické hustoty tablet

R	Hmotnost tablet [mg]		Pyknometrická hustota [g/cm³]	
	Ø	SD	Ø	SD
5	202,4	0,89	1,6835	0,0005
10	203,0	0,98	1,6637	0,0002
15	202,2	1,3	1,6621	0,0002
20	203,3	1,6	1,6585	0,0005
25	203,2	1,2	1,6538	0,0003
30	204,2	1,2	1,6578	0,0006
40	203,4	1,3	1,6563	0,0002
50	201,5	2,5	1,6535	0,0009
100	201,5	0,9	1,6642	0,0004

Tabulka 10: Průměrné hodnoty výšky, průměru, pevnosti, radiální pevnosti a oděru tablet

R	Výška [mm]		Průměr [mm]		Pevnost [N]		Oděr[%]
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	
5	3,73	0,02	8,98	0,03	29,7	10,32	1,5585
10	3,54	0,02	8,97	0,02	64,3	9,26	0,8224
15	3,45	0,03	8,97	0,01	64,8	8,98	0,6138
20	3,40	0,03	8,97	0,01	81,71	11,57	0,6021
25	3,38	0,04	8,95	0,01	65,0	8,96	0,5866
30	3,39	0,03	8,95	0,01	80,3	12,61	0,5643
40	3,39	0,08	8,95	0,01	83,63	8,01	0,5676
50	3,35	0,03	8,95	0,004	96,57	14,73	0,4828
100	3,38	0,04	8,96	0,004	81,6	7,43	0,5815



Obrázek 10: Závislost radiální pevnosti tablet na poměru nosiče a obalovacího materiálu

5. DISKUSE

Experimentální část práce se zaměřila na sledování tokových vlastností a hodnocení lisovatelnosti liquisolid práškových směsí obsahujících různá množství obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP. Každá prášková směs obsahovala vždy 32,3 g nosiče Neusilinu[®] US2, 17,7 g rozpouštědla PEG 400 (55% hmotnosti nosiče) a proměnlivé množství obalovacího materiálu (*Tabulka 3*).

U všech připravených liquisolid směsí se hodnotily jejich tokové vlastnosti dle doporučení Českého Lékopisu. Stanovily se hodnoty sypného úhlu, určily se sypné a setřesné hustoty, ze kterých se vypočítal index stlačitelnosti a Hausnerův poměr, a hodnotila se rychlost vytékání otvorem. Jako specifický parametr hodnotící tokové vlastnosti liquisolid prášků se určil také úhel skluzu.

Následně se z těchto směsí lisovaly tablety, přičemž celý proces lisování se zaznamenával v počítačovém programu TestXpert a hodnotil se pomocí energetického profilu ze záznamu síla/dráha. Vzniklé tablety se podrobily Lékopisným zkouškám, mezi které patří stanovení hmotnostní stejnoměrnosti, oděru, pevnosti a doby rozpadu tablet. Navíc byl u všech tablet měřen jejich průměr, výška a pyknometrická hustota.

Cílem práce bylo vyhodnotit vliv množství obalovacího materiálu na vlastnosti práškových směsí a z nich připravených tablet.

5.1 Hodnocení tokových vlastností směsí

Získané hodnoty **sypného úhlu** (*Obrázek 8*) se pohybovaly v rozmezí $38,98 \pm 0,15^\circ$ ($R = 100$) až $47,82 \pm 1,89^\circ$ ($R = 5$), a tudíž mají práškové směsi dle ČL průměrné až špatné tokové vlastnosti.⁸ Hodnocení sypného úhlu ukázalo, že s narůstající hodnotou R , respektive se snižujícím se množstvím obalovacího materiálu, dochází ke snižování velikosti tohoto úhlu. Z výsledků tedy vyplývá, že čím více je přidáno Syloidu[®] 244 FP do práškové směsi, tím vyšší budou hodnoty

sypného úhlu, a tím pádem i horší tokové vlastnosti. Syloid[®] 244 FP se obvykle používá v pevných lékových formách jako kluzná látka s cílem zlepšit tokové vlastnosti práškových směsí, a to v koncentracích 0,25 – 2,0 %.⁴³ Této koncentraci odpovídají pouze směsi s hodnotou R = 40 (1,6 %) až R = 100 (0,6 %), přičemž tyto směsi vykazují dobré tokové vlastnosti. Naopak navýšení koncentrace kluzných látek obvykle vede ke zhoršení tokových vlastností, jak dokazuje i studie firmy Grace GmbH & Co.KG⁶⁷, kde byl sledován vliv množství Syloidu[®] 244 FP a dalších kluzných látek (koloidního oxidu křemičitého, magnesium aluminometasilikátu, precipitovaného oxidu křemičitého a pyrogenního oxidu křemičitého) na tokové vlastnosti jemných i hrubých práškových směsí. Výsledky studie ukázaly, že Syloid[®] 244 FP zlepšuje tokové vlastnosti nejlépe v nižších koncentracích 0,5 % pro hrubé a 1 % pro jemné práškové směsi. Negativní vliv vyšších koncentrací kluzných látek na sypný úhel, respektive tokové vlastnosti, byl popsán také ve studii Jonata a kol. V této studii bylo zjištěno, že po překročení 0,25% koncentrace Aerosilu[®] 200 dochází se zvyšováním množství této kluzné látky ke zvýšení sypného úhlu a tedy i ke zhoršení tokových vlastností. Toto zjištění může být vysvětleno strukturou a velikostí částic tvořících Aerosil[®] 200.⁶⁸

Hodnocení rychlosti vytékání otvorem je další možností, jak hodnotit tokové vlastnosti prášku. Nejrychlejší rychlost průtoku (*Obrázek 9*) přes násypku o průměru 10 mm, a tím i nejlepší tokové vlastnosti vykazovala liquisolid prášková směs s R = 100 ($6,88 \pm 1,12$ g/10 s). Tyto výsledky tak podporují závěry z hodnocení sypného úhlu, že vyšší množství obalovacího materiálu vede ke zhoršení tokových vlastností. Efekt koncentrace obalovacího materiálu na rychlost vytékání otvorem byl popsán také ve studii Fahmyho a kol.⁶⁹ V této studii byly připraveny liquisolid směsi i tablety lišící se hodnotou R (5, 10, 15, 20, 30, 40 a 50). Prášková směs s R = 50 vykazovala nejlepší tokové vlastnosti, protože obsahovala nejnižší množství obalovacího materiálu Aerosilu[®] 200.^{69,70}

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr jsou indikátory tokových vlastností a stlačitelnosti práškových směsí a vypočítají se z *rovnice 6* a *rovnice 7*.^{71,72} Nejhorší tokové vlastnosti měla směs s R = 5, která vykazovala IS 18,56 % a HP 1,23 (*Tabulka 6*), což ČL klasifikuje jako přiměřené tokové vlastnosti.⁸ Tyto výsledky

opět podporují již diskutované závěry, že vyšší množství obalovacího materiálu zhoršuje tokové vlastnosti liquisolid směsí. Podobné výsledky byly pozorovány v diplomové práci Lucie Nemcové, která hodnotila vliv množství Aerosilu[®] 200 a Aeroperlu[®] 300 Pharma na vlastnosti liquisolid směsí a tablet. Výsledky práce ukázaly, že HP a IS s narůstajícím množstvím Aerosilu[®] ve směsi klesaly, zatímco Aeroperl[®] neměl na tokové vlastnosti obecně žádný vliv.⁷⁰

Stanovení úhlu skluzu je podle odborné literatury upřednostňovanou metodou používanou ke zjišťování tokových vlastností liquisolid prášků. Za optimální se pak považuje úhel skluzu odpovídající 33° .^{1,73,74} Naměřené hodnoty (*Tabulka 7*) tohoto parametru se pohybovaly mezi $33,0 \pm 1,00^\circ$ až $42 \pm 0,84^\circ$, přičemž zde nebyla zaznamenána žádná závislost na hodnotě R. Směs s R = 5 vykazovala nejlepší úhel skluzu, zatímco nejhorší úhel byl pozorován u směsi s R = 20.

5.2 Hodnocení viskoelastických vlastností směsí

Energetický profil lisovacího procesu se hodnotil pomocí záznamu síla - dráha (*Tabulka 8*), díky čemuž se získaly hodnoty energie předlisování, plastické a elastické energie, ze kterých pak bylo možné dopočítat další parametry jako je celková energie, energie lisování nebo plasticita. Prvním sledovaným parametrem byla tedy **energie předlisování (E_1)**, která popisuje fázi, při níž dochází k přibližování částic, redukci interpartikulárních pórů, povrchovému tření částic mezi sebou i stěnami matrice a vzájemnému přeuspořádání částic. Výsledky ukázaly (*Tabulka 8*), že energie předlisování je nejmenší u směsi s R = 5 ($5,91 \pm 0,19$ J) a naopak nejvyšší u práškové směsi s R = 100 ($6,34 \pm 0,15$ J), avšak nebyla zde pozorována žádná závislost energie (E_1) na množství použitého obalovacího materiálu a rozdíly mezi jednotlivými hodnotami jsou zanedbatelné. Při porovnávání získaných hodnot s hodnotami energie předlisování uvedenými v již zmíněné diplomové práci L. Nemcové⁷⁰, je E_1 srovnatelná s hodnotami pozorovanými u směsí s Aeroperlem[®] a nižší než u směsí s Aerosilem[®].⁷⁵ Nižší hodnoty energie E_1 pak mohou být vysvětleny více pravidelnými částicemi Syloidu[®] 244 FP⁸⁰ či Aeroperlu[®]⁷⁵ v porovnání s nepravidelnými částicemi Aerosilu[®].⁷⁶

V průběhu lisovacího procesu se hodnotila i **plastická energie (E_2)**, při které dochází k deformaci částic a ke vzniku interakcí mezi jejich povrchy. Nejmenší hodnoty (*Tabulka 8*) byly naměřeny u směsi s $R = 5$ ($3,83 \pm 0,05$ J). Hodnoty energie E_2 vykazovaly s narůstající hodnotou R mírný nárůst, avšak rozdíly mezi jednotlivými hodnotami jsou prakticky zanedbatelné. Mírný nárůst průměrných hodnot energie E_2 by mohl být vysvětlen menším obsahem Syloidu[®] 244 FP, který se u směsi s menší hodnotou R nachází na povrchu nosiče v menším množství a dává tak možnost vzniku interakcí mezi částicemi nosiče nebo nosičem a rozpouštědlem.

Elastická energie (E_3) je energie uvolněná z tablety během procesu relaxace tablety, který nastává po dokončení lisovacího procesu. Nejvyšší hodnota energie byla naměřena u směsi $R = 5$ a $R = 10$ ($0,30 \pm 0,01$) a nejnižší u směsi $R = 30$ a $R = 40$ ($0,27 \pm 0,01$ J). Obdobně jako u plastické energie, je zde možné pozorovat nepatrný vliv množství obalovacího materiálu na hodnoty E_3 . S nárůstem hodnoty R dochází k mírnému snížení elastické energie, což souvisí s mírným nárůstem hodnot energie E_2 a tvorbou většího množství vazeb.

Z výše zmíněných energií se pak vypočítala **celková energie lisování E_{max}** (*Tabulka 8*), která je dána součtem jednotlivých energií (E_1 , E_2 a E_3). S ohledem na velikosti jednotlivých energií má na velikosti této energie nejnižší podíl elastická energie (E_3), zatímco energie předlisování (E_1) má podíl nejvyšší. Nejnižší celkové energie dosáhla směs s hodnotou $R = 5$ ($10,04 \pm 0,19$ J) a nejvyšší směs s $R = 100$ ($10,58 \pm 0,15$ J). Na základě získaných výsledků je možné konstatovat, že s klesajícím množstvím obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP se mírně zvyšuje celková energie lisování, avšak tento nárůst je prakticky zanedbatelný, což souvisí i s minimálními změnami hodnot jednotlivých energií.

Dalším parametrem, který se vypočítal z energetického profilu lisování je **energie spotřebovaná lisovaným materiálem ve fázi komprese E_{lis}** , což je součet energie elastické a plastické deformace ($E_2 + E_3$).⁷⁸ Tato energie je nejnižší (*Tabulka 8*) u směsi $R = 5$ ($4,13 \text{ J} \pm 0,06 \text{ J}$) a nejvyšší u směsi $R = 40$ ($4,27 \pm 0,11$ J). Stejně jako u E_{max} je zde patrný mírný nárůst hodnot, který však není výrazný.

Plasticita (PI) je odvozená ze základních energií a vypočítá se z energie plastické (E_2) a elastické (E_3)⁷⁸ pomocí rovnice 11. Plasticita vyjadřuje poměr mezi reverzibilními a ireverzibilními procesy, které probíhají při lisování. Nejnižší plasticity (Tabulka 8) dosáhla směs R = 5 ($92,64 \pm 0,34$ %), zatímco nejvyšších hodnot směs R = 40 ($93,64 \pm 0,28$ %). Opět je zde možné pozorovat jen nepatrnou závislost na obsahu obalovacího materiálu, kdy s narůstající hodnotou R dochází k mírnému nárůstu plasticity. Z toho je možné usuzovat, že přídavek Syloidu[®] negativně působí na plasticitu celé směsi. Obdobné výsledky byly pozorovány také v případě lisování směsí, které jako obalovací materiál obsahovaly Aeroperl[®] 300 Pharma. Rovněž tyto směsi vykazovaly minimální rozdíly v hodnotách jednotlivých energií i z nich vypočítaných parametrů. Naopak v případě použití Aerosilu[®] 200 jako obalovacího materiálu, byl pozorován výraznější vliv této látky na proces lisování.⁷⁰ Jelikož všechny tři látky mají stejné chemické složení, budou rozdíly ve výsledcích souviset se způsobem jejich přípravy a morfologií výsledných částic.

5.3 Hodnocení jakostních parametrů tablet

Všechny připravené šarže tablet byly podrobeny zkoušce na **hmotností stejnoměrnost tablet**. Tato zkouška byla provedena především pro ověření uniformity testovaných tablet, protože se vzhledem k použitému přístroji neočekávaly výrazné odchylky v hmotnosti. Tabletovací zařízení Zwick Roell Kollmorgen[®] neobsahuje násypku, ze které by byla směs automaticky dávkována do matrice, a tudíž směs byla na přípravu každé tablety navažována individuálně. Všechny práškové směsi, z nichž se tablety připravovaly, byly navažovány s přesností $200,0 \pm 1,0$ mg. I tak však tablety vykazovaly vyšší hmotnost (Tabulka 9), což je pravděpodobně způsobeno adsorpcí vzdušné vlhkosti, díky přítomnosti nosiče Neusilinu[®] US2.¹³

Stanovení **pyknometrické hustoty** se provádělo pomocí héliového pyknometru. Jak ukazuje Tabulka 9, nejvyšších hodnot dosahovaly tablety lisované ze směsi R = 5 ($1,6835 \pm 0,0005$ g/cm³) a nejnižších směs R = 50 ($1,6535 \pm 0,0009$ g/cm³). Z výsledků je patrné, že pyknometrická hustota se s klesajícím množstvím obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP v tabletě postupně snižuje. Jelikož je možné

hmotnost tablet považovat za konstantní, souvisí pokles pyknometrické hustoty s nárůstem objemu tablet. Vyšší objem tablety může být spojen se vznikem vyšších tablet nebo s menším množstvím otevřených povrchových pórů, které jsou dosažitelné pro plyn během zkoušky. S ohledem na výsledky hodnocení **výšky tablet** (*Tabulka 9*), kdy s narůstající hodnotou R dochází tvorbě nižších výlisků, bude nižší hodnota hustoty pravděpodobně souviset s nižší pórovitostí tablety. Zmenšení hodnot výšky tablet s narůstající hodnotou R pak může být vysvětleno horší stlačitelností směsi s vyšším obsahem Syloidu[®] 244 FP.

Z hodnocení **průměru tablet** (*Tabulka 10*) vyplývá, že průměr tablet byl u všech tablet srovnatelný, což souvisí s průměrem použité matrice a razidel.

Další prováděnou zkouškou bylo měření **pevnosti tablet** (*Tabulka 10*), kde se stanovovala síla potřebná k rozdrčení tablety. Výsledky z jednotlivých měření ukazují, že pevnost tablet se zvyšuje se zvyšujícím se množstvím obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP až na $96,57 \pm 14,73$ N ($R = 50$). S dalším navýšením koncentrace Syloidu[®] 244 FP v tabletě dochází ke snížení pevnosti až na $29,70 \pm 10,32$ N u směsi s $R = 5$. Tento jev je možné vysvětlit negativním vlivem kluzných a antiadhezivních látek na pevnost a oděr tablet. Tyto látky zpravidla zpočátku zlepšují mechanickou odolnost tablet, ale po překročení optimální koncentrace dochází k opětovnému snížení jejich pevnosti.⁷⁷ Z výše uvedeného je tedy možné konstatovat, že optimální poměr nosiče a obalovacího materiálu je v tomto případě $R = 50$. Snížení i zvýšení hodnoty R pak vede ke snížení mechanické odolnosti tablet.

Radiální pevnost tablet (*Obrázek 10*) je vypočítána ze zjištěných sil potřebných pro rozdrčení tablety (*rovnice 10*) a rozměrů tablet a je udávána v MPa. Nejnižší radiální pevnost vykazovaly tablety s $R = 5$ ($0,61 \pm 0,18$ MPa) a naopak nejvyšší tablety s $R = 50$ ($2,06 \pm 0,31$ MPa). Výpočet radiální pevnosti tak potvrdil závěry z hodnocení samotné drtící síly.

Stanovení **oděru tablet** (*Tabulka 10*) je další lékopisnou zkouškou, kterou se zjišťuje mechanická odolnost neobalených tablet.²⁵ Lékopis určuje pro stanovení oděru tablet vyhovující limit menší než 1 %.⁸ Téměř všechny šarže tablet vyhovovaly lékopisné zkoušce až na tablety s $R = 5$, jejichž oděr byl 1,5585 %, což souvisí

s nejnižší hodnotou pevnosti těchto tablet. Z výsledků lze vyvodit, že se snižujícím se množstvím Syloidu[®] 244 FP dochází i ke snížení oděru.

Poslední zkouškou byla zkouška *rozpadavosti tablet*. Během této zkoušky se žádná z tablet nerozpadla během jedné hodiny, což může být způsobené přítomností ve vodě nerozpustného nosiče a obalovacího materiálu, které zabraňují pronikání vody do tablety.⁷⁸ Další příčinou špatné rozpadavosti tablet může být nepřítomnost rozvolňovadel.^{70,74}

6. ZÁVĚR

Tato práce se zaměřila na měření tokových a viskoelastických vlastností liquisolid práškových směsí, které byly tvořené nosičem Neusilinem[®] US2, netěkavým rozpouštědlem makrogolem 400 a různým zastoupením obalovacího materiálu Syloidu[®] 244 FP. Ze směsí se následně vylisovaly tablety, které se podrobily lékopisným a dalším zkouškám.

Výsledky hodnocení tokových vlastností směsí ukázaly, že zvyšující se množství obalovacího materiálu vede k celkovému zhoršení tokových vlastností, které se projevilo zvýšením hodnot synného úhlu, zpomalením rychlosti vytékání otvorem a nárůstem hodnot IS a HP. Naopak hodnocení úhlu skluzu neprokázalo žádný vliv hodnoty R na tento parametr.

Žádný patrný vliv množství obalovacího materiálu nebyl pozorován ani v případě lisovacích energií či z nich vypočítaných parametrů.

Na základě výsledků hodnocení tablet je možné konstatovat, že se snižujícím se množstvím obalovacího materiálu klesá výška tablet, pyknometrická hustota i oděr tablet a dochází k nárůstu jejich pevnosti. Nejlepší vlastnosti (nejvyšší mechanickou odolnost) vykazovaly tablety s hodnotou R rovnou 50.

7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D., Kratochvíl, B. & Seilerová, L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy* **107**, 681–687 (2013). ISSN 0009-2770
- 2 Kharwade, M., Sneha M. A Review on Pioneering Technique - Liquisolid Compact and Applications. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* **6** (2), 220-227 (2015). ISSN 0975-8585
- 3 Chandel P., Kumari R., Kapoor A. Liquisolid technique: An approach for enhancement of solubility. *Journal of drug delivery & Therapeutics* **3**(4), 131-137 (2013). ISSN 2250-1177
- 4 Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S. & Gaja, J. B. Liquisolid Systems : A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* **3**, 795–802 (2010). ISSN 23205148
- 5 Lu, M., Xing, H., Jiang, J., Chen, X., Yang, T., Wang, D., & Ding, P. Liquisolid technique and its applications in pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical sciences* **12**, 115-123 (2017). ISSN 18180876
- 6 Vraníková, B., Gajdziok, J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm* **63**, 447-465 (2013). ISSN 1846-9558
- 7 Gavali S., Pacharane, S., Sankpal, S., Jadhav, K., Kadam, V. Liquisolid compact: A New Technique for Enhancement of Drug Dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **1** (3), 705-713(2011) ISSN: 2231–2781
- 8 ČR, M. zdravotnictví. *Český lékopis 2017* (GRADA Publishing, a.s., 2017). ISBN 859-404-924-045-6

- 9 Seilerová, L., Brusová, H., Kratochvíl, B. Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek. *Chemické Listy* **105**, 438-444 (2011).
- 10 Rabišková, M., Haring, A., Minczingerová, K., Havlásek, M., Musilová, P. Mikrokrystalická celuloza v perorálních lékových formách. *Chemické listy* **101**, 70-77 (2007).
- 11 Fechner, P., Wartewig, S., Fütting, M., Heilmann, A., Neubert, R., Kleinebudde, P. Properties of Microcrystalline Cellulose and Powder Cellulose After Extrusion/Spheronization as Studied by Fourier Transform Raman Spectroscopy and Environmental Scanning Electron Microscopy. *AAPS PharmSci* **5** (4), 77-89, (2003). ISSN 1522-1059
- 12 Rowe, R., Sheskey, P., Quinn, M. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition 1–917 (2010). ISBN: 978 0 85369 792 3
- 13 Pooja, M., Swati, G., Ghanashyam, C., Harshata, B., Priti, R. Multifunctional Excipients for Solid Dosage Forms. *World Journal of Pharmaceutical Research* **4** (3), 575-591 (2015). ISSN 2277–7105
- 14 Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D. Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *BioMed Research International* **1**(3), 1-12 (2015). ISSN 2314-6133
- 15 Rupesh, K., Preeti, C., Surendra, N., Ramesh, C. Polyethylene glycol as a non-ionic liquid solvent for Michael addition reaction of amines to conjugated alkenes. *Green Chemistry* **8** (4), 1-12 (2006). ISSN 1463-9262

- 16 Sandip, V., Vishal, S., Nilesh, G., Bakde, B. V. Liquisolid compact: A New Technique for Enhancement of Drug Dissolution. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* **4** (03), 302-306 (2012). ISSN 0974–9446
- 17 El-Say, K., Samy, A., Fetouh, M. Formulation and Evaluation of Rofecoxib Liquisolid Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **3** (1), 135-142 (2010). ISSN 0976 – 044X
- 18 Harsha, I., Lohithasu, D., Manohar Babu, K., Madhu, G., Lavanya, K., Krishna Swaroop, K. Formulation nad Characterization of Piroxicam Liquisolid Technique for Solubility Enhancement. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **3**, 1393-1404 (2014). ISSN 2278–4357
- 19 Hyung, L., Jinho, L., Jeong-Hwan, J., Seong-Geun, O., Seung-Ho, Lee., Comparative Study of Various Preparation Methods of Colloidal Silica. *Engineering* **02** (12), 998-1005 (2010). ISSN 1947-3931
- 20 Depasse, J., & Watillon, A. The stability of amorphous colloidal silica. *Journal of Colloid and Interface Science* **33** (3), 430-438 (1970). ISSN 00219797
- 21 Fruijtier-Pölloth, C., The safety of nanostructured synthetic amorphous silica (SAS) as a food additive (E 551). *Archives of Toxicology* **90** (12), 2885-2916 (2016). ISSN 0340-5761
- 22 Jonat, S., Hasenzahl, S., Drechsler, M., Albers, P., Wagner, K.G.,Schmidt, P.C. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients. *Powder Technology* **141** (1-2), 31-43 (2004). ISSN 0032-5910

- 23 Gore, A. Y., & Banker, G. S. Surface Chemistry of Colloidal Silica and a Possible Application to Stabilize Aspirin in Solid Matrixes. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **68** (2), 197-202 (1979). ISSN 00223549
- 24 Hentzschel, C. M., Sakmann, A., & Leopold, C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **37** (10), 1200-1207 (2011). ISSN 0363-9045
- 25 Vinoth Kumar P., Rajalakshmi A. N., Stephen P. Formulation and evaluation of Orodispersible liquisolid compacts of Nifedipine using co-processed Superdisintegrants. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* **4** (4), 505-513 (2018). ISSN 2347-7881
- 26 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid[®] FP Silica Excipients. [cit. 2019-12-03] Available at:

<https://grace.com/chemical-processing/en-us/free-flow-agents/SYLOID-FP-Silica-Excipients>
- 27 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid[®] FP Silica Pharmaceutical Excipient.[cit. 2019-21-01] Available at:

https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M405_SyloidOilAdsorption_AppNote_FINAL_LR.pdf
- 28 Editors, P. T. Syloid[®] FP silica excipients - more than just Silica. [cit. 2019-21-01] Available at:

<http://www.pharmtech.com/syloid®fp-silica-excipients---morejust-silica>.
- 29 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid FP Silica. [cit. 2019-23-01] Available at:

[https://grace.com/food-and-beverage/en-US/Documents/Syloid-FP%20in%20Nutraceuticals%20\(vit\)%20BrochureLR.pdf](https://grace.com/food-and-beverage/en-US/Documents/Syloid-FP%20in%20Nutraceuticals%20(vit)%20BrochureLR.pdf)

- 30 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid Silica: Excipients for pharmaceutical Applications. [cit. 2019-24-01] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/B561b_SYLOID_8.5x11VERSION_9-18-14_FINAL.pdf
- 31 W. R. Grace & Co. – Conn.: Syloid FP Silica Pharmaceutical Excipients: Solving Flow and Caking Challenges. [cit. 2019-20-02] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/SYLOID%20FP%20Flow%20and%20Caking%20Challenges_M417.pdf
- 32 W. R. Grace & Co. – Conn. Grace[®] Silica Drug Delivery. [cit. 2019-20-02] Available at:
http://www.saphw.ch/sites/default/files/attachments/pharmalunch_nov2015_presentation_monuur.pdf
- 33 Beijing Fengli Jingqiu Pharmaceutical Co., Ltd. Grace Silica Gel Overview and Applications. [cit. 2019-20-02] Available at:
http://www.fenglichem.com/template/p10-1_en.html
- 34 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid[®] 244FP Silica-Silica Excipient for Pharmaceutical Applications. [cit. 2019-26-02] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M298_Syloid244FPSilica_TechInfo.pdf
- 35 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid FP Silica-Expect More From Your Excipient. [cit. 2019-27-02] Available at:
[https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/B561_SYLOID_US_ver_FINAL_NoFORMAC_1_2014\[1\].pdf](https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/B561_SYLOID_US_ver_FINAL_NoFORMAC_1_2014[1].pdf)

- 36 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid Silicas Pharmaceutical Excipient. [cit. 2019-27-02] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c_Syloid_FP_XDP_Tech_Note_0915.pdf
- 37 Gupta, R., Sundararajan, C., Pauly, T., Monsuur, F. Evaluation of Porous and Non-Porous Solid Carriers for Lipid-Based Drug Delivery Systems. [cit. 2019-03-21] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/PP259_Syloid%20XDP%20Oil%20Adsorption%20Tech%20Poster_rev04LR.pdf
- 38 Santosh, P. B., Neeraj, R. Increasing the Oral Bioavailability of Poorly Water-soluble Valsartan Using Nonordered Mesoporous Silica Microparticles. *Asian Journal of Pharmaceutics* **10** (2), 86-95 (2016). ISSN 0973-8398
- 39 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid FP Silica - Multifunctional Excipients for the Pharmaceutical Industry. [cit. 2019-03-12] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M299_SyloidFPSilica_TechInfo.pdf
- 40 Alhusban, F., El-Shaer, M. A., Jones, J., Mohammed, A. Recent Patents and Trends in Orally Disintegrating Tablets. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* **4** (3), 178-197 (2010). ISSN 18722113
- 41 Jadhav, N. R., Irny, P. V., & Patil, U. S. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **38**, 97-106 (2017). ISSN 1773-2247
- 42 Monsuur, F., Choudhari, Y., Reddy, U., McCarthy, W., Sadek, I., Grohgan, H., Rades, T., Löbmann, K. Solvent free amorphisation for pediatric formulations (minitablets) using mesoporous silica. *International Journal of Pharmaceutics* **511** (2), 1135-1136 (2016) ISSN 03785173

- 43 Ondrejček, P., Řehula, M., Svačinová, P., Stoniš, J., Rabišková, M. Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické Listy* **108**, 687-693 (2014). ISSN 1213-7103
- 44 Grace Davison Materials & Packaging Technologies. Syloid[®] 244 FP - Silica for Food and Pharmaceutical Applications. [cit. 2019-01-12] Available at:
<https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/2345~v~technical-data-sheet.pdf>
- 45 Ondrejček, P., Svačinová, P., Stoniš, J., Škubalová, Z., Rabišková, M., Evaluation of compressibility of the tableting mixtures using the compaction equation. [cit. 2019-02-14] Available at:
<https://www.researchgate.net/publication/303837916>
- 46 Limnell, T., Santos, H. A., Mäkilä, E., Heikkilä, T., Salonen, J., Murzin, D. Y., Hirvonen, J. Drug Delivery Formulations of Ordered and Nonordered Mesoporous Silica: Comparison of Three Drug Loading Methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **100** (8), 3294-3306 (2011). ISSN 00223549
- 47 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid FP Silica Pharmaceutical Excipient- Evaluation of Syloid[®] 244 FP Silica and Other Glidants to Improve Flow Characteristics for APIs and Diluents. [cit. 2019-02-15] Available at:
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M439_Flow%20Data%20Tech%20Note_Final.pdf
- 48 Mehanna, M. M., Motawaa, A. M., & Samaha, M. W. Tadalafil Inclusion in Microporous Silica as Effective Dissolution Enhancer: Optimization of Loading Procedure and Molecular State Characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **100** (5), 1805-1818 (2011). ISSN 00223549
- 49 Prospector[®], Syloid[®] 72. [cit. 2019-03-28] Available at:
<https://www.ulprospector.com/en/asia/Food/Detail/986/107454/SYLOID-72>

- 50 Hussain, T., Waters, L. J., Parkes, G. M. B., & Shahzad, Y. Microwave processed solid dispersions for enhanced dissolution of gemfibrozil using non-ordered mesoporous silica. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **520**, 428-435 (2017). ISSN 09277757
- 51 Drugbank. Polysorbate 80. [cit. 2019-01-16] Available at:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB11063>
- 52 Fengchen Group Co., LTD. Tween 20, polysorbát 20, Tween 80, polysorbát 80 (polyoxyethylen sorbitan 20, 80 emulgátor T-20 T80). [cit. 2019-01-16] Available at:
<http://cz.fengchengroup.org/chemicals/organic-chemicals/tween-20-polysorbate-20-tween-80-polysorbate.html>
- 53 Tharwat F. Tadros, *Interfacial Phenomena and Colloid Stability* 1-418 ISBN: 978-3-11-042536-9 (2015).
- 54 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid FP Silica Pharmaceutical Excipient-An Improved 2-Step Process for Moisture Sensitive Drugs Using Syloid® FP Silicas. [cit. 2019-03-05] Available at:
https://www.pharmaexcipients.com/wp-/uploads/attachments/M432_2-Step+Glidant+Mixing+App+Note_Final.pdf?t=1431027268
- 55 Al-Harbi, L. M., Kosa, S. A., Baloch, M. K., Bhatti, Q. A., & El-Mossalamy, E.-S. E.-B. H. Adsorption of Polyvinylpyrrolidone over the Silica Surface: *As Affected by Pretreatment of Adsorbent and Molar Mass of Polymer Adsorbate*, 1-9 (2016) ISSN 1687-9422
- 56 BASF Global: Kollisolv® PEG 400. [cit. 2019-01-19] Available at:
<https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollisolv-PEG-400.html>
- 57 Fuji Chemical Industries Co., L. The Specialty Excipient Neusilin. [cit. 2019-03-27] Available at:

http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf

- 58 Williams, H. D., Speybroeck, M. V., Augustijns, P., & Porter, C. J. H. Lipid-Based Formulations Solidified Via Adsorption onto the Mesoporous Carrier Neusilin US2: Effect of Drug Type and Formulation Composition on In Vitro Pharmaceutical Performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **103** (6), 1734-1746 (2014). ISSN 00223549
- 59 Krupa, A., Majda, D., Jachowicz, R., & Mozgawa, W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochimica Acta* **509** (1-2), 12-17 (2010). ISSN 00406031
- 60 Gangwal Co[®]. Neusilin[®]. [cit. 2019-02-03] Available at:
<http://www.gangwalchem.com/index.php/products/principals/item/fujicalin-sg>
- 61 Shah, R. B., Tawakkul, M. A., & Khan, M. A. Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules. *AAPS PharmSciTech* **9** (1), 250-258 (2008). ISSN 1530-9932
- 62 Sinka, I. C., Motazedian, F., Cocks, A. C. F., & Pitt, K. G. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology* **189** (2), 276-284 (2008). ISSN 0032-5910
- 63 Patočková, S. Stanovení plasticity u laktosy. *Diplomová práce* 2008. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové
- 64 Malvey, S., Kshirasagar, N. Formulation and Evaluation of Acyclovir Orodispersible Tablets Using Sublimation Method. *Journal of General Practice* **03** (04) (2015). ISSN 23299126
- 65 Mesnier, X., Althaus, T. O., Forny, L., Niederreiter, G., Palzer, S., Hounslow, M. J., & Salman, A. D. A novel method to quantify tablet disintegration. *Powder Technology* **238**, 27-34 (2013). ISSN 00325910

- 66 Klapiszewski, L., Bula, K., Sobczak, M., & Jesionowski, T. Influence of Processing Conditions on the Thermal Stability and Mechanical Properties of PP/Silica-Lignin Composites. *International Journal of Polymer Science* 1-9 (2016). ISSN 1687-9422
- 67 Nutraceuticals World. Syloid FP Benefits of Silica Based Carriers. [cit. 2019-01-24] Available at: https://www.nutraceuticalsworld.com/buyersguide/profile/grace/view_syloid-fp-silica-pharmaceutical-excipients
- 68 Jonat, S., Albers, P., Gray, A., & Schmidt, P. C. Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **63** (3), 356-359 (2016). ISSN 09396411
- 69 Fahmy, R. H. & Kassem, M. A. Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablets formulation: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **69**, 993–1003 (2008). ISSN 09396411
- 70 Nemcová Lucia. Štúdium lisovateľnosti liquisolid práškov s premenným zastúpením obal'ovacieho materiálu. *Diplomová Práce*. [cit. 2019-04-14] Available at: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/98731>
- 71 Emery, E., Oliver, J., Pugsley, T., Sharma, J., & Zhou, J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology* **189** (3), 409-415 (2009). ISSN 00325910
- 72 Yuksel, N., Turkmen, B., Kurdoglu, A., Basaran, B., Erkin, J., Baykara, T. Lubricant Efficiency of Magnesium Stearate in Direct Compressible Powder Mixtures Comprising Cellactose® 80 and Pyridoxine Hydrochloride. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* **32**,173-183 (2007)

- 73 Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology* **20** (7), 839-844 (2014)
- 74 Vraníková, B., Gajdziok, J., & Doležel, P. The effect of superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of liquisolid tablets containing rosuvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology* **22** (2), 138-147 (2015). ISSN 1083-7450
- 75 Evonik Industries. Aeroperl[®] Granulated fumed oxides. [cit. 2019-04-15] Available at:

<https://www.aerosil.com/product/aerosil/downloads/po-aeroperl-en.pdf>
- 76 Evonik Industries. AEROSIL[®] and AEROPERL[®] Colloidal Silicon Dioxide for Pharmaceuticals. [cit. 2019-04-15] Available at:

<https://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/TI-1281-AEROSIL-and-AEROPERL-Colloidal-Silicon-Dioxide-for-Pharmaceuticals-EN.pdf>
- 77 Matsuda, Y., Minamida, Y., & Hayashi, S. Comparative Evaluation of Tablet Lubricants: Effect of Application Method on Tablet Hardness and Ejectability after Compression. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **65** (8), 1155-1160 (1976). ISSN 00223549
- 78 Hentzschel, C. M., Sakmann, A., & Leopold, C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **37** (10), 1200-1207 (2011). ISSN 0363-9045

79 Mužíková, J., Tablety-Tabulettae. [cit. 2019-04-22] Available at:

<https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFT/?path=farmaceutick%C3%A1+technologie+2+zs+2018%5cp%C5%99edn%C3%A1%C5%A1ky+ft2>

80 W. R. Grace & Co. – Conn. Syloid[®], Perkasil[®], Durafil[®] Silicas for the Food Industry. [cit. 2019-04-20] Available at:

https://grace.com/food-and-beverage/en-US/Documents/Silicas_Food_Industry_ti_E_061001.pdf