

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



**Stanovení retenčního potenciálu Aeroperlu[®] pro tři
hydrofilní rozpouštědla**

Determination of flowable liquid retention potential of
Aeroperl[®] for three hydrophilic solvents

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Hradec Králové, 2017

Květa Macharová

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem.

Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 13. 5. 2017

Květa Macharová

Diplomová práce vznikla za finanční podpory SVV 260 401.

Ráda bych poděkovala PharmDr. Barboře Vraníkové, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady během vypracování mé diplomové práce.

Obsah

Abstrakt.....	6
Abstract.....	7
Cíle práce	8
Seznam symbolů a zkratk	9
1 Úvod.....	11
2 Teoretická část	12
2.1 Systémy kapalina v pevné fázi.....	12
2.1.1 Příprava systémů kapalina v pevné fázi.....	12
2.1.2 Pomocné látky pro přípravu liquisolid systémů	13
2.1.3 Preformulační studie	18
2.1.4 Hodnocení liquisolid systémů.....	23
2.1.5 Principy zvýšení biodostupnosti v liquisolid systémech	25
2.1.6 Liquisolid systémy s řízeným uvolňováním	25
2.2 Úhel skluzu	26
2.3 Využití úhlu skluzu v jiných oborech	30
3 Experimentální část.....	31
3.1 Použité suroviny.....	31
3.1.1 Aeroperl [®] 300	31
3.1.2 Kapalně makrogoly.....	33

3.1.3	Propylenglykol.....	35
3.2	Použité přístroje	37
3.3	Použité metody.....	38
3.3.1	Příprava liquisolid prášku	38
3.3.2	Sypný úhel	38
3.3.3	Rychlost vytékání otvorem	40
3.3.4	Sypná a setřesná hustota, index stlačitelnosti a Hausnerův poměr.....	40
3.3.5	Hodnocení úhlu skluzu	44
3.3.6	Stanovení tokového retenčního potenciálu	44
4	Výsledky	46
5	Diskuze.....	53
5.1	Tokové vlastnosti Aeroperlu [®] 300 bez přidaného rozpouštědla.....	53
5.2	Směs Aeroperlu [®] 300 s makrogolem 200	54
5.3	Směs Aeroperlu [®] 300 s makrogolem 400	56
5.4	Směs Aeroperlu [®] 300 s propylenglykolem.....	58
6	Závěr	61
7	Použitá literatura	62

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Kandidát: Květa Macharová

Školitel: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Název diplomové práce: Stanovení retenčního potenciálu Aeroperlu[®] pro tři hydrofilní rozpouštědla

Systemy kapalina v pevné fázi jsou moderní přípravky schopné zvyšovat biologickou dostupnost léčiv špatně rozpustných ve vodě. Hlavním principem jejich přípravy je převedení léčiva v kapalně podobě do formy suchého nepřilnavého prášku s vlastnostmi vhodnými pro další zpracování. Každý prášek je však schopen zadržet jen určité množství kapaliny za současného zachování vhodných tokových vlastností a lisovatelnosti. Cílem této diplomové práce bylo stanovit maximální množství kapaliny (makrogolu 200, makrogolu 400 nebo propylenglykolu), které je Aeroperl[®] 300 schopen zadržet, a přitom si zachovat přijatelné tokové vlastnosti (tzv. hodnotu tokového retenčního potenciálu). Ze všech hodnocených rozpouštědel vykazoval Aeroperl[®] 300 nejvyšší hodnotu tokového retenčního potenciálu pro propylenglykol a to 0,5. Hodnota tokového retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro makrogol 400 byla stanovena jako 0,44, zatímco pro makrogol 200 byla rovna 0,36.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Candidate: Květa Macharová

Supervisor: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Title of Diploma Thesis: Determination of flowable liquid retention potential of Aeroperl[®] for three hydrophilic solvents

Preparation of modern dosage form called liquisolid systems may lead to the increased bioavailability of poorly water-soluble drugs. The main principle of their preparation is conversion of the drug in the liquid form to a dry non-adhesive powder with properties suitable for further processing. However, each powder is able to retain only a certain amount of liquid while maintaining appropriate flow properties and compressibility. The objective of this diploma thesis was to determine the flowable liquid retention potential of Aeroperl[®] 300 for three non-volatile solvents (polyethylene glycol 200 and 400 and propylene glycol). The value of flowable retention potential of Aeroperl[®] 300 was established to 0.5, 0.44 and 0.36 for propylene glycol, polyethylene glycol 400 and polyethylene glycol 200, respectively.

Cíle práce

Teoretická část klade za úkol stručně popsat problematiku systémů kapalina v pevné fázi neboli liquisolid systémů, které představují inovativní lékovou formu schopnou zlepšit biologickou dostupnost ve vodě špatně rozpustných léčiv. Detailněji se pak práce zaměří na využití úhlu skluzu, jakožto specifického parametru využívaného ke stanovení tokových vlastností liquisolid práškových směsí.

Cílem experimentální části této diplomové práce bude stanovit tokový retenční potenciál Aeroperlu[®] 300 pro tři hydrofilní rozpouštědla (makrogol 200, makrogol 400 a propylenglykol). Jinými slovy bude určeno maximální množství těchto rozpouštědel, které je Aeroperl[®] 300 schopen zadržet, a přitom si zachovat přijatelné tokové vlastnosti.

Seznam symbolů a zkratek

API	aktivní farmaceutická substance
ČL	Český Lékopis
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie
GIT	gastrointestinální trakt
HPMC	hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa)
HP	Hausnerův poměr [bezr.]
LS	liquisolid
LSS	liquisolid systém
maxW	maximální množství kapaliny [g]
MCC	mikrokrytalická celulosa
OMS	uspořádané mezoporézní silikáty (ordered mesoporous silicates)
PEG	makrogol (polyethylenglykol)
PG	propylenglykol
PVP	povidon (polyvinylpyrrolidon)
XRD	rentgenová prášková difrakce (X-Ray Diffraction)
SSA	specifický měrný povrch [m^2/g]
h	výška kužele vytvořeného práškem [cm]
IS	index stlačitelnosti [%]
Lf	absorpční faktor [bezr.]
m	hmotnost [g]
n	průměrný počet oxyethylenových skupin
q	hmotnost obalovacího materiálu [g]
Q	hmotnost nosiče [g]
r	poloměr základny [cm]
R	poměr nosič obalovací materiál [bezr.]
SD	směrodatná odchylka
V	objem práškové směsi [ml]
V _f	setřesný objem [ml]
V _o	sypaný objem [ml]

V_{10}	setřesný objem po 10 sklepnutí [ml]
V_{500}	setřesný objem po 500 sklepnutí [ml]
V_{1250}	setřesný objem po 1250 sklepnutí [ml]
W	hmotnost léčiva v kapalné fázi [g]
W_a	hmotnost suché tablety [g]
W_b	hmotnost kompletně smáčené tablety [g]
α	sytný úhel (angle of repose) [°]
θ	úhel skluzu (angle of slide) [°]
Φ	tokový retenční potenciál [bezr.]
Φ_N	tokový retenční potenciál nosiče [bezr.]
Φ_O	tokový retenční potenciál obalovacího materiálu [bezr.]
$\rho_{sypná}$	sytná hustota [g/ml]
$\rho_{setřesná}$	setřesná hustota [g/ml]

1 Úvod

V současné době více než 40 % používaných farmaceuticky účinných látek (API), tvoří léčiva špatně rozpustná ve vodě.¹ Jejich absorpce po perorálním podání a s tím související biodostupnost je limitována nízkou rychlostí rozpouštění. Formulací systémů kapalina v pevné fázi (liquisolid systémů, LSS) je však možné tuto limitaci obejít.² Hlavním principem zvýšení biologické dostupnosti v LSS je skutečnost, že léčivo se po perorálním podání již nemusí rozpouštět a léčivá látka je tak ihned k dispozici pro absorpci do systémové cirkulace. LSS disponují četnými výhodami, z nichž mezi nejvýznamnější patří zrychlené uvolňování špatně rozpustných léčiv z finální lékové formy, minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva, nízká výrobní cena v porovnání s přípravou želatinových perel a také možnost přípravy lékových forem s řízeným uvolňováním dobře rozpustných látek.³

Příprava LSS spočívá v převedení léčiva do kapalné fáze (roztoku, emulze nebo suspenze) a v jeho následném nanesení do porézní struktury inertního nosiče a obalovacího materiálu. Jedná se tedy o přeměnu kapalného léčiva do podoby volně tekoucího, suchého, nepřilnavého a snadno stlačitelného prášku jednoduchým fyzikálním mísením se specifickými pomocnými látkami. Vzniklá prášková směs je pak vhodná pro lisování do tablet nebo pro plnění tvrdých želatinových tobolek.^{4,5}

Klíčovým krokem k úspěšné formulaci liquisolid tablet je stanovení optimálního tokového retenčního potenciálu (Φ), z jehož hodnot lze vypočítat přesné množství nosiče a obalovacího materiálu potřebných k převedení léčiva z kapalné do práškové podoby. Retenční potenciál vyjadřuje schopnost prášku pojmout určité množství kapaliny, a přitom si zachovat dobré tokové vlastnosti a je definován jako maximální množství kapaliny v gramech, které může být absorbováno a adsorbováno určitým váhovým množstvím prášku při zachování přijatelných tokových vlastností směsi kapaliny a prášku.⁶

2 Teoretická část

2.1 Systémy kapalina v pevné fázi

Systémy kapalina v pevné fázi, neboli liquisolid systémy, jsou technologicky vylepšenou formou tzv. práškových roztoků, které vznikly na konci 20. století. V těchto formulacích byl roztok léčiva v netěkavém hydrofilním rozpouštědle zabudováván do porézní struktury inertního nosiče s velkým povrchem částic, jako je např. koloidní oxid křemičitý.² Limitací práškových roztoků však byla nemožnost jejich slisování do tablet, kvůli nevhodným vlastnostem. Pro zvýšení lisovatelnosti práškových roztoků se začaly do směsi přidávat další pomocné látky, jako je např. mikrokrytalická celulóza (MCC), která má dobrou stlačitelnost. Nicméně i přes tuto snahu nebyly jejich vlastnosti v souladu s požadavky farmaceutického průmyslu.⁷

V liquisolid systémech je léčivo v kapalné podobě nasorbováno na specifické pomocné látky s velkým měrným povrchem a značnou absorpční kapacitou, které jsou označovány jako nosiče a obalovací materiály. Systémy kapalina v pevné fázi představují inovativní perorální lékovou formu, která je schopná vést ke zvýšení rozpustnosti špatně rozpustných léčivých látek a následně ke zlepšení jejich biologické dostupnosti. Velkou výhodou formulace liquisolid systémů je možnost přípravy nejen přípravků se zrychleným uvolňováním, ale také lékových forem s uvolňováním řízeným.⁸

2.1.1 Příprava systémů kapalina v pevné fázi

Léčivá látka se nejdříve rozpustí nebo disperguje v požadovaném objemu netěkavého, s vodou mísitelného, inertního rozpouštědla. Vzniklý roztok nebo disperze se následně rovnoměrně sorbuje na přesně vypočítané množství vysoce porézního nosiče (Obrázek 1). Kapalné léčivo je začleněno do jeho struktury vlivem absorpce a adsorpce.^{4, 5, 9} Pro zajištění homogenního rozložení léčiva v celém objemu prášku se využívá vysokoobrátkových mixérů nebo fluidních zařízení, kde jsou

roztok či disperze léčiva za pomoci nástřiku nanесeny na částice nosiče.¹⁰

Samotné mísení je pak možné rozdělit do tří samostatných kroků. Během první fáze mísení se směs promíchává konstantní rychlostí, aby kapalné léčivo bylo rovnoměrně rozloženo v práškovém nosiči. Následuje část, kdy se směs nechá ustálit, aby léčivo mělo dostatek času se nasorbovat na nosný materiál. V poslední fázi je směs nosiče a léčiva v kapalné podobě obalena velmi jemnými částicemi obalovacího materiálu za vzniku suchého, nepřilnavého, volně tekoucího, dobře lisovatelného prášku s vhodnými vlastnostmi pro další zpracování. Důležitým požadavkem na liquisolid směsi jsou dobré tokové vlastnosti, které jsou předpokladem pro rovnoměrnou homogenizaci práškových směsí a také pro plnění matric tabletovinou při lisování, což podmiňuje vyhovující obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost.¹⁰



Obrázek 1: Příprava LSS.¹¹

2.1.2 Pomocné látky pro přípravu liquisolid systémů

2.1.2.1 Netěkavá rozpouštědla

V liquisolid systémech se pro převedení léčiv do kapalné podoby používají netěkavá, hydrofilní rozpouštědla s vysokým bodem varu, která nejsou příliš viskózní. Pro převedení léčiva do kapalné podoby se nejčastěji používají kapalné makrogoly (polyethylenglykoly – PEG 200, PEG 400, PEG 600),¹² propylenglykol (PG),¹³ oxyethylenované sorbitanové estery vyšších mastných kyselin neboli polysorbáty (Tweeny). Z oxyethylovaných sorbitanových esterů vyšších mastných kyselin se pak

nejčastěji používá polysorbát 80.^{14, 15} Méně často se v LSS používá glycerol,¹⁶ Transcutol[®] HP (čištěný diethylenglykolmonoethylether),¹⁷ Cremophor[®] EL (modifikovaný ricinový olej),¹⁸ Synperonic[®] PE/L 81 (blokový kopolymer polyoxyethylenu a polyoxypropylen),¹⁸ N, N-dimethylacetamid, Labrasol[®] (caprylocaproyl makrogol-8 glycerid),¹⁹ Solutol[®] HS 15 (makrogol (15)-hydroxystearát)²⁰ a Caprol[®] PGE 860 ((9Z)-9-oktadecenoát).²⁰

Již v několika studiích bylo prokázáno, že volba netěkavého rozpouštědla má vliv především na rychlost uvolňování léčiva z liquisolid tablet a také na množství nosiče potřebného na přeměnu léčiva z kapalné formy do podoby prášku s přijatelnými tokovými vlastnostmi a dobrou lisovatelností.^{21, 22} Obecně platí předpoklad, že rozpouštědla, v nichž je léčivo dobře rozpustné, se používají k přípravě liquisolid systémů se zrychleným uvolňováním účinné látky. Naopak rozpouštědla, ve kterých se léčivo rozpouští obtížně, se volí pro přípravu LSS se zpožděným uvolňováním.²³

Například Sayyad a kol.²⁴ ve své studii srovnávali vliv polysorbátu 80, glycerolu, Spanu 80 a polyethylenu na rychlost uvolňování špatně rozpustného kandesartanu cilexetilu. Jako nejvhodnější rozpouštědlo pro přípravu LSS s obsahem kandesartanu cilexetilu, se jevil polysorbát 80, ve kterém bylo léčivo nejlépe rozpustné. Během hodnocení disolučních profilů bylo zjištěno, že liquisolid systémy zvyšují rychlost uvolňování léčiva v porovnání s komerčně dostupnými přípravky.²⁴ Naopak Pavani a kol.²⁵ hledali nejvhodnější rozpouštědlo pro přípravu LSS s prodlouženým uvolňováním trimetazidinu dihydrochloridu. Výsledky rozpustnosti léčiva ve vybraných rozpouštědlech (polysorbát 80, PEG 400 a glycerol) ukázaly, že polysorbát 80 vykazuje nejnižší schopnost rozpouštět trimetazidin dihydrochlorid, a tudíž se jevil jako nejvhodnější rozpouštědlo pro formulaci LSS s prodlouženým uvolňováním. Ve studii se potvrdilo pomalejší uvolňování trimetazidinu dihydrochloridu z liquisolid matricových tablet oproti běžně dostupným tabletám s prodlouženým uvolňováním.²⁵

2.1.2.2 Nosiče

V liquisolid systémech zastávají nosiče nejdůležitější funkci při transformaci kapalného léčiva do podoby suchého, dobře tekoucího prášku. Všechny nosiče mají své specifické vlastnosti, ale každý by měl mít porézní povrch a dostatečnou absorpční kapacitu pro kapaliny.²⁶ Specifický měrný povrch (SSA) vyjadřuje velikost plochy povrchu vztaženou na jednotku hmotnosti (m^2/g). Specifický povrch nosiče a absorpční kapacita patří mezi nejdůležitější specifikace nosiče a při formulaci zastávají důležitou roli, neboť ovlivňují, jak velké množství léčiva v kapalně podobě je možné na nosič nabsorbovat.^{27, 28} Adsorpční kapacita nosiče závisí na hodnotách specifického měrného povrchu a na fyzikálně-chemických vlastnostech rozpouštědla, jako jsou polarita, viskozita a chemická struktura.²⁷ Výběr vhodného nosiče závisí na jeho schopnosti vázat kapaliny, na tokových vlastnostech a stlačitelnosti.

Nejčastěji používaným nosičem pro přípravu LSS je mikrokrytalická celulóza (Avicel[®], Vivapur[®], Emcoel[®], Coelus[®]) díky svému poměrně vysokému měrnému povrchu (SSA 1,18 m^2/g),²⁷ výborným tokovým vlastnostem, schopnosti zhutňování, vysoké stabilitě, poměrně nízké ceně a dlouhodobému využití ve farmaceutickém průmyslu.³ Mikrokrytalická celulóza (MCC) byla použita například pro přípravu LSS s obsahem diuretika furosemidu,²⁹ sedativa diazepamu,³⁰ nesteroidních antiflogistik aceklofenaku³¹ a piroxikamu,³² hypolipidemik atorvastatinu³³ a fenofibrátu,³⁴ antiepileptika karbamazepinu,^{14, 15} antimykotika griseofulvinu,^{18, 20} diuretika hydrochlorothiazidu³⁵ a kortikoidů hydrokortisonu³⁶ a prednisolonu.¹⁶ Ve studiích v souvislosti s LSS byly použity i jiné materiály, které plnily funkci nosiče a to laktosa, škrob nebo sorbitol. Spotřeba těchto nosičových materiálů byla daleko vyšší než množství mikrokrytalické celulózy potřebné pro dosažení stejných požadavků liquisolid prášku z důvodu nižších hodnot jejich měrných specifických povrchů, než je povrch MCC.³⁷ Vysoká spotřeba těchto nosičových materiálů vedla ke zvětšování hmotnosti tablet, a proto je jejich použití v LSS omezené.²⁸

V poslední době se na trhu objevily nosičové materiály s daleko větším specifickým měrným povrchem, než je povrch mikrokrytalické celulózy, a absorpční kapacitou až 1,2 ml/g. Jedná se o synteticky připravený bezvodý hydrogenforforečnan

vápenatý, což je sférický, aglomerovaný a volně tekoucí prášek, který je pod obchodními názvy známý jako Fujicalin[®] (SSA 40 m²/g), nebo Emcompress[®] Anhydrous (SSA 200 m²/g). Fujicalin[®] má až stonásobně vyšší hodnotu SSA v porovnání s přímolisovatelným dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého, a tudíž má vyšší schopnost absorpce.^{38, 39} Fujicalin[®] jako nosič byl použit v LLS obsahující tokoferol acetát, kde se prokázal jako vhodný pro liquisolid formulace.²⁷

Další významnou skupinu nosičů tvoří magnesium aluminometasilikáty (Neusilin[®], Veegum[®], Pharmasorb[®]). Ty jsou dostupné v několika typech a dvou variantách pH, alkalickém a neutrálním, což z nich činí univerzální pomocné látky pro rozsáhlé využití.²³ Nejznámějším aluminometasilikátem je Neusilin[®], který je na trhu dostupný ve 4 typech. Nejpoužívanější z této skupiny je neutrální Neusilin[®] US2 připravovaný sprejovým sušením, díky kterému získává extrémně velký specifický měrný povrch (300 m²/g) a vysokou absorpční kapacitu (více než 3,4 ml/g), vysokou porozitu, vhodné tokové vlastnosti a dobrou stlačitelnost.^{23, 38} Ve studii Vraníkové a kol.¹¹ zabývající se stanovením retenčního potenciálu Neusilinu[®] US2 bylo zjištěno, že 1 gram Neusilinu[®] US2 dokáže pojmout 1 g PG, 1,16 g PEG 400 a 1,48g PEG 200 při zachování vhodných tokových vlastností. Na základě těchto informací je tedy možné usoudit, že je Neusilin[®] US2 vhodným nosičem pro LLS.¹¹ Neusilin[®] US2 byl použit např. pro přípravu liquisolid tablet s obsahem rosuvastatinu,⁴⁰ griseofulvinu,⁴¹ rutinu⁴² a Neusilin[®] S1 pro přípravu liquisolid (LS) tablet obsahující cyklosporin A.⁴³

Neméně významné jsou uspořádané mezoporézní silikáty (OMS, ordered mesoporous silicates) (SBA-13, MCM-41, TUD-1) se specifickým měrným povrchem až 1500 m²/g, které byly původně vyvinuty jako pomocné látky pro formulace s řízeným uvolňováním.⁴⁴ Teprve až později se prokázala jejich schopnost zlepšovat uvolňování špatně rozpustných léčiv.⁴⁵ Uspořádané mezoporézní silikáty byly použity jako nosičové materiály například v LS tabletách s obsahem karbamazepinu.^{46, 47}

Jako potenciální nosiče pro liquisolid systémy se jeví také diosmektit, kaolin (Lion[®], Sim[®] 90) nebo uhličitan hořečnatý vzhledem k jejich výrazně velkému specifickému povrchu.³

2.1.2.3 Obalovací materiály

Funkci obalovacího materiálu v LSS zastávají látky s velmi jemnými částicemi (v průměru 0,01-5,0 μm) a vysokou adsorpční schopností, které mají za úkol obalit vlhké částice nosiče a adsorbovat přebytečnou kapalinu na povrchu nosiče, čímž zajistí dobré tokové vlastnosti připravené liquisolid směsi.^{3, 6, 7} Jako obalovací materiály v LSS se používají materiály s velkým specifickým měrným povrchem a vysokou adsorpční schopností, které však nemohou být použity jako nosiče, kvůli jejich špatným tokovým vlastnostem nebo lisovatelnosti.³ Nejběžněji používaným obalovacím materiálem v LSS je koloidní oxid křemičitý (Aerosil[®], Cab-O-Sil[®] M5), který byl použit například při přípravě LS tablet obsahující antiepileptikum karbamazepin ve studii porovnávající disoluční profily liquisolid tablet s obsahem různých druhů a koncentrací rozpouštědel.¹⁵

Dále mohou být jako obalovací materiály použity práškové formy magnesium aluminometasilikátů (Neusilin[®] UFL2), speciálně připravovaný koloidní oxid křemičitý (Aeroperl[®]), amorfni silikagel (Syloid[®]) nebo křemičitan vápenatý (Florite[®]).^{27, 48} Křemičitan vápenatý byl použit například při přípravě liquisolid tablet s obsahem repaglinidu ve studii El-Houssieny a kol., kteří hodnotili biodostupnost a ovlivnění glukózové tolerance v porovnání s komerčně dostupnými tabletami s obsahem repaglinidu.⁴⁸ Ve studii Hentzsechel a kol., kde mimo jiné posuzovali vhodnost obalovacích materiálů při přípravě LS tablet obsahujících tokoferol acetát, se ukázalo, že Florit[®] a Neusilin[®] jsou vhodnější obalovací materiály pro LSS, než obvykle používaný Aerosil[®].²⁷

2.1.2.4 Další pomocné látky

Superrozvodňovadla neboli desintegrační činidla v LSS umožňují rychlý rozpad a uvolnění účinné látky z pevné lékové formy. Aktivita superrozvodňovadel je charakterizována různými mechanismy působení (bobtnáním, porozitou, kapilárním vzlínáním, atd.). Mezi nejpoužívanější superrozvodňovadla v souvislosti s LSS patří sodná sůl kroskarmelosy, sodná sůl glykolátu škrobu a krosopovidon.⁴⁹

Začleněním hydrofilních polymerů jako je hypromelosa (HPMC), povidon (PVP) a PEG 35000 lze dosáhnout zvýšení absorpčního faktoru (L_f) a snížit tak hmotnost LS tablet.³⁷ PVP je pomocná látka s potenciálem zvýšit množství léčiva, které může být začleněno do LLS a tím výrazně snížit hmotnost tablet.¹⁴ PVP zároveň zlepšuje disoluci léčiva tím že, inhibuje růst krystalů a brání tak precipitaci (srážení) účinné látky z přesyceného roztoku v porézním materiálu. Dalším důvodem zrychleného uvolňování účinné látky v přítomnosti PVP je jeho amorfní charakter, který poskytuje zvětšení plochy povrchu částic přístupné pro disoluční médium.⁵⁰

Stejně tak jako v jiných tabletách se v LSS používají klasické pomocné látky, mezi které patří plniva, kluzné a antiadhezivní látky. V souvislosti s LSS se používá stearan hořečnatý, koloidní oxid křemičitý, makrogoły a kyselina stearová, které díky svým lubrikačním vlastnostem zabraňují složkám přípravku lepit se na výrobní zařízení při lisování.⁵¹

2.1.3 Preformulační studie

Preformulační studie jsou nezbytným předpokladem pro získání práškové směsi s vhodnými tokovými vlastnostmi. Jejich provedení umožňuje získat informace o tom, zda je možné připravit prášek s požadovanými vlastnostmi a následně jej zpracovat do podoby tablet či tobolek. Tyto studie se zaměřují především na volbu vhodného rozpouštědla pro převedení léčiva do kapalného stavu a výpočty přesných množství rozpouštědla, nosiče, obalovacího materiálu a dalších pomocných látek.⁵²

2.1.3.1 Stanovení rozpustnosti léčivé látky

Studie rozpustnosti se zabývají především výběrem nejvhodnějšího rozpouštědla k převedení léčiva do kapalné fáze. Způsob provedení spočívá v přidání přebytku špatně rozpustného léčiva do netěkavého rozpouštědla a celá soustava se nechá ustálit, dokud není dosaženo rovnovážného stavu. Množství rozpuštěného léčiva v daném rozpouštědle se vyhodnocuje analyticky (obvykle spektrofotometricky).^{7, 10} Pro formulaci LSS se zrychleným uvolňováním je zpravidla zvoleno rozpouštědlo, v němž se léčivo rozpouští nejvíce.²⁸

2.1.3.2 Tokový retenční potenciál (Φ)

Prášek dokáže zadržet pouze limitované množství kapaliny při současném zachování přijatelných tokových vlastností. Schopnost prášku zadržovat kapaliny se vyjadřuje jako tokový retenční potenciál (flowable liquid retention potential). Hodnoty tokového retenčního potenciálu odpovídají maximálnímu množství kapaliny (max W), které je možné absorbovat a adsorbovat na jednotku hmotnosti práškového materiálu (Rovnice 1).⁶ Retenční tokový potenciál je tedy závislý na absorpční schopnosti prášku.⁵³

$$\Phi_N = \frac{\max W}{Q} \quad \text{nebo} \quad \Phi_O = \frac{\max W}{q}$$

(1)

Φ_N - retenční potenciál pro nosič

Φ_O - retenční potenciál pro obalovací materiál

Q - hmotnost nosiče

q - hmotnost obalovacího materiálu

Hodnoty retenčního potenciálu se získávají experimentálně, kdy se k práškovým pomocným látkám postupně přidává zvyšující se množství rozpouštědla a měří se úhel skluzu (θ) a další tokové vlastnosti výsledné směsi kapalina/prášek. Jako retenční potenciál zkoumané látky je brán poměr hmotnosti kapaliny a pevné látky směsi, kde hodnota úhlu skluzu odpovídá 33° , popřípadě je jeho hodnota nejbližší doporučené hodnotě 33° .²⁶

2.1.3.3 Test lisovatelnosti

Tento test, který se také někdy označuje jako lisovací retenční potenciál, je používán pro hodnocení chování pomocných látek (nosiče, obalovacího materiálu nebo jejich směsi) s nasorbovanou kapalinou během lisování. Je vyjádřen jako maximální množství kapaliny, které může být zadrženo jedním gramem prášku, při zachování přijatelné lisovatelnosti a mechanické odolnosti tablet, aniž by docházelo k vytlačování kapaliny, tzv. liquid squeezing out fenomén, během komprese.²⁸

2.1.3.4 Absorpční faktor (L_f)

Na rozdíl od tokového retenčního potenciálu, který vyjadřuje maximální množství rozpouštědla, které je prášek schopen pojmout při zachování přijatelných tokových vlastností, vyjadřuje absorpční faktor (L_f) množství kapalného léčiva, které je skutečně použito pro přípravu LSS. Absorpční faktor se vypočítá jako poměr hmotnosti léčiva v kapalně fázi (W) a hmotnosti nosiče (Q) ve finálním přípravku (Rovnice 2).^{6, 53}

$$L_f = \frac{W}{Q}$$

(2)

Při hodnocení tablet s obsahem rofecoxibu ve studii El-Say a kol.⁵⁴ se ukázalo, že se

zvětšujícími se hodnotami absorpčního faktoru L_f klesala pevnost tablet. Tento jev je možné zdůvodnit snižujícím se obsahem práškových složek, což následně vede ke snižování pevnosti tablet.⁵⁴

2.1.3.5 Výpočet požadovaného množství nosiče a obalovacího materiálu

Protože práškový materiál je schopen zadržovat pouze omezené množství kapaliny, je výpočet přesného množství práškových pomocných látek nezbytnou součástí přípravy liquisolid směsi s přijatelnými tokovými vlastnostmi a dobrou stlačitelností. Během formulace LSS vytvořili Spireas a Bolton²⁶ matematický model pro výpočet přesných množství práškových složek, který je založen na tokovém rentenčním potenciálu (Φ). Pro výpočet požadovaného množství nosiče a obalovacího materiálu se nejdříve použije rovnice 3, kde Φ_N a Φ_O jsou konstanty a hodnota absorpčního faktoru je tak nepřímo úměrná poměru nosič/obalovací materiál (R) (Rovnice 4). Následně pokud známe hodnotu absorpčního faktoru (L_f) a hodnotu W (hmotnost léčiva v kapalném vehikulu), může být vypočteno z rovnice 2 a rovnice 4 přesné množství nosiče (Q) a obalovacího materiálu (q) pro přípravu liquisolid systémů.⁷

$$L_f = \Phi_N + \frac{\Phi_O}{R} \quad (3)$$

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

2.1.3.6 Další testování

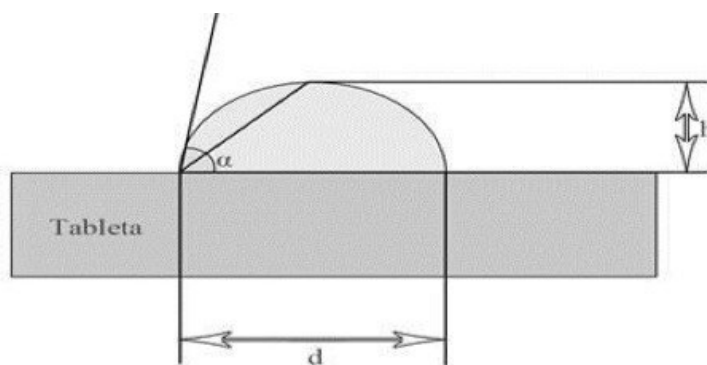
Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) se v LSS používá pro zjištění případných interakcí mezi léčivem a pomocnými látkami nebo jen mezi pomocnými látkami. Krystalinita je v LSS nežádoucím jevem, neboť léčivo by mělo mít charakter roztoku. Z tohoto důvodu se pro zjištění stupně krystalinity léčiva používá rentgenová prášková difrakce (XRD, X-Ray Diffraction) nebo skenovací elektronová mikroskopie.^{6, 28, 23}

2.1.4 Hodnocení liquisolid systémů

Stejně jako konvenční lékové formy (tablety, tobolky, granuláty) jsou i liquisolid systémy testovány na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost, mechanickou pevnost, oděr, rozpadavost a rychlost uvolňování účinné látky a naměřené hodnoty by měly odpovídat limitům stanoveným Lékopisem. Kromě těchto klasických Lékopisných zkoušek jsou liquisolid systémy testovány především z hlediska jejich smáčivosti, a to za pomoci stanovení kontaktního úhlu, doby smáčení a nasákavosti.²³

2.1.4.1 Kontaktní úhel

Specifickou zkouškou LSS je stanovení kontaktního úhlu, který určuje smáčivost přípravku disolučním médiem. Provedení této zkoušky spočívá v umístění kapky disolučního média na povrch tablety. Mezi kapalnou a pevnou fází se přirozeně vytváří úhel, který svírá tečna k povrchu kapky, vedená v bodě styku kapky s povrchem tablet (Obrázek 2). Tato metoda je citlivá na chemickou stavbu svrchní vrstvy molekul a je rozšířenou technikou pro charakteristiku povrchů a povrchové energie.^{7, 37}



Obrázek 2: Kontaktní úhel.²³

2.1.4.2 Nasákavost

Zkouška nasákavosti je další specifickou metodou pro hodnocení smáčivosti LSS, která vyjadřuje schopnost materiálu pojmout a zadržet kapalinu. Za definovaných podmínek je hodnocena na základě hmotnostního přírůstku oproti suchému materiálu. Ve studii Emad a kol.⁵⁵ byla sledována nasákavost orodispergovatelných LS tablet s obsahem felodipinu tak, že do Petriho misek s roztokem barviva, byly umístěny papírové kapesníčky a na ně byly položeny liquisolid tablety. Roztok barviva sloužil k identifikaci dokonalého smáčení povrchu LS tablet. Pomocí digitalní váhy se zaznamenala hmotnost tablety před umístěním do Petriho misky (W_a) a poté hmotnost kompletně smáčené tablety (W_b). Nasákavost pak byla vypočítána z rovnice 5.⁵⁵

$$\text{Nasákavost} = 100 \cdot \frac{W_a - W_b}{W_b} \quad (5)$$

2.1.4.3 Doba smáčení

Smáčení je důležitým krokem procesu rozpadu LS tablet a úzce souvisí s vnitřní strukturou tablet a hydrofilní povahou pomocných látek. Doba smáčení může být měřena pomocí pěti kruhových papírových kapesníčku, které jsou umístěny do Petriho misek, do nichž se přidá 10 ml roztoku eosinofilního barviva (slouží k vizualizaci) a tableta se umístí na papírový kapesníček. Čas potřebný k tomu, aby voda dosáhla horního povrchu tablety, je zaznamenán jako doba smáčení. Mezi dobou smáčení a dobou rozpadu existuje lineární závislost a platí že, čím rychleji dosáhne voda horního okraje povrchu tablety, tím rychleji se bude tableta rozpadat.⁵⁶

Kapure a kol.⁵⁷ srovnávali dobu smáčení konvenčních tablet a liquisolid tablet. Výsledky této studie ukázaly, že liquisolid tablety se kompletně smáčely rychleji (18-20 s) než běžné tablety (35-38 s).⁵⁷

2.1.5 Principy zvýšení biodostupnosti v liquisolid systémech

Na zvyšování biologické dostupnosti léčiv formulovaných do podoby LSS se podílí několik mechanismů. Avšak hlavním principem zvyšování biodostupnosti pomocí těchto systémů je přítomnost léčiva v kapalně fázi, které se již po podání do GITu nemusí rozpouštět, a léčivo je tak ihned k dispozici pro absorpci do systémového oběhu.⁵⁸ Léčivo se v LSS navíc nachází na celé ploše povrchu nosiče a obalovacího materiálu zcela rozpuštěné ve vhodném rozpouštědle a v molekulárně dispergovaném stavu. Pro uvolňování léčiva je tak k dispozici mnohem větší povrchová plocha v porovnání s přímo lisovatelnými tabletami, díky čemuž se léčivo z lékové formy snadněji uvolní.³⁷ Díky přítomnosti hydrofilního rozpouštědla, které je nezbytné pro převedení účinné látky do kapalně podoby, je také zvýšena smáčivost přípravku disolučním médiem tím, že snižují mezipovrchové napětí mezi disolučním médiem a povrchem tablety. Zlepšení smáčivosti výlisků disolučním médiem je navíc hlavním mechanismem, který vede ke zvýšené rychlosti rozpadu LSS.⁶

2.1.6 Liquisolid systémy s řízeným uvolňováním

Přestože LSS jsou obvykle využívány k urychlení uvolňování špatně rozpustných léčiv, může být jejich příprava uzpůsobena také pro formulace s prodlouženým uvolňováním. Formy s řízeným uvolňováním se vyskytují v současné farmakoterapii stále častěji. Důvodem jsou mnohé výhody, kterými disponují. Nejvýznamnější z nich je nižší frekvence dávkování léků, eliminace vysokých výkyvů plazmatických hladin a z toho vyplývající minimální vedlejší účinky a lepší compliance pacienta.⁵⁹

Řízeného uvolňování z LSS je možné dosáhnout několika způsoby, například záměnou hydrofilních nosičů za hydrofobní (nejčastěji Eudragit[®] RL a RS).³⁷ Další možností je začlenění pomocných látek zpomalující uvolňování, např. hypromelosa, do LSS.²¹

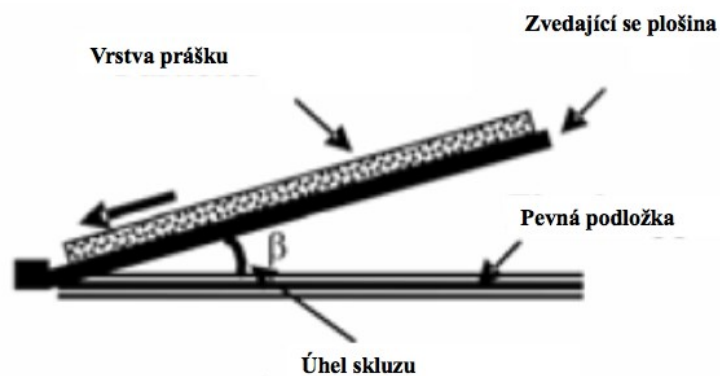
Při formulaci LSS s řízeným uvolňováním má na rychlost uvolňování vliv i volba rozpouštědla. Například polysorbát 80 je schopen snížit teplotu skelného přechodu

polymeru Eudragitu[®], který je v LSS používán jako hydrofobní nosič. Při teplotě vyšší, než je teplota skelného přechodu, dochází ke koalescenci (sjednocování) částic polymeru a snižuje se tak jejich porozita. Výsledkem je snížení prostupnosti disolučního média do struktury LSS a následné zpomalení uvolňování léčivé látky.²¹

2.2 Úhel skluzu

Měřením úhlu skluzu (θ) je nejčastěji stanovován koeficient statického tření většiny obalových materiálů a papíru. Koeficient tření je tedy často označován jako úhel skluzu. Úhel, při kterém testovaný povrch začne sklouzávat po jiném povrchu (šikmé ploše postupně se naklánějící z horizontální polohy do polohy vertikální) předepsanou konstantní rychlostí. Úhel skluzu je roven tangensové funkci tohoto sklonu a popisuje stav povrchu v okamžiku testu. Hodnota úhlu skluzu naznačuje, jak se budou testované materiály chovat za různých kritických podmínek. Vysoká hodnota úhlu skluzu znamená, že povrchy mají tendenci odolávat sklouznutí. Hodnota úhlu skluzu závisí na úpravě povrchu (zjemnění, zdrsnění) a je výrazně ovlivněna velmi malým znečištěním látkami, jako jsou např. oleje nebo vosky, které úhel skluzu snižují.⁶⁰

Ve farmaceutické technologii našlo stanovení úhlu skluzu uplatnění při hodnocení tokových vlastností liquisolid systémů. Podle odborné literatury je úhel skluzu preferovanou metodou pro stanovení tokových vlastností prášků s částicemi menšími než $150 \mu\text{m}$ ²⁶. Úhel skluzu je pak definován jako minimální sklon plošiny, která svírá s horizontální plochou úhel, při kterém pevná látka začne sklouzávat (Obrázek 3). Hodnoty úhlu skluzu jsou vyjádřeny ve stupních ($^{\circ}$), přičemž jako optimální hodnota je brán úhel 33° .^{10, 61} Zkouška se využívá pro stanovení retenčního potenciálu nosičových (Φ_N) a obalovacích materiálů (Φ_O) a pro stanovení optimálního absorpčního faktoru (L_f).



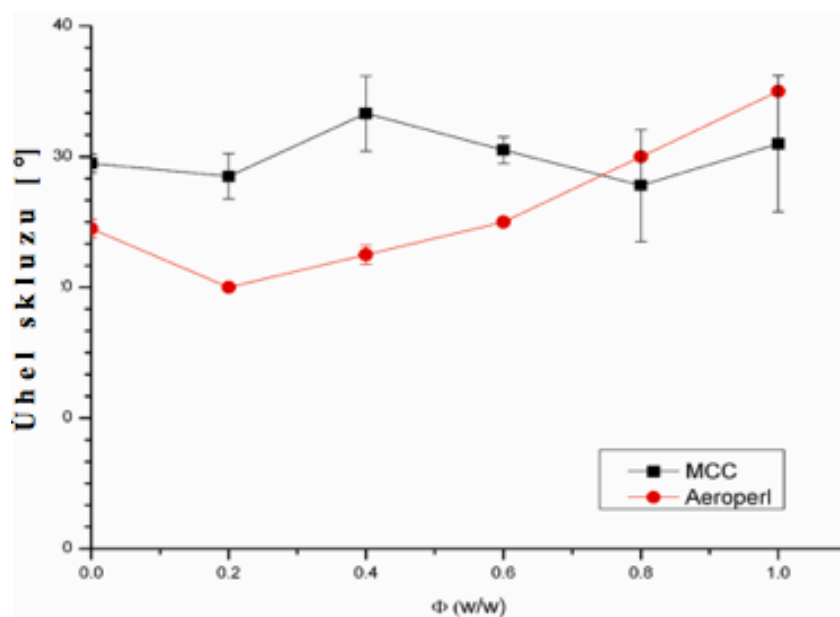
Obrázek 3: Zjednodušené schéma zkoušky úhlu skluzu.⁶²

Ve studii Prajapati a kol.⁶³ byl sledován vztah úhlu skluzu a hodnoty retenčního potenciálu nosičových materiálů: Avicelu[®] PH 102 (mikrokrystalická celuloza), Fujicalinu[®] (bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý), Neusilinu[®] US2 (magnesium aluminometasilikát) a obalovacího materiálu Aerosilu[®] (koloidní oxid křemičitý) pro rozpouštědlo Acrysol[®] EL 135 (polyoxyl 35 ricinový olej). Retenční potenciály byly využity pro výpočet absorpčního faktoru L_f , který rozhodoval o optimálním množství jednotlivých nosičů a obalovacího materiálu potřebných k přípravě volně tekoucí, nepřilnavé práškové směsi. Nejnižší hodnotu L_f měl Avicel[®] PH 102 a jeho spotřeba pro vytvoření suché volně tekoucí směsi byla ze všech největší. Vedle toho Neusilin[®] US2 vykazoval nejvyšší absorpční faktor a jeho množství, které bylo potřebné pro vznik vyhovujícího prášku, bylo nejnižší.⁶³

Dalším příkladem studie, která se zabývala stanovením retenčního potenciálu za pomoci úhlu skluzu, byla práce Vraníkové a kolektivu.⁶⁴ Tato studie byla zacílena na stanovení maximálního množství propylenglykolu (PG), které byly schopny sorbovat vybrané nosiče (Neusilin[®] US2 a Neusilin[®] NS2N, Fujicalin[®] a Avicel[®] PH 101) a obalovací materiály (Neusilin[®] UFL2 a Aerosil[®] 200) při zachování dobrých tokových vlastností LS směsi.⁶⁴ Hodnota retenčního potenciálu Neusilinu[®] US2 pro propylenglykol byla stanovena na 1,00. Neusilin[®] UFL2 vykazoval hodnotu retenčního potenciálu 0,97, zatímco 1 g Neusilinu[®] NS2N byl schopen nasorbovat 0,54 g PG. Studie dále stanovila, že Fujicalin[®] má hodnotu Φ 0,25, Aerosil[®] 200

0,042 a Avicel[®] PH 101 0,12.⁶⁴

Hodnocení úhlu skluzu využili také Mostafa a kol.¹⁹ ke stanovení tokového retenčního potenciálu (Φ) nosiče MCC a obalovacího materiálu Aeroperlu[®] 300 (speciálně připravovaný koloidní oxid křemičitý) pro PEG 400, při formulaci LSS s obsahem boswellových kyselin získaných z pryskyřice stromu boswelie carterii. Za hodnotu tokového retenčního potenciálu směsi MCC/PEG 400 a Aeroperl[®]/PEG 400 byla brána hodnota nejvíce se přibližující úhlu skluzu 33 °. Hodnota Φ MCC byla stanovena jako 0,38 a Aeroperlu[®] 0,92 (Obrázek 4).¹⁹

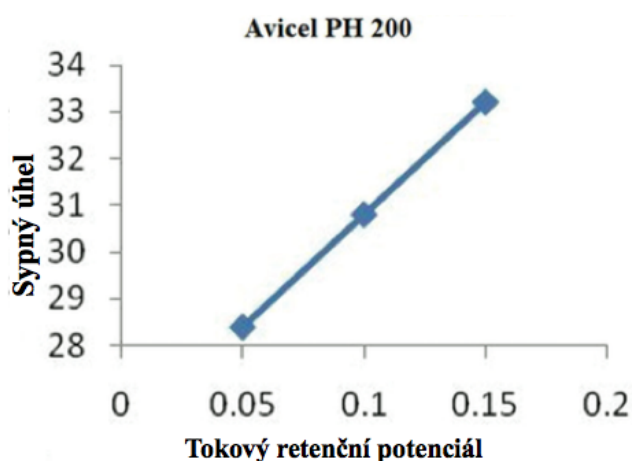


Obrázek 4: Graf závislosti úhlu skluzu na retenčním potenciálu MCC a Aeroperlu[®] 300 pro PEG 400.¹⁹

Akinlade a kol.,²⁹ při přípravě LS tablet s obsahem diuretika furosemidu, stanovovali úhel skluzu za účelem získání hodnoty tokového retenčního potenciálu nosiče Avicelu[®] PH-101 (mikrokrytalická celulóza) a obalovacího materiálu Cab-O-Silu[®] M-5 (koloidní oxid křemičitý) pro různé druhy rozpouštědel (Syperonic[®] PE/L 81 a Caprol[®] PGE 860). Kapalná rozpouštědla byla adsorbována na nosičový a obalovací materiál, což vedlo ke změnám tokových vlastností práškových směsí. Se zvyšujícím se tokovým retenčním potenciálem se úhel skluzu zvyšoval. Ze získaných hodnot tokového retenčního potenciálu odpovídající úhlu skluzu 33 °,

byl vypočítán absorpční faktor a přesné množství nosiče a obalovacího materiálu pro přípravu práškové směsi s přijatelnými tokovými vlastnostmi. Tokový retenční potenciál nosiče Avicelu[®] PH 101 pro Syperonic[®] PE/L 81 byl 0,164 a pro Caprol[®] PGE 860 byl roven 0,76. Tokový retenční potenciál směsi Cab-O-Sil[®] M-5/Syperonic[®] PE/L 81 odpovídající úhlu skluzu 33 ° se rovnal 2,20. Úhel skluzu Cab-O-Silu[®] M-5 s Caprolem[®] PGE 860 byl nižší než hodnota 33 ° a nejvíce se jí přiblížil hodnotou 28,98 °. U této směsi byla vypočítaná hodnota tokového retenčního potenciálu rovna 1,55.²⁹

V několika studiích při přípravě liquisolid tablet například s obsahem loperamidu,¹² valsartanu⁶⁵ a lovastatinu,⁶⁶ byly hodnoty tokového retenčního potenciálu nosiče a obalovacího materiálu získávány z experimentálně naměřených hodnot sypného úhlu (Obrázek 5), namísto z hodnot získaných metodou úhlu skluzu, která je podle Spireas a kol. preferenční metodou pro stanovení tokových vlastností v LSS.²⁶ Dobré tokové vlastnosti vykazovaly LS směsi s hodnotami sypného úhlu 33 °, naopak nepřijatelné tokové vlastnosti měly LSS se sypným úhlem převyšujícím 40 °.¹² Například hodnota tokového retenčního potenciálu Neusilinu[®] US2 pro PG ve studii Vraníkové a kol. byla stanovena na 1,00 a byla tak čtyřikrát vyšší než hodnota tokového retenčního potenciálu ve studii Shah a kol.,⁶⁷ kteří pro stanovení tokového retenčního potenciálu a hodnocení tokových vlastností prášků využívali hodnoty sypného úhlu, což mohlo zapříčinit výrazný rozdíl mezi naměřenými hodnotami.⁶⁴



Obrázek 5: Graf závislosti sypného úhlu na retenčním potenciálu Avicelu[®] PH 200.⁶⁶

2.3 Využití úhlu skluzu v jiných oborech

Metoda nakloněné roviny je standardní testovací metodou pro stanovení úhlu skluzu a povrchových vlastností obalovacích materiálů a papíru používaných v kancelářské technice (tiskány, kopírky).⁶⁸ Testovaný materiál je na kovové desce umístěn a orientován směrem vzhůru. Druhý materiál orientovaný svým povrchem dolů je zatížen posuvným zařízením, které se pohybuje proti testovanému povrchu. Úhel sklonu kovové plošiny se zvyšuje konstantní rychlostí a v momentu, kdy se materiál začne pohybovat proti druhému povrchu se plošina zastaví a odečte se úhel skluzu.^{60,}
69

Úhel skluzu je používán jako jedna z testovacích metod kancelářské techniky, a to frikčních podavačů papíru, kde vzájemné tření listu papíru a rotujícího separačního tělesa je důležité pro správný pohyb papíru a plynulý chod zařízení.⁶⁸

Ve studii hodnocení superhydrofobicity povrchů je úhel skluzu definován jako kritický úhel, kdy kapka vody o určité hmotnosti začne sklouzávat ze šikmé plošiny. Ve vysoce hydrofobní oblasti se zvyšujícím se kontaktním úhlem, se úhel skluzu snižuje. Povrchy splňující požadavky superhydrofobicity nevykazují téměř žádný odpor proti klouzání kapky a příprava povrchů s nízkým úhlem skluzu je jedním z předpokladů pro superhydrofobní materiály.⁷⁰

3 Experimentální část

3.1 Použité suroviny

Použité suroviny, jejich funkce, výrobce a číslo šarže jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Použité suroviny a jejich specifikace.

Surovina		Výrobce	Číslo šarže
Nosič	Aeroperl [®] 300 Pharma	Evonik Industries, Německo	155061219
Rozpouštědlo	Makrogol 400	Aldrich [®] Chemistry	BCBQ8931V
	Makrogol 200	Sigma-Aldrich [®]	BCBQ9739V
	Propylenglykol	Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové	RB51126S02

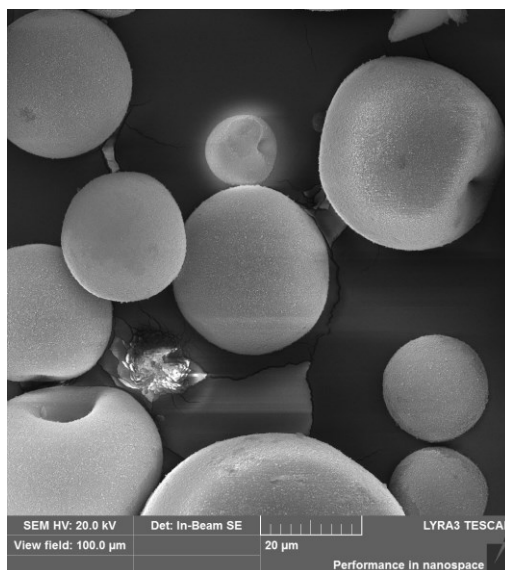
3.1.1 Aeroperl[®] 300

Aeroperl[®] 300 (Tabulka 2) je speciálně připravovaný koloidní oxid křemičitý, který má podobu bílého prášku. Jedná se o sférické mezoporézní částice čistého oxidu křemičitého o velikosti 30 až 40 μm (Obrázek 6). Aeroperl[®] 300 se využívá jako univerzální absorbent a vysoušedlo díky velkému specifickému měrnému povrchu částic ($300 \text{ m}^2/\text{g}$) a mezoporéznímu objemu $1,6 \text{ ml/g}$.⁷¹

Tabulka 2: Fyzikálně-chemické vlastnosti Aeroperlu® 300.⁷¹

<i>Vlastnosti</i>	<i>Hodnota</i>
<i>Specifický měrný povrch</i>	300 m ² /g
<i>Průměrná velikost částic</i>	30 μm
<i>Setřesná hustota</i>	280 g/l
<i>pH</i>	3,5 – 5,5
<i>Obsah SiO₂</i>	99,0 – 100,5 %

Aeroperl® 300 má navíc také vysokou hodnotu setřesné hustoty (280 g/l) a téměř kulovitý tvar, proto se s ním dobře manipuluje, a to i při kritickém zatížení kapalinou. Má výborné tokové vlastnosti, které si zachovává i po naabsorbování vyššího množství kapaliny. Zároveň jeho vysoká absorpční kapacita a velká povrchová plocha brání krystalizaci léčiva, usnadňuje jeho uvolňování a tak jeho použití může vést ke zvýšení biodostupnosti špatně rozpustných léčiv.^{71, 72}



Obrázek 6: Částice Aeroperlu[®] 300 pod skenovacím elektronovým mikroskopem.⁷³

Aeroperl[®] byl použit například ve studii Emad a kol.,⁵⁵ kteří srovnávali vliv obalovacích materiálů Aeroperlu[®] a Aerosilu[®] na kvalitativní vlastnosti, a především na rychlost uvolňování účinné látky z liquisolid orodispergovatelných tablet obsahujících felodipin pro léčbu hypertenzní krize. LSS obsahující Aerosil[®] vedly k vyšší rychlosti uvolňování felodipinu než LSS obsahující Aeroperl[®].⁵⁵ Dále byl Aeroperl[®] 300 použit jako nosič v liquisolid formulacích, kde byl sledován jeho potenciál ve zvyšování rozpustnosti špatně rozpustného léčiva bicalutamidu.⁷⁴ Jako obalovací materiál byl Aeroperl[®] 300 použit také pro přípravu LSS s obsahem boswelové kyseliny ve studii Mostafa a kol.,¹⁹ která byla zaměřena na zlepšení uvolňování účinné látky - kyseliny 3-acetyl-11-keto- β -boswelové a dosažení lepšího protizánětlivého účinku prostřednictvím LSS, ve srovnání se standardními protizánětlivými perorálními léčivy.¹⁹

3.1.2 Kapaln  makrogoly

Makrogoly jsou polyethylenglykoly neboli směsi polymerů s obecným vzorcem $H - [OCH_2 - CH_2]_n - OH$, kde n představuje průměrný počet oxyethylenových skupin. Typ makrogolu je definován číslem, které udává průměrnou relativní

molekulovou hmotnost. Makrogoly s nižší relativní molekulovou hmotností (PEG 200, PEG 400, PEG 600) jsou kapaliny, kdežto makrogoly s relativní molekulovou hmotností 1000 a více, jsou tuhé látky voskového nebo parafinového vzhledu.⁷⁵ Makrogoly se připravují polymerací ethylenoxidu a jsou komerčně dostupné v široké škále molárních hmotností. Makrogoly s různou molární hmotností mají různé fyzikální vlastnosti vzhledem k vlastnostem řetězců různých délek, ale jejich chemické vlastnosti se téměř nemění.⁷⁶

Kapalné makrogoly (PEG 200, PEG 400, PEG 600) jsou hojně využívány ve farmaceutickém průmyslu jako látky zvyšující rozpustnost, jak léčivých, tak i pomocných látek v kapalných a polotuhých léčivých přípravcích.⁷⁶ Makrogol 200 i makrogol 400 (Tabulka 3) jsou čiré viskózní bezbarvé nebo téměř bezbarvé hygroskopické kapaliny. Jsou mísitelné s vodou, velmi snadno rozpustné v acetonu, lihu 96% a dichlormethanu, prakticky nerozpustné v etheru, v mastných a minerálních olejích.⁷⁵ Ve studii Sharma a kol.⁷⁷ byly provedeny studie rozpustnosti pro výběr rozpouštědla k přípravě LSS s obsahem valsartanu. Valsartan vykazoval největší rozpustnost v PEG 200, a proto byl zvolen jako netěkavé rozpouštědlo pro přípravu liquisolid tablet s obsahem valsartanu.⁷⁷ Dále byl PEG 200 použit jako netěkavé rozpouštědlo pro přípravu LS tablet s obsahem carbamazepinu¹⁴ a rosuvastatinu.⁷⁸ Výrazně lepší rozpustnosti indometacinu v liquisolid tabletách bylo docíleno za použití netěkavého rozpouštědla PEG 400 ve studii Yadav a kolektiv.⁴⁹ PEG 400 byl dále použit v LS tabletách obsahujících methyclothiazid,⁷⁹ rosuvastatin,⁵⁷ olmesartan⁸⁰ a felodipin.⁸¹

Tabulka 3: Vlastnosti použitých rozpouštědel.^{82, 83}

Vlastnosti	Makrogol 200 (PEG 200)	Makrogol 400 (PEG 400)	Propylenglykol (PG)
Relativní molekulová hmotnost	190-210	380-420	76,10
Hustota par	>1 (vzduch=1,0)	>1 (vzduch=1,0)	2,62 (vzduch=1,0)
Tlak par (20°C)	<0,01 mm Hg	<0,01 mm Hg	0,08 mm Hg
Dynamická viskozita (20°C)	60 mPa.s	120 mPa.s	48,6 mPa.s
Teplota tání	-55--40 °C	4-8 °C	-60 °C
Hustota (20°C)	1,124 g/ml	1,126 g/ml	1,036 g/ml
Index lomu n _{20/D}	1,460	1,467	1,432

3.1.3 Propylenglykol

Propylenglykol (Tabulka 3), chemickým názvem (RS)-propan-1,2-diol je organická, viskózní, čirá, bezbarvá, hygroskopická kapalina nasládlé chuti, mísitelná s vodou a ethanolem 96%.⁷⁵ Propylenglykol obsahuje asymetrický atom uhlíku, tudíž existuje v podobě dvou stereoizomerů. Komerčně vyráběný propylenglykol je racemickou

směsí a nachází široké uplatnění ve farmaceutickém průmyslu a kosmetice jako rozpouštědlo, smáčedlo, zvlhčovač a nosič vůně.⁸⁴

Mahajan a kol.⁹ ve své studii porovnávali vliv PEG 200, PEG 400 a PG na rychlost uvolňování antidiabetika glipizidu z liquisolid tablet. Z výsledků hodnocení LS tablet vyplynulo, že ve všech případech se glipizid z LSS uvolňoval prokazatelně rychleji v porovnání s komerčně dostupnými tabletami, avšak tablety s obsahem PEG 400 uvolňovaly léčivo nejrychleji.⁹ V jiné studii, kde Venkateswarlu a kol.¹² hodnotili disoluční profily LS tablet obsahující loperamid, se právě PG jevil jako nejvhodnější rozpouštědlo pro přípravu LS tablet.¹² Dále byl PG použit jako rozpouštědlo pro přípravu tablet obsahující například amlodipin besilát⁸⁵ a itraconazol.⁸⁶

3.2 Použité přístroje

Laboratorní váhy KERN & Sohn GmbH, Ziegelei 1, D-72336 Balingen

Mísící krychle ERWEKA® GmbH, D-63150 Heusenstamm/Německo, Typ: AR 401

**Rotor mísící krychle ERWEKA® GmbH, D-63150 Heusenstamm/Německo,
Typ: UG**

**Zařízení pro stanovení setřesného objemu ERWEKA® GmbH, D-63150
Heusenstamm/Německo, Typ: SVM 102**

**Zařízení pro stanovení sypanosti a sypaného úhlu flowmetr ERWEKA® GmbH,
D-63150 Heusenstamm/Německo, Typ: GTB**

Zařízení pro stanovení úhlu skluzu – vyrobeno na zakázku

3.3 Použité metody

3.3.1 Příprava liquisolid prášku

Liquisolid prášek se připravil prostým smísením nosiče Aeroperlu[®] 300 s narůstajícím množstvím netěkavých rozpouštědel (PEG 200, 400 a PG). 25 gramů Aeroperlu[®] 300 se smísilo v nerezové třence s těrku s 0,5 g netěkavého rozpouštědla. Následně se směs kapalina/prášek přesítovala přes síto s průměrem ok 1 mm, homogenizovala v mísící krychli z nerezového materiálu po dobu 10 minut rychlostí 17 otáček za minutu a znovu přesítovala (průměr ok 1 mm).

Vzniklá směs se podrobila lékopisným zkouškám na stanovení tokových vlastností (rychlost vytékání otvorem, sypný úhel, sypné a setřesné objemy/hustoty). U směsi se rovněž stanovil úhel skluzu, jakožto specifický parametr určující tokové vlastnosti liquisolid prášků.

Po provedení všech zkoušek se ke směsi přidalo další množství (0,5 g) rozpouštědla a celý postup se zopakoval, dokud nebylo dosaženo úhlu skluzu odpovídajícímu 33 °. Při dosažení úhlu skluzu 33 ° se přidání rozpouštědla provedlo minimálně ještě 3krát.

3.3.2 Sypný úhel

Tokové vlastnosti práškových látek jsou ve farmaceutické technologii mimo jiné vyjadřovány sypným úhlem, který je nepřímo úměrný průměru otvoru násypky a rychlosti sypání otvorem násypky. Sypný úhel se vztahuje k tření částic prášku mezi sebou nebo k odporu pohybu částic mezi sebou.⁸⁷ Jedná se o prostorový úhel (vztažený k vodorovné základně) kužele, který vznikne nasypáním vzorku. Závislost mezi sypným úhlem a rychlosti sypání jsou nejdůležitějšími parametry pro hodnocení sypnosti práškových směsí.⁸⁸

K měření sypného úhlu se použil přístroj flowmetr Erweka s pevně zabudovanou nerezovou násypkou o objemu 200 ml ve tvaru kužele s průměrem podstavy 105 mm a výškou 190 mm, v jejíž dolní části byl kruhový otvor o průměru 10 mm. Násypka

odpovídá tvarově geometrii skleněné nálevky po odstranění stonku. Základnu pro nasypání směsi tvořila kruhová podložka se zdrsňeným povrchem vystupující z kruhové misky pro přebytek prášku. Násypka byla upevněna ve svislé poloze a zařízení bylo chráněno před otřesy, aby nedocházelo ke zkreslování výsledků.

Český Lékopis (ČL) kvalitativně hodnotí tokové vlastnosti prášků v závislosti na naměřeném sypném úhlu v souladu s klasifikací dle Carra (Tabulka 4). Čím je úhel menší, tím jsou tokové vlastnosti prášku lepší. Většina prášků je obvykle v rozmezí 25 ° až 45 °. Hodotu sypného úhlu $tg(\alpha)$ lze získat z rovnice 6, kde r je poloměr základny a h je výška kužele vytvořeného práškem.⁷⁵

$$tg(\alpha) = \frac{h}{0,5 \cdot r}$$

(6)

Tabulka 4: Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel.⁷⁵

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

Postup: Pro provedení zkoušky se použilo 25 g liquisolid práškové směsi, která se opatrně nasypala do násypky. Po stisknutí tlačítka start se dno násypky otevřelo a její

obsah se začal sypat na základnu, kde se vytvořil kužel. Přístroj změřil sypný úhel automaticky pomocí laserového paprsku. Celé měření se zopakovalo 5x pro každý vzorek a ze získaných hodnot se vypočítaly průměry a směrodatné odchylky měření.

3.3.3 Rychlost vytékání otvorem

Další zkouškou pro vyjádření tokových vlastností liquisolid prášku je měření rychlosti vytékání otvorem. Zkoušku je možné provést dvěma způsoby, a to určením hmotnosti prášku, který vyteče z násypky za určitý čas, nebo měřením času potřebného na vytečení určitého množství prášku z násypky.⁸⁷ Pro měření rychlosti vytékání otvorem se použil druhý z uvedených postupů, tedy měření času potřebného k vytečení prášku z násypky.

Postup: Do suché nerezové násypky, jejíž spodní otvor o průměru 15 mm byl uzavřen, se volně bez stlačování nasypalo 25,0 g zkoušeného vzorku. Poté se otvor otevřel a měřila se doba potřebná k vytečení veškerého množství vzorku. Celý postup se pro každý vzorek zopakoval 5x a ze získaných hodnot se stanovily průměry a směrodatné odchylky měření.

3.3.4 Sypná a setřesná hustota, index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Podstatou zkoušky na zdánlivý objem je za definovaných podmínek stanovení zdánlivých objemů prášků před a po setřesení (sypný V_0 a setřesný V_f objem), míry setřesení a zdánlivých hustot ρ ($\rho_{sypná}$ a $\rho_{setřesná}$). Pomocí těchto naměřených parametrů je možné následně vypočítat index stlačitelnosti a Hausnerův poměr.⁷⁵

3.3.4.1 Sypná hustota ($\rho_{\text{sypná}}$)

Sypná hustota prášku je poměr hmotnosti nesetřeseného vzorku prášku k jeho objemu, který zahrnuje volný objem mezi částicemi (Rovnice 7). Sypná hustota pak z tohoto důvodu závisí jak na hustotě částic prášku, tak i na prostorovém uspořádání částic.^{75, 87} K měření sypné hustoty se nejčastěji používají odměrné válce, dále je možno použít i měření ve volumetru nebo měření v měřící nádobce. Sypná hustota se měřila jako objem přesítovaného definovaného množství látky v odměrném válci s přesným objemem 100 ml a vyjádřila se v gramech na mililitr.

Postup: Do suchého odměrného válce se volně nasypalo 20,0 g práškové směsi a po krátkém ustálení se na stupnici odměrného válce odečetl sypný objem V_0 v mililitrech.

$$\rho_{\text{sypná}} = \frac{m}{V_0}$$

(7)

$\rho_{\text{sypná}}$	-sypná hustota [g/ml]
m	-hmotnost práškové směsi [g]
V_0	-sypný objem práškové směsi [ml]

3.3.4.2 Setřesná hustota ($\rho_{\text{setřesná}}$)

Setřesná hustota je zvýšená sypná hustota dosažena mechanickým sklepáváním odměrného válce obsahující vzorek prášku.⁷⁵ Po zaznamenání počátečního objemu prášku se odměrný válec mechanicky sklepával a objem se odečítal, dokud byly pozorovány další malé změny objemu.

$$\rho_{\text{setřesná}} = \frac{m}{V_f} \quad (8)$$

$\rho_{\text{setřesná}}$ -setřesná hustota [g/ml]

m -hmotnost práškové směsi [g]

V_f -konečný setřesný objem práškové směsi [ml]

Postup: Do suchého odměrného válce se volně nasypalo 20 g práškové směsi. Odměrný válec se umístil do držáku přístroje Erweka SVM 102, který uskutečňoval sklepávání odměrného válce naplněného 20 g hodnoceného prášku z výšky $3 \pm 0,2$ mm, rychlostí 250 ± 15 sklepnutí za 1 min.⁷⁵ Na přístroji se postupně nastavovaly počty po 10, 500 a 1250 sklepnutích a na stupnici odměrného válce se odečítaly hodnoty setřesných objemů práškové směsi (V_{10} , V_{500} a V_{1250}) v mililitrech. Dle Českého Lékopisu se z hodnot sypného a setřesného objemu vypočítala setřesná hustota z rovnice 8, index stlačitelnosti z rovnice 9 a Hausnerův poměr z rovnice 10.⁷⁵

3.3.4.3 Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Indexem stlačitelnosti a Hausnerovým poměrem se měří schopnost prášku být stlačován. Protože tokové vlastnosti prášku jsou ovlivněny interakcemi mezi částicemi, je porovnání sypné a setřesné hustoty poměrně důležité pro určení míry interakcí dané práškové směsi.⁸⁸ U volně tekoucích prášku, které mají dobré tokové vlastnosti je nepatrný rozdíl mezi hodnotami zdánlivé sypné a setřesné hustoty. Naopak u hůře tekoucích prášků, je rozdíl sypné a setřesné hustoty větší z důvodu interakcí mezi částicemi. Tyto rozdíly se odrážejí v indexu stlačitelnosti a Hausnerově poměru a umožňují tak odhadnout relativní význam interakcí mezi částicemi.⁷⁵

Index stlačitelnosti (IS) je podíl změny objemu způsobené setřesením k objemu

původnímu a udává se v procentech, kdy dle ČL jsou tokové vlastnosti do 10 % charakterizovány jako vynikající a od 30 % jako špatné.⁷⁵ Vedle toho je Hausnerův poměr (HP) číselným vyjádřením tokových vlastností, kdy nejlepší tokové vlastnosti jsou v rozmezí hodnot 1 – 1,10 a látky s HP vyšším než 1,45 vykazují špatné tokové vlastnosti (Tabulka 5).⁷⁵

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 \cdot \frac{(v_0 - v_f)}{v_0} \quad (9)$$

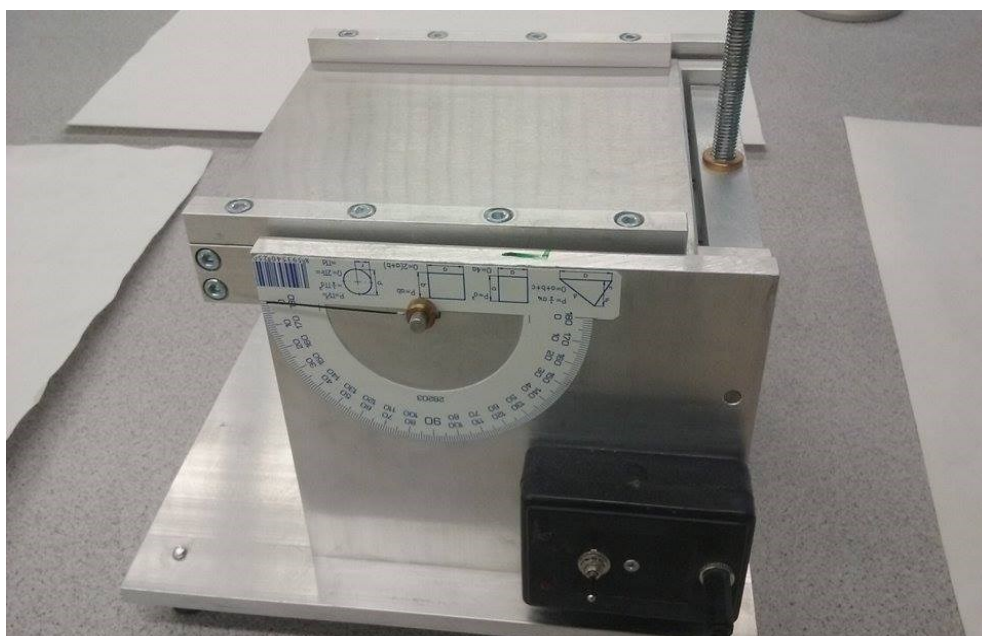
$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_0}{V_f} \quad (10)$$

Tabulka 5: Stupnice toku prášku.⁷⁵

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

3.3.5 Hodnocení úhlu skluzu

Postup: 10 g testovaného vzorku se nasypalo na hladkou nerezovou destičku a rovnoměrně se rozprostřelo (Obrázek 7). Jeden z konců destičky se následně rovnoměrně zvedal, dokud prášek nezačal z povrchu sklouzávat. Úhel, který v tuto chvíli svírala destička s horizontálním podstavcem, byl brán jako úhel skluzu daného vzorku. Celé měření se pro každou liquisolid směs zopakovalo 5x a ze získaných hodnot se určily průměrné hodnoty a směrodatné odchylky měření. Zařízení bylo schopno měřit úhel skluzu do maximální hodnoty 54 °.



Obrázek 7: Zařízení pro stanovení úhlu skluzu.

3.3.6 Stanovení tokového retenčního potenciálu

Postup: Ke stanovení tokového retenčního potenciálu směsi prášku s jednotlivými rozpouštědly se využilo měření úhlu skluzu. Za hodnotu tokového retenčního potenciálu prášku pro jednotlivá rozpouštědla se považovala hodnota poměru

hmotnosti kapalina/prášek směsi, jejichž úhel skluzu se nejvíce se přibližoval hodnotě 33 °. Tato hodnota je dle odborné literatury zabývající se liquisolid systémy optimální pro jejich přípravu. Tokový retenční potenciál se následně vypočítal podle rovnice 1.

4 Výsledky

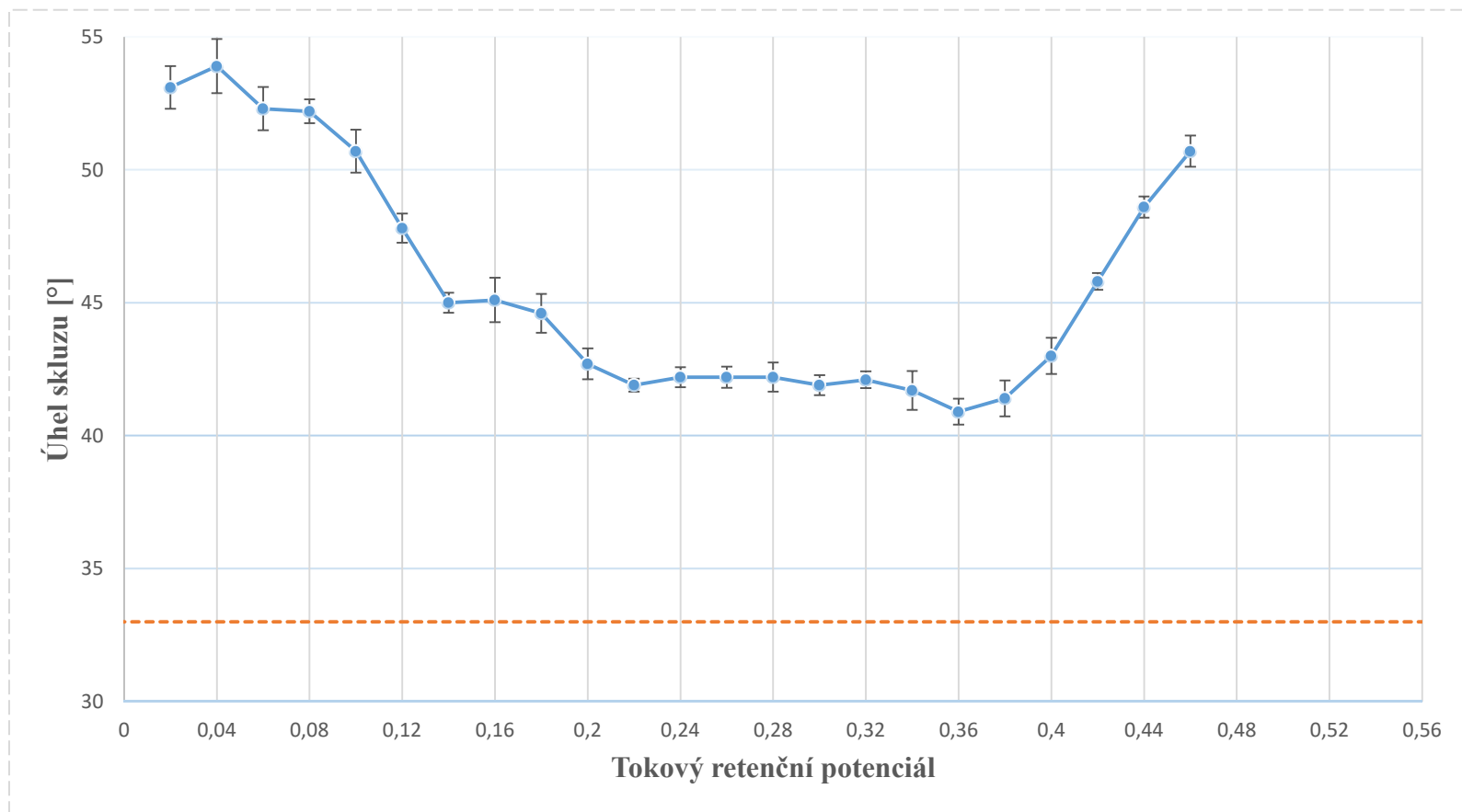
Tabulka 6: Tokové vlastnosti samotného Aeroperlu[®] 300.

Úhel skluzu [°]		Sypný úhel [°]		Sypnost [s/25 g]		IS [%]	HP
průměr	SD	průměr	SD	průměr	SD		
53,60	0,37	35,74	1,42	1,69	0,25	16,00	1,19

Tabulka 7: Tokové vlastnosti směsi Aeroperlu[®] 300 s makrogolem 200.

Množství PEG 200 [g]	Φ	Sypný úhel [°]		Sypnost [s/25 g]		IS [%]	HP
		průměr	SD	průměr	SD		
0,5	0,02	28,54	1,88	1,54	0,22	23,30	1,30
1,0	0,04	27,30	1,41	1,47	0,18	24,71	1,33
1,5	0,06	29,98	1,39	1,48	0,09	24,42	1,32
2,0	0,08	33,86	1,18	1,33	0,15	24,40	1,32
2,5	0,10	34,08	0,70	1,26	0,12	24,24	1,32
3,0	0,12	35,58	2,56	1,21	0,09	24,54	1,33
3,5	0,14	35,06	1,87	1,24	0,06	23,42	1,31
4,0	0,16	35,22	2,24	1,32	0,11	23,87	1,31
4,5	0,18	36,34	1,03	1,43	0,15	24,84	1,33
5,0	0,20	33,70	0,37	1,48	0,22	24,00	1,32
5,5	0,22	36,36	0,15	1,33	0,03	22,07	1,28
6,0	0,24	35,64	0,45	1,22	0,20	20,86	1,26
6,5	0,26	34,52	0,83	1,27	0,11	21,01	1,27
7,0	0,28	35,10	0,73	1,39	0,12	22,22	1,29
7,5	0,30	34,94	0,30	1,15	0,13	22,90	1,30
8,0	0,32	34,84	0,45	1,20	0,06	22,48	1,29
8,5	0,34	35,72	0,88	1,24	0,06	22,40	1,29
9,0	0,36	33,94	0,39	1,34	0,19	24,39	1,32
9,5	0,38	34,38	1,28	1,34	0,22	23,77	1,31
10,0	0,40	34,20	0,57	18,80	1,41	23,14	1,30
10,5	0,42	35,12	0,54	22,98	1,17	23,33	1,30
11,0	0,44	NA	NA	26,14	2,49	24,17	1,32
11,5	0,46	NA	NA	NA	NA	24,58	1,33

Nelze hodnotit (NA, not available)

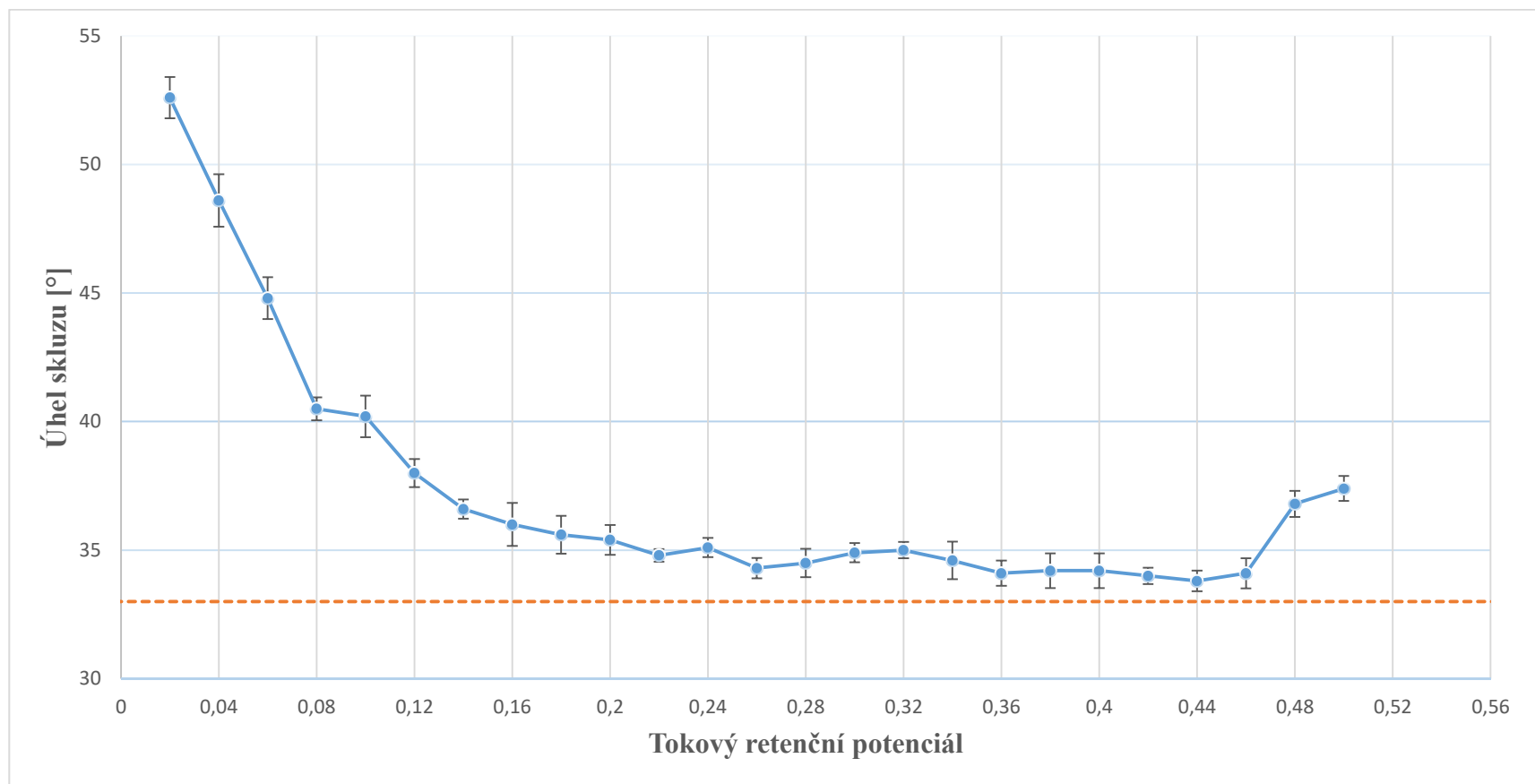


Obrázek 8: Závislost úhlu skluzu na tokovém retenčním potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro makrogol 200.

Přerušovaná čára znázorňuje požadovaný úhel skluzu 33 °.

Tabulka 8: Tokové vlastnosti směsi Aeroperlu[®] 300 s makrogolem 400.

Množství PEG 400 [g]	Φ	Sypný úhel [°]		Sypnost [s/25 g]		IS [%]	HP
		průměr	SD	průměr	SD		
0,5	0,02	35,76	1,05	1,72	0,19	21,11	1,27
1,0	0,04	36,54	1,46	2,04	0,10	20,69	1,26
1,5	0,06	36,85	1,44	2,62	1,92	23,16	1,30
2,0	0,08	36,72	1,11	1,37	0,11	23,26	1,30
2,5	0,10	37,08	0,87	2,02	1,14	23,49	1,31
3,0	0,12	35,98	1,09	1,16	0,04	21,25	1,27
3,5	0,14	34,18	2,09	1,15	0,07	20,78	1,26
4,0	0,16	34,62	2,41	1,16	0,09	22,37	1,29
4,5	0,18	33,96	1,24	1,17	0,08	21,09	1,27
5,0	0,20	35,52	1,07	1,16	0,04	27,78	1,38
5,5	0,22	36,28	1,09	1,16	0,09	28,67	1,40
6,0	0,24	35,26	0,73	1,08	0,03	28,26	1,39
6,5	0,26	33,90	0,90	1,11	0,11	21,32	1,27
7,0	0,28	35,62	1,22	1,15	0,10	19,23	1,24
7,5	0,30	35,44	0,65	1,18	0,05	20,31	1,25
8,0	0,32	34,98	0,19	1,22	0,11	20,31	1,25
8,5	0,34	36,22	0,61	1,22	0,11	21,88	1,28
9,0	0,36	38,78	0,38	1,67	0,12	21,43	1,27
9,5	0,38	34,72	0,68	1,33	0,08	21,77	1,28
10,0	0,40	34,72	0,68	1,33	0,08	21,77	1,28
10,5	0,42	35,04	1,34	7,97	4,81	20,34	1,26
11,0	0,44	34,62	0,57	12,91	2,85	19,83	1,25
11,5	0,46	34,63	0,19	15,29	1,15	20,87	1,26
12,0	0,48	32,94	0,99	15,29	1,15	21,93	1,28
12,5	0,50	34,10	1,01	16,36	1,99	21,93	1,28



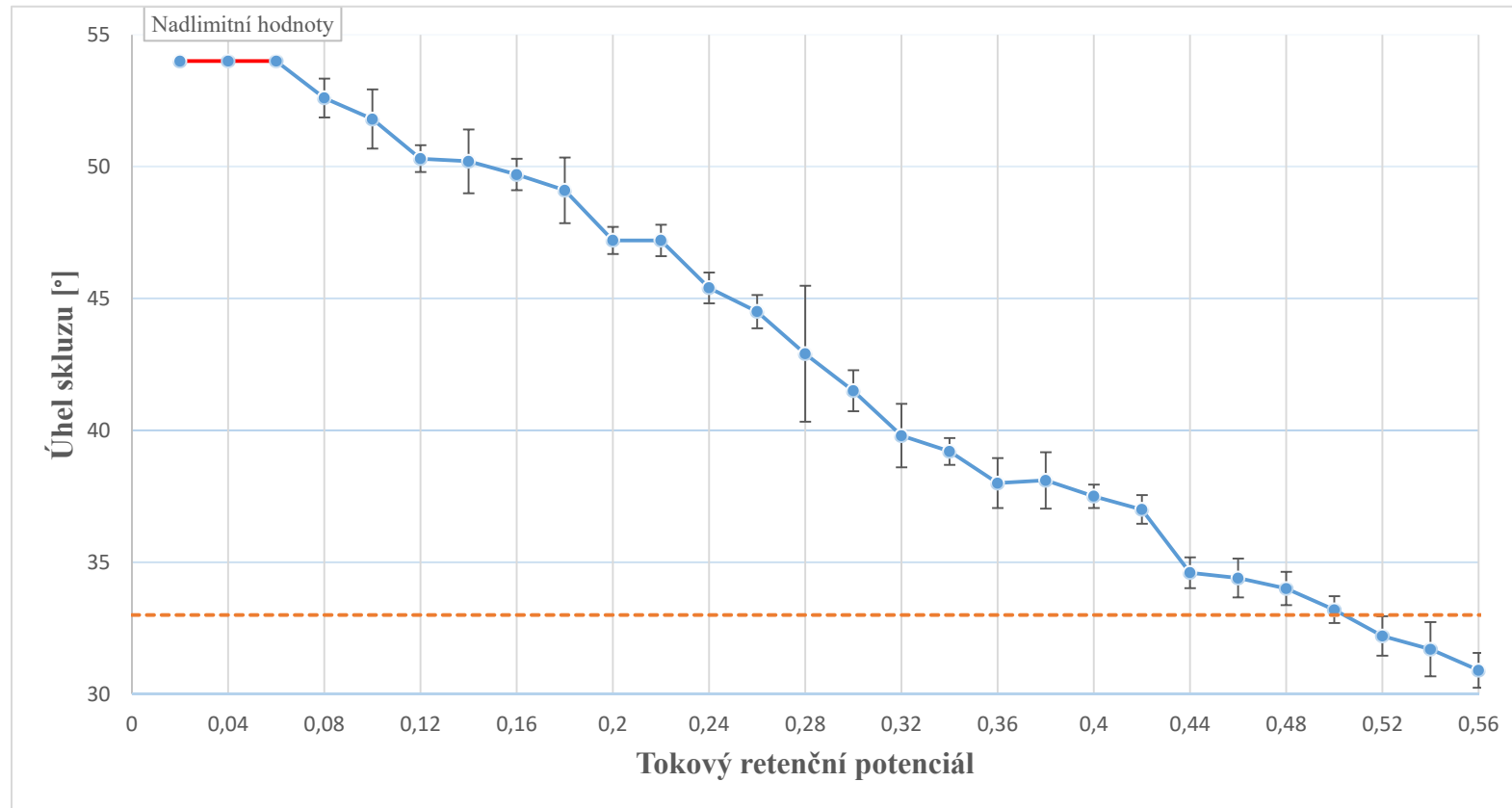
Obrázek 9: Závislost úhlu skluzu na tokovém retenčním potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro makrogol 400.

Přerušovaná čára znázorňuje požadovaný úhel skluzu 33 °

Tabulka 9: Tokové vlastnosti směsi Aeroperlu[®] 300 s propylenglykolem.

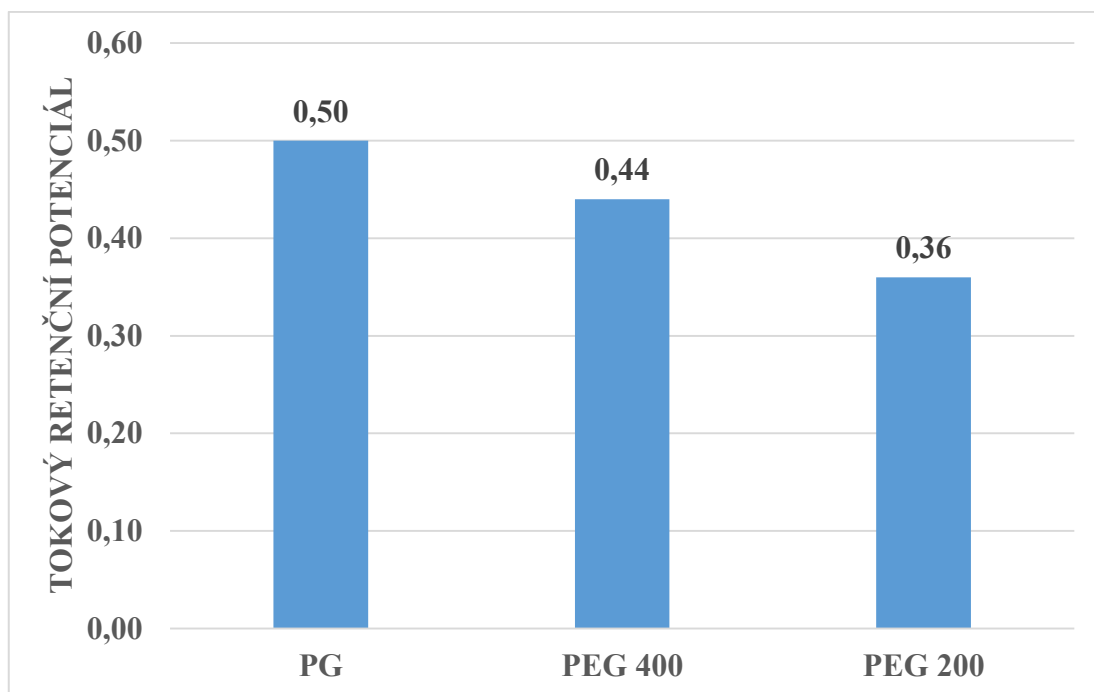
Množství PG [g]	Φ	Sypný úhel [°]		Sypnost [s/25 g]		IS [%]	HP
		průměr	SD	průměr	SD		
0,5	0,02	29,18	3,92	1,05	0,04	24,44	1,32
1,0	0,04	29,66	1,48	1,31	0,15	24,02	1,32
1,5	0,06	30,08	3,27	1,20	0,15	23,98	1,32
2,0	0,08	29,30	2,59	1,43	0,12	23,81	1,31
2,5	0,10	32,84	1,44	1,15	0,24	21,47	1,27
3,0	0,12	34,42	1,02	1,20	0,04	22,22	1,29
3,5	0,14	34,10	2,80	1,15	0,11	22,15	1,28
4,0	0,16	34,88	1,69	1,30	0,17	22,29	1,29
4,5	0,18	35,18	2,30	1,17	0,08	24,03	1,32
5,0	0,20	36,42	1,09	1,38	0,12	24,68	1,33
5,5	0,22	34,76	2,88	1,33	0,17	24,68	1,33
6,0	0,24	36,76	0,59	1,30	0,12	24,50	1,32
6,5	0,26	35,38	1,44	1,43	0,44	24,00	1,32
7,0	0,28	36,38	0,66	1,15	0,10	24,66	1,33
7,5	0,30	36,00	0,91	1,42	0,12	23,29	1,30
8,0	0,32	35,18	0,37	1,39	0,20	24,66	1,33
8,5	0,34	36,56	0,74	1,27	0,15	24,83	1,33
9,0	0,36	36,82	1,46	1,48	1,50	25,00	1,33
9,5	0,38	35,90	0,14	2,62	1,30	25,17	1,34
10,0	0,04	36,44	0,52	1,33	0,08	24,65	1,33
10,5	0,42	37,14	0,77	1,42	0,19	25,00	1,33
11,0	0,44	35,64	0,43	1,06	0,53	25,71	1,35
11,5	0,46	NA	NA	1,62	0,13	25,18	1,34
12,0	0,48	NA	NA	30,88	14,50	24,26	1,32
12,5	0,50	37,42	0,21	33,29	2,87	23,13	1,30
13,0	0,52	37,48	0,58	33,29	2,87	23,88	1,31
13,5	0,54	38,08	0,97	33,29	2,87	24,63	1,33
14,0	0,56	37,73	0,38	35,37	0,30	24,81	1,33

Nelze hodnotit (NA, not available)



Obrázek 10: Závislost úhlu skluzu na tokovém retenčním potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro propylenglykol

Přerušovaná čára znázorňuje požadovaný úhel skluzu 33 °.



Obrázek 11: Tokový retenční potenciál Aeroperlu[®] 300 pro PG, PEG 400 a PEG 200.

5 Diskuze

Experimentální část práce byla zaměřena na stanovení maximálního množství netěkavého rozpouštědla (PEG 200, PEG 400 nebo PG), které je schopen Aeroperl[®] 300 zadržet při současném zachování přijatelných tokových vlastností. Jako hlavní parametr pro hodnocení tokových vlastností práškové směsi se vybral úhel skluzu, jak doporučuje i odborná literatura týkající se liquisolid systémů.^{26, 37} Směs Aeroperlu[®] 300 s daným rozpouštědlem, která vykazovala úhel skluzu nejbližší 33 °, se vybrala pro výpočet tokového retenčního potenciálu. Kromě úhlu skluzu se liquisolid směsi charakterizovaly i na základě Českého Lékopisu. Stanovil se u nich sypaný úhel, sypanost (rychlost vytékání otvorem), index stlačitelnosti a Hausnerův poměr.

5.1 Tokové vlastnosti Aeroperlu[®] 300 bez přidaného rozpouštědla

Před stanovením tokového retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 a tokových vlastností liquisolid práškových směsí byly hodnoceny tokové vlastnosti Aeroperlu[®] 300 bez přídavku rozpouštědla (Tabulka 6). Úhel skluzu Aeroperlu[®] byl $53,60 \pm 0,37$ °, což je hodnota výrazně vyšší než 33 °, kdy liquisolid práškové směsi dle odborné literatury,^{26, 37} vykazují nejlepší tokové vlastnosti.

Sypaný úhel (Tabulka 6) samotného Aeroperlu[®] 300 měl hodnotu $35,74 \pm 1,42$ °, což je možné dle Lékopisu charakterizovat jako přiměřené tokové vlastnosti.⁷⁵ V porovnání s hodnotou sypaného úhlu udávanou výrobcem (~ 24 °)⁷³ byla naměřená hodnota vyšší. Tento rozdíl mezi hodnotami sypaného úhlu může být zapříčiněn řadou faktorů, mezi něž patří např. rozdílné přístrojové vybavení, které bylo ke stanovení použito. Hodnotu sypaného úhlu Aeroperlu[®] 300 stanovovali také ve studii Choudhariho a kol.,⁸⁹ kde výsledná hodnota tohoto parametru byla rovna 27,81 °. Hodnoty sypaného úhlu jsou výrazně ovlivněny způsobem navrstvení prášku do

kovové nasyvky a vlastnostmi částic práškové látky, proto je pro dostatečnou charakterizaci tokových vlastností potřeba použít více zkušebních metod.^{87, 88}

Měřené množství Aeroperlu[®] 300 (25 g) proteklo nasypkou s 15mm otvorem za průměrný čas $1,69 \pm 0,25$ s (Tabulka 6). Ve studii Sav a kol.⁹⁰ hodnotili tokové vlastnosti Aeroperlu[®] 300, kde sypnost byla měřena jako čas 1 g prášku, který protekl nálevkou s 15mm otvorem. Na základě času byla definována sypnost prášku jako vynikající (< 1 s), dobrá (< 5 s), průměrná (<10 s) a špatná (> 10 s). Aeroperl[®] 300 vykazoval vynikající tokové vlastnosti, neboť čas, za který prášek protekl nálevkou byl kratší než 1 s,⁹⁰ čemuž odpovídá i hodnota sypnosti získaná v tomto experimentu (0,07 s/1g).

Index stačitelnosti a Hausnerův poměr byly vypočítány z experimentálně získaných hodnot sypné a setřesné hustoty. Hodnoty 16,00 % pro index stlačitelnosti (IS) a 1,19 pro Hausnerův poměr (HP) odpovídají dle definice Českého Lékopisu práškům s přiměřenými tokovými vlastnostmi (Tabulka 6).⁷⁵ Experimentálně získané hodnoty IS a HP jsou nižší v porovnání s hodnotami dostupnými v literatuře (22,22 % a 1,28).⁸⁹

5.2 Směs Aeroperlu[®] 300 s makrogolem 200

Přídavek PEG 200 k Aeroperlu[®] 300 způsobil zpočátku pokles hodnoty sypného úhlu z $35,74 \pm 1,42$ ° (0 g PEG 200) až na $27,30 \pm 1,41$ ° (1,0 g PEG 200) (Tabulka 7). Další přídavek rozpouštědla však zapříčinil, že došlo k opětovnému nárustu sypného úhlu na hodnotu okolo 35 °, na které se s drobnými výchyly také udržel (3,0 a 10,5 g PEG 200). U posledních dvou směsí (11,0 a 11,5 g PEG 200) nebylo možné stanovit sypný úhel, jelikož liquisolid směs již nevytékala otvorem nasyvky, čemuž odpovídá i zhoršení sypnosti u těchto směsí (viz níže). Nejvyšší hodnota sypného úhlu byla pozorována u směsi s obsahem 5,5 g PEG 200 ($36,36 \pm 0,15$ °), zatímco nejnižší hodnotu vykazoval vzorek s 1,0 g PEG 200 ($27,30 \pm 1,41$ °). Získané hodnoty sypného úhlu odpovídají výborným až přiměřeným tokovým vlastnostem.⁷⁵

Tabulka 7 rovněž uvádí hodnoty sypnosti, které se s přidavkem rozpouštědla lehce snižovaly až k hodnotě $1,15 \pm 0,13$ s/25 g (7,5 g PEG 200). Snižování hodnot sypnosti je možné vysvětlit narůstající hmotností jednotlivých částic Aeroperlu[®] 300 a zaplnění jeho pórů rozpouštědlem. Kromě toho mohou polyethylenglykoly působit jako kluzné látky a zlepšovat tak tokové vlastnosti práškových materiálů.^{27, 91} Podobný vliv přídavku kapaliny na tokové vlastnosti u nosičů pro liquisolid systémy byl pozorován ve studii Vraníkové a kolektivu.¹¹ Výsledky stanovování sypnosti směsi Neusilinu[®] US2 s PEG 200 ukázaly, že docházelo ke snižování hodnot sypnosti až ke směsi, která vykazovala úhel skluzu nejbližší 33 ° (25 g Neusilinu[®] US2 + 37 g PEG 200). Po přidání dalšího množství rozpouštědla došlo ke zpomalení sypání celé liquisolid směsi.¹¹ Výrazné zhoršení sypnosti u posledních dvou směsí (11,0 a 11,5 g PEG 200) bylo pozorováno také v této práci, přičemž směs Aeroperlu[®] 300 s 11,5 g PEG 200 již 15mm otvorem neprotékala vůbec. Zpomalení až zastavení průtoku směsi otvorem je možné vysvětlit přesycením práškových částic rozpouštědlem, zvýšenou vlhkostí vzorku a s tím související vyšší kohezí částic ke stěnám nálevky.^{92, 93}

IS i HP (Tabulka 7) všech směsí Aeroperlu[®] 300 s PEG 200 byly vyšší než IS a HP samotného Aeroperlu[®] 300. Nejnižší hodnota obou parametrů byla pozorována u vzorku s 6,0 g PEG 200 (20,86 % a 1,26), zatímco nejvyšší hodnoty vykazoval vzorek s 4,5 g PEG 200 (24,84 % a 1,33). Všechny liquisolid směsi je tedy možné dle ČL 2009 označit jako prášky s průměrným charakterem toku.⁷⁵

Závislost úhlu skluzu na množství přidávaného rozpouštědla PEG 200 je znázorněna na obrázku 8. Přídavek PEG 200 vedl k postupnému snížení hodnot úhlu skluzu z $53,60 \pm 0,37$ ° (0 g PEG 200) až na $40,9 \pm 0,86$ ° (9,0 g PEG 200). Další přídavek (nad 9,0 g) způsobil opětovný nárůst hodnot až na $50,70 \pm 1,21$ ° (11,5 g PEG 200).

Ani jedna ze směsí však nedosáhla požadované hodnoty úhlu skluzu, a tudíž pro výpočet tokového retenčního potenciálu byla vybrána směs s nejnižším úhlem, který byl roven $40,9 \pm 0,86$ ° (25 g Aeroperlu[®] 300 + 9,0 g PEG 200). Tato směs měla hodnotu sypného úhlu $33,94 \pm 0,39$ °, což odpovídá dobrým tokovým vlastnostem.⁷⁵ Hodnota sypnosti byla $1,34 \pm 0,19$ s/25 g, hodnota HP byla rovna 1,32, zatímco IS

byl 24,39 %, a proto se vybraná liquisolid směs dle ČL 2009 vyznačuje průměrným charakterem toku.⁷⁵ Hodnota tokového retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro makrogol 200 byla stanovena jako 0,36 (Obrázek 11). Tokový retenční potenciál pro makrogol 200 byl také stanoven pro materiály Avicel[®] PH 102 a Aerosil[®] 200 ve studii Kamble a kolektiv.⁷⁸ Hodnota tokového retenčního potenciálu Avicelu[®] PH 102 (0,007) byla podstatně nižší než hodnota získaná pro Aeroperl[®] 300, zatímco Aerosil[®] 200 (3,26) vykazoval tokový retenční potenciál výrazně vyšší než Aeroperl[®] 300. Rozdíly v hodnotách jednotlivých látek jsou způsobeny rozdílnými hodnotami specifického měrného povrchu. Nejmenší povrch (okolo 1,18 m²/g)²⁷ má mikrokrystalická celulóza (Avicel[®] PH 102) a tudíž má i nejnižší hodnotu retenčního potenciálu. Naopak Aeroperl[®] 300 (SSA 300 m²/g)⁷¹ a Aerosil[®] 200 (SSA 200,0 m²/g)¹⁴ mají mnohonásobně vyšší měrný povrch, proto vykazují také vyšší hodnoty retenčního potenciálu. Aerosil[®] 200 má navíc mnohem jemnější částice, a tudíž je jeho retenční potenciál vyšší, než retenční potenciál Aeroperlu[®] 300.⁷¹

5.3 Směs Aeroperlu[®] 300 s makrogolem 400

Přídavek rozpouštědla PEG 400 měl zprvu negativní vliv na tokové vlastnosti, neboť hodnota sypného úhlu vzrostla z hodnoty 35,76 ± 1,05 ° (0,5 g PEG 400) na 37,08 ± 0,87 ° (2,5 g PEG 400) (Tabulka 8). Následným přidáváním rozpouštědla sypný úhel klesal (nad 2,5 g PEG 400) a držel se na průměrné hodnotě okolo 35 °. Nejnižší hodnotu sypného úhlu vykazoval Aeroperl[®] 300 po přidání 12,0 g PEG 400 (32,94 ± 0,99 °), zatímco nejvyšší hodnota sypného úhlu byla zaznamenána u směsi po přídavku 9,0 g PEG 400 (38,78 ± 0,38 °). Hodnoty sypného úhlu odpovídají dle ČL 2009 přiměřeným až dobrým tokovým vlastnostem.⁷⁵

Sypnost (Tabulka 8) se po přídavku rozpouštědla PEG 400 zhoršila, neboť její hodnota vzrostla z 1,69 ± 0,25 s/25 g (0 g PEG 400) na 2,62 ± 1,92 s/25 g (1,5 g PEG 400). Po přídavku 3,0 g PEG 400 se sypnost směsi Aeroperlu[®] 300 s PEG 400 držela na přibližně stejných hodnotách okolo 1,22 s/25 g (do 10,0 g PEG 400), avšak po přídavku dalšího rozpouštědla (nad 10,0 g PEG 400) se začala výrazně zhoršovat. Narůstal čas, za který směs Aeroperlu[®] 300 s PEG 400 protekla otvorem násypky

z hodnoty $1,33 \pm 0,08$ s/25 g (10,0 g PEG 400) až na $16,36 \pm 1,99$ s/25 g (12,5 g PEG 400).

Hodnoty indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru (Tabulka 8) byly u všech směsí vyšší, než hodnota IS a HP Aeroperlu[®] 300 bez přídavku PEG 400 (16,00 % a 1,19). Nejlepší hodnotu indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru měla směs Aeroperlu[®] 300 s přídavkem 7,0 g PEG 400 (19,23 % a 1,24), která podle ČL 2009 vykazovala přiměřený charakter toku. Naopak nejhorší hodnotu IS (28,67 %) a HP (1,40) měla směs Aeroperlu[®] 300 s 5,5 g PEG 400 a její charakter toku byl dle Českého Lékopisu vyhodnocen jako špatný.⁷⁵

Z obrázku 9 je patrné, že přidání PEG 400 k Aeroperlu[®] 300 způsobilo snížení úhlu skluzu z hodnoty $53,60 \pm 0,37$ ° (0 g PEG 400) na $52,6 \pm 0,80$ ° (0,5 g PEG 400). S každým následným přidáváním rozpouštědla PEG 400 se úhel skluzu snižoval až na hodnotu $33,8 \pm 0,40$ ° (11,0 g PEG 400). V rozmezí 5,5-10,5 g rozpouštědla byl vliv na úhel skluzu směsi minimální a úhel skluzu vykazoval podobné hodnoty okolo 34,5 °. Následné přidání rozpouštědla (nad 11,0 g PEG 400) vedlo k nárůstu hodnot úhlu skluzu až na $37,4 \pm 0,49$ ° (12,5 g PEG 400).

Nejvíce se tedy požadované hodnotě 33 ° přiblížila směs Aeroperlu[®] 300 s 11 g PEG 400 ($33,8 \pm 0,40$ °) (Obrázek 9). Vybraná směs měla hodnotu sypného úhlu $34,62 \pm 0,57$ °, což podle Českého Lékopisu odpovídá dobrým tokovým vlastnostem.⁷⁵ Sypnost této směsi byla rovna $12,91 \pm 2,85$ s/25 g, hodnota Hausnerova poměru 1,25 a indexu stlačitelnosti 19,83 % a vykazovala tak přiměřený charakter toku.⁷⁵ Pro tuto směs (25 g Aeroperlu[®] 300 + 11,0 g PEG 400) se vypočítal tokový retenční potenciál, jako podíl hmotnosti rozpouštědla (11,0 g) a hmotnosti Aeroperlu[®] 300 (25 g). Hodnota tokového retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro makrogol 400 byla stanovena jako 0,44 (Obrázek 11). Tato hodnota je výrazně nižší v porovnání s tokovým retenčním potenciálem uvedeným ve studii Mostafy a kol. (0,92).¹⁹ Rozdíl mezi hodnotami může být způsoben rozdílným přístrojovým vybavením. Podobné rozdílné hodnoty je možné nalézt i v odborné literatuře, kdy např. Kuchekar a kol.⁸⁰ uvádějí hodnotu tokového retenčního potenciálu Neusilinu[®]

US2 pro PEG 400 0,562, zatímco Vraníková a kol. uvádějí pro stejné látky hodnotu 1,00.¹¹ Tokový retenční potenciál pro makrogol 400 byl stanoven i pro jiné práškové materiály např. ve studii Kuchekar a kol.⁸⁰ určovali kromě retenčního potenciálu Neusilinu[®] US2 (0,576) také potenciál Aerosilu[®] 200 (1,04), které tak byly schopny zadržet větší množství PEG 400 na gram své hmotnosti než Aeroperl[®] 300 (0,44). V porovnání s hodnotou tokového retenčního potenciálu Avicelu[®] (0,005)⁸¹ stanovenou ve studii Khorshed a kol.,⁸¹ je však Aeroperl[®] 300 shopen zadržet značně větší množství PEG 400 (0,44). Rozdíly v hodnotách opět souvisí s hodnotou specifického měrného povrchu jednotlivých látek, jak už bylo zmíněno výše.

5.4 Směs Aeroperlu[®] 300 s propylenglykolem

Výsledky hodnocení sypného úhlu (Tabulka 9) ukázaly, že přidavek PG k Aeroperlu[®] 300 měl za následek snížení sypného úhlu z hodnoty $35,74 \pm 1,42$ ° (0 g PEG 200) na hodnotu $29,18 \pm 3,92$ ° (0,5 g PG) a tokové vlastnosti této liquisolid směsi je možné dle ČL 2009 charakterizovat jako vynikající.⁷⁵ Poté se následným přidáním rozpouštědla PG sypný úhel směsi zvětšil na $30,08 \pm 3,27$ ° (1,5 g PG) a opět klesl na hodnotu $29,30 \pm 2,59$ ° (2,0 g PG). S dalším přidáváním PG (nad 2,0 g PG) se sypný úhel směsi začal zvětšovat a zhoršovaly se tokové vlastnosti. Vzorčky s 11,5 a 12,0 g PG se 10mm otvorem násypky nesyvaly vůbec, proto nemohly být hodnoty sypného úhlu uvedeny (NA, not available) (Tabulka 9). Nicméně další přidavek rozpouštědla vedl opět ke zlepšení sypaní liquisolid směsi a další hodnoty sypného úhlu mohly být opět stanoveny. Největší hodnotu sypného úhlu měla směs Aeroperlu[®] 300 s 13,5 g PG ($38,08 \pm 0,97$ °), která ale dle definice Českého Lékopisu vykazovala přiměřené tokové vlastnosti.⁷⁵ Ke zvětšování sypného úhlu docházelo následkem zvyšování obsahu vlhkosti po přidání většího množství rozpouštědla, neboť prášek se dostal do stavu nasycení. Se zvyšujícím se obsahem vlhkosti Aeroperlu[®] 300 se zvýšila koheze částic, proto se prášek po přidání většího množství propylenglykolu hůře sypal, neboť velké částice měly tendenci blokovat otvor násypky. Avšak 15mm otvorem, který se využil pro měření sypnosti (rychlosti

vytékání otvorem), se prášek téměř vždy sypal bez větších problémů. Platí, že malé částice a vysoký obsah vlhkosti zvyšují kohezivitu materiálu, tzn. čím větší je obsah vlhkosti, tím horší je sypnost materiálu.^{91, 9}

Z hodnocení sypnosti (Tabulka 9) je patrné, že s přidavkem rozpouštědla PG k Aeroperlu[®] 300 se hodnoty sypnosti mírně snižovaly v porovnání s hodnotou $1,69 \pm 0,25$ s/25 g (0 g PG). Po přidání dalšího množství rozpouštědla (nad 11,5 g PG) se sypnost směsi Aeroperlu[®] 300 výrazně zhoršila a její hodnota byla $35,37 \pm 0,30$ s/25 g (14,0 g PG). Zlepšení sypnosti je možné opět vysvětlit zvyšující se hmotností jednotlivých částic Aeroperlu[®] 300, což vede k urychlení vytékání liquisolid směsi z násypky. Následné zhoršení sypnosti u směsi s vyšším obsahem PG je pravděpodobně zapříčiněno přesycením prášku kapalinou a jeho zvýšenou vlhkostí.^{11, 91}

Hodnoty Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti všech vzorků Aeroperlu[®] 300 s PG, byly vyšší v porovnání s hodnotami HP (1,19) a IS (16,00 %) samotného Aeroperlu[®] 300 (Tabulka 9). Nejnižší hodnotu Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti vykazoval vzorek Aeroperlu[®] 300 s obsahem 2,5g PG (1,27, respektive 21,47 %). Naopak nejvyšší hodnota obou parametrů byla pozorována u směsi s 11,0 g rozpouštědla PG (1,35 a 25,71 %). Všechny hodnocené liquisolid směsi je možné dle ČL 2009 charakterizovat jako prášky s průměrným charakterem toku.⁷⁵

Z hodnocení úhlu skluzu (Obrázek 10) je patrné, že přidavek propylenglykolu k Aeroperlu[®] 300 zvýšil jeho úhel skluzu z $53,60 \pm 0,37$ ° (0 g PG) na hodnotu větší než 54 ° (1,5 g PEG). Hodnoty úhlu skluzu vyšší než 54 ° nebylo možné stanovit s ohledem na maximální rozsah stupnice přístroje pro stanovení úhlu skluzu. Hodnota úhlu skluzu směsi začala klesat až po přidavku 2 g PG ($52,6 \pm 0,73$ °) (Obrázek 10). S každým následným přidavkem propylenglykolu úhel skluzu klesal až na hodnotu $30,9 \pm 0,66$ ° (14,0 g PG).

Hodnotu nejbližší požadovanému úhlu 33 ° ($33,2 \pm 0,51$ °) měla směs 25 g Aeroperlu[®] 300 a 12,5 g PG (Obrázek 10). Ostatní tokové vlastnosti této směsi odpovídaly dle ČL 2009 přiměřenému (sypný úhel - $37,42 \pm 0,21$ °) a průměrnému

(HP – 1,30 a IS – 23,13 %) charakteru toku.⁷⁵ Hodnota sypnosti této směsi byla $33,29 \pm 2,87$ s/25 g. Pro tuto směs se vypočítal tokový retenční potenciál z rovnice 1, jako poměr hmotnosti PG (12,5 g) a hmotnosti Aeroperlu[®] 300 (25 g). Hodnota tokového retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 pro propyleneglykol byla stanovena jako 0,5 (Obrázek 11).

Podobná hodnotě retenčního potenciálu Aeroperlu[®] 300 byla hodnota Neusilinu[®] NS2N (0,54) ve studii Vraníkové a kol.,⁶⁴ kde byly stanoveny tokové retenční potenciály i jiných práškových materiálů pro PG např. Neusilinu[®] US2 (1,00), Neusilinu[®] UFL2 (0,97), Fujicalinu[®] (0,25), Aerosilu[®] 200 (0,042) a Avicelu[®] PH 101 (0,12).⁶⁴ Hodnoty Φ stanovené ve studii Kumara a kol.⁸⁶ u Carbopolu[®] 940 (0,004), chitosanu (0,004), HPMC K4M (0,016), byly v porovnání s Aeroperlem[®] 300 (0,5) nižší, ale tokový retenční potenciál Aerosilu[®] 200 pro PG (3,31) hodnotu Aeroperlu[®] 300 značně převyšoval.⁸⁶

6 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo stanovit maximální množství rozpouštědel (makrogol 200, makrogol 400 a propylenglykol), které je Aeroperl[®] 300 schopen zadržet při současném zachování přijatelných tokových vlastností připraveného LS prášku. Určení hodnoty tokového retenčního potenciálu je neodmyslitelným krokem pro proces vzniku volně tekoucího prášku při přípravě liquisolid systémů, čehož se docílí přesným výpočtem práškových materiálů za pomoci experimentálně zjištěných hodnot tokového retenčního potenciálu.

Tokový retenční potenciál Aeroperlu[®] 300 byl určen za pomoci úhlu skluzu a vypočítán dle matematického modelu jako poměr hmotnosti kapalného rozpouštědla a hmotnosti hodnoceného prášku. Výsledky práce ukázaly, že 1 g Aeroperlu[®] 300 je schopen zadržet 0,5 g propylenglykolu, 0,44 g makrogolu 400 a 0,36 g makrogolu 200 a přitom si současně zachovat přijatelné tokové vlastnosti. Závěrem lze konstatovat, že Aeroperl[®] 300 je vhodným materiálem pro přípravu liquisolid systémů.

7 Použitá literatura

- 1 Gowthamarajan, K., & Singh, S. K. (2010). Dissolution testing for poorly soluble drugs: a continuing perspective. *Dissolution Technologies*, 17(3), 24-32.
- 2 Kavitha, K., Kotha, N. S., Raja, L., Ganesh, N. S., & Ramesh, B. (2011). Effect of dissolution rate by liquisolid compact approach: an overview. *Der Pharmacia Lettre*, 3(1), 71-83.
- 3 Vraníková, B., & Gajdziok, J. (2013). Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta pharmaceutica*, 63(4), 447-465.
- 4 Gonjari, I. D., Karmarkar, A. B., & Hosmani, A. H. (2009). Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, Bucharest*, 4(4), 651-661.
- 5 kumar Nagabandi, V., Ramarao, T., & Jayaveera, K. N. (2011). Liquisolid compacts: a novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. *International journal of pharmacy and biological sciences*, 89-102.
- 6 Gavali, S. M., Pacharane, S. S., Sankpal, S. V., Jadhav, K. R., & Kadam, V. J. (2011). Liquisolid compact: a new technique for enhancement of drug dissolution. *Int J Res Pharm Chem*, 1(3), 705-13.
- 7 Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S., & Gaja, J. B. (2010). Liquisolid systems: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3(1), 795-802.
- 8 Batra, N., Mishra, A. K. Enhancement of solubility and dissolution rate of fenofibrate by using liquisolid technique. [offline]. Dostupné z: ijheps.org/home/download_file/TmF2bmVldC5wZGY=
- 9 Mahajan, H. S., Dhamne, M. R., Gattani, S. G., Rasal, A. D., & Shaikh, H. T. (2011). Enhanced dissolution rate of glipizide by a liquisolid technique. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3(4), 1205-1213.
- 1 Karmarkar, A., Gonjari, I., Hosman, A., Dhabal, P., & Bhis, S. (2009).
0 Liquisolid tablets: a novel approach for drug delivery. *International Journal of Health Research*, 2(1).
- 1 Vraníková, B., Gajdziok, J., & Vetchý, D. (2015). Determination of flowable
1 liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical development and technology*, 20(7), 839-844.

- 1 Venkateswarlu, K., Preethi, J. K., & Chandrasekhar, K. B. (2016). Enhancement
2 of loperamide dissolution rate by liquisolid compact technique. *Advanced
pharmaceutical bulletin*, 6(3), 385.
- 1 Gubbi, S., & Jarag, R. (2009). Liquisolid technique for enhancement of
3 dissolution properties of bromhexine hydrochloride. *Research Journal of
Pharmacy and Technology*, 2(2), 382-386.
- 1 Javadzadeh, Y., Jafari-Navimipour, B., & Nokhodchi, A. (2007). Liquisolid
4 technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug
(carbamazepine). *International journal of pharmaceuticals*, 341(1), 26-34.
- 1 Tayel, S. A., Soliman, I. I., & Louis, D. (2008). Improvement of dissolution
5 properties of carbamazepine through application of the liquisolid tablet
technique. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, 69(1),
342-347.
- 1 Spireas, S., & Sadu, S. (1998). Enhancement of prednisolone dissolution
6 properties using liquisolid compacts. *International Journal of
Pharmaceuticals*, 166(2), 177-188.
- 1 Mura, P., Valleri, M., Cirri, M., & Mennini, N. (2012). New solid self-
7 microemulsifying systems to enhance dissolution rate of poorly water soluble
drugs. *Pharmaceutical development and technology*, 17(3), 277-284.
- 1 Elkordy, A. A., Bhangale, U., Murle, N., & Zarara, M. F. (2013). Combination
8 of lactose (as a carrier) with Cremophor® EL (as a liquid vehicle) to enhance
dissolution of griseofulvin. *Powder technology*, 246, 182-186.
- 1 Mahmoud Mostafa, D., Mohammed Ammar, N., Hosam Abd El-Alim, S., Alaa
9 Kasseem, A., Ali Hussein, R., Awad, G., & Abdul-Wanees El-Awdan, S. (2015).
Boswellia carterii Liquisolid Systems with Promoted Anti-inflammatory
Activity. *Current drug delivery*, 12(4), 454-463.
- 2 Elkordy, A. A., Essa, E. A., Dhuppad, S., & Jammigumpula, P. (2012).
0 Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: effect of
choice of non-volatile liquid vehicles. *International journal of
pharmaceuticals*, 434(1), 122-132.
- 2 Javadzadeh, Y., Musaalrezaei, L., & Nokhodchi, A. (2008). Liquisolid technique
1 as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet
matrices. *International journal of pharmaceuticals*, 362(1), 102-108.
- 2 Nokhodchi, A., Aliakbar, R., Desai, S., & Javadzadeh, Y. (2010). Liquisolid
2 compacts: the effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloids
and Surfaces B: Biointerfaces*, 79(1), 262-269.
- 2 Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D., Kratochvíl, B. & Seilerová, L. (2013)
3 Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické
dostupnosti léčiva. *Chem. Listy*, 107, 681-687.

- 2 Sayyad, F. J., Tulsankar, S. L., & Kolap, U. B. (2013). Design and development
4 of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution. *Journal of
Pharmacy Research*, 7(5), 381-388.
- 2 Pavani, E., Noman, S., & Syed, I. A. (2013). Liquisolid technique based
5 sustained release tablet of trimetazidine dihydrochloride. *Drug Invention
Today*, 5(4), 302-310.
- 2 Spireas, S., & Bolton, S. M. (2000). *U.S. Patent No. 6,096,337*. Washington,
6 DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- 2 Hentzschel, C. M., Sakmann, A., & Leopold, C. S. (2011). Suitability of various
7 excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug
development and industrial pharmacy*, 37(10), 1200-1207.
- 2 Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D., & Hosmani, A. H. (2010). Liquisolid
8 technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert opinion
on drug delivery*, 7(10), 1227-1234.
- 2 Akinlade, B., Elkordy, A. A., Essa, E. A., & Elhagar, S. (2010). Liquisolid
9 systems to improve the dissolution of furosemide. *Scientia
pharmaceutica*, 78(2), 325-344.
- 3 Manogar, P. G., Hari, B. V., & Devi, D. R. (2011). Emerging liquisolid compact
0 technology for solubility enhancement of BCS Class-II drug. *J. Pharm. Sci.
Res*, 3, 1604-1611.
- 3 Yadav, A. V., Shete, A. S., & Dabke, A. P. (2010). Formulation and evaluation
1 of orodispersible liquisolid compacts of aceclofenac. *Indian Journal of
Pharmaceutical Education and Research*, 44(3), 227-235.
- 3 Javadzadeh, Y., Siahi-Shadbad, M. R., Barzegar-Jalali, M., & Nokhodchi, A.
2 (2005). Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid
compacts. *Il Farmaco*, 60(4), 361-365.
- 3 Czajkowska-Kośnik, A., Szekalska, M., Amelian, A., Szymańska, E., &
3 Winnicka, K. (2015). Development and Evaluation of Liquid and Solid Self-
Emulsifying Drug Delivery Systems for Atorvastatin. *Molecules*, 20(12), 21010-
21022.
- 3 Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D., Hosmani, A. H., Dhabale, P. N., & Bhise, S. B.
4 (2009). Dissolution rate enhancement of fenofibrate using liquisolid tablet
technique. *Lat Am J Pharm*, 28(2), 219-225.
- 3 Khan, A., Iqbal, Z., Shah, Y., Ahmad, L., Ullah, Z., & Ullah, A. (2015).
5 Enhancement of dissolution rate of class II drugs (Hydrochlorothiazide); a
comparative study of the two novel approaches; solid dispersion and liqui-solid
techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6), 650-657.
- 3 Spireas, S., Sadu, S., & Grover, R. (1998). In vitro release evaluation of
6 hydrocortisone liquisolid tablets. *Journal of pharmaceutical sciences*, 87(7),
867-872.

- 3 Nokhodchi, A., Hentzschel, C. M., & Leopold, C. S. (2011). Drug release from
7 liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert opinion on drug
delivery*, 8(2), 191-205.
- 3 Neusilin – General Properties. Fuji Chemical Industry Co., Ltd. [online].
8 2009-2010. [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: http://www.neusilin.com/product/general_properties.php.
- 3 Kang, M. J., Jung, S. Y., Song, W. H., Park, J. S., Choi, S. U., Oh, K. T., ... &
9 Chi, S. C. (2011). Immediate release of ibuprofen from Fujicalin®-based fast-
dissolving self-emulsifying tablets. *Drug development and industrial
pharmacy*, 37(11), 1298-1305.
- 4 Vraníková, B., Gajdziok, J., & Doležel, P. (2017). The effect of
0 superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of liquisolid tablets
containing rosuvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(2),
138-147.
- 4 Hentzschel, C. M., Alnaief, M., Smirnova, I., Sakmann, A., & Leopold, C. S.
1 (2012). Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. *European
Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(1), 130-135.
- 4 Kamel, R., & Basha, M. (2013). Preparation and in vitro evaluation of rutin
2 nanostructured liquisolid delivery system. *Bulletin of Faculty of Pharmacy,
Cairo University*, 51(2), 261-272.
- 4 Zhao, X., Zhou, Y. Q., Potharaju, S., Lou, H., Sun, H. M., Brunson, E., ... &
3 Johnson, J. (2011). Development of a self micro-emulsifying tablet of
cyclosporine-A by the liquisolid compact technique. *International Journal of
Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(9), 2299.
- 4 Ukmar, T., & Planinšek, O. (2010). Ordered mesoporous silicates as matrices for
4 controlled release of drugs. *Acta pharmaceutica*, 60(4), 373-385.
- 4 Mellaerts, R., Mols, R., Jammaer, J. A., Aerts, C. A., Annaert, P., Van
5 Humbeeck, J. & Martens, J. A. (2008). Increasing the oral bioavailability of the
poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous
silica. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 223-
230.
- 4 Chen, B., Quan, G., Wang, Z., Chen, J., Wu, L., Xu, Y., ... & Wu, C. (2013).
6 Hollow mesoporous silicas as a drug solution delivery system for insoluble
drugs. *Powder technology*, 240, 48-53.
- 4 Chen, B., Wang, Z., Quan, G., Peng, X., Pan, X., Wang, R., ... & Wu, C. (2012).
7 In vitro and in vivo evaluation of ordered mesoporous silica as a novel adsorbent
in liquisolid formulation. *Int J Nanomedicine*, 7, 199-209.
- 4 El-Houssieny, B. M., Wahman, L. F., & Arafa, N. M. (2010). Bioavailability and
8 biological activity of liquisolid compact formula of repaglinide and its effect on
glucose tolerance in rabbits. *Biosci. Trends*, 8, 10.

- 4 Yadav, V. B., & Yadav, A. V. (2009). Improvement of solubility and dissolution
9 of indomethacin by liquisolid and compaction granulation technique. *drugs*, 5, 8.
- 5 Singh, S. K., Srinivasan, K. K., Gowthamarajan, K., Prakash, D., Gaikwad, N.
0 B., & Singare, D. S. (2012). Influence of formulation parameters on dissolution
rate enhancement of glyburide using liquisolid technique. *Drug development and
industrial pharmacy*, 38(8), 961-970.
- 5 Vraníková, B., Gajdziok, J., & Vetchý, D. (2015). Modern evaluation of
1 liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two
different methods. *BioMed research international*, 2015.
- 5 Khanfar, M., Sheikh Salem, M., & Hawari, R. (2013). Formulation factors
2 affecting the release of ezetimibe from different liquisolid
compacts. *Pharmaceutical development and technology*, 18(2), 417-427.
- 5 Kala, N. P., Shaikh, M. T., Shastri, D. H., & Shelat, P. K. (2014). A Review on
3 Liquisolid Systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 4(3), 25-31.
- 5 Khalid El-Say, M., Ahmed Samy, M., & Mohamed Fetouh, I. (2010).
4 Optimization of rofecoxib liquisolid tablets using box-behnken design and
desirability function. *J. Pharm. Res*, 3, 2388-2392.
- 5 Basalious, E. B., El-Sebaie, W., & El-Gazayerly, O. (2013). Rapidly absorbed
5 orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for
management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in
vivo studies. *Pharmaceutical development and technology*, 18(2), 407-416.
- 5 Dey, P., & Maiti, S. (2010). Orodispersible tablets: A new trend in drug
6 delivery. *Journal of natural science, biology and medicine*, 1(1), 2.
- 5 Kapure, V. J. et Al. Dissolution enhancement of rosuvastatin calcium by
7 liquisolid compact technique. *J. Pharm.* (2013), 9. [offline]. Dostupné z:
downloads.hindawi.com/journals/jphar/2013/315902.pdf
- 5 Vraníková, B. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*, 24
8 (2014), 312-314. [online] 2008-2017. [cit. 2016-12-28]. Dostupné z:
[https://www.researchgate.net/publication/272415269_Inovativni_lekove_formy_](https://www.researchgate.net/publication/272415269_Inovativni_lekove_formy_pro_tezce_rozpustna_leciva)
[pro_tezce_rozpustna_leciva](https://www.researchgate.net/publication/272415269_Inovativni_lekove_formy_pro_tezce_rozpustna_leciva)
- 5 Rabišková, M., & Fričová, V. (2008). Perorální formy s řízeným uvolňováním
9 léčiv. *Praktické lékařství*, 4(4), 186-190.
- 6 TAPPI 815 om-01. *Fiscotec* [online]. 2006 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z:
0 <http://www.tappi.org/content/sarg/t815.pdf>
- 6 Angle of slide [online]. 2016 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z:
1 <http://www.dictionary.com/>.
- 6 Turki, D., & Fatah, N. (2008). Behavior and fluidization of the cohesive
2 powders: agglomerates sizes approach. *Brazilian journal of chemical
engineering*, 25(4), 697-711.

- 6 Prajapati, S. T., Bulchandani, H. H., Patel, D. M., Dumaniya, S. K., & Patel, C.
3 N. (2013). Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan
medoxomil. *Journal of drug delivery*, 2013.
- 6 Vraníková, B. & Gajdziok, J. (2015). Evaluation of sorptive properties of various
4 carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Pol. Pharm. Drug.
Res.*, 72, 539-549.
- 6 Chella, N., Shastri, N., & Tadikonda, R. R. (2012). Use of the liquisolid compact
5 technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta
Pharmaceutica Sinica B*, 2(5), 502-508.
- 6 Patel, D. S., Pipaliya, R. M., & Surti, N. (2015). Liquisolid tablets for dissolution
6 enhancement of a hypolipidemic drug. *Indian journal of pharmaceutical
sciences*, 77(3), 290.
- 67 Shah, C. V., Patel, H. K., Shah, V. H., & Upadhyay, U. M. (2012). Design,
development and optimization of valsartan liquisolid tablets using box-behnken
design. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(8),
2741.
- 68 Kam, M., Wetstein, J., & Conn, R. (1994). Proficiency of professional document
examiners in writer identification. *Journal of Forensic Science*, 39(1), 5-14.
- 69 Lab Master® Slip & Friction Tester with Elevator System: Testing Machines,
Inc. [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z:
<https://www.testingmachines.com/standard/iso-15359>.
- 70 Miwa, M., Nakajima, A., Fujishima, A., Hashimoto, K., & Watanabe, T. (2000).
Effects of the surface roughness on sliding angles of water droplets on
superhydrophobic surfaces. *Langmuir*, 16(13), 5754-5760.
- 71 Wei, Q., Keck, C. M., & Müller, R. H. (2017). Preparation and tableting of long-
term stable amorphous rutin using porous silica. *European Journal of
Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 113, 97-107.
- 72 Aeroperl®: Characteristic physico-chemical data [online]. 2013
[cit. 2017-05-15]. Dostupné z:
<http://kanchanasayan.com/pdf/PI%20AEROPERL%20300-Pharma.pdf>.
- 73 AEROPERL® granulated fumed oxides - AEROSIL® fumed silica: Evonik
Industries [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z:
[https://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/TI-1341-AEROPERL-
granulated-fumed-oxides-EN.pdf](https://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/TI-1341-AEROPERL-granulated-fumed-oxides-EN.pdf).

- 74 Meer, T., Fule, R., Khanna, D., & Amin, P. (2013). Solubility modulation of bicalutamide using porous silica. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43(4), 279-285.
- 75 ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2012. Grada Publishing, a. s., Praha (4362 s. – CD_ROM).
- 76 Hutanu, D., Frishberg, M. D., Guo, L., & Darie, C. C. (2014). Recent applications of polyethylene glycols (PEGs) and PEG derivatives. *Modern Chemistry & Applications*.
- 77 Sharma, G., Khattry, S., & Arora, S. (2012). Formulation and characterization of liquisolidcompacts of valsartan. *Journal of Pharmacy Research*, 5(8), 4158-4162.
- 78 Kamble, P. R., Shaikh, K. S., & Chaudhari, P. D. (2014). Application of liquisolid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(2), 197-204.
- 79 Spireas, S., Wang, T., & Grover, R. (1999). Effect of powder substrate on the dissolution properties of methyclothiazide liquisolid compacts. *Drug development and industrial pharmacy*, 25(2), 163-168.
- 80 Kuchekar, S. B., & Mohite, S. K. (2015). PLACKETT-BURMAN SCREENING OF OLMESARTAN MEDOXOMIL LIQUISOLID TABLETS: QUALITY BY DESIGN APPROACH. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(10), 4290.
- 81 Khorshed, G. S., & El-Maghraby, G. M. (2016). Self microemulselfying and non-self microemulselfying liquisolid tablet of felodipine.
- 82 Poly(ethylene glycol): Properties. *Sigma Aldrich* [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <https://www.esciencecentral.org/journals/recent-applications-of-polyethylene-glycols-pegs-and-peg-derivatives-2329-6798.1000132.php?aid=29970>
- 83 Propylene Glycol. *Fisher Scientific* [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <https://www.fishersci.com/msdsproxy%3FproductName%3DP3554%26productDescription%3DPROPYLENE%2BGLYCOL%2BUSP%252FFCC%2B4L%26catNo%3DP355-4%2B%26vendorId%3DVN00033897%26storeId%3D10652>.

- 84 Propylene Glycol. *Dow* [online]. 1995-2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: http://www.dow.com/propyleneglycol/resources/technical_information/technical_datasheets.htm.
- 85 Manpreet , K. et Al. Formulation and evaluation of liquisolid compacts of amlodipine besylate. *Int. Res. J. Pharm.*, 4 (2013), 156-160. [offline]. Dostupné z: www.irjponline.com/admin/php/uploads/1587_pdf.pdf
- 86 Kumar, D. S. et Al. Immediate and mucoadhesive sustained release compacts of intraconazole using liquisolid technology. *Int. J. Pharm. Tech.* 2015, 9513-9532.
- 87 Prescott, J. K., & Barnum, R. A. (2000). On powder flowability. *Pharmaceutical technology*, 24(10), 60-85.
- 88 Carr, R.L. (1965) Evaluating flow properties of solids. *Chem.Eng.*, 72 , 163-168.
- 89 Choudhari, Y., Reddy, U., Monsuur, F., Pauly, T., Hoefler, H., & McCarthy, W. (2014). Comparative evaluation of porous silica based carriers for lipids and liquid drug formulations. *Mesoporous Biomaterials*, 1(1).
- 90 Sav, A. K., Ali, M. T., Fule, R. A., & Amin, P. D. (2013). Formulation of highly purified fenugreek gum based silica lipid drug delivery system for simvastatin with enhanced dissolution rate and in vitro characterization. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43(5), 363-373.
- 91 Soltanpour, S., & Jouyban, A. (2013). Solubility of lamotrigine in binary and ternary mixtures of N-methyl pyrrolidone and water with polyethylene glycols 200, 400, and 600 at 298.2 K. *Journal of Molecular Liquids*, 180, 1-6.
- 92 Wang, J., Wen, H., & Desai, D. (2010). Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75(1), 1-15.
- 93 Faqih, A. M. N., Mehrotra, A., Hammond, S. V., & Muzzio, F. J. (2007). Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials. *International journal of pharmaceutics*, 336(2), 338-345.