

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**Katedra farmaceutické technologie**

**VYUŽITÍ MEZOPORÉZNÍCH SILIKÁTŮ PŘI ZVYŠOVÁNÍ  
ROZPUSTNOSTI LÉČIV**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

(soubor publikovaných vědeckých prací opatřený komentářem)

Hradec Králové, 2021

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Tímto bych ráda poděkovala kolegům z pracovní skupiny *Dosage Forms & Drug Delivery Systems Research Group* a všem zaměstnancům Katedry farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Jmenovitě bych pak ráda poděkovala především doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. a PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za podnětné návrhy a připomínky při přípravě publikací.

Mé díky směřují také na Ústav farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity, kde bych ráda poděkovala zejména doc. PharmDr. Janu Gajdziokovi, Ph.D., který mi pomohl v průběhu doktorského studia položit základy mé vědecko-výzkumné činnosti v oblasti farmaceutické technologie.

Nemalé poděkování patří také skupině prof. Martina Kuentze, Ph.D. z Institute for Pharma Technology, University of Applied Sciences Northwestern Switzerland, kde jsem absolvovala zahraniční stáž.

V neposlední řadě velké díky patří mým rodičům a přátelům.

Prohlašuji, že předkládaná habilitační práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura i další zdroje, z nichž tato práce čerpá, jsou řádně citovány a uvedeny v seznamu použité literatury. Práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

V Hradci Králové dne 10. listopadu 2021

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

## **Anotace**

Předkládaná habilitační práce shrnuje dosavadní výsledky mé experimentální, řešerské a publikační činnosti v oblasti zvyšování rozpustnosti léčivých látek omezeně rozpustných ve vodném prostředí, které představují jednu z největších formulačních výzev současné farmaceutické technologie. Příložené publikace vznikaly v průběhu mého doktorského studia na Ústavu technologie léků Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity Brno (2011–2015) a následně v rámci působení ve skupině *Dosage Forms & Drug Delivery Systems Research Group* na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové, kde jsem v roce 2015 získala pozici asistenta a následně odborného asistenta (od 2016).

Propojujícím tématem mé vědecké a publikační činnosti je využití mezoporézních silikátů v lékových systémech vedoucích ke zlepšené rozpustnosti, respektive biologické dostupnosti léčivých látek. Úvodní teoretická část tak přináší stručný vhled do problematiky omezeně rozpustných léčiv a jejich klasifikace, představuje křemičitany v roli pomocných látek a vyzdvihuje především možnosti využití mezoporézních silikátů ve formulacích zvyšujících rozpustnost a tím také biologickou dostupnost léčivých látek.

Druhou částí habilitační práce je komentář k 16 vybraným odborným publikacím (14 prvoautorských, z toho 11 v časopisech s IF), který je pro lepší přehlednost rozdělen do tří vzájemně se prolínajících a doplňujících částí. První z nich je věnována problematice biologické dostupnosti a technologickým možnostem jejího zlepšování. Druhá, nejrozsáhlejší část kompiluje výsledky z optimalizace složení a hodnocení systémů kapalina v pevné fázi využívajících jako nosiče léčiva mezoporézní silikáty. Posledním studovaným tématem jsou možnosti využití mezoporézních silikátů při přípravě amorfních pevných disperzí či orálně dispergovatelných tablet.

# OBSAH

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Biofarmaceutický klasifikační systém.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Silikáty jako pomocné látky .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Neporézní silikáty .....	17
1.2.2 Mikroporézní silikáty .....	18
1.2.3 Mezoporézní silikáty.....	19
1.2.4 Makroporézní silikáty .....	24
<b>1.3 Využití mezoporézních silikátů ve farmaceutické technologii.....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Stabilizace amorfni formy léčivých látek .....	26
1.3.2 Pevné samoemulgující systémy .....	28
1.3.3 Systémy kapalina v pevné fázi.....	30
<b>2. KOMENTÁŘ K VYBRANÝM ODBORNÝM PRACÍM.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Biologická dostupnost a technologické možnosti jejího zvyšování.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Vývoj, příprava a hodnocení systémů kapalina v pevné fázi.....</b>	<b>35</b>
2.2.1 Preformulační hodnocení liquisolid systémů.....	37
2.2.2 Příprava a hodnocení liquisolid systémů .....	42
<b>2.3 Další možnosti využití mezoporézních silikátů při zvyšování rozpustnosti léčivých látek .....</b>	<b>46</b>
<b>3. ZÁVĚR A VIZE DO BUDOUCNA .....</b>	<b>51</b>
<b>4. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>54</b>
<b>5. PODÍL PŘEDKLADATELKY NA JEDNOTLIVÝCH ODBORNÝCH PRACÍCH.....</b>	<b>56</b>
<b>5.1 Publikace zahrnuté v komentáři.....</b>	<b>56</b>
<b>5.2 Další odborné publikace předkladatelky .....</b>	<b>60</b>
5.2.1 Publikace s impakt faktorem.....	60
5.2.2 Publikace bez impakt faktoru.....	61
5.2.3 Monografie.....	63
<b>6. POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>64</b>

## 7. SOUBOR VYBRANÝCH PUBLIKOVANÝCH PRACÍ..... 99

- Příloha 1:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, vol. 64, no. 1–2, pp. 7–13..... 99
- Příloha 2:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, vol. 64, no. 5, pp. 159–172..... 100
- Příloha 3:** VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 312–314. .... 101
- Příloha 4:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica*, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 447–465..... 102
- Příloha 5:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D., KRATOCHVÍL B., SEILEROVÁ L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy*, 2013, vol. 107, no. 9, pp. 681–687. .... 103
- Příloha 6:** GAJDZIOK J., VRANÍKOVÁ B. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, vol. 64, no. 3, pp. 55–66..... 104
- Příloha 7:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2015, vol. 72, no.3, pp. 539–549..... 105
- Příloha 8:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 839–844..... 106
- Příloha 9:** VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., BROKEŠOVÁ J., HOLAS O., TEBBENS J. D., ŠKLUBALOVÁ Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 165, 105952..... 107
- Příloha 10:** 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*, 2015, vol. 2015, pp 1–12..... 108
- Příloha 11:** 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*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 138–147..... 109

<b>Příloha 12:</b> VRANÍKOVÁ B., PAVLOKOVÁ S., GAJDZIOK J. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Lquisolid System Properties. <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 2017, vol. 106, no. 3, pp. 817–825.....	110
<b>Příloha 13:</b> VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., DITZINGER F., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 2020, vol. 578, 119099.....	111
<b>Příloha 14:</b> VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Biorelevantní disoluční média simulující podmínky trávicího traktu. <i>Chemické Listy</i> , 2016, vol. 11, no. 2, pp. 126.....	112
<b>Příloha 15:</b> VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 2020, vol. 591, 120019.....	113
<b>Příloha 16:</b> SVAČINOVÁ P., VRANÍKOVÁ B., DOMINIK M., ELBL J., PAVLOKOVÁ S., KUBALÁK R., KOPECKÁ P., FRANC A. Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts(r): flow, viscoelastic and compacts properties. <i>Powder Technology</i> , 2019, vol. 355, pp. 675–687.....	114

# 1. ÚVOD

Výzkum v oblasti moderní farmaceutické technologie je značně rozsáhlý a zahrnuje celou řadu výzkumných směrů, z nichž však tři značně převažují co do objemu publikací zaměřených na dané téma. První výraznou skupinu tvoří práce zaměřující se na postupy vedoucí k modifikaci rychlosti uvolňování, tedy systémy se zpožděným, prodlouženým a pulzním uvolňováním. Díky vzrůstajícímu zájmu vědeckých skupin je možné jako druhý samostatný směr vyčlenit studium částicových lékových forem zahrnujících především mikro- a nanoformy. V neposlední řadě se současná farmaceutická technologie zabývá také tématem zvyšování rozpustnosti, respektive biologické dostupnosti léčivých látek omezeně rozpustných ve vodě. Předkládaná habilitační práce pak shrnuje výsledky vědecké činnosti v posledním ze jmenovaných směrů především za pomoci systémů kapalina v pevné fázi založených na mezoporezních silikátech, a proto jsou této oblasti věnovány úvodní teoretické kapitoly.

## 1.1 Biofarmaceutický klasifikační systém

Nedostatečnou rozpustnost ve vodě vykazuje okolo 40 % komerčně dostupných účinných látek a až 70 % nově syntetizovaných potenciálních léčiv [1, 2]. Rozpustnost aktivní látky ve vodném prostředí přitom patří mezi nejvýznamnější parametry ovlivňující míru dosažené biologické dostupnosti, a tedy i farmakologické odpovědi organismu. Český lékopis rozlišuje 7 základních skupin léčiv na základě jejich rozpustnosti, respektive množství rozpouštědla v mililitrech, které je nezbytné pro rozpuštění 1 g dané látky [3]. Toto rozdělení je však z farmakologického hlediska nedostačující, jelikož nezohledňuje terapeutickou dávku léčiva. Hlavním kritériem dosažení požadované farmakologické odpovědi totiž není samotná rozpustnost léčiva, ale spíše zda se podaná dávka v tělních



tekutinách rozpustí. Z tohoto důvodu byl v roce 1995 Amidonem et al. [4] navržen Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS) rozdělující léčivé látky do čtyř základních skupin na základě jejich rozpustnosti a prostupnosti přes biologické membrány (permeability). Jako vysoce rozpustné označuje BCS ty látky, jejichž nejvyšší dávka se rozpustí ve 250 ml vodného pufru s pH v rozmezí 1–8, zatímco léčiva s mírou absorpce z gastrointestinálního traktu (GIT) více než 90 % považuje za vysoce prostupná [4, 5].

Do třídy I. dle BCS se řadí látky s vysokou rozpustností i gastrointestinální prostupností. Tato léčiva jsou po perorálním podání dobře absorbována, přičemž rychlost jejich vstřebávání je ovlivněna především uvolňováním a rozpouštěním léčivé látky, popřípadě vyprazdňováním žaludku, pokud je uvolňování léčiva z lékové formy velice rychlé. Léčiva s omezenou rozpustností a vysokou prostupností přes biologické membrány se dle BCS řadí do třídy II. U těchto léčivých látek je limitujícím faktorem míry dosažené biologické dostupnosti rychlost jejich uvolňování z lékové formy a následného rozpouštění *in vivo*. S ohledem na řadu fyziologických i formulačních parametrů ovlivňujících míru rozpustnosti je nutné předpokládat, že rozsah absorpce bude u těchto účinných látek značně variabilní. Léčiva náležející do III. třídy BCS jsou charakterizována vysokou rozpustností v kombinaci s nízkou prostupností přes membrány, která zároveň představuje hlavní limitující faktor jejich systémové absorpce, potažmo biologické dostupnosti [4, 6]. Nízká permeabilita těchto látek je zpravidla zapříčiněna nízkou lipofilitou, amfoterním charakterem a/nebo vysokou molekulovou hmotností [7]. Poslední IV. třídu BCS pak tvoří látky s nízkou rozpustností i gastrointestinální prostupností. Tato léčiva představují výrazný problém při formulaci perorálních lékových forem dosahujících požadované odpovědi organismu, jelikož je míra jejich biologické dostupnosti limitována oběma stěžejními faktory [4]. Příklady léčivých látek dle jejich zařazení do jednotlivých tříd BCS jsou uvedeny v Tabulce 1.

**Tabulka 1:** Příklady léčivých látek dle jejich zařazení do tříd BCS [5, 8, 9]

<b>Třída I.</b>	<b>Třída II.</b>	<b>Třída III.</b>	<b>Třída IV.</b>
diazepam	carvediol	allopurinol	amfotericin B
levodopa	ibuprofen	captopril	furosemid
propranolol	fenofibrát	levothyroxin	hydrochlorothiazid
theofylin	ketokonazol	paracetamol	neomycin
tramadol	ketoprofen	pravastatin	ritonavir

Ustanovení BCS mělo výrazný vliv na registraci generických přípravků, a to díky možnosti záměny *in vivo* bioekvivalenčních studií lékových forem s konvenčním uvolňováním léčivé látky (více než 85 % uvolněného léčiva během 30 minut) za specifické *in vitro* zkoušky, na jejichž základě je možné predikovat chování lékové formy *in vivo* [5]. Původní biofarmaceutická klasifikace léčiv však prošla od jejího ustanovení řadou modifikací s ohledem na další vlastnosti léčivých látek. Příkladem může být rozšíření BCS o několik podtříd zohledňujících acidobazický charakter léčivých látek, respektive hodnoty jejich disociační konstanty ( $pK_a$ ) (Tabulka 2) [10]. Podtřída IIa zahrnuje látky kyselé povahy, které po perorálním podání vykazují jisté zpoždění (lag time) v absorpci z důvodu omezené rozpustnosti v kyselém prostředí žaludku. Zásadité látky se řadí do podtřídy IIb. Rychlost absorpce bude v případě těchto léčivých látek ovlivněna především rychlostí rozpadu, mírou uvolňování léčiva z lékové formy v prostředí žaludku a také rychlostí vyprazdňování žaludku. Po úvodní fázi s vyšší mírou absorpce léčiva však u těchto látek dochází k postupnému poklesu koncentrací v systémovém oběhu, jenž je způsoben jejich sníženou rozpustností v zásaditém pH tenkého střeva. Léčiva, jejichž rozpustnost není ovlivněna změnami pH v GIT (bez  $pK_a$  nebo  $0 \geq pK_a \geq 8$ ), spadají do podtřídy IIc rozšířeného BCS. Tyto látky pak vykazují po perorálním podání pomalou (prodlouženou)

absorpci závislou především na typu formulace. Obdobně je možné rozlišit také podtřídy IVa, IVb a IVc [10].

**Tabulka 2:** Rozšířený BCS dle Tsume et al. [10]

<b>(pod)třída</b>	<b>rozpustnost při pH 2</b>	<b>rozpustnost při pH 6,5</b>	<b>prostupnost</b>
I	vysoká	vysoká	vysoká
IIa	nízká	vysoká	vysoká
IIb	vysoká	nízká	vysoká
IIc	nízká	nízká	vysoká
III	vysoká	vysoká	nízká
IVa	nízká	vysoká	nízká
IVb	vysoká	nízká	nízká
IVc	nízká	nízká	nízká

Jak již bylo naznačeno výše, biologická dostupnost léčiv spadajících do II. třídy dle BCS je limitována především jejich rozpustností ve vodném prostředí, a proto urychlení procesu rozpouštění může vést ke značnému zvýšení jejich biologické dostupnosti. Metody vedoucí k optimalizaci disolučních profilů zahrnují mimo jiné přípravu proléčiv [11] a ve vodě rozpustných solí [12], mikronizaci [13], formulaci pevných disperzí [14], micelární solubilizaci [15] či lyofilizaci [16]. Výraznou roli při zvyšování biologické dostupnosti mají také formulace založené na pomocných látkách ze skupiny silikátů (křemičitanů), především pak mezoporézních silikátů, jako jsou amorfní pevné disperze [17], pevné samoemulgující systémy [18] nebo systémy kapalina v pevné fázi [19, 20].

## 1.2 Silikáty jako pomocné látky

Použití pomocných látek na bázi silikátů (křemičitanů), např. koloidního oxidu křemičitého, má ve farmaceutické technologii dlouholetou tradici a jsou tak považovány za bezpečné, netoxické a biokompatibilní. Původně se jako nosič léčiv využíval především neporézní koloidní oxid křemičitý [21, 22], avšak jeho relativně omezený povrch spojený s nižší adsorpční/absorpční kapacitou a problematické zpracování do finální lékové formy vedly postupně ke studiu novějších porézních silikátů [23, 24]. Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC) rozlišuje na základě velikosti pórů látky mikroporézní (< 2 nm), mezoporézní (2–50 nm) a makroporézní (> 50 nm), přičemž největší pozornosti se v rámci moderních formulací těší především silikáty mezoporézní.

### 1.2.1 Neporézní silikáty

K nejběžnějším neporézním silikátům patří koloidní oxid křemičitý, komerčně dostupný např. pod označením Aerosil® (Evonik Industries AG) nebo Cab-O-Sil® (Cabot Corporation). Koloidní oxid křemičitý se ve farmaceutickém průmyslu běžně využívá jako kluzná a antiadhezivní látka při přípravě granulátů a tablet, stabilizátor suspenzí a emulzí, látka zvyšující viskozitu (např. v polotuhých přípravcích a čípcích) a díky jemným částicím také jako adsorbent [25].

V řadě studií [26–28] byl rovněž zkoumán potenciál koloidního oxidu křemičitého ve zvyšování rozpustnosti léčivých látek špatně rozpustných ve vodě, jelikož množství léčiva dostupného pro kontakt s disolučním médiem je možné zvýšit jeho navázáním na částice adsorbentu [29]. Vzniklé vazby mezi léčivem v pevné fázi a nosičem vedou navíc k omezení nežádoucí aglomerace částic mikronizovaného léčiva, která může dostupný povrch naopak omezit. Navázání účinné látky na povrch koloidního oxidu křemičitého je možné dosáhnout jejich mísením nebo také adsorpcí jejího roztoku v organickém

rozpouštědla, které je následně odpařeno a dochází tak k rychlé precipitaci léčiva na povrchu adsorbentu [26].

Jelikož je využití organických rozpouštědel ve farmacii omezeno především jejich potenciální toxicitou a také nepříznivým vlivem na životní prostředí, existuje snaha použití těchto látek v přípravě lékových forem co nejvíce eliminovat. Alternativní využití koloidního oxidu křemičitého v rámci zpracování léčiv špatně rozpustných ve vodě představili již v roce 1984 Liao a Jarowski [30], když popsali přípravu tzv. práškových roztoků. Tyto formulace byly založené na inkorporaci pravého roztoku léčiva v netěkavém, s vodou mísitelném rozpouštědle (*N,N*-dimethylacetamidu) do struktury koloidního oxidu křemičitého [30]. Nevýhodou těchto pevných roztoků však byla nedostatečná lisovatelnost, která znemožňovala jejich formulaci do podoby tablet. Z tohoto důvodu Sheth a Jarowski [31] navrhli alternativní metodu přípravy, kdy byl roztok léčiva nejdříve smísen s mikrokrytalickou celulosou a následně se tato směs převedla na volně tekoucí a dobře stlačitelný prášek smísením s koloidním oxidem křemičitým. Nicméně průmyslová aplikace technologie práškových roztoků byla stále omezena nevhodnými vlastnostmi výsledné formulace, a to především špatnou obsahovou stejnoměrností a nedostatečnou mírou reprodukovatelnosti výroby [32]. Koloidní oxid křemičitý však našel své uplatnění také v technologickém vylepšení práškových roztoků, kterým jsou systémy kapalina v pevné fázi (tzv. liquisolid systémy), podrobněji rozebrány v kapitole 1.3.3 Systémy kapalina v pevné fázi.

### **1.2.2 Mikroporézní silikáty**

Mikroporézní silikáty zahrnují látky s velikostí pórů menší než 2 nm, které je možné dále dělit na ultramikropóry (< 0,5 nm), mikropóry (0,5–1,4 nm) a supermikropóry (1,4–2,0 nm) [33]. Mezi mikroporézní silikáty je možné zařadit například titanosilikáty a některé jíly, jako jsou zeolit, montmorillonit nebo imogolit [34–36]. Jílové materiály mají zpravidla

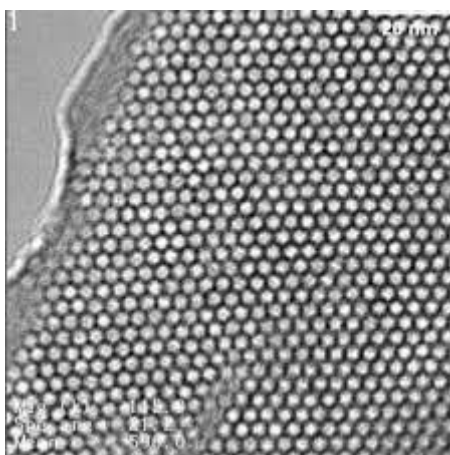
přesně definovanou síť pórů, které tvoří až 60 % jejich objemu [37]. Povrch mikroporézních jíílů je tvořen nejen silanolovými (SiOH) skupinami, ale také amfoterními AlOH skupinami, což rozšiřuje portfolio možných modifikací povrchu i potenciálních interakcí nosiče s léčivý [34].

Hlavní využití mikroporézních silikátů ve farmaceutické technologii spočívá v prodloužení uvolňování léčiv uzavřených do specifické struktury mikropórů. Organizace, struktura a velikost pórů a s tím související rychlost uvolňování léčiva se pak liší na základě typu materiálu a způsobu jeho získávání [36]. Léčivo je možné do struktury mikroporézního silikátu zpracovat nejen pomocí adsorpce/absorpce roztoku v těkavém rozpouštědle [38], ale může být inkorporováno do struktury nosiče již během jeho syntézy [39]. Uvolňování léčiva pak v tomto případě probíhá jak difuzí póry, tak i postupnou erozí silikátové matrice. Nevýhodou těchto systémů však může být problematické začlenění větších molekul s ohledem na omezenou velikost mikropórů [38]. Příkladem využití mikroporézních silikátů v oblasti prodlouženého uvolňování jsou formulace s obsahem ibuprofenu [40] či chlorhexidinu [41]. Naopak studie Mehanna et al. [42] či Kontogiannidou et al. [43] popisují uplatnění mikroporézních silikátů také při zvyšování rozpustnosti léčivých látek omezeně rozpustných ve vodě.

### **1.2.3 Mezoporézní silikáty**

Mezoporézní silikáty jsou anorganické materiály vyznačující se značným množstvím pórů v mezoporézní velikosti (2–50 nm), rozsáhlým specifickým měrným povrchem (až 1500 m<sup>2</sup>/g) a vysokým objemem pórů (až 1,5 cm<sup>3</sup>/g) [44, 45]. Díky těmto jedinečným vlastnostem jsou schopny v porovnání s amorfním koloidním oxidem křemičitým nebo mikroporézními silikáty pojmout větší množství léčiva a představují tak v rámci formulace moderních lékových systémů výhodnější nosiče léčiv [46].

Mezoporézní materiály mohou být podle míry uspořádání pórů dále rozděleny na uspořádané a neuspořádané. Uspořádané mezoporézní silikáty jsou zpravidla syntetizovány v přítomnosti povrchově aktivních látek, jejichž micely fungují jako templát pro vznik typicky jednosměrně orientovaných otevřených pórů (Obrázek 1) s velice úzkou distribucí jejich velikosti [47]. Tvar a velikost pórů jsou pak dány strukturou micel, kterou je možné ovlivnit typem a koncentrací tenzidu, hodnotou pH či teplotou prostředí [48].



**Obrázek 1:** Jednosměrné uspořádání pórů v MCM-41 (převzato z [47])

Mezi první a nejznámější zástupce uspořádaných mezoporézních silikátů patří MCM-41 (Mobil Composition of Matter) vyvinutý vědci z Mobil Oil Corporation v roce 1992 [49] a SBA-15 (Santa Barbara Amorphous) syntetizovaný o šest let později na University of California v Santa Barbaře [50]. K dalším typům uspořádaných mezoporézních silikátů patří například MSU materiály vyvinuté na Michigan State University, které díky použití neiontových povrchově aktivních látek v průběhu syntézy vykazují nižší stupeň uspořádání pórů [51, 52], TUD materiály z Technische Univesiteit Delft získávané bez použití tenzidů [53], či různé obměny původních materiálů (např. MCM-48, SBA-16, SBA-1, SBA-3).

Neuspořádané mezoporézní silikáty, jak již napovídá jejich označení, nemají organizované póry a vyznačují se zpravidla také širší distribucí velikosti částic [54].

V současné době existuje na trhu několik pomocných látek z řad neuspořádaných mezoporézních silikátů. Mezoporézní formy koloidního oxidu křemičitého je možné nalézt pod firemním označením Aeroperl<sup>®</sup>, Syloid<sup>®</sup> nebo Parateck<sup>®</sup> SLC, přičemž jejich využití jako nosičů léčiv přitahuje celosvětově stále větší pozornost výzkumných skupin, a to díky snadné dostupnosti a relativně nízké ceně v porovnání s původními uspořádanými formami.

Aeroperl<sup>®</sup> 300 Pharma je granulovaná forma koloidního oxidu křemičitého firmy Evonik Industries AG [55]. V porovnání s neporézní formou koloidního oxidu křemičitého (Aerosil<sup>®</sup> 200) vykazuje Aeroperl<sup>®</sup> lepší tokové vlastnosti, ke kterým pozitivně přispívá sférický tvar částic a jejich velikost pohybující se v rozmezí 20–60 μm. Aeroperl<sup>®</sup> se díky výborným absorpčním/adsorpčním vlastnostem používá jako nosič kapalných látek či jako látka pohlcující vzdušnou vlhkost [56]. V rámci formulací zlepšujících disoluční profil špatně rozpustných léčivých látek byl Aeroperl<sup>®</sup> použit například jako nosič při přípravě systémů kapalina v pevné fázi s obsahem glibenclamidu [20], avšak častěji se v těchto systémech uplatňuje jako obalovací materiál, jak ukázala mimo jiné studie Elkadi et al. [57] popisující přípravu pevných samonanoemulgujících systémů s obsahem simvastatinu.

Nejmenší velikost pórů (2–7 nm) spolu s úzkou distribucí jejich velikosti nabízí z komerčně dostupných mezoporézních silikátů Parateck<sup>®</sup> SLC 500 [58, 59]. Díky malé velikosti částic (5–20 μm) se tato pomocná látka vyvinutá společností Merck KGaA používá pro přípravu mezoporézních mikročástic, jako jsou např. supersatureované hybridní silikáto-lipidové lékové systémy (angl. supersaturated silica-lipid hybrid) s obsahem ibuprofenu popsané ve studii Schultze et al. [60]. Ve zvyšování biologické dostupnosti se Parateck<sup>®</sup> SLC dále uplatnil v rámci stabilizace amorfní formy léčiva v podobě pevných disperzí s obsahem fenofibrátu [61], glibenclamidu [61] či haloperidolu [17].



Zajímavou skupinu mezoporézních silikátů tvoří také produkty firmy GRACE GmbH & Co. označované jako Syloid<sup>®</sup> FP a Syloid<sup>®</sup> XDP [62]. Syloid<sup>®</sup> FP je možné využít jako kluznou látku, se kterou se v porovnání s tradičně používaným neporézním koloidním oxidem křemičitým lépe manipuluje, a to díky větším částicím, nižší prašnosti a menší objemnosti prášku [63]. Pro zvyšování rozpustnosti léčivých látek se využívá spíše výjimečně. Příkladem takového použití mohou být systémy kapalina v pevné fázi s obsahem progesteronu, kde Syloid<sup>®</sup> 244 FP sloužil jako obalovací materiál [64]. Jako nosič léčiv bývá s ohledem na specifickou velikost pórů a vysokou absorpční/adsorpční kapacitu častěji využívaná forma XDP. Syloid<sup>®</sup> XDP tak byl použit mimo jiné pro přípravu amorfních pevných disperzí s obsahem fenylobutazonu [65], pevných samomikroemulgujících systémů s obsahem loratadinu [66] či systémů kapalina v pevné fázi s obsahem iloperidonu [67].

Specifickým typem mezoporézního silikátu je Neusilin<sup>®</sup>, což je komerční označení syntetické amorfní formy magnesium aluminometasilikátu, kterou uvedla na trh v roce 1954 firma Fuji Chemical Industry Co. Ltd. [68]. Původně byly Neusiliny<sup>®</sup> dostupné v 11 typech lišících se především formou (prášek, granule) a hodnotou pH 5% suspenze (neutrální, alkalické). V současné době je portfolio těchto unikátních pomocných látek zúženo na čtyři typy, jejichž základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 3.

**Tabulka 3:** Základní vlastnosti dostupných typů Neusilinu® [68]

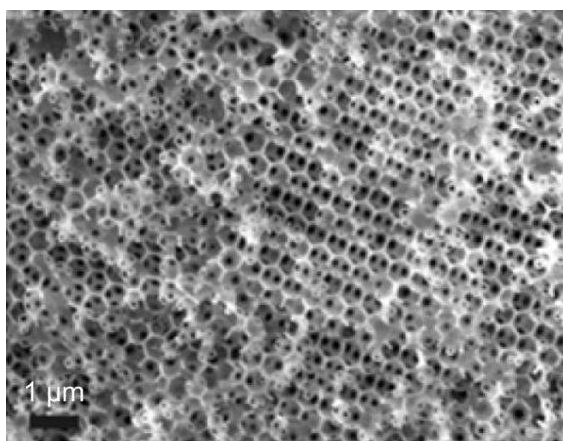
typ	alkalický		neutrální	
	S1	S2	UFL2	US2
<b>forma</b>	granulát	granulát	prášek	granulát
<b>povrch [m<sup>2</sup>/g]</b>	110	110	300	300
<b>velikost částic [μm]</b>	112	115	3,1	106
<b>adsorpční kapacita pro oleje[mg/ml]</b>	1,3	1,4	2,7–3,4	2,7–3,4
<b>adsorpční kapacita pro vodu [mg/ml]</b>	1,0	1,2	2,4–3,1	2,4–3,1

Granulované formy Neusilinu® jsou získávány metodou sprejového sušení v otevřeném systému [69], díky čemuž získávají specifické vlastnosti. Ve farmaceutické technologii nachází Neusilin® uplatnění při přípravě pevných lékových forem jak přímým lisováním, tak i vlhkou granulací, a to jako kluzná látka zlepšující sypanost práškových směsí [70] či látka zvyšující pevnost výsledných tablet [71]. Výborné absorpční/adsorpční schopnosti Neusilinu® jsou pak využívány při přípravě amorfních pevných disperzí, při granulaci olejových formulací, ke zlepšení stability léčivých přípravků (adsorpce vlhkosti) nebo také v tabákových výrobcích, kde má jako součást cigaretových filtrů za úkol absorbovat zdraví škodlivé aldehydy [72, 73].

Nejpoužívanějším typem magnesium aluminometasilikátu je Neusilin® US2 (NUS2), jenž je charakterizován velkým specifickým měrným povrchem, vysokou absorpční kapacitou, vysokou pórovitostí a dobrými tokovými i lisovacími vlastnostmi [68, 74]. Příkladem použití NUS2 pro přípravu lékových systémů se zrychleným uvolňováním léčiva mohou být např. amorfni pevné disperze s obsahem haloperidolu [75], pevné samoemulgující systémy s obsahem tadalafilu [76] či liquisolid systémy obsahující glibenklamid [20] nebo rostlinné extrakty [77].

## 1.2.4 Makroporézní silikáty

Makroporézní silikáty jsou obvykle získávány syntézou v přítomnosti koloidních krystalů, které umožňují vznik uniformních sférických pórů, jejichž velikost se pohybuje v řádech stovek nanometrů (Obrázek 2) [78]. Makroporézní nosiče mají vysoký potenciál především v rámci zvyšování rozpustnosti léčivých látek, a to díky síti trojrozměrně propojených makropórů. Rozměry makropórů totiž umožňují snadnější průnik disolučního média do vnitřní struktury nosiče a následně rychlejší uvolnění účinné látky. V porovnání s mikroporézními a mezoporézními látkami jsou makroporézní silikáty navíc schopné uzavřít do své vnitřní struktury i relativně velké molekuly a obecně pojmout vyšší množství léčiva [78, 79]. Příkladem využití makroporézních silikátů v rámci formulací zvyšujících rozpustnost léčiv mohou být samoemulgující systémy s obsahem probukolu [80]. Naopak nevýhodou těchto lékových systémů může být omezena stabilita léčiva v amorfní podobě, jak naznačily studie Wanga et al. [78] či Hua et al. [81]. Z tohoto důvodu je možné přistoupit k využití hybridních makro-mezoporézních materiálů kombinujících výhody obou rozměrů pórů [79, 82].



**Obrázek 2:** Mikrofotografie makroporézního silikátu (převzato z [78])

### 1.3 Využití mezoporézních silikátů ve farmaceutické technologii

Materiály MCM-41 a SBA-15 byly původně vyvíjeny jako molekulární síta, katalyzátory či nosiče pro katalyticky aktivní organokovové sloučeniny [83]. Předmětem zájmu farmaceutických technologií se staly až o téměř 10 let později, kdy byl MCM-41 poprvé použit pro přípravu lékových systémů s řízeným uvolňováním ibuprofenu [24], diflunisalu a naproxenu [84]. Řízeného uvolňování je v případě mezoporézních formulací dosaženo především díky navázání léčiva na volné silanové skupiny nacházející se na vnitřní straně mezopórů [24, 46], avšak výraznou roli zde hrají i rozměry pórů [85]. Slibné výsledky těchto prvotních studií vedly k testování dalších typů mezoporézních silikátů [86] včetně možnosti využití modifikace volných silanových skupin na jejich povrchu různými funkčními skupinami tak, aby bylo dosaženo požadované kinetiky uvolňování [87–90]. Pokročilejším typem matric založených na mezoporézních silikátech jsou pak lékové systémy reagující na určitý stimul, zamýšlené především pro terapii nádorů. V takovém případě je mezopór obsahující léčivo uzavřen například speciálními nanočásticemi [91], velkými organickými molekulami [92–94] nebo vrstvou polymeru [95, 96]. Opětovné otevření póru pak nastává reakcí těchto krycích struktur na specifický podnět, jako je mimo jiné změna pH [97, 98], redoxního potenciálu [99, 100] nebo teploty [94, 101].

V průběhu let se využití mezoporézních silikátů postupně rozšířilo i na formulace se zrychleným uvolňováním omezeně rozpustných léčivých látek. Ty je možné volně rozdělit do tří skupin, a to na formulace stabilizující amorfni formu léčiva, pevné samoemulgující systémy a systémy kapalina v pevné fázi, kterým jsou věnovány následující kapitoly.

### 1.3.1 Stabilizace amorfni formy léčivých látek

Převedení krystalické formy léčivé látky na amorfni představuje jednu z preferovaných a vysoce efektivních technik zvyšování rozpustnosti, respektive biologické dostupnosti látek špatně rozpustných ve vodě. Amorfni forma díky vysoké vnitřní energii disponuje v porovnání s formou krystalickou zvýšenou molekulární mobilitou, což vede ke zvýšení rozpustnosti a následně zrychlenému disolučnímu profilu léčiva [102]. Širší využití amorfni forem v léčivých přípravcích je nicméně omezeno fyzikální nestabilitou projevující se samovolným přechodem amorfni fáze na fázi krystalickou. Stabilita finálního přípravku je pak ovlivněna nejen vlastnostmi molekuly léčiva, ale také metodou (tavením, odpařováním rozpouštědla, mletím) a podmínkami (např. rychlost chlazení, teplota) použitými při přípravě amorfni formy či způsobem skladování (především vlhkostí a teplotou) [102, 103].

Jednou z technologických možností, jak stabilizovat amorfni formu léčiva, představují formulace založené na mezoporézních silikátech [17, 104, 105]. Hlavní výhodou těchto systémů je schopnost potlačit rekrystalizaci léčiva, která je vysvětlována dvěma základními mechanismy. První z nich popisuje stabilizaci amorfni formy vznikem molekulárních interakcí mezi léčivem a funkčními skupinami vyskytujícími se na povrchu nosiče, zatímco druhý je založen na principu uzavření léčiva v pórech nosiče, jejichž průměr je srovnatelný s kritickým rozměrem krystalizačního jádra [45, 106]. Efekt uzavření látek do pórů malých rozměrů byl pozorován již v roce 1993 Ajyanem a Iijimou [107] a následně objasněn v roce 1994 Prasadem a Lelem [108]. Shen et al. [109] pak uvádějí, že léčivo si zachovává amorfni podobu, pokud je velikost pórů menší než dvanácti násobek rozměru molekuly léčiva. Nicméně s ohledem na klasickou teorii homogenní nukleace, pouze krystalizační jádra s velikostí přesahující kritické rozměry mohou růst a jsou tak zodpovědné za nestabilitu formulace [110]. Jinými slovy jsou tedy nukleace a růst krystalů

léčiva ve formulaci potlačeny a celý systém zůstává v nekystalické fázi po delší dobu v případě, že dojde k jeho uzavření v pórech, jejichž velikost nepřekračuje kritický rozměr krystalizačního jádra [106, 111]. Kritický průměr ( $d_{crit}$ ) pro cylindrické póry, který je schopen potlačit zpětnou krystalizaci léčivé látky, je pak možné vypočítat za pomoci Rovnice 1 [108, 112, 113]:

$$d_{crit} = \frac{4T_m\sigma_{cl}}{\Delta H_m\rho_c(T_m-T)}, \quad (1)$$

kde  $\sigma_{cl}$  je povrchová energie mezi krystalem a taveninou,  $T_m$  je teplota tání,  $\Delta H_m$  je celková entalpie a  $\rho_c$  je hustota krystalu.

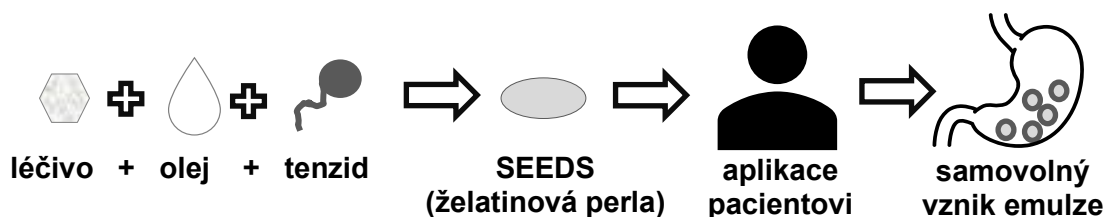
Začlenění léčiva do inertní struktury nosiče může být dosaženo metodami založenými na organických rozpouštědlech (impregnace roztokem, ponoření do roztoku) nebo dalšími postupy, jako je tavení či technologie superkritických kapalin [114]. Léčivo může být dále do pórů inkorporováno také za pomoci mletí fyzikální směsi léčiva a nosiče, jak ukázala například práce Popove et al. [115]. Avšak touto technikou nedochází k plné amorfizaci použitých účinných látek, i přes jejich úspěšné uzavření v mezopórech [115].

Již v roce 2014 Charnay et al. [116] pozorovali zrychlené uvolňování ibuprofenu z lékového systému založeném na materiálu MCM-41, způsobené právě začleněním a stabilizací jeho amorfní formy v mezopórech. Od té doby se využití mezoporézních silikátů ve stabilizaci amorfních léčiv těší stále rostoucí oblibě, o čemž svědčí i nedávné studie zlepšující disoluční profil itrakonazolu [117, 118], felodipinu [119], simvastatinu [106] a řady dalších omezeně rozpustných účinných látek. Do struktury mezoporézních silikátů je však možné začlenit jen omezené množství léčiva, což představuje hlavní limitaci těchto systémů. Toto množství se odvíjí od řady parametrů, které zahrnují především vlastnosti nosiče (velikost a objem pórů, velikost a charakter dostupného povrchu a morfologie částic), dále pak metodu a podmínky přípravy výsledné formulace

a velikost molekuly léčiva [120]. Výše uvedené nevýhody jsou pravděpodobnou příčinou, proč tento formulační přístup není v současné době používán v žádném z komerčně dostupných přípravků.

### **1.3.2 Pevné samoemulgující systémy**

Samoemulgující systémy (SEDDS) je možné definovat jako izotropní směsi léčiv, povrchově aktivních látek, olejů a v některých případech také hydrofilních rozpouštědel, kosolventů a dalších emulgátorů. Hlavní charakterizací těchto systémů je jejich schopnost po mírném promísení s gastrointestinálními tekutinami samovolně vytvářet emulze typu olej ve vodě (o/v) (Obrázek 3). Vzniklé kapénky o velikosti několika mikro- či nanometrů poskytují značný povrch dostupný pro pankreatickou lipázu, která hydrolyzuje přítomné triglyceridy a tím napomáhá rychlejšímu uvolnění léčiva. Zároveň zde může v průběhu uvolňování docházet ke tvorbě micel žlučových solí s obsahem účinné látky, jež po průchodu přes enterocyty tvoří chylomikrony uvolňující léčivo do lymfatického oběhu. Tímto specifickým způsobem absorpce dochází k omezení metabolizace léčivých látek v játrech (tzv. first-pass efekt), což napomáhá ke zvýšení jejich biologické dostupnosti po perorálním podání [121, 122]. Kromě zvýšené biologické dostupnosti jsou SEDDS schopny snižovat vliv potravy na rychlost a množství uvolněné léčivé látky, ochránit léčivo před agresivním prostředím žaludku a zajistit konstantní rychlost vstřebávání [123, 124]. Značnou výhodou je také možnost přípravy samoemulgujících formulací s řízeným uvolňováním léčiva [125, 126].



**Obrázek 3:** Schématické znázornění přípravy SEDDS a vzniku emulze po aplikaci

SEDDS mají obvykle podobu kapalného či polotuhého přípravku, který je následně plněn do měkkých želatinových tobolek. V této podobě existují na českém trhu dva samolemulgující přípravky s obsahem cyklosporinu A, konkrétně Sandimmun® a Sandimmun Neoral® [127]. Kapalná/polotuhá forma SEEDS s sebou však přináší řadu nevýhod, jako jsou např. relativně vysoké výrobní náklady, nízká stabilita, možnost projevu inkompatibilit mezi jednotlivými složkami systémů a pomocnými látkami želatinové stěny tobolky, riziko nevratné precipitace léčiva nebo pomocných látek a v neposlední řadě také omezené možnosti podoby finální lékové formy [128]. Převedení kapalných a polotuhých SEDDS do pevné podoby za vzniku tzv. pevných samoemulgujících systémů tak může vést k odstranění některých z výše uvedených nevýhod [121, 129].

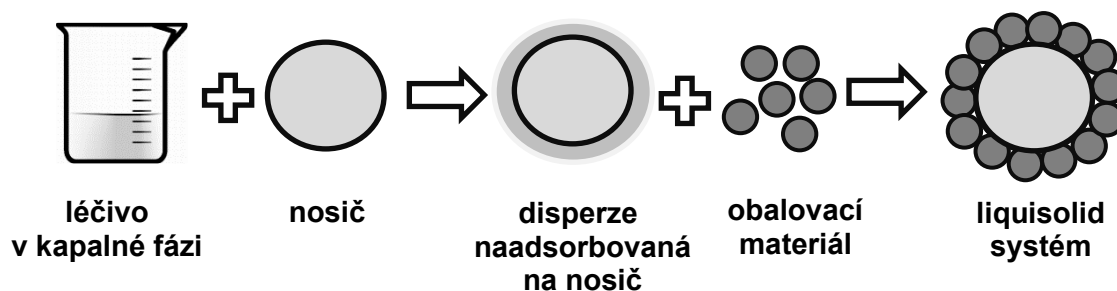
Zpracování kapalné/polotuhé samoemulgující formulace do práškové podoby může probíhat extruzí taveniny [130], granulací tavením [131], sprejovým sušením [132, 133] nebo prostým smísením s pevným nosičem [130]. Jako nosiče samoemulgujících formulací je možné použít například laktosu, manitol, mikrokrystalickou celulosu nebo hypromelosu [121]. Tyto tradiční pomocné látky však mají nízkou adsorpční/absorpční kapacitu [133], a proto jsou pro převedení kapalných a polotuhých formulací do pevné podoby častěji voleny látky ze skupiny silikátů, především pak silikáty mezoporézní. Příkladem pevných SEDDS založených na použití mezoporézních nosičů mohou být formulace s obsahem fenofibrátu [134, 135], ibuprofenu [136], darunaviru [137] či lopinaviru [138]. Možnou nevýhodou těchto pevných samoemulgujících formulací je však



neúplné uvolňování léčiva ze systému závislé na délce a tvaru pórů, které bylo popsáno v řadě studií [139–141]. Rozsah uvolňování se navíc může dále snižovat s rostoucí dobou skladování v důsledku postupné migrace kapalné formulace vlivem kapilárních jevů hlouběji dovnitř pórů nosiče [142]. S ohledem na tuto teorii navrhli Gumaste et al. [143] preformulační úpravu nosiče (NUS2) jeho potažením povidonem. Tím dojde k zablokování hlouběji situovaných pórů a následně se zvýší množství léčiva uvolněného ze systému i po 6 měsících skladování přípravku [143].

### 1.3.3 Systémy kapalina v pevné fázi

Systémy kapalina v pevné fázi, často také označovány dle jejich anglického názvu jako liquisolid systémy (LSS), jsou moderní lékové systémy schopné do značné míry zlepšovat biologickou dostupnost řady léčivých látek, které vykazují špatnou rozpustnost ve vodě. Hlavním principem jejich přípravy (Obrázek 4) je sorbování kapalného léčiva nebo léčiva v kapalné formě (roztok, suspenze, emulze, rostlinný extrakt nebo samoemulgující systém) na vysoce porézní nosič, který je zpravidla dále obalen velmi jemným materiálem se značným povrchem částic (tzv. obalovací materiál) [32]. Díky tomuto specifickému postupu následně vzniká suchý nepřilnavý prášek s vlastnostmi vhodnými pro další zpracování, a to zejména pro plnění do tvrdých želatinových tobolek [144], lisování do podoby tablet [20, 145] či výrobu pelet [146, 147].



**Obrázek 4:** Schématické znázornění formulace liquisolid systémů

Příprava systémů kapalina v pevné fázi probíhá zpravidla v několika krocích. Nejprve je léčivá látka rozpuštěna/dispergována ve vhodném netěkavém rozpouštědle (např. kapalné makrogoly, propylenglykol, polysorbáty) a vzniklá disperze se poté rovnoměrně absorbuje/adsorbuje na přesně vypočítané množství nosiče. V minulosti hojně využívaná mikrokrystalická celuloza [148] je dnes v roli nosiče spíše nahrazována novějšími látkami z řad mezoporézních silikátů, jako jsou např. NUS2 [149] nebo Syloid® XDP [67], které nabízejí větší povrch a s tím související vyšší absorpční/adsorpční kapacitu. Po homogenním rozložení léčiva v celém objemu nosiče následuje proces obalování jeho částic vhodným obalovacím materiálem. Ten zajistí sorpci přebytečné kapaliny z povrchu nosiče, čímž je umožněn vznik prášku s tokovými vlastnostmi vhodnými pro další zpracování [150]. Použitý obalovací materiál by tak měl mít velmi jemné částice (do 5,0 μm) s vysokou adsorpční schopností. Z tohoto důvodu se nejčastěji používají porézní i neporézní formy koloidního oxidu křemičitého (Aerosil®, Aeroperl®, Syloid® FP) [57, 64, 151], práškové formy Neusilinu® či křemičitan vápenatý [152]. V posledním kroku přípravy jsou ke vzniklému liquisolid prášku přidány další pomocné látky nezbytné pro přípravu finální lékové formy (plniva, rozvolňovadla, kluzné a antiadhezivní látky atd.).

Systémy kapalina v pevné fázi jsou nejčastěji využívány pro svou schopnost urychlovat uvolňování a tím zvyšovat biologickou dostupnost špatně rozpustných léčivých látek. Na zvyšování biologické dostupnosti léčiv formulovaných do podoby LSS se podílí několik základních mechanismů. Prvním z nich je přítomnost léčiva v podobě kapalné disperze na celém povrchu nosiče, díky čemuž se následně snáze uvolňuje z lékové formy. Přítomnost hydrofilního rozpouštědla navíc zlepšuje smáčivost finální lékové formy, čímž je opět podpořeno rychlé uvolnění léčivé látky. Hlavním principem zvyšování biologické dostupnosti s využitím těchto specifických systémů je však přítomnost léčiva zpravidla

v rozpuštěné podobě. Díky tomu se léčivá látka nemusí po perorálním podání v GIT rozpouštět, ale je ihned dostupná pro absorpci do systémového oběhu [153, 154]. Kromě zvyšování rozpustnosti je možné techniku přípravy LSS využít také pro minimalizaci vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva [155], k získání orálně dispergovatelných tablet (ODT) [156] či lékových forem s řízeným uvolňováním léčivých látek [157, 158]. Formulace LSS je navíc finančně relativně nenáročná, využívá standardní přístroje pro výrobu pevných lékových forem, a proto má vysoký potenciál pro širší uplatnění ve farmaceutickém průmyslu [159].

I přes celou řadu výše vyjmenovaných výhod, neexistuje v současné době na českém ani zahraničním trhu žádný komerčně dostupný přípravek založený na principu LSS. To může do jisté míry souviset s několika omezeními této metody, jako je např. požadavek na značnou rozpustnost léčivé látky v použitém rozpouštědle, riziko uvolnění kapalné fáze z tablet v průběhu lisování (tzv. liquid squeezing-out fenomén) nebo větší rozměry finální lékové formy z důvodu omezené absorpční/adsorpční kapacity použitých práškových pomocných látek [154]. V odborné literatuře je však možné nalézt řadu studií naznačujících jejich potenciál ve zvyšování rozpustnosti, respektive biologické dostupnosti léčivých látek. Příkladem mohou být vědecké práce popisující formulace s obsahem simvastatinu [160], paklitaxelu [161], ketokonazolu [162], ritonaviru [163] či progesteronu [64].

## 2. KOMENTÁŘ K VYBRANÝM ODBORNÝM PRACÍM

Předkládaná habilitační práce shrnuje vybrané výsledky vědecko-výzkumné práce v oblasti zvyšování rozpustnosti léčivých látek, především za pomoci formulace systémů kapalina v pevné fázi využívajících jako nosiče mezoporézní silikáty. Uvedené odborné publikace vznikaly v letech 2011–2021, a to jednak během doktorského studia na Ústavu technologie léků Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity Brno (dnes součástí Masarykovy univerzity) a následně v rámci působení ve skupině *Dosage Forms & Drug Delivery Systems Research Group* na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

S ohledem na studovanou problematiku, je komentář k publikacím rozčleněn do tří tematických celků (2.1 Biologická dostupnost a technologické možnosti jejího zvyšování, 2.2 Vývoj, příprava a hodnocení systémů kapalina v pevné fázi a 2.3 Další možnosti využití mezoporézních silikátů při zvyšování rozpustnosti léčivých látek), které se však do jisté míry vzájemně prolínají a doplňují. Pro lepší přehlednost jsou publikované práce v následujícím textu citovány jako **Příloha 1 – Příloha 16**.

### 2.1 Biologická dostupnost a technologické možnosti jejího zvyšování

Perorální podání představuje upřednostňovanou aplikační cestu léčivých látek, a to díky řadě benefitů, které tato cesta podání nabízí (např. jednoduchost aplikace, výborná compliance pacientů, možnost modifikace uvolňování, ekonomická nenáročnost a jednoduchost přípravy) [164]. Formulace lékových systémů určených k perorální aplikaci však stále představuje pro farmaceutické technologie značnou výzvu, a to především v případě zapracovávání systémově působících aktivních látek omezeně rozpustných ve vodě. Konvenční lékové formy (lékové formy s okamžitým uvolňováním) s obsahem

těchto problematických léčiv vykazují často nedostatečnou odpověď organismu, která je navíc díky omezené biologické dostupnosti podané léčivé látky značně variabilní [165].

V minulosti byla biologická dostupnost vnímána pouze jako schopnost lékové formy po podání dostatečně rychle uvolňovat léčivou látku tak, aby byla co nejdříve k dispozici pro následnou systémovou absorpci [166]. V současnosti je však význam tohoto pojmu širší a rozumí se jím rychlost a rozsah, v nichž je léčivá látka absorbována a dosáhne místa svého účinku, respektive systémového oběhu [167]. Míra biologické dostupnosti je pak nejen po perorálním podáním ovlivněna celou řadou faktorů, jejichž popisem se zabývá přehledový článek **Příloha 1**. Mezi nejdůležitější parametry ovlivňující dosažení požadované koncentrace léčiva v systémovém oběhu, respektive zamýšlené farmakologické odpovědi organismu, patří bezpochyby míra jejich rozpustnosti ve vodě.

Po řadu let se omezená biologická dostupnost řešila zvyšováním rozpustnosti léčivých látek především za pomoci chemických úprav. Změny ve struktuře jsou však obvykle značně obtížné a nákladné a zároveň mohou vést ke zhoršení stability a problémům s registrací nového léčivého přípravku. Efektivním řešením problému omezené rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí tak mohou být vhodné technologické postupy. Odborná literatura popisuje celou řadu zavedených i nových metod, které jsou schopny zvyšovat rozpustnost a tím i biologickou dostupnost účinných látek. V lékařských podmínkách je možné se setkat se zprostředkovaným rozpouštěním spojeným s použitím kosolventů [168], micelární solubilizací [15] nebo tvorbou lépe rozpustných komplexů léčiva s pomocnými látkami [169]. V průmyslové praxi se pak využívá mimo jiné lyofilizace (např. desloratadin v přípravku Neoclaritin<sup>®</sup>), příprava pevných disperzí (např. přípravek Intelence<sup>®</sup> obsahující etravirin), inkluzních komplexů (např. přípravek Flamexin<sup>®</sup> s obsahem piroxikamu) či samoemulgujících systémů (např. cyklosporin A v přípravku Sandimmun<sup>®</sup> Neoral) [127, 170–173]. Přehled nepoužívanějších metod spolu

s jejich základními principy, používanými pomocnými látkami a popisem výhod a limitací jednotlivých postupů přináší přehledový článek **Příloha 2**. Přehledový článek **Příloha 3** pak detailněji popisuje metody založené na využití vyšší rozpustnosti léčivých látek v nevodných rozpouštědlech (např. olejích, polysorbátech, kapalných makrogolech apod.), jako je příprava samoemulgujících systémů a systémů kapalina v pevné fázi. Těmto moderním lékovým systémům je v komentáři věnována samostatná kapitola (2.2 Vývoj příprava a hodnocení systémů kapalina v pevné fázi).

---

**Příloha 1:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 1–2, pp. 7–13.

**Příloha 2:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 5, pp. 159–172.

**Příloha 3:**

VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. Remedia, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 312–314.

---

## **2.2 Vývoj, příprava a hodnocení systémů kapalina v pevné fázi**

Systémy kapalina v pevné fázi neboli liquisolid systémy (LSS) představují jednu z perspektivních technologických metod vedoucích ke zvýšení rozpustnosti a s tím související biologické dostupnosti léčivých látek omezeně rozpustných ve vodě. V principu jde o technologické vylepšení tzv. práškových roztoků, které byly představeny v roce 1984

jako formulace založené na inkorporaci roztoku léčiva v netěkavém rozpouštědle (*N,N* –dimethylamid) do struktury inertního nosiče s velkým povrchem částic (koloidní oxid křemičitý) [30]. Příprava současných LSS spočívá v sorpci léčiva v kapalně formě (kapalně léčivo; roztok, suspenze či emulze léčiva) na porézní nosič, který je zpravidla dále obalen materiálem s velkým povrchem částic (Obrázek 4). Tímto způsobem vzniká volně tekoucí (sypaný) nepřilnavý prášek vhodný pro další zpracování do podoby konvenčních pevných lékových forem, jako jsou tobolky či tablety.

Podrobnější popis metody včetně používaných pomocných látek, výhod a limitací těchto systémů, postupů jejich přípravy a následného hodnocení přinášejí přehledové články **Příloha 4-6**.

---

#### **Příloha 4:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Liquid solid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica*, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 447–465.

#### **Příloha 5:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D., KRATOCHVÍL B., SEILEROVÁ L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy*, 2013, vol. 107, no. 9, pp. 681–687.

#### **Příloha 6:**

GAJDZIOK J., VRANÍKOVÁ B. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquid solid systémů. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, vol. 64, no. 3, pp. 55–66.

---

### 2.2.1 Preformulační hodnocení liquisolid systémů

Preformulační studie představují nezbytný krok předcházející přípravě všech nově vyvíjených lékových systémů. V případě LSS jsou tyto studie obzvláště důležité s ohledem na fakt, že práškové materiály jsou schopny pojmout pouze omezené množství kapaliny za současného zachování přijatelných tokových vlastností a dobré stlačitelnosti. Z tohoto důvodu navrhli Spireas et al. [32, 174] matematický model, který usnadňuje výpočet množství použitého nosiče a obalovacího materiálu potřebných pro přípravu LSS.

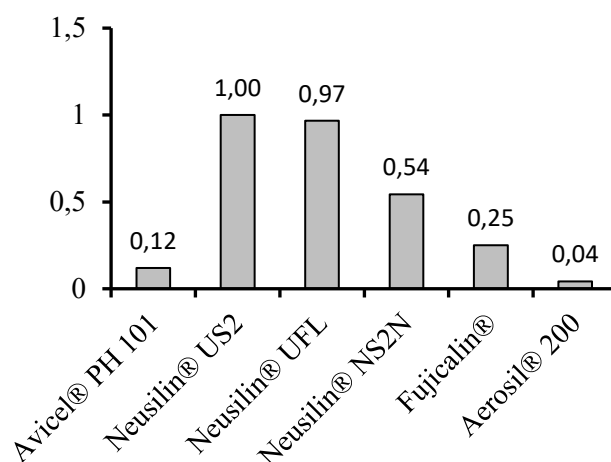
Tento model je založen na hodnotách retenčních potenciálů (tokový retenční potenciál – hodnota  $\Phi$  a lisovací retenční potenciál – hodnota  $\psi$ ) použitých pomocných látek. Výběr vhodného nosiče a obalovacího materiálu pro přípravu LSS závisí především na hodnotě jejich tokového retenčního potenciálu ( $\Phi_N$  pro nosič,  $\Phi_O$  pro obalovací materiál). Ten se vyjadřuje jako maximální množství kapaliny v gramech ( $max\ m$ ), které může být zadrženo určitým množstvím prášku ( $Q$  – nosič,  $q$  – obalovací materiál) při zachování vyhovujících tokových vlastností výsledné směsi (Rovnice 2).

$$\Phi_N = \frac{max\ m}{Q} \quad \text{nebo} \quad \Phi_O = \frac{max\ m}{q} \quad (2)$$

Hodnota tokového retenčního potenciálu je závislá především na procesu absorpce/adsorpce, vlastnostech kapaliny (viskozita, polarita atd.) a struktuře částic testovaných práškových pomocných látek [175]. Nízké hodnoty retenčního potenciálu mohou představovat výraznou komplikaci při přípravě LSS s přijatelnou velikostí, potažmo hmotností výsledné lékové formy. V případě, že je hodnota  $\Phi$  nosiče příliš nízká, bude jeho množství, nezbytné pro převedení kapalného léčiva do pevné podoby, příliš vysoké, což následně povede ke tvorbě tablet o hmotnosti větší než 1 gram, která může komplikovat jejich aplikaci (potíže s polykáním) [176].



Z tohoto důvodu se stanovením tokového retenčního potenciálu několika používaných i potenciálně nových nosičů a obalovacích materiálů pro přípravu LSS zabývala práce **Příloha 7**. Cílem této studie bylo stanovit množství propylenglykolu, jako vybraného zástupce používaných nevodných rozpouštědel, které jsou schopny pojmout nosiče mikrokrystalická celulosa (Avicel<sup>®</sup> PH 101), granulované typy magnesium aluminometasilikátu (NUS2, Neusilin<sup>®</sup> NS2N) a hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (Fujicalin<sup>®</sup>) či obalovací materiály koloidní oxid křemičitý (Aerosil<sup>®</sup> 200) a prášková forma magnesium aluminometasilikátu (Neusilin<sup>®</sup> UFL2) při zachování přijatelných tokových vlastností vzniklých směsí. S ohledem na odbornou literaturu [177, 178] se jako hlavní parametr hodnotící tokové vlastnosti výsledných směsí kapalina/pevná látka použil úhel skluzu. U všech vzorků byly navíc v souladu s lékopisem [3] stanoveny sypnost, sypný úhel, Hausnerův poměr a index stlačitelnosti, které patří k základním charakteristikám práškových materiálů. Pro výpočet tokového retenčního potenciálu dle Rovnice 2 se pak vybraly směsi kapalina/pevná látka s hodnotou úhlu skluzu blížící se nebo rovné optimální hodnotě 33 ° [32, 150]. Pokud mělo více směsí kapalina/pevná látka podobnou hodnotu úhlu skluzu, vzaly se do úvahy i další testované parametry a směs s celkově nejlepšími tokovými vlastnostmi byla vybrána pro výpočet hodnoty  $\Phi$ . Výsledné hodnoty tokového retenčního potenciálu jsou pak shrnuty na Obrázku 5.



**Obrázek 5:** Tokový retenční potenciál vybraných nosičů a obalovacích materiálů

Vzhledem k vysoké hodnotě tokového retenčního potenciálu granulované formy magnesiumu aluminometasilikátu NUS2, která byla až 10× vyšší než retenční potenciál nejčastěji používaného nosiče mikrokrytalické celulosy, se sorpční vlastnosti NUS2 dále podrobněji studovaly v navazující práci **Příloha 8**. Cílem této studie bylo stanovit hodnotu tokového retenčního potenciálu NUS2 pro další dvě nevodná rozpouštědla, a to konkrétně makrogol 200 a 400. V průběhu experimentu se potvrdila vysoká absorpční/adsorpční schopnost studovaného materiálu, která úzce souvisí s jeho mezoporezní strukturou, velkým objemem pórů i značným specifickým měrným povrchem částic [136, 179]. Výsledky práce ukázaly, že 1,00 g NUS2 je schopen pojmout až 1,00 g propylenglykolu, 1,16 g makrogolu 400 a 1,48 g makrogolu 200, díky čemuž představuje vhodný nosič pro léčiva rozpustná v těchto látkách. V porovnání s mikrokrytalickou celulosou by tak použití NUS2 v LSS mohlo vést k výraznému snížení množství použitých pomocných látek a tím také ke zmenšení velikosti výsledné pevné lékové formy.

Mezi další parametry nezbytné pro výpočet potřebného množství nosiče a obalovacího materiálu dle matematického modelu Spirease et al. [32, 174] patří hodnota  $R$  neboli poměr mezi množstvím nosiče a obalovacího materiálu. Ten je pak spolu s hodnotou tokového ( $\Phi$ ) či lisovacího ( $\psi$ ) retenčního potenciálu používán pro výpočet tzv.

absorpčního faktoru ( $L_f$ ), tedy výsledného poměru mezi léčivem v kapalně podobě a nosičem (Rovnice 3).

$$L_f = \Phi_N + \frac{\Phi_O}{R} \quad \text{nebo} \quad L_f = \psi_N + \frac{\psi_O}{R} \quad (3)$$

Zatímco hodnoty retenčních potenciálů jsou stanovovány experimentálně, jak ukazují i výše diskutované práce **Příloha 7 a 8**, hodnota  $R$  je během formulace LSS vybírána zpravidla bez jakékoliv reference na experimentálně získaná data. Obecně nejpoužívanějším poměrem nosič/obalovací materiál je hodnota 20, nicméně v odborné literatuře je možné nalézt i LSS s hodnotou  $R$  v rozmezí 5–100 [180, 181]. Některé studie navíc naznačují, že využití NUS2 jako nosiče může usnadnit přípravu LSS, jelikož tento specifický materiál nevyžaduje přidavek obalovacího materiálu [182, 183]. Z tohoto důvodu bylo cílem práce **Příloha 9** určit optimální poměr mezi nosičem NUS2 s nasorbovanou kapalinou (makrogolem 400) a obalovacím materiálem v podobě čtyř komerčně dostupných forem koloidního oxidu křemičitého (Aerosil<sup>®</sup> 200, Aeroperl<sup>®</sup> 300 Pharma, Syloid<sup>®</sup> 244 FP a Syloid<sup>®</sup> 72).

V průběhu experimentu byly připraveny a hodnoceny liquisolid práškové směsi a následně výlisky s devíti různými poměry nosič/obalovací materiál (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 a 100). Hodnoty získané v průběhu stanovování tokových vlastností, energetických profilů lisovacího procesu i testování vlastností liquisolid výlisků se následně porovnávaly s vlastnostmi samotného NUS2 s nasorbovanou kapalinou. Výsledky práce podpořené statistickou analýzou dat (analýzou rozptylu – ANOVA, lineární regrese a analýzou hlavních komponent – PCA) ukázaly, že s rostoucí hodnotou  $R$  (tj. snižujícím se množstvím obalovacího materiálu) se zlepšují tokové vlastnosti a zvyšuje se mechanická odolnost výlisků (vyšší pevnost a nižší oděr). Navíc bylo zjištěno, že zásadní roli hraje i typ použitého obalovacího materiálu z důvodu rozdílného uspořádání částic v liquisolid

práškové směsi. Komerční formy koloidního oxidu křemičitého s menšími částicemi, jako jsou Aerosil<sup>®</sup> 200 (12 nm [184]), Syloid<sup>®</sup> 244 FP (3,5 μm [185]) a Syloid<sup>®</sup> 72 (6,5 μm [186]), mají tendenci se adherovat na částice nosiče a vytvářet zde tenkou vrstvu obalovacího materiálu, zatímco větší částice Aeroperlu<sup>®</sup> 300 (20–60 μm [187]) se na povrchu NUS2 neuspořádávají. Aeroperl<sup>®</sup> 300 se tedy ve směsi chová jako čistý nosič, a proto celá liquisolid prášková směs vykazuje podobné vlastnosti jako NUS2 s nasorbovanou kapalinou. Porovnání získaných výsledků s vlastnostmi samotného NUS2 s nasorbovanou kapalinou navíc ukázalo, že použití tohoto nosiče nevyžaduje v průběhu přípravy LSS přídavek obalovacího materiálu a může tak vést k výraznému zjednodušení přípravy těchto lékových systémů.

---

**Příloha 7:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2015, vol. 72, no.3, pp. 539–549.

**Příloha 8:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 839–844.

**Příloha 9:**

VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., BROKEŠOVÁ J., HOLAS O., TEBBENS J. D., ŠKLUBALOVÁ Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 165, 105952.

---

## 2.2.2 Příprava a hodnocení liquisolid systémů

Příprava LSS probíhá obvykle v několika základních technologických krocích. Pevná léčivá látka se musí nejdříve převést do kapalné podoby, a to jejím rozpuštěním či dispergací v požadovaném množství netěkavého s vodou mísitelného rozpouštědla. Vzniklá disperze se následně smísí s předem přesně vypočítaným množstvím nosiče, zpravidla jejich prostým mísením za pomoci třenky s těrku [188]. Tento postup však nemusí vést k homogennímu rozložení léčiva v celém objemu nosiče. Jak prokázala studie **Příloha 10**, ve které se liquisolid práškové směsi připravily dvěma různými postupy, a to obvyklým prostým smísením a dále nástřikem léčiva v kapalné podobě na nosič za použití fluidního zařízení, zvolená metoda přípravy má značný vliv na tokové vlastnosti liquisolid práškových směsí i charakteristiky vzniklých tablet. Využití nástřiku ve fluidní vrstvě vedlo ke zlepšení sypanosti tabletoviny a dále ke zvýšení pevnosti, snížení oděru a především pak ke zlepšení obsahové stejnoměrnosti výsledných liquisolid tablet.

Kromě vlivu použité techniky přípravy byl v práci sledován také vliv absorpčního faktoru, jehož hodnoty se ve formulacích pohybovaly v rozmezí 0,4 až 1,2. Přestože předchozí studie **Příloha 7 a 8** ukázaly vysokou absorpční/adsorpční schopnost NUS2 pro makrogol 400 ( $\Phi = 1,16$ ), zvyšující se hodnota absorpčního faktoru ovlivňovala vlastnosti připravených liquisolid tablet, a to především jejich výšku, pevnost, oděr a rychlost rozpadu, přičemž nejlepší mechanické vlastnosti vykazovaly LSS s absorpčním faktorem 0,6. Přestože se u těchto tablet pozorovalo prodloužení doby rozpadu díky vyšší pevnosti, všechny připravené LSS uvolňovaly více než 80 % modelového špatně rozpustného léčiva rosuvastatinu během prvních 5–10 minut disoluční zkoušky. Uvolňování léčivé látky tak bylo rychlejší než v případě konvenčních přímo lisovaných tablet [189], což potvrzuje vhodnost použití této metody pro formulaci tablet s obsahem obtížně rozpustných léčivých látek.

Rychlost uvolňování léčivé látky z tablety je ovlivněna celou řadou faktorů, jako jsou např. pH v gastrointestinálním traktu, přítomnost enzymů, současný příjem potravy či složení léčivého přípravku, kdy výraznou roli hrají především použítá rozvolňovadla [190]. V současné době jsou tradiční rozvolňovadla (např. škroby, mikrokrytalická celulóza) nahrazována chemicky modifikovanými superrozvolňovadly, které umožňují rychlý rozpad lékové formy při použití nižších koncentrací (1–10 %). Jejich použití může navíc zlepšovat lisovatelnost a mechanické vlastnosti výsledných tablet [191]. Mezi nejčastěji používaná superrozvolňovadla je možné zařadit sodnou sůl glykovaného škrobu (Explotab<sup>®</sup>, Primogel<sup>®</sup>), krosopovidon (Kollidon<sup>®</sup>, Polyplasdone<sup>®</sup>) a sodnou sůl kroskarmelosy (Vivasol<sup>®</sup>, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>), jejichž vlivem na disoluční profil modelového omezeně rozpustného léčiva rosuvastatinu se zabývala práce **Příloha 11**. Tato studie navázala na poznatky předchozí práce týkající se hodnoty absorpčního faktoru (0,6) a metody přípravy LSS (nástrík ve fluidní vrstvě) a kladla si za cíl dále optimalizovat složení LSS z pohledu obsahu superrozvolňovadel. Vizualizace výsledků získaných z hodnocení vlastností tabletovacích směsí i samotných liquisolid tablet za pomoci párového grafu (angl. multiple scatter plot) ukázala, že typ i množství použitého superrozvolňovadla ovlivňuje množství uvolněného léčiva po 5, 10 i 30 minutách disolučního testu. Zvyšující se zastoupení všech tří použitých superrozvolňovadel dle očekávání urychlovalo rozpad tablet a tím i množství uvolněného léčiva, přičemž nejrychlejší uvolňování bylo pozorováno u tablet s obsahem krosopovidonu (Kollidon<sup>®</sup> CL-F). Naopak nevyhovující rychlost rozpadu a nedostatečné uvolnění léčiva bylo zaznamenáno u LSS obsahujících sodnou sůl glykovaného škrobu (Explotab<sup>®</sup>), což může být vysvětleno vyšší integritou gelu vzniklého jeho nabobtnáním [192].

Přestože většina studií i komerčně dostupných přípravků využívá ve složení tablet pouze jedno (super)rozvolňovadlo, může jejich kombinace vést k potenciaci

dezintegračního účinku a tím ke snížení nákladů a zvýšení efektivity farmakoterapie, jak ukázaly práce Dessaie et al. [193], Basu et al. [194] či Shirsand et al. [195]. Z tohoto důvodu se publikace **Příloha 12** zabývala studiem synergického působení tří nejpoužívanějších superrozvolňovadel pomocí experimentálního designu s využitím vícenásobné regrese (angl. multiple regression model). V souladu s výše komentovanou studií **Příloha 11** bylo pozorováno, že zvyšující se množství krosppovidonu v tabletách vedlo k jejich rychlejšímu rozpadu, zlepšené smáčivosti výlisků a s tím souvisejícímu zrychlenému uvolnění léčiva z tablety. Kombinace krosppovidonu (2 %) se sodnou solí kroskarmelosy (0,5 %) navíc vykazovala do jisté míry synergické působení těchto rozvolňovadel, jelikož liquisolid tablety obsahující jejich směs se rozpadaly nejrychleji. Vizualizace získaných dat za pomoci ternárních vrstevnicových grafů (angl. ternary contour plot) sice neprokázala vliv kombinace použitých superrozvolňovadel na rychlost uvolňování modelového léčiva, nicméně potvrdila závěry předchozí studie, kde se jako nejvhodnější rozvolňovadlo pro přípravu LSS jevil krosppovidon.

V rámci přípravy LSS nebo pevných samoemulgujících systémů může být rychlost uvolňování léčiva značně ovlivněna také rozpouštědlem použitým pro převedení léčiva do kapalné podoby [196, 197]. Řada těchto rozpouštědel vykazuje vysoké povrchové napětí a značnou viskozitu, která často dále roste po rozpuštění léčivé látky. Odborná literatura [139, 198, 199] navíc uvádí, že některé kapalné samoemulgující a další lipidické systémy podle Poutona [200, 201] mají při kontaktu s disolučním médiem tendenci vytvářet gel. Ten pak může díky zneprůchodnění pórů nosiče způsobovat neúplnou desorpci léčiva, a to i přesto, že se zde nachází v již rozpuštěné podobě [139, 142, 202]. Mechanickými aspekty sorbování léčiv na mezoporezní silikáty se proto detailněji zabývala práce **Příloha 13**. Jako hydrofilní rozpouštědlo spadající do IV. třídy Poutonova klasifikačního systému lipidických formulací (LFCS) [200, 201] byl v této studii zvolen polysorbát 20,

přičemž jeho potencionální hydratace při kontaktu s disolučním médiem spojená s nežádoucím nárustem viskozity byla minimalizována jeho kombinací s makrogolem 200.

Podle Lucas-Washburnovy rovnice je hloubka průniku kapaliny do kapiláry závislá na dynamické viskozitě a povrchovém napětí kapaliny stejně jako na průměru kapiláry, respektive póru [203]. Primárním cílem práce **Příloha 13** tak bylo charakterizovat reologické vlastnosti a povrchové napětí zvolených rozpouštědel, a to jak samostatně, tak i po rozpuštění modelového ve vodě omezeně rozpustného léčiva celecoxibu. Pro zjednodušení přípravy LSS bylo zároveň navrženo použití tzv. semitěkavých směsí rozpouštědel kombinujících tradiční netěkavá hydrofilní rozpouštědla s těkavými (např. aceton, methanol). Ta zde mají za úkol snížit viskozitu a povrchové napětí roztoku léčiva a usnadnit tak jeho sorbování na nosič, avšak následně jsou z formulace odstraněna odpařením.

K hodnocení změny viskozity při kontaktu s disolučním médiem a ke stanovení disolučních profilů vzniklých liquisolid formulací se použila moderní biorelevantní média simulující žaludeční a střevní tekutiny ve stavu nalačno. Vývojem a složením biorelevantních médií se podrobněji zabývá přehledový článek **Příloha 14**. Výsledky práce **Příloha 13** pak prokázaly, že použití semitěkavých směsí rozpouštědel výrazně zjednodušuje přípravu LSS právě díky snížené viskozitě a povrchovému napětí sorbované kapaliny. Získaná data zároveň potvrdila, že odpaření rozpouštědla nevede k rekrystalizaci léčiva a nemá tak ani negativní vliv na rychlost jeho uvolňování ze systému. Hodnocení disolučních profilů získaných LSS dále naznačuje, že použití rozpouštědel ze IV. třídy LFCS může výrazně snížit riziko ucpávání pórů.



---

**Příloha 10:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Modern Evaluation of Lquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *BioMed Research International*, 2015, vol. 2015, pp 1–12.

**Příloha 11:**

VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., DOLEŽEL P. The effect of superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of lquisolid tablets containing rosuvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 138–147.

**Příloha 12:**

VRANÍKOVÁ B., PAVLOKOVÁ S., GAJDZIOK J. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Lquisolid System Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 106, no. 3, pp. 817–825.

**Příloha 13:**

VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., DITZINGER F., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M. Mechanistic aspects of drug loading in lquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 578, 119099.

**Příloha 14:**

VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Biorelevantní disoluční média simulující podmínky trávicího traktu. *Chemické Listy*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 126–132.

---

### **2.3 Další možnosti využití mezoporézních silikátů při zvyšování rozpustnosti léčivých látek**

V posledních letech se stále zvyšuje zájem o formulace založené na mezoporézních silikátech, které jsou schopny stabilizovat léčivo v amorfní podobě. Ta vykazuje

v porovnání s formou krystalickou vyšší rozpustnost ve vodě, avšak je termodynamicky méně stabilní [204], a proto je formulace amorfních léčiv do podoby pevných lékových forem značně obtížná. Obzvláště problematickou skupinu pak v tomto ohledu tvoří rychle krystalizující látky, které spadají do I. třídy dle Bairdova klasifikačního systému organických molekul [205, 206]. Lékové systémy založené na mezoporézních silikátech, které obsahují pouze omezený počet neuspořádaných vrstev léčiva uzavřených převážně v pórech, představují slibný způsob stabilizace nejen rychle krystalizujících látek, a to díky odlišným mechanismům pojímání léčiva a jeho následné stabilizace v porovnání s dalšími typy pevných disperzí.

Mezoporézní systémy se vyznačují schopností uzavřít léčivo v pórech nosiče, a tím výrazně omezovat proces krystalizace. Potlačení rekrystalizace je obzvláště účinné v případě, že je průměr pórů srovnatelný s kritickým rozměrem krystalizačního jádra léčivé látky [45]. V současné době existuje tendence volit pro přípravu mezoporézních systémů nosiče s co nejmenším průměrem pórů [105, 207]. Tento přístup je výhodný především pro stabilizaci léčiva, avšak přináší s sebou řadu omezení týkajících se množství zpracovaného léčiva či neúplného uvolnění léčivé látky z formulace [207, 208]. Úzké distribuce velikosti pórů je navíc možné dosáhnout primárně použitím uspořádaných mezoporézních silikátů, jako jsou v úvodu zmíněné materiály MCM-41 nebo SBA-15, jelikož většina komerčně dostupných mezoporézních silikátů využívaných ve farmaceutickém průmyslu vykazuje spíše širší distribuci velikosti pórů. Z tohoto důvodu se výpočet kritického průměru pórů ( $d_{crit}$ ) jeví jako racionální přístup k formulaci mezoporézních systémů, přestože není v současné době ve farmacii široce využíván.

Teoretickým stanovením  $d_{crit}$  a vlivem jeho velikosti na stabilitu mezoporézních systémů se zabývala původní práce **Příloha 15**. Prvotním cílem této studie bylo vypočítat  $d_{crit}$  pro tři rychle krystalizující léčivé látky (haloperidol, karbamazepin a benzamid), které

jsou více náchylné k projevům nestability v průběhu skladování. Výpočet  $d_{crit}$  pro cylindrické póry za využití rovnice 1 [108, 113] ukázal, že vybraná modelová léčiva jsou zástupci látek s malým (haloperidol), středním (karbamazepin) a spíše velkým (benzamid) kritickým rozměrem krystalizačního jádra, respektive kritickým průměrem pórů nosiče. S výjimkou benzamidu, nebyl u zkoumaných léčiv pozorován výrazný vliv teploty na získané hodnoty  $d_{crit}$ . U této modelové látky je tedy možné očekávat projevy nestability u formulací s mezoporezními silikáty s větším průměrem pórů či širší distribucí jejich velikosti.

Druhým cílem této práce pak bylo porovnat teoretické hodnoty  $d_{crit}$  se stabilitou připravených mezoporezních systémů. Jako nosiče charakterizované rozdílnou střední velikostí pórů i distribucí jejich velikosti se použily čtyři komerčně dostupné formy mezoporezních silikátů Pardeck® SLC 500, NUS2, Syloid® XDP 3050 a Aeroperl® 300 Pharma. Výsledky hodnocení stability za pomoci rentgenové difrakce (XRPD) byly plně v souladu s teoretickými výpočty  $d_{crit}$  i teoretické kapacity nosičů pro dané léčivo. Nejvyšší obsah léčiva ve formulaci bez projevů krystalinity byl pozorován v případě systémů s obsahem benzamidu, zatímco nejmenší množství bylo možné zpracovat v případě haloperidolu (max. 5 %).

Jako nejefektivnější nosič z pohledu stabilizace léčiv se jevil Pardeck® SLC 500, který zároveň vykazoval velice úzkou distribuci velikosti pórů se středním rozměrem  $6,10 \pm 0,01$  nm. Slibné výsledky byly pozorovány také v případě NUS2, u kterého se mohou při stabilizaci léčiv uplatňovat i specifické vazby na povrchu díky přítomnosti  $Mg^{2+}$  a/nebo  $Al^{3+}$  iontů. Naopak nejhorší schopnost stabilizovat léčiva byla zaznamenána v případě použití Aeroperlu® 300 Pharma, což je úzce spojeno s širokou distribucí velikosti pórů a jejich vyšším středním rozměrem ( $30,12 \pm 1,14$  nm). Závěry této práce tak podporují využití racionálního přístupu k výběru vhodného nosiče pro mezoporezní systémy, který

může vést k vybalancování potřeby dostatečné stability během skladování a zároveň možnosti zpracovat do formulace vyšší množství léčivé látky.

Kromě výše uvedených LSS a pevných disperzí našly mezoporézní silikáty uplatnění také v přípravě tablet dispergovatelných v ústech (orálně dispergované tablety, ODT) [209, 210]. Hlavní výhodou těchto formulací je, že se rozpadají již po aplikaci do dutiny ústní, a proto jsou zpravidla polykány již v podobě roztoku. Díky tomu kombinují ODT výhody pevných (vysoká stabilita, snadné dávkování) a kapalných lékových forem (jednoduché polykání, vysoká biologická dostupnost). Preferovaným způsobem přípravy ODT je přímé lisování, které je jednoduchou a zároveň časově i ekonomicky značně efektivní metodou. Naopak nevýhodou tohoto postupu je nedostatečná obsahová a hmotnostní stejnoměrnost a nízká mechanická odolnost výsledných tablet. Tyto problémy při přípravě ODT přímým lisováním je do značné míry možné potlačit použitím speciálních společně zpracovaných (koprosesaných) pomocných látek vykazujících zlepšené tokové vlastnosti a stlačitelnost/lisovatelnost [211].

Příkladem koprosesané látky obsahující ve své struktuře mezoporézní silikát NUS2 v kombinaci s manitolem, xylitolem, mikrokrystalickou celulosou a krospondonem je F-melt<sup>®</sup> M. Jeho zevrubnou charakterizací se zabývá práce **Příloha 16**. F-melt<sup>®</sup> M vykazoval výborné tokové vlastnosti spojené s relativně sférickými částicemi a nízký obsah vlhkosti. Mísení této koprosesané pomocné látky vede s časem ke zvýšení negativního náboje materiálu, což může být výhodné pro vznik interakcí s pozitivně nabitými léčivými látkami (např. při formování interaktivních neboli uspořádaných směsí). F-melt<sup>®</sup> M vykazoval rovněž dobrou lisovatelnost vedoucí k vysoké radiální pevnosti a nízkému oděru vzniklých výlisků. Tyto výlisky byly zároveň dostatečně porézní, což se projevilo krátkou dobou jejich rozpadu a dobrou smáčivostí, což jsou hlavní parametry určující vhodnost použití materiálu pro přípravu ODT. Díky přítomnosti NUS2 s vysokými sorpčními

vlastnostmi je navíc F-melt<sup>®</sup> M vhodnou pomocnou látkou pro zapracování léčiv citlivých na vlhkost.

---

**Příloha 15:**

VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M.  
Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 591, 120019.

**Příloha 16:**

SVAČINOVÁ P., VRANÍKOVÁ B., DOMINIK M., ELBL J., PAVLOKOVÁ S.,  
KUBALÁK R., KOPECKÁ P., FRANC A. Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts(r): flow, viscoelastic and compacts properties. *Powder Technology*, 2019, vol. 355, pp. 675–687.

---

### 3. ZÁVĚR A VIZE DO BUDOUCNA

Omezená rozpustnost léčivých látek ve vodném prostředí představuje jednu z hlavních komplikací formulace pevných perorálních lékových forem. I přes snahy řady špičkových vědeckých skupin se stále nedaří najít univerzální řešení zvyšování rozpustnosti, a tím i biologické dostupnosti vhodné pro všechny léčivé látky.

Předkládaná habilitační práce přináší souhrn poznatků z mé vědecko-výzkumné práce v oblasti zvyšování rozpustnosti léčivých látek s využitím metod moderní farmaceutické technologie. Publikované rešeršní práce přinesly podrobný vhled do současného stavu poznání, jak v problematice faktorů ovlivňujících míru dosažení biologické dostupnosti léčiv, tak i technologických možností řešení problémů omezené rozpustnosti léčivých látek ve vodě. Hlavním předmětem zájmu mé vědecko-výzkumné práce byla technologie systémů kapalina v pevné fázi, které se věnují 3 přehledové a 7 původních vědeckých prací. Za zmínku stojí také fakt, že část z příložených přehledových prací není určena pouze mezinárodní vědecké společnosti, ale díky jejich dostupnosti v českém jazyce slouží také užší, avšak neméně významné skupině českých farmaceutů a dalších odborníků.

Příložené původní práce přispěly k zodpovězení několika vědeckých otázek týkajících se formulací založených na mezoporezních silikátech (především Neusilinu® US2). Prvotní práce se zaměřily na testování jejich absorpčních/adsorpčních vlastností, a tedy i vhodnosti použití těchto inovativních pomocných látek jako nosičů léčiva při přípravě liquisolid systémů. Tyto práce poukázaly na potenciál mezoporezních silikátů při přípravě systémů kapalina v pevné fázi, kde byly do té doby využívány spíše výjimečně. Navazující práce se pak soustředily na studium procesu přípravy těchto moderních lékových systémů ve snaze tento proces usnadnit (vynechání obalovacího materiálu, použití semitěkavých směsí rozpouštědel) a optimalizovat (množství použitého

lčiva v kapalné formě, množství a typ použitého rozvolňovadla). V současné době společně s dalšími členy *Dosage Forms & Drug Delivery Systems Research Group* zkoumáme možnosti využití liquisolid systémů v řízeném a místně specifickém uvolňování špatně rozpustných léčivých látek. Naším hlavním cílem v této oblasti je snížit riziko nežádoucích účinků léčivé látky a zajistit její prodloužené uvolňování v konkrétní oblasti gastrointestinálního traktu. Za tímto účelem je zkoumáno několik hydrofilních polymerů, které jsou schopny nejen řídit uvolňování léčivé látky, ale díky mukoadhezivním vlastnostem mohou také zajistit setrvání finální lékové formy v požadovaném segmentu tenkého či tlustého střeva. V nedávné době se nám podařilo v této oblasti navázat spolupráci s Kodaňskou Univerzitou, konkrétně se skupinou prof. Thomase Radese, která umožní rozšířit testování vzniklých formulací novými technikami (např. dynamická disoluce).

V posledních letech se oblast mého zájmu, zejména díky zahraniční stáži ve skupině prof. Martina Kuentze (University of Applied Sciences Northwestern Switzerland, Institute for Pharma Technology), rozšířila na možnosti využití mezoporézních silikátů ve stabilizaci amorfnní formy léčiva. Studium interakcí v mezoporézních systémech se zlepšenou dostupností špatně rozpustných léčiv bych se ráda věnovala i nadále, a to právě ve spolupráci s prof. Kuentzem a jeho skupinou. V rámci společného projektu bude pozornost upřena ke studiu mechanismu interakcí mezi povrchem silikátů a molekulami léčiva, které jsou zodpovědné za rychlost a rozsah uvolňování léčivé látky z formulací založených na mezoporézních silikátech. Teoretické modely pro predikci míry těchto interakcí budou následně porovnávány a korelovány s experimentálně získanými daty z inverzní plynové chromatografie (IGC) a hydrofilní interakční chromatografie (HILIC). Metodika obou stanovení je v současné době již vyvinuta, a to díky výraznému přispění společného doktoranda, jehož jsem školitelkou. V neposlední řadě bude zkoumán také vliv

nízkomolekulárních aditiv, pH prostředí, typu použitých tlumivých roztoků (biorelevantní versus tradiční) a jejich iontové síly na uvolňování léčivé látky z mezoporézních formulací.

Kromě výše zmíněných mezinárodních institucí má naše pracovní skupina řadu úspěšných spoluprací i na pracovištích tuzemských, které plánujeme i nadále rozvíjet. V oblasti testování nových koprocesovaných pomocných látek spolupracujeme s Ústavem farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Masarykovy Univerzity, o čemž svědčí tři společné publikace. V rámci testování a formulace interaktivních práškových směsí máme několik společných projektů s Ústavem organické technologie Vysoké školy chemicko-technologické v Praze. V neposlední řadě bych ráda zmínila také spolupráce s dalšími výzkumnými skupinami Farmaceutické fakulty UK, konkrétně s doc. Tebbensem v oblasti statistického vyhodnocování a experimentálního designu, doc. Matysovou v rámci analytického stanovování množství uvolněného léčiva či nově vznikající spolupráce s dr. Kováčikem v oblasti infračervené spektroskopie.



## 4. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ANOVA	analýza rozptylu (z angl. analysis of variance)
BCS	Biofarmaceutický klasifikační systém (z angl. Biopharmaceutical Classification System)
$d_{crit}$	kritický průměr pórů (z angl. critical pore diameter)
GIT	gastrointestinální trakt
HILIC	hydrofilní interakční chromatografie
IGC	inverzní plynová chromatografie
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry)
MCM	Mobil Composition of Matter
MSU	označení mezoporézních silikátů z Michigan State University
NUS2	Neusilin <sup>®</sup> US2
LFCS	Klasifikační systém lipidických formulací (z angl. Lipid Formulation Classification System)
LSS	systémy kapalina v pevné fázi, liquisolid systémy
ODT	tablety dispergovatelné v ústech, orálně dispergovatelné tablety
PCA	analýza hlavních komponent (z angl. principal component analysis)
$pK_a$	disociační konstanta
SBA	Santa Barbara Amorphous
SEDDS	samoemulgující systémy (z angl. self-emulsifying drug delivery systems)

TUD označení mezoporézních silikárů z Technische Univesiteit  
Delft

XRPD rentgenová difrakce (z angl. X-ray powder diffraction)

## 5. PODÍL PŘEDKLADATELKY NA JEDNOTLIVÝCH ODBORNÝCH PRACÍCH

### 5.1 Publikace zahrnuté v komentáři

1. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 1–2, pp. 7–13.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

2. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 5, pp. 159–172.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

3. VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. Remedia, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 312–314.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

4. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. Acta Pharmaceutica, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 447–465.  
<https://doi.org/10.2478/acph-2013-0034>.

IF<sub>2013</sub> = 1,025, Q(AIS<sub>2013</sub>) = 3, Q(IF<sub>2013</sub>) = 4

**Podíl předkladatelky:** Hlavní a korespondující autor, literární rešerše, sepsání rukopisu.

5. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D., KRATOCHVÍL B., SEILEROVÁ L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. Chemické Listy, 2013, vol. 107, no. 9, pp. 681–687.

IF<sub>2013</sub> = 0,196, Q(AIS<sub>2013</sub>) = 4, Q(IF<sub>2013</sub>) = 4

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární řešerše, sepsání rukopisu.

6. GAJDZIOK J., VRANÍKOVÁ B. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 3, pp. 55–66.

**Podíl předkladatelky:** Korespondující autor, spoluúčast na sepsání rukopisu.

7. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, 2015, vol. 72, no.3, pp. 539–549.

IF<sub>2015</sub> = 0,877, Q(AIS<sub>2015</sub>) = 4, Q(IF<sub>2015</sub>) = 4

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu.

8. VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. Pharmaceutical Development and Technology, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 839–844. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.926921>.

IF<sub>2015</sub> = 1,566, Q(AIS<sub>2015</sub>) = 4, Q(IF<sub>2015</sub>) = 3

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu.

9. VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., BROKEŠOVÁ J., HOLAS O., TEBBENS J. D., ŠKLUBALOVÁ Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, vol. 165, 105952. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105952>.

IF<sub>2020</sub> = 4,384, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 2

**Podíl předkladatelky:** Hlavní a korespondující autor, návrh a spoluúčast na provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu

10. 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*, 2015, vol. 2015, pp 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/608435>.

IF<sub>2015</sub> = 2,134, Q(AIS<sub>2015</sub>) = 3, Q(IF<sub>2015</sub>) = 3

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu.

11. 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*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 138–147. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1089900>.

IF<sub>2017</sub>=1,945, Q(AIS<sub>2017</sub>) = 4, Q(IF<sub>2017</sub>) = 3

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu.

12. VRANÍKOVÁ B., PAVLOKOVÁ S., GAJDZIOK J. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Liquisolid System Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 106, no. 3, pp. 817–825. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.11.002>.

IF<sub>2017</sub> = 3,075, Q(AIS<sub>2017</sub>) = 2, Q(IF<sub>2017</sub>) = 2

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu

13. VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., DITZINGER F., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with

hydrophilic lipid-based mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 578, 119099. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119099>.

IF<sub>2020</sub> = 5,875, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu

14. **VRANÍKOVÁ B.**, FRANC A., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Biorelevantní disoluční média simulující podmínky trávicího traktu. *Chemické Listy*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 126–132.

IF<sub>2016</sub> = 0,387, Q(AIS<sub>2016</sub>) = 4, Q(IF<sub>2016</sub>) = 4

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární řešerše, sepsání rukopisu.

15. **VRANÍKOVÁ B.**, NIEDERQUELL A., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 591, 120019. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120019>.

IF<sub>2020</sub> = 5,875, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků, sepsání rukopisu.

16. **SVAČINOVÁ P.**, **VRANÍKOVÁ B.**, DOMINIK M., ELBL J., PAVLOKOVÁ S., KUBALÁK R., KOPECKÁ P., FRANC A. Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts<sup>®</sup>: flow, viscoelastic and compacts properties. *Powder Technology*, 2019, vol. 355, pp. 675–687. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.07.048>.

IF<sub>2019</sub> = 4,142, Q(AIS<sub>2019</sub>) = 2, Q(IF<sub>2019</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretaci výsledů (lisování a hodnocení tablet) a sepsání rukopisu (diskuse k hodnocení tablet, revize rukopisu).

## 5.2 Další odborné publikace předkladatelky

### 5.2.1 Publikace s impakt faktorem

1. DOMINIK M., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., ELBL J., PAVLOKOVÁ S., BLÁHOVÁ PRUDILOVÁ B., ŠKLUBALOVÁ Z., FRANC A. Comparison of flow and compression properties of four lactose-based co-processed excipients: Cellactose<sup>®</sup> 80, CombiLac<sup>®</sup>, MicroceLac<sup>®</sup> 100, and StarLac<sup>®</sup>. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 9, 1486. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091486>.

IF<sub>2020</sub> = 6,321, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretace výsledků (lisování a hodnocení tablet), sepsání rukopisu (diskuse k hodnocení tablet, revize rukopisu).

2. KUBAČKOVÁ J., HOLAS O., ZBYTOVSKÁ J., VRANÍKOVÁ B., ZENG G., PÁVEK P., MULLERTZ A. Oligonucleotide delivery across the Caco-2 monolayer: The design and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems (SEEDS). *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 4, 459. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040459>.

IF<sub>2020</sub> = 6,321, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, spoluúčast na interpretaci dat, revize rukopisu

3. TRPĚLKOVÁ Ž., HURYCHOVÁ H., KUENTZ M., VRANÍKOVÁ B., ŠKLUBALOVÁ Z. Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technology*, 2020, vol. 375, pp. 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.07.095>.

IF<sub>2020</sub> = 5,134, Q(AIS<sub>2020</sub>) = 2, Q(IF<sub>2020</sub>) = 1

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, spoluúčast na interpretaci dat, revize rukopisu

4. VODÁČKOVÁ P., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., FRANC A., ELBL J., MUSELÍK J., KUBALÁK R., SOLNÝ T. Evaluation and comparison of three types of spray dried co-processed excipients Avicel® for direct compression. *BioMed Research International*, 2018, vol. 2018, pp 1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/2739428>.

IF<sub>2018</sub> = 2,197, Q(AIS<sub>2018</sub>) = 2, Q(IF<sub>2018</sub>) = 3

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, spoluúčast na návrhu a provedení experimentů, interpretaci výsledů (lisování a hodnocení tablet) a sepsání rukopisu (diskuse k hodnocení tablet, revize rukopisu).

5. HURYCHOVÁ H., ONDREJČEK P., ŠKLUBALOVÁ Z., VRANÍKOVÁ B., SVĚRÁK T. The Influence of Stevia on the Flow, Shear, and Compression Behavior of Sorbitol, a Pharmaceutical Excipient for Direct Compression. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 125–131. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1315132>.

IF<sub>2018</sub>=2,347, Q(AIS<sub>2018</sub>) = 4, Q(IF<sub>2018</sub>) = 3

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, spoluúčast na interpretaci dat, revize rukopisu

### 5.2.2 Publikace bez impakt faktorů

1. VRANÍKOVÁ B., KOVÁČIK A., SVAČINOVÁ P. Kosmetické přípravky v péči o inkontinentní pacienty. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 184–188. <https://doi.org/10.36290/lek.2021.037>.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární řešerše, sepsání rukopisu

2. KOVÁČIK A., VRANÍKOVÁ B. Technologie a příprava radiofarmak na odděleních nukleární medicíny. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 171–174.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, revize rukopisu



3. KOVÁČIK A., VRANÍKOVÁ B., PARASKEVOPOULOS G. Rozdělení a základní principy používání přípravků proti pocení. *Praktické lékárenství*. 2020, vol. 17, no. 3, pp. 189–192.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, revize rukopisu

4. VRANÍKOVÁ B., KOVÁČIK A., SVAČINOVÁ P. Zdravotnické prostředky pro inkontinentní pacienty II.: Sběrné a další neabsorpční pomůcky. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 17, no. 2, pp 121–128.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

5. KOVÁČIK A., VRANÍKOVÁ B. Vaginální léčivé přípravky dostupné v České republice a základní postupy jejich aplikace. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 129–134.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, revize rukopisu

6. VRANÍKOVÁ B., KOVÁČIK A., SVAČINOVÁ P. Zdravotnické prostředky pro inkontinentní pacienty I.: Absorpční pomůcky. *Praktické lékárenství*, 2021, vol. 17, no. 1, pp. 49–54. <https://doi.org/10.36290/lek.2021.008>.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

7. KOVÁČIK A., PARASKEVOPOULOS G., VRANÍKOVÁ B. Přípravky pro péči o zuby a dutinu ústní. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 16, no. 4, pp. 243–246. <https://doi.org/10.36290/lek.2020.038>.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, revize rukopisu

8. VRANÍKOVÁ B., KOVÁČIK A., SVAČINOVÁ P. Zdravotnické prostředky pro stomické pacienty II.: Doplnkové prostředky v péči o stomie. *Praktické lékárenství*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 221–226. <https://doi.org/10.36290/lek.2020.034>.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární rešerše, sepsání rukopisu

9. **VRANÍKOVÁ B.**, KOVÁČIK A., SVAČINOVÁ P. Zdravotnické prostředky pro stomické pacienty I.: 1D systémy, 2D systémy a adhezní technologie. Praktické lékárenství, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 150–153.

**Podíl předkladatelky:** Hlavní autor, literární řešerše, sepsání rukopisu

10. KOVÁČIK A., VRANÍKOVÁ B. Transdermální léčivé přípravky dostupné v České republice a základní principy jejich aplikace. Praktické lékárenství, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 97–99. <https://doi.org/10.36290/lek.2020.016>.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, revize rukopisu

### 5.2.3 Monografie

1. ŠKLUBALOVÁ Z., **VRANÍKOVÁ B.** Oční přípravky (ocularia, ophthalmica). Maxdorf, 2018, 120 s. ISBN 978-80-7345-572-9.

**Podíl předkladatelky:** Spoluautor, literární řešerše, spoluúčast na sepsání a revizi rukopisu

## 6. POUŽITÁ LITERATURA

1. KU M. S., DULIN W. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 285–302. doi:10.3109/10837450.2010.535826.
2. TAKAGI T., RAMACHANDRAN C., BERMEJO M., YAMASHITA S., YU L. X., AMIDON G. L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular Pharmaceutics*, 2006, vol. 3, no. 6, pp. 631–643. doi:10.1021/mp0600182.
3. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Český lékopis 2017. Grada Publishing a. s., 2017, p. 4869. ISBN 859-404-924-045-6.
4. AMIDON G. L., LENNERNÄS H., SHAH V. P., CRISON J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 1995, vol. 12, no. 3, pp. 413–420. doi:10.1023/A:1016212804288
5. CHAVDA H.V., PATEL C.N., ANAND I.S. Biopharmaceutics Classification System. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 62-69. doi:10.4103/0975-8453.59514.
6. BENET L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, vol. 102, no. 1, pp. 34–42. doi:10.1002/jps.23359.

7. LIPINSKI C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2000, vol. 44, no. 1, pp. 235–249. doi:10.1016/S1056-8719(00)00107-6.
8. LINDENBERG M., KOPP S., DRESSMAN J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, vol. 58, no. 2, pp. 265–278. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.001.
9. PAPICH M. G., MARTINEZ M. N. Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls, *The AAPS Journal*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 948–964. doi:10.1208/s12248-015-9743-7.
10. TSUME Y., MUDIE D. M., LANGGUTH P., AMIDON G. E., AMIDON G. L. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 57, pp. 152–163. doi:10.1016/j.ejps.2014.01.009.
11. SANCHES B. M. A., FERREIRA E. I. Is prodrug design an approach to increase water solubility? *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, vol. 568, 118498. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118498.
12. SERAJUDDIN A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, vol. 59, no. 7, pp. 603–616. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.010.
13. ENTESHARI S., VARSHOSAZ J. Solubility Enhancement of Domperidone by Solvent Change In situ Micronization Technique. *Advanced Biomedical Research*, 2018, vol. 7, 109. doi:10.4103/abr.abr\_219\_17.

14. JERMAIN S. V, BROUGH C., WILLIAMS R. O. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 535, no. 1, pp. 379–392. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.051.
15. VINAROV Z., KATEV V., RADEVA D., TCHOLAKOVA S., DENKOV N. D. Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilize molecular structure. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2018, vol. 44, no. 4, pp. 677–686. doi:10.1080/03639045.2017.1408642.
16. CHANDRASEKHAR R., HASSAN Z., ALHUSBAN F., SMITH A. M., MOHAMMED A. R. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, vol. 72, no. 1, pp. 119–129. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.11.011.
17. DITZINGER F., PRICE D. J., NAIR A., BECKER-BALDUS J., GLAUBITZ C., DRESSMAN J. B., SAAL C., KUENTZ M. Opportunities for Successful Stabilization of Poor Glass-Forming Drugs: A Stability-Based Comparison of Mesoporous Silica Versus Hot Melt Extrusion Technologies. *Pharmaceutics*, 2019, vol. 11, no. 11, 577. doi:10.3390/pharmaceutics11110577.
18. KIM D. S., YANG E. S., YONG C. S., YOUN Y. S., OH K. T., LI D. X., KIM J. O., JIN S. G., CHOI H.-G. Effect of inorganic mesoporous carriers on 1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol-loaded solid self-emulsifying drug delivery system: Physicochemical characterization and bioavailability in rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, vol. 160, pp. 331–336. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.09.041.

19. VASILJEVIĆ I., TURKOVIĆ E., NENADOVIĆ S., MIRKOVIĆ M., ZIMMER A., PAROJČIĆ J., ALEKSIĆ I. Investigation into liquisolid system processability based on the SeDeM Expert System approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, vol. 605, 120847. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120847.
20. CIRRI M., MURA P., VALLERI M., BRUNETTI L. Development and Characterization of Liquisolid Tablets Based on Mesoporous Clays or Silicas for Improving Glyburide Dissolution. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 6, 503. doi:10.3390/pharmaceutics12060503.
21. MONKHOUSE D. C., LACH J. L. Use of Adsorbents in Enhancement of Drug Dissolution I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1972, vol. 61, no. 9, pp. 1430–1435. doi:10.1002/jps.2600610917.
22. MONKHOUSE D. C., LACH J. L. Use of Adsorbents in Enhancement of Drug Dissolution II. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1972, vol. 61, no. 9, pp. 1435–1441. doi:10.1002/jps.2600610918.
23. UNGER K., RUPPRECHT H., VALENTIN B., KIRCHER W. The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1983, vol. 9, nos. 1–2, pp. 69–91. doi:10.3109/03639048309048546.
24. VALLET-REGI M., RÁMILA A., DEL REAL R. P., PÉREZ-PARIENTE J. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chemistry of Materials*, 2001, vol. 13, no. 2, pp. 308–311. doi:10.1021/cm0011559.
25. ROWE R. C., SHESKEY P. J., OWEN S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, 2006, 918 p. ISBN 0 85369 618 7.
26. FRIEDRICH H., FUSSNEGGER B., KOLTER K., BODMEIER R. Dissolution rate improvement of poorly water-soluble drugs obtained by adsorbing solutions of

- drugs in hydrophilic solvents onto high surface area carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, vol. 62, no. 2, pp. 171–177. doi:10.1016/j.ejpb.2005.08.013.
27. NEPAL P. R., HAN H.-K., CHOI H.-K. Enhancement of solubility and dissolution of Coenzyme Q10 using solid dispersion formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, vol. 383, no. 1, pp. 147–153. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.09.031.
28. EL-GIZAWY S. A., OSMAN M. A., ARAFA M. F., EL MAGHRABY G. M. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, vol. 478, no. 2, pp. 773–778. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.037.
29. McCARTHY C. A., AHERN R. J., DONTIREDDY R., RYAN K. B., CREAN A. M. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 93–108. doi:10.1517/17425247.2016.1100165.
30. LIAO C. C., JAROWSKI C. I. Dissolution rates of corticoid solutions dispersed on silicas. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1984, vol. 73, no. 3, pp. 401–403. doi:10.1002/jps.2600730330.
31. SHETH A., JAROWSKI C. I. Use of Powdered Solutions to Improve the Dissolution Rate of Polythiazide Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1990, vol. 16, no. 5, pp. 769–777. doi:10.3109/03639049009114908.
32. SPIREAS S., BOLTON S.M. *Liquisolid systems and methods of preparing same*. 1997, US5700834A.

33. AHUJA G., PATHAK K. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, vol. 71, no. 6, pp. 599–607. doi:10.4103/0250-474X.59540.
34. ONDREJČEK P., SVAČINOVÁ P., ŘEHULA M., RABIŠKOVÁ, M. Tradiční plniva tablet ve funkci nanonosičů léčivých látek. *Chemické listy*, 2013, vol. 107, no. 11, pp. 862-866.
35. HORCAJADA P., MÁRQUEZ-ALVAREZ C., RÁMILA A., PÉREZ-PARIENTE J., VALLET-REGÍ M. Controlled release of Ibuprofen from dealuminated faujasites. *Solid State Sciences*, 2006, vol. 8, no. 12, pp. 1459–1465. doi:1016/j.solidstatesciences.2006.07.016.
36. VILAÇA N., MACHADO A. F., MORAIS-SANTOS F., AMORIM R., PATRÍCIA NETO A., LOGODIN E., PEREIRA M. F. R., SARDO M., ROCHA J., PARPOT P., FONSECA A. M., BALTAZAR F., NEVES I. C. Comparison of different silica microporous structures as drug delivery systems for in vitro models of solid tumors. *RSC Advances*, 2017, vol. 7, no. 22, pp. 13104–13111. doi:10.1039/C7RA01028A.
37. KUILA U., PRASAD M. Specific surface area and pore-size distribution in clays and shales. *Geophysical Prospecting*, 2013, vol. 61, no. 2, pp. 341–362. doi:10.1111/1365-2478.12028.
38. AERTS C. A., VERRAEDT E., MELLAERTS R., DEPLA A., AUGUSTIJNS P., VAN HUMBEECK J., VAN DEN MOOTER G., MARTENS J. A. Tunability of Pore Diameter and Particle Size of Amorphous Microporous Silica for Diffusive Controlled Release of Drug Compounds. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, vol. 111, no. 36, pp. 13404–13409. doi:10.1021/jp0735076.
39. AHOLA M., KORTESUO P., KANGASNIEMI I., KIESVAARA J., YLI-URPO A. Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate.



- International Journal of Pharmaceutics, 2000, vol. 195, no. 1, pp. 219–227.  
doi:10.1016/S0378-5173(99)00403-2.
40. AERTS C. A., VERRAEDT E., DEPLA A., FOLLENS L., FROYEN L., VAN HUMBEECK J., AUGUSTIJNS P., VAN DEN MOOTER G., MELLAERTS R., MARTENS J. A. Potential of amorphous microporous silica for ibuprofen controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, vol. 397, no. 1, pp. 84–91. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.06.053.
41. VERRAEDT E., PENDELA M., ADAMS E., HOOGMARTENS J., MARTENS J. A. Controlled release of chlorhexidine from amorphous microporous silica. *Journal of Controlled Release*, 2010, vol. 142, no. 1, pp. 47–52. doi:10.1016/j.jconrel.2009.09.022.
42. 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*, 2011, vol. 100, no. 5, pp. 1805–1818. doi:10.1002/jps.22420.
43. KONTOGIANNIDOU E., KARAVASILI C., KOUSKOURA M. G., FILIPPOUSI M., VAN TENDELOO G., ANDREADIS I. I., ELEFThERiADIS G. K., KONTOPOULOU I., MARKOPOULOU C. K., BOUROPOULOS N., FATOUROS D. G. In vitro and ex vivo assessment of microporous Faujasite zeolite (NaX-FAU) as a carrier for the oral delivery of danazol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2019, vol. 51, pp. 177–184. doi:10.1016/j.jddst.2019.02.036.
44. ROUQUEROL J., AVNIR D., FAIRBRIDGE C. W., EVERETT D. H., HAYNES J. M., PERNICONE N., RAMSAY J. D. F., SING K. S. W., UNGER K. K. Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report).

- Pure and Applied Chemistry, 1994, vol. 66, no. 8, pp. 1739–1758.  
doi:10.1351/pac199466081739.
45. VAN SPEYBROECK M., MELLAERTS R., MOLS R., THI T. DO, MARTENS J. A., VAN HUMBEECK J., ANNAERT P., VAN DEN MOOTER G., AUGUSTIJNS P. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, vol. 41, no. 5, pp. 623–630. doi:10.1016/j.ejps.2010.09.002.
  46. WANG S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, vol. 117, no. 1, pp. 1–9. doi:10.1016/j.micromeso.2008.07.002.
  47. DE JONG K. P., KOSTER A. J. Three-Dimensional Electron Microscopy of Mesoporous Materials—Recent Strides Towards Spatial Imaging at the Nanometer Scale. *ChemPhysChem*, 2002, vol. 3, no. 9, pp. 776–780. doi:10.1002/1439-7641(20020916)3:9<776::AID-CPHC776>3.0.CO;2-E.
  48. QU H., BHATTACHARYYA S., DUCHEYNE P. 4.34 Sol–Gel Processed Oxide Controlled Release Materials. *Comprehensive Biomaterials II*, 2017, vol. 4, pp 617–643. doi: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10217-6
  49. BECK J. S., VARTULI J. C., ROTH W. J., LEONOWICZ M. E., KRESGE C. T., SCHMITT K. D., CHU C. T. W., OLSON D. H., SHEPPARD E. W., MCCULLEN S. B., HIGGINS J. B., SCHLENKER J. L. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *Journal of the American Chemical Society*, 1992, vol. 114, no. 27, pp. 10834–10843. doi:10.1021/ja00053a020.
  50. ZHAO D., FENG J., HUO Q., MELOSH N., FREDRICKSON G. H., CHMELKA B. F., STUCKY G. D. Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous

- Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores. *Science*, 1998, vol. 279, no. 5350, pp. 548–552. doi:10.1126/science.279.5350.548.
51. BAGSHAW S. A., PROUZET E., PINNAVAIA T. J. Templating of Mesoporous Molecular Sieves by Nonionic Polyethylene Oxide Surfactants. *Science*, 1995, vol. 269, no. 5228, pp. 1242–1244. doi:10.1126/science.269.5228.1242.
52. GIRALDO L. F., LÓPEZ B. L., PÉREZ L., URREGO S., SIERRA L., MESA M. Mesoporous Silica Applications. *Macromolecular Symposia*, 2007, vol. 258, no. 1, pp. 129–141. doi: 10.1002/masy.200751215.
53. JANSEN J. C., SHAN Z., MARCHESE L., ZHOU W., PUIL N. v. d., MASCHMEYER T. A new templating method for three-dimensional mesopore networks. *Chemical Communications*, 2001, no. 8, pp. 713–714. doi:10.1039/B101000J.
54. LIMNELL T., SANTOS H. A., MÄKILÄ E., HEIKKILÄ T., SALONEN J., MURZIN D. Y., KUMAR N., LAAKSONEN T., PELTONEN L., HIRVONEN J. Drug Delivery Formulations of Ordered and Nonordered Mesoporous Silica: Comparison of Three Drug Loading Methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, vol. 100, no. 8, pp. 3294–3306. doi: 10.1002/jps.22577.
55. EVONIK INDUSTRIES AG. Aeroperl® 300 Pharma [online]. Dostupné z: <https://products-re.evonik.com/lpa-productfinder/page/productsbytext/detail.html?channel=aerosil&pid=1850&lang=en>. (13. října 2021).
56. WEI Q., KECK C. M., MÜLLER R. H. Preparation and tableting of long-term stable amorphous rutin using porous silica. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017, vol. 113, pp. 97–107. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.009.
57. ELKADI S., ELSAMALIGY S., AL-SUWAYEH S., MAHMOUD H. The Development of Self-nanoemulsifying Liquisolid Tablets to Improve

- the Dissolution of Simvastatin. *AAPS PharmSciTech*, 2017, vol. 18, no. 7, pp. 2586–2597. doi:10.1208/s12249-017-0743-z.
58. LAINÉ A.-L., PRICE D., DAVIS J., ROBERTS D., HUDSON R., BACK K., BUNGAY P., FLANAGAN N. Enhanced oral delivery of celecoxib via the development of a supersaturable amorphous formulation utilising mesoporous silica and co-loaded HPMCAS. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, vol. 512, no. 1, pp. 118–125. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.034.
59. MERCK KGaA. Parteck® SLC (Silica) Excipient [online]. Dostupné z: <https://www.merckmillipore.com/CZ/cs/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/parteck-slc/6a2b.qB.ukEAAAFQl6V2h03D,nav?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>. (13. října 2021).
60. SCHULTZ H. B., KOVALAINEN M., PERESSIN K. F., THOMAS N., PRESTIDGE C. A. Supersaturated Silica-Lipid Hybrid Oral Drug Delivery Systems: Balancing Drug Loading and In Vivo Performance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2019, vol. 370, no. 3, pp. 742-750. doi: 10.1124/jpet.118.254466.
61. PRICE D. J., NAIR A., KUENTZ M., DRESSMAN J., SAAL C. Calculation of drug-polymer mixing enthalpy as a new screening method of precipitation inhibitors for supersaturating pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, vol. 132, pp. 142–156. doi:10.1016/j.ejps.2019.03.006.
62. GRACE GmbH & Co. Formulation Excipients [online]. Dostupné z: [https://grace.com/industries/pharmaceutical-nutraceutical/formulation-excipients/?utm\\_source=google&utm\\_medium=ppc&utm\\_campaign=pharma&utm\\_term=ex](https://grace.com/industries/pharmaceutical-nutraceutical/formulation-excipients/?utm_source=google&utm_medium=ppc&utm_campaign=pharma&utm_term=ex)

- ipients-core-emea&utm\_content=ad6&creative=523509220314&keyword=syloid%20silica&matchtype=p&network=g&device=c&gclid=CjwKCAjwoP6LBhBlEiwAvCcthHPZ3bqwipqjRMZl\_lmvdDGxCwXcAEbpmhEnZx456hUtO8ShKsTVuBoCbJYQAvD\_BwE. (14. října 2021).
63. GRACE GmbH & Co. SYLOID® Silica Excipients [online]. Dostupné z: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj74Ni7ovfzAhWHGewKHWwCKUQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fgrace.com%2Fcontent%2Fdam%2Fgrace-site%2Fenglish%2Fpdf%2Fmaterials-technologies%2FSYLOID-Silica-Excipients-Brochure.pdf&usg=AOvVaw1etWQCa5dN85dblfPWhafJ>. (14. října 2021).
64. 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*, 2017, vol. 38, pp. 97–106. doi:10.1016/j.jddst.2017.01.009.
65. WATERS L. J., HANRAHAN J. P., TOBIN J. M., FINCH C. V, PARKES G. M. B., AHMAD S. A., MOHAMMAD F., SALEEM M. Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid® based mesoporous silicas for oral equine applications. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 181–186. doi:10.1016/j.jpha.2018.01.004.
66. MADHAV K. V., KISHAN V. Self microemulsifying particles of loratadine for improved oral bioavailability: preparation, characterization and in vivo evaluation. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2018, vol. 48, no. 4, pp. 497–508. doi:10.1007/s40005-017-0344-6.
67. SURAM D., NARALA A., VEERABRAHMA K. Development, characterization, comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of iloperidone solid

- SMEDDS and liquisolid compact. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2020, vol. 46, no. 4, pp. 587–596. doi:10.1080/03639045.2020.1742142.
68. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES Co, Ltd. The Specialty Excipient Neusilin® [online]. Dostupné z: <https://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/index.html>. (18. října 2021).
69. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES Co, Ltd. Spray Drying Technology [online]. Dostupné z: [https://www.fujichemical.co.jp/english/medical/spray\\_dry/index.html](https://www.fujichemical.co.jp/english/medical/spray_dry/index.html). (18. října 2021).
70. TRAN D. T., KOMÍNOVÁ P., KULAVIAK L., ZÁMOSTNÝ P. Evaluation of multifunctional magnesium aluminosilicate materials as novel family of glidants in solid dosage products. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, vol. 592, 120054. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120054.
71. KOMÍNOVÁ P., KULAVIAK L., ZÁMOSTNÝ P. Stress-Dependent Particle Interactions of Magnesium Aluminometasilicates as Their Performance Factor in Powder Flow and Compaction Applications. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2021, vol. 14, no. 4, 900. doi:10.3390/ma14040900.
72. TANIGUCHI H. Tobacco filter containing magnesium aluminometasilicate. 2010, US8978662B2.
73. KRUPA A., MAJDA D., JACHOWICZ R., MOZGAWA W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochimica Acta*, 2010, vol. 509, no. 1, pp. 12–17. doi: 10.1016/j.tca.2010.05.009.
74. KHANFAR M., FARES M. M., SALEM M. S., QANDIL A. M. Mesoporous silica based macromolecules for dissolution enhancement of Irbesartan drug using pre-adjusted pH method. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2013, vol. 173, pp. 22–28. doi: 10.1016/j.micromeso.2013.02.007.

75. SHAH A., SERAJUDDIN A. T. M. Conversion of solid dispersion prepared by acid–base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin<sup>®</sup> US2. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, vol. 484, no. 1, pp. 172–180. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.060.
76. HUSUZADE G., MESUT B., GÜNGÖR S. Development of a Solid-Type IV Self-Emulsifying Drug Delivery System of BCS Class II Drug. *Proceedings*. 2021, vol. 78, no. 1, 32. doi:10.3390/IECP2020-08670.
77. KURHAJEC S., KOSTELANSKÁ K., PAVLOKOVÁ S., VETCHÝ D., WOLASCHKA T., GAJDZIOK J., FRANC A. Stabilized antioxidative plant extracts formulated by liquisolid technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, vol. 60, 102022. doi:0.1016/j.jddst.2020.102022.
78. WANG Y., ZHAO Q., HU Y., SUN L., BAI L., JIANG T., WANG S. Ordered nanoporous silica as carriers for improved delivery of water insoluble drugs: a comparative study between three dimensional and two dimensional macroporous silica. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, vol. 8, pp. 4015–4031. doi:10.2147/IJN.S52605.
79. SHI Z.-G., GUO Q.-Z., LIU Y.-T., XIAO Y.-X., XU L. Drug delivery devices based on macroporous silica spheres. *Materials Chemistry and Physics*, 2011, vol. 126, no. 3, pp. 826–831. doi: 10.1016/j.matchemphys.2010.12.035.
80. GUMASTE S. G., SERAJUDDIN A. T. M. Development of solid SEDDS, VII: Effect of pore size of silica on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 110, pp. 134–147. doi:10.1016/j.ejps.2017.05.014
81. HU Y., ZHI Z., WANG T., JIANG T., WANG S. Incorporation of indomethacin nanoparticles into 3-D ordered macroporous silica for enhanced dissolution and

- reduced gastric irritancy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2011, vol. 79, no. 3, pp. 544–551. doi:10.1016/j.ejpb.2011.07.001.
82. QU F., LIN H., WU X., LI X., QIU S., ZHU G. Bio-templated synthesis of highly ordered macro-mesoporous silica material for sustained drug delivery. *Solid State Sciences*, 2010, vol. 12, no. 5, pp. 851–856. doi:10.1016/j.solidstatesciences.2010.02.005.
83. RATHOUSKÝ J., ZUKALOVÁ M., ZUKAL A. Supramolekulární templátování: Nová strategie syntézy mezoporézních molekulových sít. *Chemické listy*, 1997, vol. 91, no. 6, pp. 413–420.
84. AIELLO R., CAVALLARO G., GIAMMONA G., PASQUA L., PIERRO P., TESTA F. Mesoporous silicate as matrix for drug delivery systems of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Studies in Surface Science and Catalysis*, 2002, vol. 142, pp. 1165–1172. doi:10.1016/S0167-2991(02)80276-2.
85. HORCAJADA P., RÁMILA A., PÉREZ-PARIENTE J., VALLET-REGI M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2004, vol. 68, no. 1, pp. 105–109. doi:10.1016/j.micromeso.2003.12.012.
86. HEIKKILÄ T., SALONEN J., TUURA J., HAMDY M. S., MUL G., KUMAR N., SALMI T., MURZIN D. Y., LAITINEN L., KAUKONEN A. M., HIRVONEN J., LEHTO V.-P. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, vol. 331, no. 1, pp. 133–138. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.09.019.
87. ZAHARUDIN N. S., MOHAMED ISA E. D., AHMAD H., ABDUL RAHMAN M. B., JUMBRI K. Functionalized mesoporous silica nanoparticles templated by



- pyridinium ionic liquid for hydrophilic and hydrophobic drug release application. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2020, vol. 24, no. 3, pp. 289–302. doi:10.1016/j.jscs.2020.01.003.
88. TRAN A.-V., SHIM K., VO THI T.-T., KOOK J.-K., AN S. S. A., LEE S.-W. Targeted and controlled drug delivery by multifunctional mesoporous silica nanoparticles with internal fluorescent conjugates and external polydopamine and graphene oxide layers. *Acta Biomaterialia*, 2018, vol. 74, pp.397–413. doi:10.1016/j.actbio.2018.05.022.
89. SONG S.-W., HIDAJAT K., KAWI S. Functionalized SBA-15 Materials as Carriers for Controlled Drug Delivery: Influence of Surface Properties on Matrix–Drug Interactions. *Langmuir*, 2005, vol. 21, no. 21, pp. 9568–9575. doi:10.1021/la051167e.
90. JANGRA S., GIROTRA P., CHHOKAR V., TOMER V. K., SHARMA A. K., DUHAN S. In-vitro drug release kinetics studies of mesoporous SBA-15-azathioprine composite. *Journal of Porous Materials*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. 679–688. doi:10.1007/s10934-016-0123-1.
91. VIVERO-ESCOTO J. L., SLOWING I. I., WU C.-W., LIN V. S.-Y. Photoinduced Intracellular Controlled Release Drug Delivery in Human Cells by Gold-Capped Mesoporous Silica Nanosphere. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, vol. 131, no. 10, pp. 3462–3463. doi:10.1021/ja900025f.
92. LI Z., CLEMENS D. L., LEE B.-Y., DILLON B. J., HORWITZ M. A., ZINK J. I. Mesoporous Silica Nanoparticles with pH-Sensitive Nanovalves for Delivery of Moxifloxacin Provide Improved Treatment of Lethal Pneumonic Tularemia. *ACS Nano*, 2015, vol. 9, no. 11, pp. 10778–10789. doi:10.1021/acsnano.5b04306.

93. HO Y.-J., WU C.-H., JIN Q., LIN C.-Y., CHIANG P.-H., WU N., FAN C.-H., YANG C.-M., YEH C.-K. Superhydrophobic drug-loaded mesoporous silica nanoparticles capped with  $\beta$ -cyclodextrin for ultrasound image-guided combined antivasular and chemo-sonodynamic therapy. *Biomaterials*, 2020, vol. 232, 119723. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119723.
94. GUO F., LI G., ZHOU H., MA S., GUO L., LIU X. Temperature and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-operated nano-valves on mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release and kinetics. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2020, vol. 187, 110643. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110643.
95. BALIŚ A., WOLSKI K., ZAPOTOCZNY S. Thermoresponsive Polymer Gating System on Mesoporous Shells of Silica Particles Serving as Smart Nanocontainers. *Polymers*, 2020, vol. 12, no. 4, 888. doi:10.3390/polym12040888.
96. ABDELBAR M. F., SHAMS R. S., MORSY O. M., HADY M. A., SHOUEIR K., ABDELMONEM R. Highly ordered functionalized mesoporous silicate nanoparticles reinforced poly (lactic acid) gatekeeper surface for infection treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 156, pp. 858–868. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.119.
97. GAO Q., XU Y., WU D., SUN Y., LI X. pH-Responsive Drug Release from Polymer-Coated Mesoporous Silica Spheres. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, vol. 113, no. 29, pp. 12753–12758. doi:10.1021/jp9043978.
98. LEE C.-H., CHENG S.-H., HUANG I.-P., SOURIS J. S., YANG C.-S., MOU C.-Y., LO L.-W. Intracellular pH-Responsive Mesoporous Silica Nanoparticles for the Controlled Release of Anticancer Chemotherapeutics. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, vol. 49, no. 44, pp. 8214–8219. doi:10.1002/anie.201002639.

99. WU S., HUANG X., DU X. pH- and redox-triggered synergistic controlled release of a ZnO-gated hollow mesoporous silica drug delivery system. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, vol. 3, no. 7, pp. 1426–1432. doi:10.1039/C4TB01794C.
100. WANG Y., HAN N., ZHAO Q., BAI L., LI J., JIANG T., WANG S. Redox-responsive mesoporous silica as carriers for controlled drug delivery: A comparative study based on silica and PEG gatekeepers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, vol. 72, pp. 12–20. doi:10.1016/j.ejps.2015.02.008.
101. WANG P., CHEN S., CAO Z., WANG G. NIR Light-, Temperature-, pH-, and Redox-Responsive Polymer-Modified Reduced Graphene Oxide/Mesoporous Silica Sandwich-Like Nanocomposites for Controlled Release. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, vol. 9, no. 34, pp. 29055–29062. doi:10.1021/acsami.7b07468.
102. LAITINEN R., LÖBMAN K., STRACHAN C. J., GROHGANZ H., RADES T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, vol. 453, no. 1, pp. 65-79. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.04.066.
103. BHUGRA C., PIKAL M. J. Role of Thermodynamic, Molecular, and Kinetic Factors in Crystallization from the Amorphous State. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 97, no. 4, pp. 1329–1349. doi:10.1002/jps.21138.
104. PRICE D. J., NAIR A., BECKER-BALDUS J., GLAUBITZ C., KUENTZ M., DRESSMAN J., SAAL C. Incorporation of HPMCAS during loading of glibenclamide onto mesoporous silica improves dissolution and inhibits precipitation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 141, 105113. doi:10.1016/j.ejps.2019.105113.

105. TZANKOV B., VOYCHEVA C., ALUANI D., YORDANOV Y., AVRAMOVA K., TZANKOVA V., SPASSOVA I., KOVACHEVA D., YONCHEVA K. Improvement of dissolution of poorly soluble glimepiride by loading on two types of mesoporous silica carriers. *Journal of Solid State Chemistry*, 2019, vol. 271, pp. 253–259. doi:10.1016/j.jssc.2018.12.062.
106. KNAPIK-KOWALCZUK J., KRAMARCZYK D., CHMIEL K., ROMANOVA J., KAWAKAMI K., PALUCH M. Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals—The Case of Simvastatin. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 4, 384. doi:10.3390/pharmaceutics12040384.
107. AJAYAN P. M., LIJIMA S. Capillarity-induced filling of carbon nanotubes. *Nature*, 1993, vol. 361, no. 6410, pp. 333–334. doi:10.1038/361333a0.
108. PRASAD B. R., LELE S. Stabilization of the amorphous phase inside carbon nanotubes: Solidification in a constrained geometry. *Philosophical Magazine Letters*, 1994, vol. 70, no. 6, pp. 357–361. doi:10.1080/09500839408240501.
109. SHEN S.-C., DONG Y.-C., LETCHMANAN K., NG W. K. Chapter 23 - Mesoporous materials and technologies for development of oral medicine. *Nanostructures for Oral Medicine*, 2017, pp. 699–749. doi:10.1016/B978-0-323-47720-8.00024-9.
110. HAMILTON B. D., HA J. M., HILLMYER M. A., WARD M. D. Manipulating crystal growth and polymorphism by confinement in nanoscale crystallization chambers. *Accounts of Chemical Research*, 2012, vol. 45, no. 3, pp. 414–423. doi:10.1021/ar200147v.
111. QIAN K. K., BOGNER R. H. Application of Mesoporous Silicon Dioxide and Silicate in Oral Amorphous Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol. 101, no. 2, pp. 444–463. doi:/10.1002/jps.22779.

112. RENGARAJAN G. T., ENKE D., STEINHART M., BEINER M. Stabilization of the amorphous state of pharmaceuticals in nanopores. *Journal of Materials Chemistry*, 2008, vol. 18, no. 22, pp. 2537–2539. doi:10.1039/b804266g.
113. KNAPIK J., WOJNAROWSKA Z., GRZYBOWSKA K., JURKIEWICZ K., STANKIEWICZ A., PALUCH M. Stabilization of the Amorphous Ezetimibe Drug by Confining Its Dimension. *Molecular Pharmaceutics*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 1308–1316. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00903.
114. RIIKONEN J., XU W., LEHTO V.-P. Mesoporous systems for poorly soluble drugs – recent trends. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 536, no. 1, pp. 178–186. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.11.054.
115. POPOVA M., SZEGEDI A., MAVRODINOVA V., NOVAK TUŠAR N., MIHÁLY J., KLÉBERT S., BENBASSAT N., YONCHEVA K. Preparation of resveratrol-loaded nanoporous silica materials with different structures. *Journal of Solid State Chemistry*, 2014, vol. 219, pp. 37–42. doi:10.1016/j.jssc.2014.07.002.
116. CHARNAY C., BÉGU S., TOURNÉ-PÉTEILH C., NICOLE L., LERNER D. A., DEVOISSELLE J. M. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, vol. 57, no. 3, pp. 533–540. doi:10.1016/j.ejpb.2003.12.007.
117. HANADA M., JERMAIN S. V, THOMPSON S. A., FURUTA H., FUKUDA M., WILLIAMS R. O. Ternary Amorphous Solid Dispersions Containing a High-Viscosity Polymer and Mesoporous Silica Enhance Dissolution Performance. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 198–213. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00811.

118. REN X., CHENG S., LIANG Y., YU X., SHENG J., WAN Y., LI Y., WAN J., LUO Z., YANG X. Mesoporous silica nanospheres as nanocarriers for poorly soluble drug itraconazole with high loading capacity and enhanced bioavailability. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2020, vol. 305, 110389. doi:10.1016/j.micromeso.2020.110389.
119. SOLOMON S., IQBAL J., ALBADARIN A. B. Insights into the ameliorating ability of mesoporous silica in modulating drug release in ternary amorphous solid dispersion prepared by hot melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021, vol. 165, pp. 244–258. doi:10.1016/j.ejpb.2021.04.017.
120. LE T.-T., ELZHRY ELYAFI A. K., MOHAMMED A. R., AL-KHATTAWI A. Delivery of Poorly Soluble Drugs via Mesoporous Silica: Impact of Drug Overloading on Release and Thermal Profiles. *Pharmaceutics*, 2019, vol. 11, no. 6, 269. doi:10.3390/pharmaceutics11060269.
121. MISHRA V., NAYAK P., YADAV N., SINGH M., TAMB UWALA M. M., ALJABALI A. A. A. Orally administered self-emulsifying drug delivery system in disease management: Advancement and patents. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 315–332. doi:10.1080/17425247.2021.1856073.
122. BAGHEL P., ROY A., VERMA S., SATAPATHY T., BAHADUR S. Amelioration of lipophilic compounds in regards to bioavailability as self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 6, no. 1, 21. doi:10.1186/s43094-020-00042-0.
123. ATTAMA A. A., NZEKWE I. T., NNAMANI P. O., ADIKWU M. U., ONUGU C. O. The use of solid self-emulsifying systems in the delivery of diclofenac. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, vol. 262, no. 1, pp. 23–28. doi:10.1016/S0378-5173(03)00315-6.

124. PATIL P., JOSHI P., PARADKAR A. Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen. *AAPS PharmSciTech*, 2004, vol. 5, no. 3, pp. 43–50. doi:10.1208/pt050342.
125. SAIFULLAH S., KANWAL T., ULLAH S., KAWISH M., HABIB S. M., ALI I., MUNIR A., IMRAN M., SHAH M. R. Design and development of lipid modified chitosan containing muco-adhesive self-emulsifying drug delivery systems for cefixime oral delivery. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2021, vol. 235, 105052. doi:10.1016/j.chemphyslip.2021.105052.
126. MALKAWI A., JALIL A., NAZIR I., MATUSZCZAK B., KENNEDY R., BERNKOP-SCHNÜRCH A. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Hydrophobic Drug Polymer Complexes Provide a Sustained Release in Vitro. *Molecular Pharmaceutics*, 2020, vol. 17, no. 10, pp. 3709–3719. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00389.
127. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>. (1. října 2021).
128. MANDIĆ J., ZVONAR POBIRK A., VREČER F., GAŠPERLIN M. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, vol. 533, no. 2, pp. 335–345. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.036.
129. GONÇALVES A., NIKMARAM N., ROOHINEJAD S., ESTEVINHO B. N., ROCHA F., GREINER R., MCCLEMENTS D. J. Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and*

- Engineering Aspects, 2018, vol. 538, pp. 108–126.  
doi:10.1016/j.colsurfa.2017.10.076.
130. NANDA KISHORE R., YALAVARTHI P. R., VADLAMUDI H. C.,  
VANDANA K. R., RASHEED A., SUSHMA M. Solid self microemulsification of  
Atorvastatin using hydrophilic carriers: a design. Drug Development and Industrial  
Pharmacy, 2015, vol. 41, no. 7, pp. 1213–1222.  
doi:10.3109/03639045.2014.938655.
131. ALI K. A., MUKHERJEE B., BANDYOPADHYAY A. K. Formulation  
development and in vitro evaluation of solidified self-microemulsion in the form of  
tablet containing atorvastatin calcium. Drug Development and Industrial Pharmacy,  
2013, vol. 39, no. 11, pp. 1742–1749. doi:10.3109/03639045.2012.733011.
132. KAMAL M. M., SALAWI A., LAM M., NOKHODCHI A., ABU-FAYYAD A.,  
EL SAYED K. A., NAZZAL S. Development and characterization of curcumin-  
loaded solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) by spray drying using  
Soluplus<sup>®</sup> as solid carrier. Powder Technology, 2020, vol. 369, pp. 137–145.  
doi:10.1016/j.powtec.2020.05.023.
133. MANDIĆ J., KOSMAČ I., KOVAČEVIĆ M., HODNIK B., HODNIK Ž.,  
VREČER F., GAŠPERLIN M., PERISSUTTI B., ZVONAR POBIRK A.  
Evaluation of solid carvedilol-loaded SMEDDS produced by the spray drying  
method and a study of related substances. International Journal of Pharmaceutics,  
2021, vol. 605, 120783. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120783.
134. QUANG., WU Q., ZHANG X., ZHAN Z., ZHOU C., CHEN B., ZHANG Z., LI G.,  
PAN X., WU C. Enhancing in vitro dissolution and in vivo bioavailability of  
fenofibrate by solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporous



- silica. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, vol. 141, pp. 476–482. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.02.013.
135. QUAN G., NIU B., SINGH V., ZHOU Y., WU C.-Y., PAN X., WU C. Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: precipitation inhibition and bioavailability enhancement. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, vol. 12, pp. 8801–8811. doi:10.2147/IJN.S149717.
136. KRUPA A., SZŁĘK J., JANY B. R., JACHOWICZ R. Preformulation Studies on Solid Self-Emulsifying Systems in Powder Form Containing Magnesium Aluminometasilicate as Porous Carrier. *AAPS PharmSciTech*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 623–635. doi:10.1208/s12249-014-0247-z.
137. INUGALA S., EEDARA B. B., SUNKAVALLI S., DHURKE R., KANDADI P., JUKANTI R., BANDARI S. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, vol. 74, pp. 1–10. doi:10.1016/j.ejps.2015.03.024.
138. PATEL G., SHELAT P., LALWANI A. Statistical modeling, optimization and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery system of lopinavir using design of experiment. *Drug Delivery*, 2016, vol. 23, no. 8, pp. 3027–3042. doi:10.3109/10717544.2016.1141260.
139. GUMASTE S. G., DALRYMPLE D. M., SERAJUDDIN A. T. M. Development of Solid SEDDS, V: Compaction and Drug Release Properties of Tablets Prepared by Adsorbing Lipid-Based Formulations onto Neusilin<sup>®</sup> US2. *Pharmaceutical Research*, 2013, vol. 30, no. 12, pp. 3186–3199. doi:10.1007/s11095-013-1106-4.
140. BOLKO SELJAK K., ILIĆ I. G., GAŠPERLIN M., ZVONAR POBIRK A. Self-microemulsifying tablets prepared by direct compression for improved resveratrol

- delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 548, no. 1, pp. 263–275. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.06.065.
141. AGARWAL V., SIDDIQUI A., ALI H., NAZZAL S. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS). *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, vol. 366, no. 1, pp. 44–52. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.08.046.
142. WILLIAMS H. D., SPEYBROECK M. VAN, AUGUSTIJNS P., PORTER C. J. H. Lipid-Based Formulations Solidified Via Adsorption onto the Mesoporous Carrier Neusilin<sup>®</sup> US2: Effect of Drug Type and Formulation Composition on In Vitro Pharmaceutical Performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 103, no. 6, pp. 1734–1746. doi:10.1002/jps.23970.
143. GUMASTE S. G., FREIRE B. O. S., SERAJUDDIN A. T. M. Development of solid SEDDS, VI: Effect of precoating of Neusilin<sup>®</sup> US2 with PVP on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 110, pp. 124–133. doi: 10.1016/j.ejps.2017.02.022.
144. AL-OKBI S. Y., MOHAMED D. A., HAMED T. E.-S., ABD EL-ALIM S. H., KASSEM A. A., MOSTAFA D. M. Application of liquisolid technology for promoting the renoprotective efficacy of walnut extracts in chronic renal failure rat model. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2019, vol. 45, no. 1, pp. 32–42. doi:10.1080/03639045.2018.1515219.
145. JAIPAKDEE N., LIMPONGSA E., SRIPANIDKULCHAI B., PIYACHATURAWAT P. Preparation of *Curcuma comosa* tablets using liquisolid techniques: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 553, no. 1, pp. 157–168. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.031.

146. PEZZINI B. R., BERINGHS A. O., FERRAZ H. G., SILVA M. A. S., STULZER H. K., SONAGLIO D. Liquefied technology applied to pellets: Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. *Chemical Engineering Research and Design*, 2016, vol. 110, pp. 62–69. doi:10.1016/j.cherd.2016.01.037.
147. TAGHIZADEH Z., RAKHSHANI S., JAHANI V., RAJABI O., HAGHIGHI H. M., ABBASPOUR M. Preparation and in vitro characterization of carvedilol pellets by combination of liquefied technique and extrusion-spheronization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2021, vol. 61, 102232. doi:10.1016/j.jddst.2020.102232.
148. 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 Liquefied Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009, vol. 35, no. 2, pp. 243–251. doi:10.1080/03639040802277672.
149. MAMIDI H. K., MISHRA S. M., ROHERA B. D. Determination of maximum flowable liquid-loading potential of Neusilin® US2 and investigation of compressibility and compactibility of its liquefied blends with PEG (400). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2019, vol. 54, 101285. doi:10.1016/j.jddst.2019.101285.
150. SPIREAS S. Liquefied systems and methods of preparing same. 2002, US6423339B1.
151. DALAL L., ALLAF A. W., EL-ZEIN H. Formulation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying liquefied tablets of furosemide, *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, pp.1315. doi:10.1038/s41598-020-79940-5.

152. ALEKSIĆ I., GERMAN ILIĆ I., CVIJIC S., PAROJČIĆ J. An Investigation into the Influence of Process Parameters and Formulation Variables on Compaction Properties of Liquisolid Systems. *AAPS PharmSciTech*, 2020, vol. 21, no. 7, 242. doi:10.1208/s12249-020-01781-2.
153. ZHANG X., XING H., ZHAO Y., MA Z. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 2018, vol. 10, no. 3, 74. doi:10.3390/pharmaceutics10030074.
154. NOKHODCHI A., HENTZSCHEL C. M., LEOPOLD C. S. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, vol. 8, no. 2, pp. 191–205. doi:10.1517/17425247.2011.548801.
155. EL-HAMMADI M., AWAD N. Investigating the Use of Liquisolid Compacts Technique to Minimize the Influence of pH Variations on Loratadine Release. *AAPS PharmSciTech*, 2012, vol. 13, no. 1, pp. 53–58. doi:10.1208/s12249-011-9719-6.
156. MOQBEL H. A., ELMESHAD A. N., EL-NABARAWI M. A. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, vol. 43, no. 5, pp. 742–750. doi:10.1080/03639045.2016.1225753.
157. HUSSAIN Y., REHMAN A., SHAH M. N. Liquisolid Technique: a Novel Tool to Develop Aceclofenac-Loaded Eudragit L-100 and RS-100-Based Sustained Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2020. doi:10.1007/s12247-020-09474-w.
158. WARD A., WALTON K., STOYCHEVA S., WALLIS M., ADEBISI A., NEP E., NGWULUKA N. C., SHABOUN S., SMITH A. M., CONWAY B. R., ASARE-ADDO K. The use of visible and UV dissolution imaging for the

- assessment of propranolol hydrochloride in liquisolid compacts of *Sesamum radiatum* gum. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020 vol. 56, 101511. doi:10.1016/j.jddst.2020.101511.
159. LU M., XING H., JIANG J., CHEN X., YANG T., WANG D., DING P. Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 115–123. doi:10.1016/j.ajps.2016.09.007.
160. ANZILAGGO D., O'REILLY BERINGHS A., PEZZINI B. R., SONAGLIO D., STULZER H. K. Liquisolid systems: Understanding the impact of drug state (solution or dispersion), nonvolatile solvent and coating material on simvastatin apparent aqueous solubility and flowability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, vol. 175, pp. 36–43. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.044.
161. SHARMA V., PATHAK K. Liquisolid system of paclitaxel using modified polysaccharides: In vitro cytotoxicity, apoptosis study, cell cycle analysis, in vitro mitochondrial membrane potential assessment, and pharmacokinetics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 137, pp. 20–31. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.06.188.
162. MOLAEI M.-A., OSOULI-BOSTANABAD K., ADIBKIA K., SHOKRI J., ASNAASHARI S., JAVADZADEH Y. Enhancement of ketoconazole dissolution rate by the liquisolid technique. *Acta Pharmaceutica*, 2018, vol. 68, no. 3, pp.325–336. doi:10.2478/acph-2018-0025.
163. DE ESPÍNDOLA B., BERINGHS A. O., SONAGLIO D., STULZER H. K., SILVA M. A. S., FERRAZ H. G., PEZZINI B. R. Liquisolid pellets: A pharmaceutical technology strategy to improve the dissolution rate of ritonavir. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2019, vol. 27, no. 5, pp. 702–712. doi:10.1016/j.jsps.2019.04.005.

164. KAUSHIK D., VERMA R. A Comprehensive Text Book on Self-emulsifying Drug Delivery Systems. Bentham eBooks imprint, 2021, 212 p. ISBN 978-981-4998-01-7.
165. MERISKO-LIVERSIDGE E., LIVERSIDGE G. G., COOPER E. R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, vol. 18, no. 2, pp. 113–120. doi:10.1016/S0928-0987(02)00251-8.
166. LÜLLMANN, H., K. MOHR a M. WEHLING. *Farmakologie a toxikologie*. Grada a.s. publishing, 2004, 725 p. ISBN 80-247-0836-1.
167. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations [online]. Dostupné z: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjsluqfqPfzAhVNNNewKHQSYAwUQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Ffiles%2Fdrugs%2Fpublished%2FGuidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF&usg=AOvVaw3ucZ\\_6IW7j9dgKlqPuWbZW](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjsluqfqPfzAhVNNNewKHQSYAwUQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Ffiles%2Fdrugs%2Fpublished%2FGuidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF&usg=AOvVaw3ucZ_6IW7j9dgKlqPuWbZW). (5. října 2021).
168. KAWAKAMI K., ODA N., MIYOSHI K., FUNAKI T., IDA Y. Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 28, no. 1, pp. 7–14. doi:10.1016/j.ejps.2005.11.012.
169. SKLENÁŘ Z., SKOŘEPOVÁ M., STANĚK M., JIRÁSEK R. *Magistraliter receptura v dermatologii*. Galén, 2009, 441 p. ISBN 978-80-7262-588-8.

170. GRUBEROVÁ L., KRATOCHVÍL B. Pevné disperze málo rozpustných léčiv. *Chemické listy*, 2019, vol. 113, no. 6, pp. 383-390.
171. DHORE P. W., DAVE V. S., SAOJI S. D., BOBDE Y. S., MACK C., RAUT N. A. Enhancement of the aqueous solubility and permeability of a poorly water soluble drug ritonavir via lyophilized milk-based solid dispersions. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2017, vol. 22, no. 1, pp. 90–102. doi:10.1080/10837450.2016.1193193.
172. REZAEI A., VARSHOSAZ J., FESHARAKI M., FARHANG A., JAFARI S. M. Improving the solubility and in vitro cytotoxicity (anticancer activity) of ferulic acid by loading it into cyclodextrin nanosponges. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, vol. 14, pp. 4589–4599. doi:10.2147/IJN.S206350.
173. JIANXIAN C., SALEEM K., IJAZ M., UR-REHMAN M., MURTAZA G., ASIM M. H. Development and in vitro Evaluation of Gastro-protective Aceclofenac-loaded Self-emulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, vol. 15, pp. 5217–5226. doi:10.2147/IJN.S250242.
174. SPIREAS S. S., JAROWSKI C. I., ROHERA B. D. Powdered solution technology: principles and mechanism. *Pharmaceutical Research*, 1992, vol. 9, no. 10, pp. 1351–1358. doi:10.1023/a:1015877905988.
175. KHANFAR M., SHEIKH SALEM M., HAWARI R. Formulation factors affecting the release of ezetimibe from different liquisolid compacts. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013, vol. 18, no. 2, pp. 417–427. doi:10.3109/10837450.2012.680594.
176. JAVADZADEH Y., JAFARI-NAVIMIPOUR B., NOKHODCHI A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug

- (carbamazepine). *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, vol. 341, no. 1, pp. 26–34. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.03.034.
177. KARMARKAR A. B., GONJARI I. D., HOSMANI A. H. Liquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2010, vol. 7, no. 10, pp. 1227–1234. doi:10.1517/17425247.2010.511173.
178. ELKORDY A. A., TAN X. N., ESSA E. A. Spironolactone release from liquisolid formulations prepared with Capryol<sup>TM</sup> 90, Solutol<sup>®</sup> HS-15 and Kollicoat<sup>®</sup> SR 30 D as non-volatile liquid vehicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, vol. 83, no. 2, pp. 203–223. doi:10.1016/j.ejpb.2012.08.004.
179. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES Co, Ltd. Neusilin<sup>®</sup> The Extraordinary Excipient for Oral Solid Dosage Forms [online]. Dostupné z: [https://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter\\_pharma\\_0710.html](https://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0710.html). (2. října 2021).
180. SPIREAS S., WANG T., GROVER R. Effect of Powder Substrate on the Dissolution Properties of Methyclothiazide Liquisolid Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1999, vol. 25, no. 2, pp. 163–168. doi:10.1081/DDC-100102156.
181. TAYEL S. A., SOLIMAN I. I., LOUIS D. Improvement of dissolution properties of Carbamazepine through application of the liquisolid tablet technique. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, vol. 69, no. 1, pp. 342–347. doi:10.1016/j.ejpb.2007.09.003.
182. 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, 2011, vol. 37, no. 10, pp. 1200–1207.  
doi:10.3109/03639045.2011.564184.
183. HENTZSCHEL C. M., ALNAIEF M., SMIRNOVA I., SAKMANN A., LEOPOLD C. S. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, vol. 80, no. 1, pp.130–135. doi:10.1016/j.ejpb.2011.08.001.
184. EVONIK INDUSTRIES AG. Aerosil® - Fumed Silica Technical Overview [online]. Dostupné z: <https://www.silica-specialist.com/product/aerosil/downloads/technical-overview-aerosil-fumed-silica-en.pdf>. (5. října 2021).
185. DONNADIO A., CARDINALI G., LATTERINI L., ROSCINI L., AMBROGI V. Nanostructured zinc oxide on silica surface: Preparation, physicochemical characterization and antimicrobial activity. Materials Science and Engineering: C, 2019, vol. 104, 109977. doi:10.1016/j.msec.2019.109977.
186. GRACE GmbH & Co. Syloid® Silicas Pharmaceutical Excipients Overview [online]. Dostupné z: <https://pdf4pro.com/amp/view/syloid-silicas-grace-19a641.html>. (1. října 2021).
187. EVONIK INDUSTRIES AG. Aeroperl® 300 Pharma Product Information [online]. Dostupné z: <https://products-re.evonik.com/www2/uploads/productfinder/AEROPERL-300-Pharma-EN.pdf>. (1. října 2021).
188. JAVADZADEH Y., MUSAALREZAEI L., NOKHODCHI A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. International Journal of Pharmaceutics, 2008, vol. 362, no. 1, pp. 102–108. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.06.022.

189. KAPURE V. J., PANDE V. V., DESHMUKH P. K. Dissolution Enhancement of Rosuvastatin Calcium by Liquisolid Compact Technique. *Journal of Pharmaceutics*, 2013, vol. 2013, 315902. doi:10.1155/2013/315902.
190. DESAI P. M., LIEW C. V., HENG P. W. S. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, vol. 105, no. 9, pp. 2545–2555. doi:10.1016/j.xphs.2015.12.019.
191. GAJDZIOK J. Superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii. *Česká a slovenská farmacie*, 2018, vol. 67, no. 2, pp. 59-65.
192. JOSHI Y., MASTROPIETRO D., MUPPALANENI S., OMIDIAN H. A new approach to determining the performance of superdisintegrants. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2014, vol. 30, no. 1, pp.3–16. doi:10.1177/0883911514558370.
193. DESAI P. M., ER P. X. H., LIEW C. V., HENG P. W. S. Functionality of Disintegrants and Their Mixtures in Enabling Fast Disintegration of Tablets by a Quality by Design Approach. *AAPS PharmSciTech*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 1093–1104. doi:10.1208/s12249-014-0137-4.
194. BASU B., BAGADIYA A., MAKWANA S., VIPUL V., BATT D., DHARAMSI A. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of cinnarizine using superdisintegrant blends and subliming material. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2011, vol. 2, no. 4, pp. 266–273. doi:10.4103/2231-4040.90885.
195. SHIRSAND S. B., SURESH S., SWAMY P. V., PARA M. S., NAGENDRA KUMAR D. Formulation design of fast disintegrating tablets using disintegrant blends. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, vol. 72, no. 1, pp. 130–133. doi:10.4103/0250-474X.62244.

196. NOKHODCHI A., ALIAKBAR R., DESAI S., JAVADZADEH Y. Liquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2010, vol. 79, no. 1, pp. 262–269. doi:10.1016/j.colsurfb.2010.04.008.
197. ADIBKIA K., SHOKRI J., BARZEGAR-JALALI M., SOLDUZIAN M., JAVADZADEH Y. Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form liquisolid tablets. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 2014, vol. 113, no. 1, pp. 10–14. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.08.017.
198. PRAJAPATI H. N., DALRYMPLE D. M., SERAJUDDIN A. T. M. A comparative evaluation of mono-, di- and triglyceride of medium chain fatty acids by lipid/surfactant/water phase diagram, solubility determination and dispersion testing for application in pharmaceutical dosage form development. *Pharmaceutical Research*, 2012, vol. 29, no. 1, pp. 285–305. doi:10.1007/s11095-011-0541-3.
199. MISIC Z., URBANI R., PFOHL T., MUFFLER K., SYDOW G., KUENTZ M. Understanding Biorelevant Drug Release from a Novel Thermoplastic Capsule by Considering Microstructural Formulation Changes During Hydration. *Pharmaceutical Research*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 194–203. doi:10.1007/s11095-013-1152-y.
200. POUTON C. W. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and ‘self-microemulsifying’ drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, vol. 11, pp. S93–S98. doi:10.1016/S0928-0987(00)00167-6.
201. POUTON C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification

- system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 29, no. 3, pp. 278–287. doi:10.1016/j.ejps.2006.04.016.
202. VAN SPEYBROECK M., WILLIAMS H. D., NGUYEN T.-H., ANBY M. U., PORTER C. J. H., AUGUSTIJNS P. Incomplete Desorption of Liquid Excipients Reduces the in Vitro and in Vivo Performance of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems Solidified by Adsorption onto an Inorganic Mesoporous Carrier. *Molecular Pharmaceutics*, 2012, vol. 9, no. 9, pp. 2750–2760. doi:10.1021/mp300298z.
203. LUCAS R. Ueber das Zeitgesetz des kapillaren Aufstiegs von Flüssigkeiten, *Kolloid-Zeitschrift*, 1918, vol. 23, no. 1, pp.15–22. doi:10.1007/BF01461107.
204. HANCOCK B. C. Disordered drug delivery: destiny, dynamics and the Deborah number. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2002, vol. 54, no. 6, pp. 737–746. doi:10.1211/0022357021778989.
205. BAIRD J. A., VAN EERDENBRUGH B., TAYLOR L. S. A Classification System to Assess the Crystallization Tendency of Organic Molecules from Undercooled Melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, vol. 99, no. 9, pp. 3787–3806. doi:10.1002/jps.22197.
206. TRASI N. S., BAIRD J. A., KESTUR U. S., TAYLOR L. S. Factors influencing crystal growth rates from undercooled liquids of pharmaceutical compounds. *Journal of Physical Chemistry B*, 2014, vol. 118, no. 33, pp. 9974–9982. doi:10.1021/jp504450h.
207. IZQUIERDO-BARBA I., MARTINEZ Á., DOADRIO A. L., PÉREZ-PARIENTE J., VALLET-REGÍ M. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 365–373. doi:10.1016/j.ejps.2005.06.009.

208. NUNPILAI T., MUENMEE S., WITON T. Impact of pore characteristics of silica materials on loading capacity and release behavior of ibuprofen. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, vol. 59, pp. 43–52. doi:10.1016/j.msec.2015.09.095.
209. IBRAHIM A. H., SMÅTT J.-H., GOVARDHANAM N. P., IBRAHIM H. M., ISMAEL H. R., AFOUNA M. I., SAMY A. M., ROSENHOLM J. M. Formulation and optimization of drug-loaded mesoporous silica nanoparticle-based tablets to improve the dissolution rate of the poorly water-soluble drug silymarin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 142, 105103. doi:10.1016/j.ejps.2019.105103.
210. TANIMURA S., TAHARA K., TAKEUCHI H. Spray-dried composite particles of erythritol and porous silica for orally disintegrating tablets prepared by direct tableting, *Powder Technology*, 2015, vol. 286, pp. 444–450. doi:10.1016/j.powtec.2015.08.011.
211. BOWLES B. J., DZIEMIDOWICZ K., LOPEZ F. L., ORLU M., TULEU C., EDWARDS A. J., ERNEST T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, 2018, vol. 19, no. 6, pp. 2598–2609. doi:10.1208/s12249-018-1090-4.

## 7. SOUBOR VYBRANÝCH PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

---

**Příloha 1:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 1–2, pp. 7–13.

---

---

**Příloha 2:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 5, pp. 159–172.

---

---

**Příloha 3:** VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 312–314.

---



---

**Příloha 4:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica*, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 447–465.

---

---

**Příloha 5:** VRANÍKOVÁ B., GAJZIOK J., VETCHÝ D., KRATOCHVÍL B., SEILEROVÁ L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy*, 2013, vol. 107, no. 9, pp. 681–687.

---

---

**Příloha 6:** GAJDZIOK J., VRANÍKOVÁ B. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů. Česká a Slovenská Farmacie, 2015, vol. 64, no. 3, pp. 55–66.

---

---

**Příloha 7:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2015, vol. 72, no.3, pp. 539–549.

---

---

**Příloha 8:** VRANÍKOVÁ B., GAJDZIOK J., VETCHÝ D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 839–844.

---

---

**Příloha 9:** VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., BROKEŠOVÁ J., HOLAS O., TEBBENS J. D., ŠKLUBALOVÁ Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 165, 105952.

---

---

**Příloha 10:** 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*, 2015, vol. 2015, pp 1–12.

---

---

**Příloha 11:** VRANÍKOVÁ B., GAJZIOK J., DOLEŽEL P. The effect of superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of liquisolid tablets containing rosuvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 138–147.

---



---

**Příloha 12:** VRANÍKOVÁ B., PAVLOKOVÁ S., GAJDZIOK J. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Liquisolid System Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 106, no. 3, pp. 817–825.

---

---

**Příloha 13:** VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., DITZINGER F., ŠKLUBALOVÁ Z.,  
KUENTZ M. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic  
lipid-based mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 578, 119099.

---

---

**Příloha 14:** VRANÍKOVÁ B., FRANC A., GAJDZIOK J, VETCHÝ D. Biorelevantní disoluční média simulující podmínky trávicího traktu. *Chemické Listy*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 126–132.

---

---

**Příloha 15:** VRANÍKOVÁ B., NIEDERQUELL A., ŠKLUBALOVÁ Z., KUENTZ M.  
Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing  
drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, vol. 591, 120019.

---

---

**Příloha 16:** SVAČINOVÁ P., VRANÍKOVÁ B., DOMINIK M., ELBL J., PAVLOKOVÁ S., KUBALÁK R., KOPECKÁ P., FRANC A. Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts(r): flow, viscoelastic and compacts properties. Powder Technology, 2019, vol. 355, pp. 675–687.

---