

**Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmaceutické technologie



**Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností magnesium
aluminometasilikátu**

Evaluation of flow and consolidation properties of magnesium aluminometasilicate

Rigorózní práce

Hradec Králové, 2018

Mgr. Pavlína Džámová

Tímto prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá použitá literatura a další zdroje, ze kterých jsem během psaní rigorózní práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného či stejného titulu.

DATUM:

PODPIS:

Poděkování

Nejprve bych chtěla poděkovat doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, cenné připomínky a rady při vypracovávání této rigorózní práce. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Haně Hurychové za pomoc při realizaci této práce, korekci a vstřícné konzultace. Také děkuji doc. Ing. Tomášovi Svěrákovi, CSc. za technickou pomoc a umožnění práce se smykovým přístrojem.

Obsah

1	Abstrakt	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam použitých zkratk	9
5	Úvod	11
6	Teoretická část	12
6.1	Koloidní oxid křemičitý.....	12
6.1.1	Syloidy.....	15
6.1.1.1	Využití Syloidů v lékových formách	15
6.2	Mesoporézní silikáty.....	19
6.3	Magnesium aluminosilikáty.....	21
6.3.1	Veegum®	21
6.3.2	Neusilin.....	22
6.3.2.1	Využití Neusilinu v lékových formách	24
6.4	Florite®	28
6.5	Interaktivní práškové směsi	30
7	Experimentální část	36
7.1	Použité suroviny	36
7.2	Použité přístroje	36
7.3	Použité metody	36
7.3.1	Stanovení obsahu vlhkosti	36
7.3.2	Měření na skenovacím elektronovém mikroskopu.....	37
7.3.3	Měření zdánlivé hustoty	37
7.3.3.1	Měření sypné hustoty	37
7.3.3.2	Měření setřesné hustoty.....	38
7.3.4	Měření úhlu sypání	40
7.3.5	Rychlost vytékání otvorem.....	41
7.3.6	Měření hustoty pevných látek.....	41

7.3.7	Smykový test	42
7.3.7.1	Příprava vzorku a konsolidace	42
7.3.7.2	Smyková zkouška.....	43
7.3.7.3	Vyhodnocení	45
8	Výsledky.....	47
9	Diskuse	55
9.1	Sypná hustota.....	55
9.2	Setřesná hustota	57
9.3	Sypný úhel	58
9.4	Rychlost vytékání otvorem	58
9.5	Pravá hustota.....	59
9.6	Smykový test.....	60
10	Závěry.....	62
11	Použitá literatura.....	63

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie
Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph. D.
Posluchač: Mgr. Pavlína Dzámová
Název rigorózní práce: Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností
magnesium aluminometasilikátu

Aluminometasilikáty patří k moderním pomocným látkám využitelným v lékových formách, v poslední době pro svou velkou adsorpční kapacitu také jako nosiče léčiv. V této práci jsou hodnoceny sypné a konsolidační vlastnosti Neusilinu US2. Kromě tradičních metod hodnocení sypnosti, např. sypná a setřesná hustota, sypný úhel a rychlost vytekání otvorem násypky, byla hodnocena také pravá hustota pomocí heliové pyknometrie, z níž byla následně určena porozita Neusilinu US2. K určení tokové funkce a úhlu vnitřního tření byl využit translační smykový tester Jenike. Částice Neusilinu US2 jsou velmi porézní (porozita více než 90%), s nízkou sypnou hustotou. Jsou charakterizovány tokem dobrým až excelentním.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Consultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph. D.
Student: Mgr. Pavlína Dzámová
Title of Thesis: Evaluation of flow and consolidation properties of
magnesium aluminometasilicate

Aluminometasilicates belong to modern excipients used in many pharmaceutical dosage forms. Recently, they have been used as the drug carriers especially for their high adsorption capacity. In this work, the bulk and consolidation properties of Neusilin US2 were evaluated. Apart from the traditional methods such as the bulk density and tapped density, the angle of repose, the flow rate through the outlet of a hopper, the helium pycnometry was used for the measurement of the true density. The flow function and the angle of internal friction was estimated by the translation Jenike shear tester. The particles of Neusilin US2 showed high porosity (more than 90 %) and low bulk density. Good to excellent bulk properties were detected.

3 Zadání

Cílem rigorózní práce je v teoretické části zpracovat rešerši zaměřenou na použití pomocných látek silikátů a aluminosilikátů, především Neusilinu, ve farmaceutické technologii a dále na jejich možné uplatnění jako nosičů léčiv v interaktivních práškových směsích.

V experimentální části bude studováno sypné a konsolidační chování Neusilinu US2. Bude studován sypný úhel a porovnány metody měření sypné hustoty. Bude hodnocena kinetika konsolidace. Dále bude stanovena pyknometricky hustota pevných látek a určena porozita materiálu. Sypnost materiálu bude hodnocena pomocí smykového testu a budou určeny základní charakteristiky, včetně tokové funkce.

4 Seznam použitých zkratek

<i>A</i>	m^2	plocha smykového víka
<i>A_L</i>	m^2	plocha příčného řezu smykové cely
<i>AOR</i>	°	sypný úhel
<i>API</i>		účinná farmaceutická látka (active pharmaceutical ingredient)
<i>BCS</i>		biofarmaceutický klasifikační systém
<i>CI</i>	%	index stlačitelnosti
<i>D</i>	mm	průměr otvoru
<i>d_b</i>	g/ml	sypná hustota (volumetr)
<i>d_c</i>	g/ml	sypná hustota (válec)
<i>d_{cons}</i>	g/ml	konsolidovaná hustota (Jenikeho smykový test)
<i>d_p</i>	g/ml	sypná hustota (kužel)
<i>d_s</i>	g/ml	hustota pevných látek
<i>d_t = d₁₂₅₀</i>	g/ml	setřesná hustota
<i>DPI</i>		práškový inhalátor (dry powder inhaler)
<i>EYL</i>		efektivní toková čára (effective yield locus)
<i>ff_c</i>		toková funkce (flow function)
<i>F_s</i>	N	smyková síla
<i>F_v</i>	N	normálová síla
<i>g</i>	$m \cdot s^{-2}$	gravitační zrychlení ($9,81 m \cdot s^{-2}$)
<i>GBN</i>		granular bond number
<i>GC</i>		plynová chromatografie (gas chromatography)
<i>HPLC</i>		vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
<i>HR</i>	bezrozměrné	Hausnerův poměr
<i>LSS</i>		liquisolid systém
<i>m_A</i>	kg	hmotnost smykové misky
<i>m_H</i>	kg	hmotnost závěsu
<i>m_L</i>	kg	hmotnost smykového víka
<i>m_M</i>	kg	hmotnost vzorku ve smykové misce a smykovém kroužku

m_R	kg	hmotnost smykového kroužku
m_S	kg	hmotnost vzorku ve smykovém kroužku
m_W	kg	hmotnost závaží
MCC		Mikrokrystalická celulóza
Q	g/s	rychlost vytékání otvorem
r	mm	poloměr misky se záchytnou hranou/smykového víka/smykové cely
v	mm	výška kužele
V_0	ml	objem nádoby (Scottův volumetr)
V_p	ml	objem kužele
V_c	ml	sypaný objem
$V_t = V_{1250}$	ml	setřesný objem
YL		mezní křivka kluzu (yield locus)
ε	%	porozita
σ	kPa	normálové napětí
σ_1	kPa	větší hlavní napětí
σ_2	kPa	menší hlavní napětí
σ_c	kPa	tlaková pevnost
σ_t	kPa	pevnost v tahu
τ	kPa	smykové napětí
τ_c	kPa	koheze
φ_e	°	efektivní úhel vnitřního tření
φ_i	°	úhel vnitřního tření

5 Úvod

Sypné vlastnosti prášků jsou důležité pro zpracování do finální lékové formy a mohou ovlivnit kvalitu finálních léčivých přípravků. Dobrá sypnost je velmi důležitá při standardizaci technologických postupů, např. dávkování léčivých látek do tobolek nebo do matrice během tabletovacího procesu, a ovlivňuje tedy následně i stejnoměrnost dávkových jednotek. Sypné chování práškových materiálů závisí na charakteristikách částic materiálu, např. na velikosti a tvaru částic, roli hraje ale také zvolená metoda stanovení. Je známo mnoho metod pro testování sypného chování materiálů a pro důkladné popsání sypnosti je nejvhodnější použití jejich kombinace. Aluminometasilikáty jsou anorganické látky charakteristické svou porézní strukturou a vysokou adsorpční kapacitou. Ve farmaceutické technologii jsou proto používány jako pomocné látky již dlouhodobě, např. jako lubrikanty. V současnosti jsou ale také intenzivně studovány jako potenciální nosiče léčiv. V této práci byl jako zástupce vybrán Neusilin[®] US2 (v textu dále jen Neusilin US2), který vykázal slibné vlastnosti při zvyšování rozpustnosti léčiv v systému kapalina v pevné fázi (liquisolid systémy).¹ Bylo studováno jeho sypné a konsolidační chování s využitím řady standardních metod. Měření hustoty pevných látek na heliovém pyknometru umožnilo charakterizovat porozitu práškového lože. Byl sledován také průběh redukce objemu vrstvy prášku vlivem gravitačního sklepávání. Pro charakterizaci částic byl použit elektronový skenovací mikroskop.

6 Teoretická část

Oxid křemičitý se hojně vyskytuje v zemské kůře. Látky obsahující křemík se vyskytují jak ve vodě, tak v živých organizmech. Své uplatnění našly tyto sloučeniny v kosmetickém, potravinářském ale samozřejmě i ve farmaceutickém průmyslu. Mají mnoho uplatnění, ale nejčastěji se používají jako kluzné látky, protispékavá činidla, disintegranty aj.²

6.1 Koloidní oxid křemičitý

Komerčně dostupné koloidní silikáty jsou dostupné ve formě roztoků nebo prášků. Prášky mohou být xerogely, suché precipitáty, aerogely nebo třeba aerosoly. Společnou jejich jednotkou je sloučenina křemíku, jejíž velikost určuje specifický povrch produktu.⁴

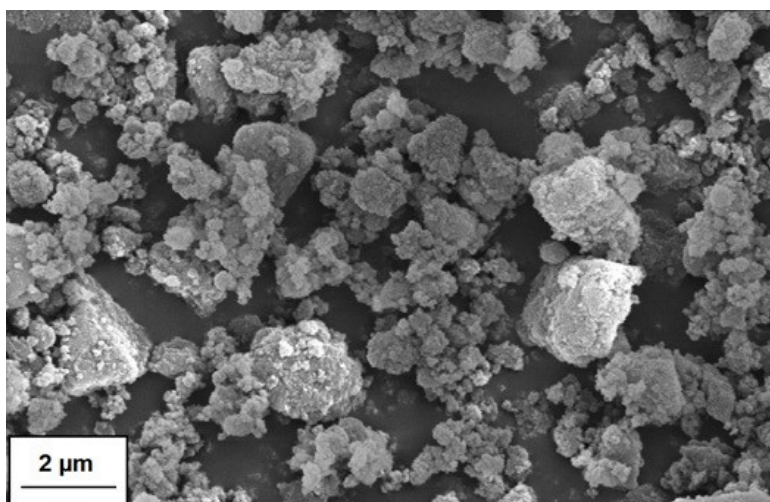
Oxid křemičitý může být přírodního nebo syntetického původu a může se vyskytovat v krystalické nebo amorfni formě. Stavební jednotkou křemičitých struktur je tetrahedron SiO_4 .³

Koloidní oxid křemičitý má všestranné využití nejen ve farmaceutickém průmyslu, ale i v potravinářském a kosmetickém průmyslu. Ve farmaceutické technologii se používá jako kluzná látka v koncentracích 0,1 až 1 %. Uplatnění nachází i jako stabilizátor emulzí a dalších polotuhých přípravků, při použití ve vodných přípravcích, jejichž pH se pohybuje v rozmezí 0-7,5 má schopnost zvyšovat viskozitu, nad pH 7,5 viskozitu spíše snižuje. V koncentracích 0,5 až 2,0 % nachází uplatnění při výrobě čípků, kde zvyšuje viskozitu čípkoviny.⁴ Má ale i další využití, jako např. protispékavá látka a rozvolňovadlo. Uplatňuje se často i při výrobě tablet. Zlepšuje tokové vlastnosti tabletoviny a tím se zlepšuje i hmotnostní stejnoměrnost tablet.⁵ Při intraperitoneálním a podkožním podání může vyvolat dráždivou reakci v okolí vpichu nebo vznik granulomů. Neměl by se proto v těchto lékových formách používat.⁴

Je prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, vodě a kyselinách s výjimkou kyseliny fluorovodíkové, je rozpustný v horkých roztocích alkalického hydroxidu.

Jedná se o hygroskopickou látku, která ale může absorbovat velké množství vody, aniž by došlo k jejímu zkapalnění.⁴

Nejčastěji se vyrábí odpařováním chlorosilanů při 1200 až 1800 °C vodíko-kyslíkovým hořákem.⁶

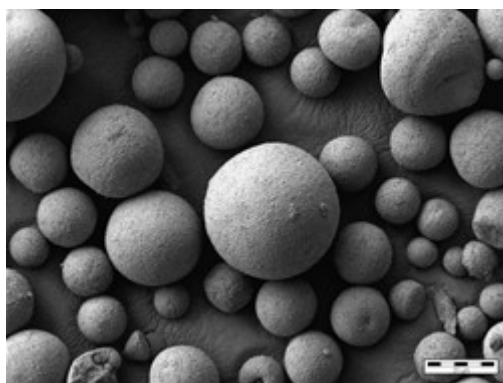


Obr. 1: Aerosil® 200 – obrázek ze skenovacího elektronového mikroskopu⁷

Na trhu je dostupných mnoho druhů Aerosilů®. Jako příklad si uvedeme Aerosil® 200, což je hydrofilní mikronizovaný oxid křemičitý se specifickým povrchem 200 m²/g, který se používá ke zlepšení tokových vlastností farmaceutických prášků. Aerosil® 255 má specifický povrch 255 m²/g a také se využívá ke zlepšení tokových vlastností farmaceutických prášků. Aerosil® 300 má největší specifický povrch (300 m²/g), byl vytvořen pro aplikace, ve kterých je nutný velmi vysoký specifický povrch.⁵ Za zmínku stojí Aerosil® R 972 Pharma, který je unikátní svojí hydrofobní povahou a specifickým povrchem 90-130 m²/g. Díky modifikaci povrchu pomocí dichlordimethylsilanu se tento typ Aerosilu® stává kompatibilnější s oleji v polotuhých dávkových formách a může pomoci chránit hygroskopickou účinnou látku v tabletách a kapslích.⁸

Mezi komerčně dostupné koloidní oxidy křemičité patří i Cab-o-sil.⁹

Nesmíme zapomínat ani na koloidní oxid křemičitý Aeroperl® 300 Pharma, který má podobu bílého prášku. Jeho sférické mezoporézní částice (**Obr. 2**) se velikostně pohybují mezi 30 až 40 µm. Díky svému velkému specifickému povrchu (kolem 300 m²/g) a mezoporéznímu objemu 1,6 ml/g si získal své místo jako univerzální absorbent a vysoušedlo. Vyznačuje se výbornými tokovými vlastnostmi. Jeho vysoká absorpční kapacita a velká povrchová plocha brání krystalizaci léčiva, zároveň usnadňuje jeho uvolňování. Může se použít ke zvýšení biodostupnosti špatně rozpustných léčiv.^{10, 11}



Obr. 2: Sférické částice Aeroperlu® 300 Pharma – obrázek ze skenovacího elektronového mikroskopu¹¹

Tab. 1: Fyzikálně-chemické vlastnosti Aeroperlu® 300¹⁰

Vlastnosti	Hodnota
Specifický měrný povrch	300 m ² /g
Velikost částic	30-40 µm
Setřesná hustota	280 g/l
pH	3,5 – 5,5
Obsah SiO ₂	99,0 – 100,5 %

Aeroperl® 300 byl např. použit ve studii *Talekar a spol.*, kteří se snažili zvýšit rozpustnost účinné látky Ibuprofenu, který se podle BCS klasifikace řadí do třídy II (špatná rozpustnost a dobrá permeabilita), za použití Aeroperlu® 300 jako nosiče.¹² S tímto koloidním oxidem křemičitým pracovali i *Pawar a kol.*, kteří použili Aeroperl jako nosič pro antimalarikum Artemeter, který má velmi nízkou orální biologickou dostupnost a je velmi špatně rozpustný ve vodě.¹³ Také se Aeroperl® 300 používá jako nosič v liquid formacích, konkrétně v jedné studii, kterou zveřejnili *Merr a kol.*, byl sledován jeho potenciál ve zvyšování rozpustnosti špatně rozpustného léčiva bicalutamidu.¹⁴

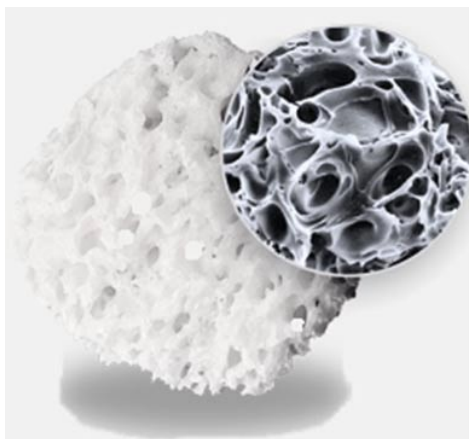
Mezi oxidy křemičité používané ve farmaceutickém průmyslu se řadí i hydrofilní srážený oxid křemičitý, např. Sipernat®, který se používá ke zlepšování tokových vlastností směsi, bohužel je znám jeho negativní efekt na snížení pevnosti tablet. Široké uplatnění nachází i v potravinářském průmyslu.¹⁵

6.1.1 Syloidy

Syloid je mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Jedná se o bílý sypký prášek bez chuti a zápachu. Syloidy se vyznačují porézním povrchem s velikostním rozmezím pórů mezi 2 a 50 nm. Mají velký specifický povrch se skupinami silanoylu (až 1500 m²/g), velkou adsorpční kapacitu a kontrolovanou distribuci velikostí částic. Nejčastěji jsou tyto látky zkoumány v souvislosti s modifikací uvolňování léčiv, ale mají velký potenciál i pro zvýšení disoluce léčiv.¹⁶

6.1.1.1 Využití Syloidů v lékových formách

Jedná se o velmi multifunkční pomocnou látku. Od roku 2001 jsou tyto látky zkoumány jako nosiče léčivých látek pro orální podání.¹⁷ Vysoká porozita těchto nosičů umožňuje absorbovat až 300 g kapaliny na 100 g této látky (**Obr. 3**). Toto je výhodou zejména pro prášky používané v perorálních suspenzních formách a tablety vyvinuté pro vyšší potenci API.



Obr. 3: Pórovitá struktura Syloidu 244 FP EU¹⁷

Jako kluzné látky se mohou Syloidy vyskytovat v množství 0,25 – 2,0 % pro dosažení volně sypké práškové směsi. Jedná se o vysoce kluzný prostředek pro farmaceutické použití.¹⁷

Dobrá sypnost prášků může zvýšit soudržnost během tabletovacího procesu, dochází ke zlepšení pevnosti tablet. Jedinečná schopnost Syloidů pohlcovat vlhkost má za následek rychlejší tabletování. V průběhu kompresního cyklu tabletovacího procesu se mohou kapalné složky vylučovat z tablety. Velká vnitřní pórovitost Syloidu zajišťuje větší kapacitu pro jakékoliv kapalné složky, které mohou být zahrnuty v lékové formulaci a mohou zabránit výše uvedenému nežádoucímu uvolňování kapalné složky.^{17, 18}

Stopové množství vlhkosti může někdy způsobit degradaci API a celkově snížit stabilitu lékové formy. Syloidy se mohou použít jako silná sušidla pro zvýšení stability API citlivých na vlhkost. Pro zvýšení chemické stability se doporučuje použití Syloidu AL1FP. Pro zvýšení fyzikální stability (vlhkost může snížit proveditelnost formulace léčivého přípravku, dále redukovat sypné schopnosti farmaceutické směsi a snížit pevnost tablet) se doporučují typy Syloid 244FP a Syloid XDP 3050.¹⁹

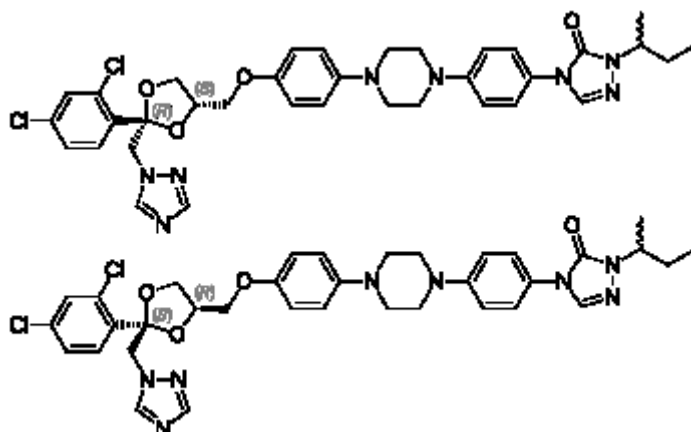
Tab. 2: Porovnání parametrů různých druhů Syloidů²⁰

	63FP	72FP	244FP	XDP 3050	XDP 3150
SiO₂ (%) - sušina	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6
Průměrná velikost částic (μm)	7,5	6,0	3,5	50	150
Sypná hustota (g/l)	566	112	60	275	275

Na oficiálních stránkách výrobce lze nalézt několik příkladů použití různých druhů Syloidů s konkrétními API. Jedním z nich je možné použití Syloidu AL1FP pro zvýšení chemické stability kyseliny klavulanové. Klavulanát může být smísen se Syloidem AL1FP, který má velký povrch a malé póry. V tomto případě může být syloid přidán jako protekční činidlo před hydrolýzou klavulanátu.²⁰

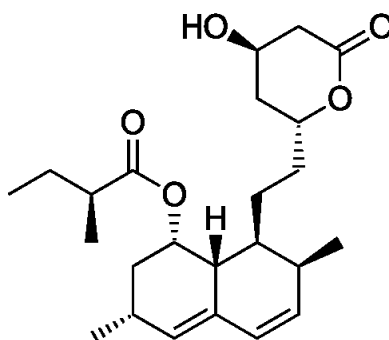
Jako další příklad uvádí použití Syloid 244FP pro zvýšení fyzikální stability, např. velmi hygroskopické látky betahistinu.²⁰

Kinnari a kol. se zabývali uvolňováním itrakonazolu z porózních silika a silikon nosičů, tyto hodnoty byly následně porovnávány s disolučním profilem čistého krystalického itrakonazolu. Itrakonazol je totiž špatně rozpustná molekula, která je řazena do skupiny BCS II. Velikost molekuly itrakonazolu je přibližně 0,69 nm x 0,93 nm x 2,97 nm a proto může být dostatek místa v širokých pórech Syloidu 244 pro krystalizaci itrakonazolu, což by mohlo mít za následek sníženou rychlost uvolňování léku. Ve výsledku se potvrdilo, že uvolňování tohoto léčiva bylo rychlejší ze Syloidu AL-1 oproti Syloidu 244. Syloid AL-1 má menší póry než Syloid 244. Vyšlo najevo, že velikost částic výrazně neovlivňuje kinetiku uvolňování.²¹



Obr. 4: Molekula itraconazolu ²²

Lovastatin je lék používaný ke snížení cholesterolu. Jedná se o velmi špatně ve vodě rozpustnou látku (0,4 µg/ml), jejíž perorální biodostupnost je 5 %.

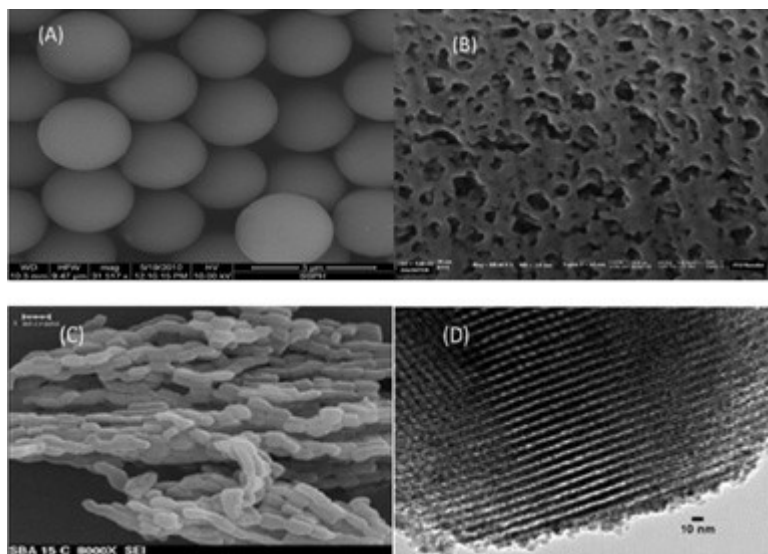


Obr. 5: Vzorec lovastatinu ²³

V této studii se jednalo o přípravu nových tzv. silica-supported solid lipid systémů. Ty byly připraveny z pevných lipidů (glyceryl monostearát) a nanoporózních silika částic – konkrétně Aerosil 380 (silika-A) a Syloid 244FP (silika-S). Systém SSL-S sestávající z glyceryl monostearátu a Syloidu 244FP vykazoval vyšší rozpustnost lovastatinu v simulovaném střevním prostředí na rozdíl od suspenze léčivo-lipid a léčivo-samotný silika nosič. Pevný lipid a nanoporézní oxid křemičitý vykazují synergický účinek a optimalizují rozpouštění ve vodě špatně rozpustných sloučenin.²⁴

6.2 Mesoporézní silikáty

V 90. letech minulého století vědci firmy Mobil objevili novou skupinu látek, tzv. mezoporézní molekulová síta, ty jsou v literatuře označovány jako skupina materiálů M41S, z nichž nejznámější je MCM-41²⁵ (Mobil Composition of Matter) a materiál SBA-15 syntetizovaný na Kalifornské univerzitě.²⁶ Od té doby se těší velké pozornosti především kvůli své uspořádané pórovité struktuře (**Obr. 6**) s velkým specifickým povrchem (až do 1500 m²/g), velikost pórů se u nich pohybuje mezi 2-50 nm. Nachází uplatnění napříč obory jako např. ve vodohospodářském odvětví (odstraňování těžkých kovů, případně fosfátů), využívají se při pokojovém čištění vzduchu, adsorbenty v analytické chemii (iontová výměna, sorbenty pro GC, HPLC), v syntetické chemii (katalyzátory). Ve farmaceutickém odvětví jsou oblíbenými látkami především pro jejich zdravotní nezávadnost. Díky možnosti úpravy velikosti pórů při syntéze tak, aby vyhovovaly různě velkým molekulám léčivých látek, jsou hojně využívány pro různé modifikace v kinetice uvolňování léků. Teprve až později se ukázala jejich schopnost zlepšovat uvolňování špatně rozpustných léčiv.²⁷ Kromě toho mohou být volné silanolové skupiny nacházející se na povrchu modifikovány různými funkčními skupinami, čímž je možné změnit vlastnosti daného materiálu.²⁸



Obr. 6: Snímky ze skenovacího elektronového mikroskopu zobrazují rozdílnou strukturu porézních silikátů (A, B) a mesoporézních silikátů (C, D)²⁸

Z konkrétních studií si uvedeme práci *Lu a kol.*, kde byl mesoporézní oxid křemičitý zkoumán jako nosič pro cílenou léčbu rakoviny. Vynikající nádor potlačující účinky byly prokázány dávkováním mesoporézního oxidu křemičitého naplněného kamptothecinem (pozn. chinolinový alkaloid s cytostatickými účinky²⁹) intraperitoneálně na xenoimplantáty myši s rakovinou prsu.³⁰

Znovu se dostáváme k antimykotiku itraconazolu, který byl zmíněn výše jako velmi špatně ve vodě rozpustná látka. Po zavedení léčivé látky itraconazolu na mesoporézní silikát SBA-15 do simulovaných gastrointestinálních tekutin se získá přesycený roztok, který vede ke zvýšení intestinálního transepitelového transportu, tj. ke zvýšení vstřebávání tohoto léčiva.³¹

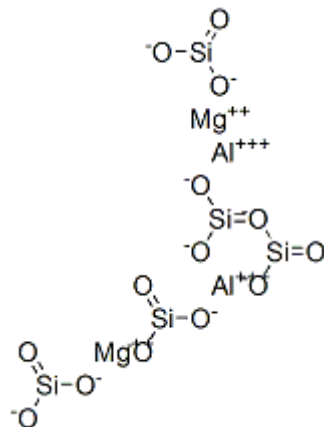
6.3 Magnesium aluminosilikáty

6.3.1 Veegum®

Tyto magnesium aluminosilikáty patří mezi přírodní smektitové jíly (jinak bentonity). Vyskytují se ve formě krémově bílých, měkkých granulí bez chuti a zápachu. Ve farmaceutickém průmyslu se tato látka využívá např. ke stabilizaci emulzí, zejména typu olej ve vodě. Již malé množství kolem 1-2 % stabilizuje emulze obsahující aniontové nebo neiontové povrchově aktivní látky a širokou škálu olejů, vosků a tuků. Tyto látky nacházejí uplatnění i ve stabilizaci farmaceutických suspenzí, optimalizaci tokových vlastností, jako rozvolňovadlo a pojivo při přípravě tablet.³² Např. přidáním bentonitu (5–10 %) se zvýší viskozita a zlepší se konzistence krému. Tento magnesium aluminosilikát je obsažen v emulzním krému s resorcinolem na problematickou pleť, v masti na popáleniny, v krému s analgetickým účinkem obsahující methylsalicylát.³³

Tab. 3: Použití různých druhů Veegum®³²

Veegum® druh	Použití
R	Široká škála použití – kosmetika, farmacie, veterinární, industriální a v hospodářství.
HV	Excelentní schopnosti při stabilizaci emulzí a suspenzí, především v kosmetickém průmyslu (např. pigmentace v řasenkách).
K	Používá se ve farmaceutických orálních suspenzích při kyselém pH a ve vlasové péči, konkrétně kondicionérech.
HS	Pro optimální stabilitu pH v kyselém prostředí farmaceutické suspenze.

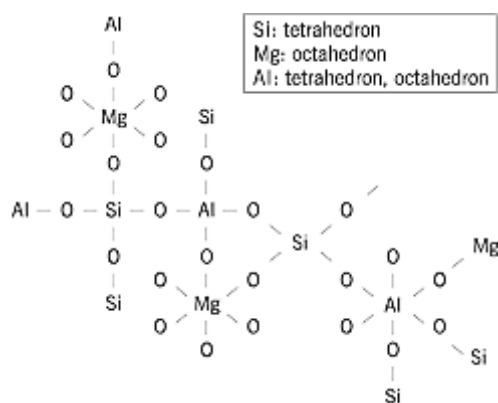


Obr. 7: Molekulární struktura Veegum[®] HV³⁴

Empirický vzorec: $MgAl[Al(SiO_4)_2]$

6.3.2 Neusilin

Neusilin je syntetická amorfní forma magnesiumu aluminometasilikátu. Z chemického hlediska se Neusilin skládá z tetraedrického či oktaedrického hliníku, oktaedrického hořčíku a tetraedrického křemíku, které jsou náhodně propojeny tak, že tvoří trojrozměrnou strukturu (**Obr. 8**). Na rozdíl od ostatních magnesiumu aluminometasilikátů, Neusilin nevytváří s vodnými roztoky gely a existuje jak ve formě alkalické, tak neutrální.³⁵



Obr. 8: Chemická struktura Neusilinu³⁶

Empirický vzorec: $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1.7SiO_2 \cdot xH_2O$

Jedná se o multifunkční excipient, který může být použit jak pro přímé lisování, tak pro vlhkou granulaci. Neusilin se na trh dostal poprvé v roce 1954 díky japonské společnosti Fuji Chemical Industry Co., Ltd., kdy byl využíván jako antacidní látka bez vedlejších účinků. Vyznačuje se velkým specifickým povrchem a má velkou absorpční kapacitu, díky níž může pojmout kapaliny až v množství 330 % své hmotnosti (tj. cca 3,2 ml/g) a stále si zachovat podobu suchého prášku. Přítomnost silanolových skupin (jednoduché silanolové, silandiolové, siloxanové) na povrchu Neusilinu je příčinou potenciálních proton – donorových a proton – akceptorových vlastností.³⁵ Stabilita uspořádané směsi může být pozitivně ovlivněna vytvořením vodíkového můstku mezi molekulou léčiva a silanolu (Si-O-H) nebo interakcí léčiva s povrchovými kovovými ionty, nosič navíc může stabilizovat léčivo po přechodu z krystalického stavu na amorfni.^{37, 38} Neusilin se vyskytuje v 11 variantách. Je dodáván ve formě jemného prášku nebo granulí. Mezi nejznámější se řadí podtyp S1, S2, UFL2 a US2. Neusilin S1 a S2 jsou bazické látky, přičemž Neusiliny UFL2 a US2 mají neutrální pH, proto se také řadí k nejpoužívanějším látkám z této skupiny. Neusilin se vyrábí metodou sprejového sušení v otevřeném systému už od roku 1965. Je to všestranná pomocná látka, která může zlepšovat tokové vlastnosti prášků. Dále se může uplatnit jako pojivo. Zlepšuje stlačitelnost směsi, díky tomu lze získat tablety s vyšší pevností za použití menší lisovací síly.³⁹

Tab. 4: Porovnání nejpoužívanějších druhů Neusilinu³⁶

Druh Neusilinu	UFL2	US2	S1	S2
pH	neutrální	neutrální	alkalické	alkalické
Forma	prášek	granule	granule	granule
Vlhkost	nízká	nízká	vysoká	nízká

Tab. 5: Souhrn fyzikálních vlastností jednotlivých typů Neusilinu⁴⁷

Typ Neusilinu →	Neutrální				Alkalické							
	NFL2N	NS2N	UFL2	US2	FH1	FH2	FL1	FL2	S1	S2	SG2	
Ztráta sušením (%)	<5	<5	<7	<7	13-20	<5	13-20	<5	13-20	<5	8-12	
Sypná hustota (g/ml)	0,08-0,13	0,17-0,25	0,06-0,11	0,13-0,18	0,27-0,34	0,25-0,33	0,15-0,19	0,15-0,19	0,30-0,37	0,29-0,37	0,30-0,37	
Setřesná hustota (g/ml)	0,14-0,20	0,20-0,33	0,10-0,17	0,16-0,22	0,36-0,45	0,34-0,48	0,23-0,29	0,22-0,29	0,36-0,43	0,34-0,42	0,33-0,42	
Pravá hustota	2,2	2,2	2,2	2,2	2	2,2	2	2,2	2	2,2	2,1	
Specifický měrný povrch (m ² /g)	250	250	300	300	110	110	150	150	110	110	110	
Velikost částic (μm)		44-177		44-177					44-250	44-250	125-500	
Sypný úhel (°)	45	30	45	30	45	45	42	45	30	30	25-32	
Adsorpční kapacita olejů (ml/g)	2,0-2,4	2,0-2,4	2,4-3,1	2,7-3,4	1,3	1,5	1,4	1,5	1,3	1,4	1,4	
pH 5 % suspenze	6,5-8	6,5-7,5	6,0-8,0	6,0-8,0	8,5-10	8,5-10	8,5-10	8,5-10	8,5-10	8,5-10	8,5-10	

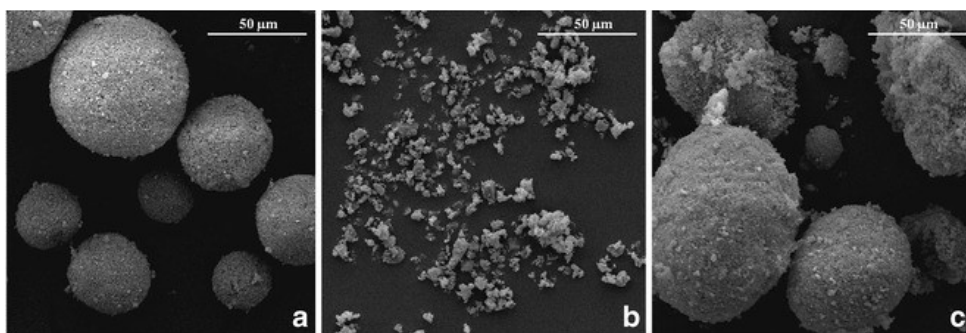
6.3.2.1 Využití Neusilinu v lékových formách

Společným mletím léčiva s Neusilinem se získávají rozpustnější formy léčiva s dostatečnou stabilitou. Neusilin pomáhá zachovat stabilní amorfní stav léčiva. Hraje zde roli adsorbování léčiva na amorfní povrch Neusilinu a interakce vodíkových vazeb mezi léčivem a silanolovými skupinami.⁴⁰

Bahl a kol. zkoumali úplný přechod málo rozpustného antiflogistika indometacinu z jeho krystalické formy na amorfní. To proběhlo za dobu pěti dnů při neustálém mísení v porcelánovém mlýnu s Neusilinem US2 v poměru indometacin: Neusilin 1:5, při pokojové teplotě 25 °C a 75 % relativní vlhkosti. Naproti tomu mísením bez přítomnosti Neusilinu nedošlo k žádné amorfizaci ani v průběhu 14 dnů v podmínkách 0 nebo 75 % vlhkosti. Výsledky studie ukázaly, že čím vyšší je zastoupení Neusilinu v poměru k léčivu, je amorfizace léčiva rychlejší a efektivnější. S větším množstvím Neusilinu se totiž nabízí větší plocha, na kterou se může léčivo naadherovat a zachovat vzniklou amorfní strukturu.⁴¹

Vadher a kol. se zabývali jiným špatně rozpustným léčivem patřícím do skupiny BCS II (vysoká permeabilita, nízká rozpustnost) – antiflogistikem aceklofenakem. Jeho společné mletí s Neusilinem US2 v poměru 1:5 po dobu 20 h vedlo k jeho úplné amorfizaci. Během disoluce se uvolnilo 103 % amorfního aceklofenaku v průběhu 3 hodin. Oproti tomu z krystalické formy se uvolnilo pouze 92 % během 8 hodin. Zvýšenou stabilitu tohoto amorfního léčiva lze vysvětlit interakcí karboxylové skupiny, nacházející se u aceklofenaku, a dvojmocným hořčíkem, který se naopak nachází ve struktuře Neusilinu. Amorfní forma aceklofenaku zůstává stabilní bez náznaku zpětné krystalizace po 4 týdnech skladování v podmínkách 75 % relativní vlhkosti a teplotě 45 °C.⁴²

Lou a kol. se zabývali přípravou mini tablet s prednisonem, který byl podroben mletí v kulovém mlýně v poměru 1:7 k Neusilinu US2 po dobu 90 min za vzniku téměř 75 % amorfního prednisonu. Částice Neusilinu US2 si i po mletí v kulovém mlýně zachovaly svůj sférický tvar a velikost, což bylo výhodné pro jejich následné zpracování do finální lékové formy (**Obr. 9**). Následným lisováním za lisovacího tlaku kolem 4 MPa se získaly mini tablety pro pediatrické účely s téměř 87 % uvolněného léčiva během prvních 30 min disoluce oproti krystalické formě, kde se za stejných podmínek uvolnilo pouze 60 % léčiva.⁴³



Obr. 9: Snímky ze skenovacího elektronového mikroskopu⁴³

a) Neusilin US2, **b)** krystalický prednison, **c)** směs prednison-Neusilin (1:7 poměr)

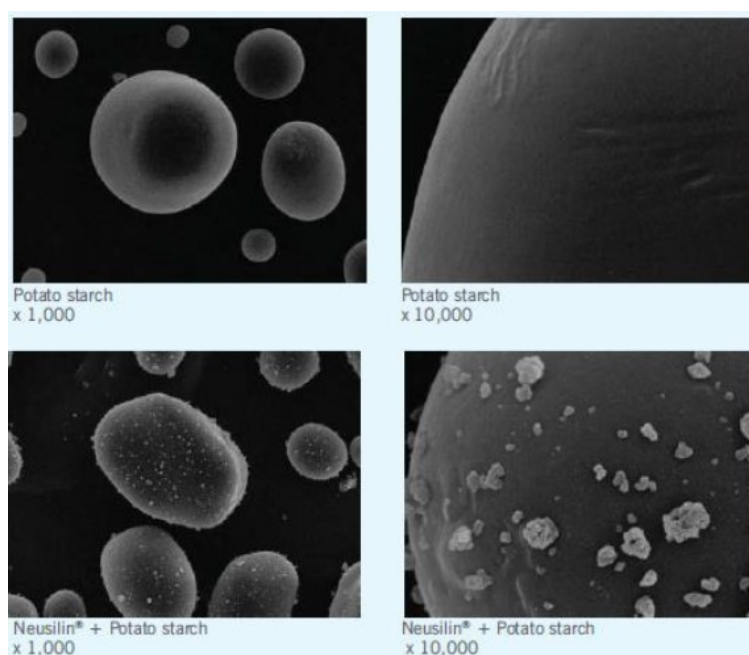
Gupta a kol. se zabývali studiem látek obsahujících kyselinu karboxylovou, jako např. ketoprofen, indometacin, naproxen a studiem zásaditého progesteronu. Ty byly smíchány s Neusilinem a prošly procesem amortizace v kulovém mlýně. Všechny čtyři léčiva se ukázala být stabilní po dobu čtyř týdnů při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. Dobrá stabilita tohoto komplexu může být vysvětlena reakcí karboxylové části výše zmíněných kyselin s hydroxylovými skupinami na povrchu Neusilinu®. Ukázalo se, že progesteron interagoval s Neusilinem prostřednictvím vodíkových můstků mezi karboxylovou skupinou progesteronu a silanolovou skupinou Neusilinu. Všechny amorfnní formy látek s Neusilinem se ukázaly býti fyzikálně stabilními a nedošlo k jejich navrácení do krystalického stavu.³⁸

Amorfizací léčiva, konkrétně kyselého sulindaku, se ve své studii věnuje *Maclean a kol.* Tato studie také potvrzuje stabilitu směsi Neusilin US2 – sulindak v poměru 1:1 a 1:2 w/w po dobu 3 měsíců za podmínek 45 °C a 75 % relativní vlhkosti. Samotný sulindak je náchylný k rekrystalizaci během 24 hodin, kombinace sulindaku s polyvinylpyrrolidonem (1:1) za stejných podmínek během 2 týdnů, jeví se směs této účinné látky s Neusilinem jako nestabilnější. Neusilin opět interaguje s karboxylovou částí ve struktuře sulindaku a zároveň dokáže absorbovat velké množství vzdušné vlhkosti a tím chránit tuto účinnou látku.⁴⁴

Censi a kol. se zabývali zvýšením disolučního profilu glibenklamidu dispergovém v Neusilinu UFL2 v přítomnosti polysorbátu 80. Disperze účinné látky na amorfnní materiál zformovala stabilní amorfnní pevnou disperzi a došlo k vytvoření malých částic ve velikostním rozsahu od 200 nm do 400 nm. Malá velikost částic a disperze v amorfnním matrix zlepšila disoluci API. Nejlepší disoluční profil vykazoval glibenklamid s Neusilinem v poměru 1:2,5.⁴⁵

Sruti a kol. se zabývali přípravou pevných disperzí léčivé látky cefuroxim axetilu ve dvojsložkové směsi s poloxamerem 188, případně trojsložkové směsi s poloxamerem 188 a Neusilinem US2. Přičemž poslední zmíněna směs vykazovala lepší tokové vlastnosti, tj. sypaný úhel 34 ° a méně oproti pevným disperzím, ve kterých byl zastoupen pouze poloxamer a cefuroxim axetil (tj. sypaný úhel 37 °). U pevných disperzí složených z poloxameru, léčiva a Neusilinu US2 bylo množství uvolněného léčiva během 15 min disoluce až 23 × větší než u čistého léčiva.⁴⁶

Sám výrobce uvádí příklad zlepšení tokových vlastností bramborového škrobu po přidání nejméně 0,5 % Neusilinu UFL2, kdy se jeho částičky z části naadherují na povrch částic škrobu a tím napomáhají jeho toku. Dle grafu výrobce se při 0 % přidavku Neusilinu k bramborovému škrobu blíží hodnota jeho sypaného úhlu k 50 °, po přidavku 0,5 % křemičitanu vápenatého se jeho hodnota zvyšuje na 53 °. S přidavkem stejného množství koloidního oxidu křemičitého se jeho hodnota zvyšuje na cca 32 °. Nejnižší úhel sypanosti bramborový škrob zaznamenal po přidavku 0,5 % Neusilinu UFL2 a to 27 °.⁴⁷



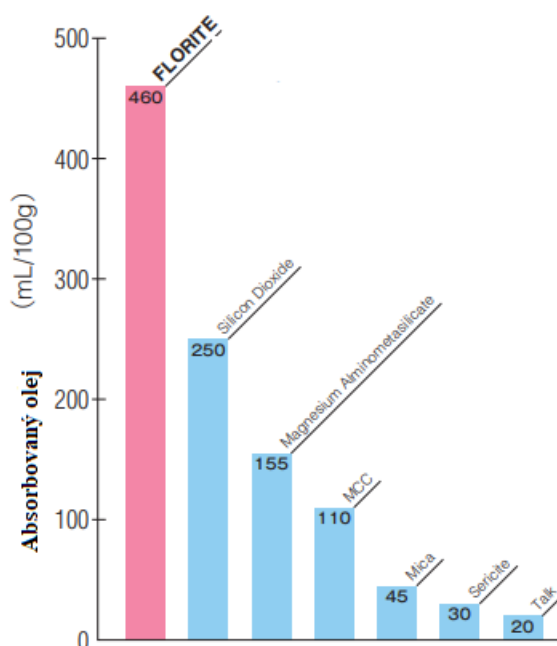
Obr. 10: Neusilin UFL2 na povrchu bramborového škrobu⁴⁷

Nesmíme zapomínat na Neusilin a jeho vlivu na pevnost tablet. Ve studii zveřejněné Fuji chemical industry Co., Ltd., zvýšil Neusilin UFL2 pevnost tablet obsahujících acetaminofen. V tomto experimentu se připravilo pět směsí s 10% obsahem acetaminofenu a s 67-69 % nebo 62-64 % laktosy (Super-tab) nebo manitolem (parteck M200) jako plnivem. Do tří z pěti směsí byly přidány 2 % Neusilinu UFL2. Tablety dále obsahovaly mikrokrytalickou celulosu jako pojivo 20 %, 5 % hydroxypropylcelulosy (pouze tři vzorky ze zmiňovaných pěti) jako rozvolňovadlo a 1 % magnesium stearátu jako kluzné látky. Výsledky studie ukázaly, že přidavkem Neusilinu UFL2 se zvýšila pevnost tablet – ve směsi s manitolem o 12,5 N a ve směsi s laktosou o 22,3 až 30,6 N.⁴⁸

6.4 Florite®

Ve farmaceutickém průmyslu je využíván i křemičitan vápenatý Florite®. Jedná se o bílý prášek s nízkou sypnou hustotou. Je tvořen hlubokými a velkými mikropóry.

Ty poskytují poměrně rozsáhlé možnosti např. při modifikacích uvolňování léčiva. Využívá se jako antiadhezivní látka především díky své schopnosti absorbovat vzdušnou vlhkost. **Obr. 11** znázorňuje vysokou absorpční schopnost (konkrétně schopnost absorpce olejů) Floritu® v porovnání s jinými excipienty.⁴⁹



Obr. 11: Graf znázorňující množství absorbovaného oleje na 100 g u různých excipientů⁴⁹

Tento křemičitan vápenatý ve své studii zkoumali *Hentzschel a kol.* Ti se zabývali formulací liquisolid systémů, ve kterých byl jako modelové léčivo použit tokoferol-acetát, za použití rozdílných nosičů a obalovacích materiálů. Mezi testovanými látkami byl i Neusilin. Z výsledku studie vyplývá, že Florite® a Neusilin jsou vhodnější obalovací materiály pro přípravu liquisolid systému než používaný Aerosil® díky jejich lepší lisovatelnosti.⁵⁰

Sublingvální tablety s účinnou látkou sildenafil byly publikovány ve studii *Sheu a kol.* Ti vytvořili sublingvální tablety adsorbční směsí sildenafilu a propylenglykolu na povrch Floritu[®] R. Cyclocec[®] nebo Emdex[®] byly použity jako pojiva, dále zde byly testovány i dva disintegranty (Ac-Di-Sol[®] nebo Kollidon CL[®]). Sublingvální tablety formované ze sildenafilu v propylenglykolu adsorbované na Florite[®] R v hmotnostním poměru 1:1 s přídávkou Cyclocecu[®] jako pojiva a Ac-Di-Solu[®] jako disintegrantu byl nástup účinku velmi rychlý (zhruba 1,9 min) a účinek setrval přibližně 1 hodinu v dávce 0,5 mg. Tato kombinace představuje bezpečný přístup k dosažení rychlého nástupu účinku v léčbě erektilní dysfunkce.⁵¹

6.5 Interaktivní práškové směsi

Interaktivní práškové směsi byly poprvé objeveny již mezi léty 1965 a 1985. V roce 1971 např. *Traversem a kol.* zaznamenali minimální segregaci po smíchání mikronizovaného hydrogenuhličitanu sodného s krystaly sacharózy.⁵² Koncept interaktivní (uspořádané) směsi definoval až o šest let později *Hersey a kol.*⁵³ V roce 1980 *Stephenson a kol.* vysvětlili, že vznik interaktivní směsi je dvoustupňový proces. Soudržné aglomeráty částic se nejdříve musí během procesu mísení rozložit na jednotlivé částice, než v dalším kroku mohou přilnout k danému nosiči.⁵⁴

Interaktivní práškové směsi využívají možnosti částečného přechodu krystalické látky na amorfni nebo lépe rozpustný polymorf. Mikronizovaná účinná látka (aktivní látka, API) je obvykle adsorbována na povrch hydrofilních částic. Tímto dojde k zvětšení styčného povrchu léčiva s kapalinou a zvýšení jeho rozpustnosti.⁵⁵

Kohezní síly drží uspořádání částic uvnitř zrnitého materiálu. Tyto síly soudržnosti lze rozdělit do dvou kategorií: vnější a vnitřní síly soudržnosti. Vnější soudržné síly jsou takové, které přidržují částice dohromady, ale nejsou přímo spojeny s povahou prášku samotného a závisí na faktorech životního prostředí. Mezi nejdůležitější faktory můžeme zařadit např. vlhkost či statickou elektřinu.

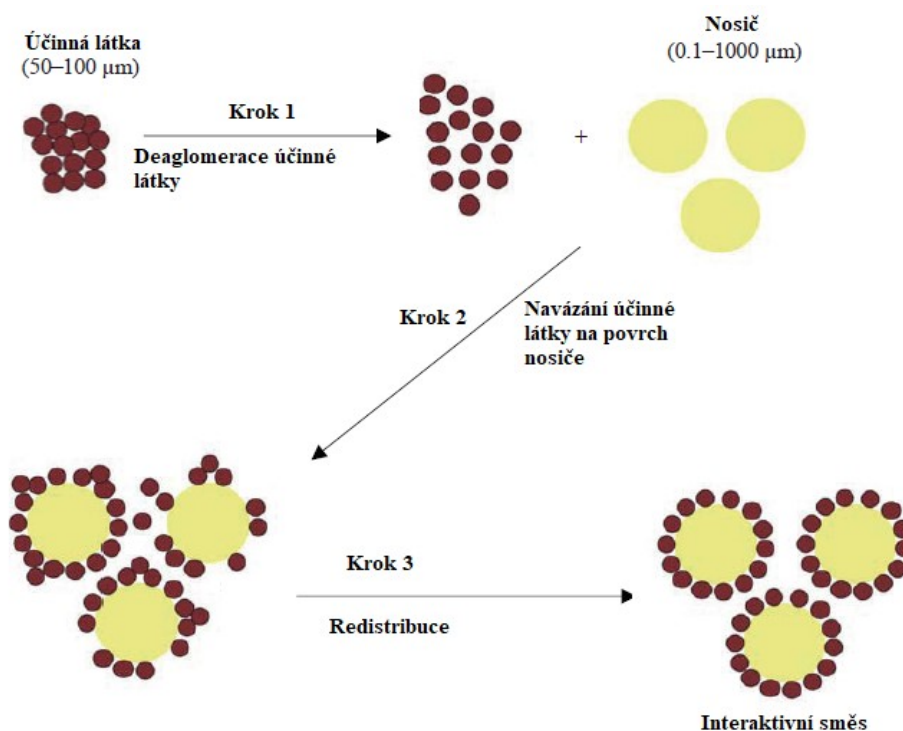
Vlhkost vytváří tenký film na povrchu částic, vodní můstky a stabilizuje polohu částic. Statická elektřina je faktor, který se liší podle vnějšího prostředí a vlastností prášků. Vnitřní kohezní síly jsou specifické charakteristiky prášku, velikosti částic, tvaru, povrchu a drsnosti povrchu. Velikost je také jedním z faktorů ovlivňující stabilitu prášků, ten totiž ztrácí možnost přeskupování a v důsledku toho je jeho hustota nižší. Všechny tyto faktory zodpovídají za síly soudržnosti a působí proti gravitační síle.⁵⁶

Vztah mezi interpartikulárními kohezními silami a sypností prášků zkoumali *Capece a kol.* Pro výpočet počtu vazeb mezi částicemi definovali tzv. *granular Bond number*, GBN, jako podíl van der Waalsových sil částice ku hmotnosti této částice.⁵⁷ Zjištěné hodnoty GBN pro různé excipienty (např. Avicel PH 200 s nejnižší hodnotou GBN 1,37 a Avicel PH 105 s nejvyšší zjištěnou hodnotou GBN $1,90 \times 10^3$) vykázaly dobrou korelaci s tokovou funkcí (f_c) a zdají se být slibnou pro využití ve farmaceutické technologii.

Jedním ze zařízení pro měření interakcí mezi částicemi je centrifuga, kde jsou částice interaktivní směsi drženy na disku ve speciálním zařízení točícím se v centrifuze. Adhezní síla je vypočtena z rychlosti centrifugace. Další metodou je např. mikroskopie atomárních sil. Tato metoda byla poprvé použita pro topografii povrchu. Jedná se o velmi citlivou metodu. Dále je možné vyhodnotit pevnost v tahu, kdy se zaznamenávají síly mezi dvěma vrstvami prášků. Interakce mezi nosičem a účinnou látkou může být vyhodnocována i na elektronovém skenovacím mikroskopu.⁵⁸ Během přípravy interaktivních směsí je důležité, aby se částice léčiva od sebe oddělily a dobře přilnuly na povrch nosiče. Proto je velmi důležitý výběr vhodného nosiče, jak z hlediska velikosti částic, tak i s ohledem na způsob pozdějšího zpracování s API. Je lehčí vytvořit interaktivní práškovou směs, když jsou částice nosiče sférické a mají přibližně stejnou velikost. Optimálně by nosič měl být monodisperzní, s úzkou distribucí velikosti částic v rozmezí cca 60-90 μm , a jednotlivé částice nosiče by měly na svém povrchu mít stejnou monovrstvu účinné látky (**Obr. 12**).^{59, 60}

Pro výběr nosiče jsou důležité již zmíněné přilnavé síly mezi API a nosičem, které musí být větší než autoadhezivní síly mezi částicemi složek.⁶¹

Rovnováha mezi autoadhezí a interakcí závisí i na vlastnostech mikronizovaného léčiva. Menší nebo více hygroskopické látky jsou náchylnější k autoadhezi⁶⁰ je třeba vynaložit větší síly na přeměnu aglomerovaných částic v částice adsorbovatelné na povrch nosiče.⁶²



Obr. 12: Příprava uspořádané směsi potahováním částic nosiče účinnou látkou⁶³

Alonso a kol. identifikovali přípravu interaktivní směsi jako třífázový proces. V první fázi dochází k deaglomeraci účinné látky. V další fázi následuje navázání těchto částic na povrch nosiče a jako třetí fázi označujeme přeuspořádání těchto částic na povrchu nosiče (**Obr. 12**).⁶⁴

Jednou z možností přípravy interaktivních směsí je sprejovým sušením. Je to jednokrokový proces, při kterém jsou měněny látky z kapalného stavu do suchého. Léčivo může být přiváděno jako roztok, hrubé či jemné suspenze, koloidní disperze aj. Přivedená látka je rozprašována a následně sušena horkým plynem. Vzniknou suché, pevné částice, které byly v posledním kroku separovány od horkého plynu. Částice jsou sférické, charakteristické nižším kontaktním povrchem. Vysoká frekvence rotace desy k velmi vysokým odstředivým a smykovým silám, což vede k rozpadu aglomerátů účinné látky a k tvorbě homogenního povlaku.⁶⁵

Dalším typem sprejového sušení je za použití kryogenních kapalin jako dusíku, kyslíku nebo argonu. Lyofilizací takto zmrzlých kapének vzniknou sférické částice vhodné pro inhalační aplikační formy. Touto metodou mohou vzniknout částice velikostně pod 5 μm, ale je možné vytvořit i velikosti v řádech nanometrů.

Celkově jsou částice vzniklé sprejovými metodami homogennější než částice vzniklé mechanickým mísením, což je další možný způsob přípravy adhezních směsí. Primární proces mletí je spojen s redukcí velikosti částic a je popisován jako velmi energeticky náročný. Často se během tohoto procesu vytváří na povrchu částic tenká nežádoucí vrstva z několika molekul, která může být příčinou snížené stability práškové směs. Tato nestabilita se může projevit dočasně zvýšenou rozpustností nebo změnou dispergovatelnosti aerosolů.⁶⁶ Existuje několik druhů farmaceutických mlýnů, které dokáží vytvořit částice ve velikostním rozmezí od 1-5 μm . Nejpoužívanější je tryskový mlýn (*jet mill*).⁶⁷

Mísení (*blending*) je proces obecně popisován jako méně energeticky náročný než mletí. Pohyb velkých částic během procesu míchání interaktivních směsí může umožnit stlačené a abrazivní kolize, které mohou být vhodné pro rozpad aglomerátu. Avšak fyzické změny aglomerátu mohou být považovány za méně závažné než u procesu mletí. Na rozdíl od mletí, kde je proces normálně omezen na jednu složku, mísení často podporuje styk rozdílných povrchů. Lze očekávat výsledné změny povrchové struktury částic, změny elektrostatický náboje, formování aglomerátů, či dokonce chemickou přestavbu částic. Stejně jako u procesu mletí mohou mít tyto změny nezvratný vliv na disoluci léčiv.

Další vhodnou metodou přípravy je i fluidní granulace. Při granulaci ve fluidní vrstvě se ze suspenze rozprášené atomizérem odpaří rozpouštědlo za vzniku krystalových můstků mezi částicemi, nebo roztavené kapky pojiva se zachycenými částicemi ztuhnou. Výsledné granule mají vrstevnatou strukturu. Uspořádané jednotky interaktivní směsi mohou být také formovány poskytnutím vhodného potahu nebo jiných ingrediencí pro jednotlivé nebo aglomerované částice.⁶⁸

K přípravě interaktivních směsí lze použít i magnetické potahování, které využívá přísady magnetických částic a vnějšího střídavého elektromagnetického pole. Přidané částice jsou přitom uvedeny do rotačního mikropohybu. Ten vytvoří fluidní vrstvu směsí bez proudění vzduchu. Díky nárazům mezi vířícími částicemi dochází ke smísení interaktivní směsí.⁵⁵

V **Tab. 6** jsou uvedeny některé možné přípravy interaktivních práškových směsí.

Tab. 6: Příklad metod pro přípravu interaktivních směsí⁶³

Metody	Přístroj/technika
Suché mísení	Dvojitý kuželový mixér, krychlový mixér, smykový mixér, V mixér
Triboelektrifikace	Suché mísení v mixéru
Mletí	Kulové mlýny, mechanofúzní mlýny, hybridizéry
Adheze	Granulace, granulátor s vysokým stříhem
Potahování	Sekvenční přidávání částic, fúzní shlukování, UV částicové potahování

Ve farmaceutické technologii se interaktivní směsi používají především pro zvýšení přesnosti dávkování malých množství léčivých látek v práškové směsi. Práškové směsi mohou být dále zpracovány několika způsoby např. pro přímé lisování tablet nebo jako plnivo do želatinových tobolek. Dále se velmi hojně užívají v práškových inhalátorech (DPI).⁵⁸ Velikostní rozmezí 1-6 μm umožňuje vniknutí částic mikronizované léčivé látky do plic. Nesmíme zapomínat použití interaktivních práškových směsí pro zvýšení disolučního profilu ve vodě špatně rozpustných drog. V **Tab. 7** jsou uvedeny příklady tohoto použití interaktivních směsí.

Mohou se nacházet i v léčivých přípravcích určených pro transmukózní aplikaci.⁵⁵ Také se mohou objevit v některých nasálních aplikačních formách. Pro nasální podání je vhodná velikost nosiče v rozmezí 10-50 μm . V nosní sliznici se nachází relativně velká absorpční plocha (přibližně 160 cm^2), která je velmi prokrvená, a přes kterou je možné rychlé vstřebání účinné látky bez first-pass metabolismu játry.⁶⁹ Jednou z dalších možností využití interaktivních směsí je příprava homogenních mini-tablet pro pediatrické pacienty, které s sebou nesou mnoho výhod – ekonomické, konvenční, jednoduché dávkování, aj.^{70, 43}

Tab. 7: Příklady využití interaktivního mísení pro zvýšení disolučního profilu špatně rozpustných API⁶³

Účinná látka	Pomocná látka	Metoda přípravy
Griseofulvin ⁷¹	Chlorid sodný	Suché mísení při rychlosti 65-90 otáček/min po dobu 3000 min
Griseofulvin ⁷²	Laktóza Chlorid sodný Emcompress	Suché mísení při rychlosti 90 otáček/min po dobu 3000-5000 min
Griseofulvin ⁷³	Maltóza a dextróza	Suché mísení po dobu 30 min
Griseofulvin Glibenklamid ⁷⁴	Chlorid sodný	Suché mísení při 90 otáčkách/min po dobu 140-240 h
Aspirin ⁷⁵	Bramborový škrob	Suché mísení
Naproxen ⁷⁶	Škrob	Suché mletí/mísení po dobu 30 min, vstříkování acetonu každé 2 min a sušení při 40 °C 24 hodin
Carbamazepin ⁷⁷	MCC	V kulovém mlýnu

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Neusilin® US2 (Fuji Chemical Industries Co., Ltd.; Japonsko) – v textu jen Neusilin US2

7.2 Použité přístroje

Analytické váhy Acculab Atilon (Sartorius, Německo, d = 0,0001 g)

Granulate Tester Type GTB (Erweka GmbH, Německo)

Hygrometer 608-H1, Testo, Čína

Jenikeho smykový přístroj (VUT, Brno)

Laboratorní váhy Acculab Atilon ATL-4202-I (Sartorius, Německo, d = 0,01g)

Plynový pyknometr AccuPyc II 1340 (Micromeritics®, USA)

Prototyp zařízení pro měření sypného úhlu

Přístroj na měření setřesné hustoty SVM 102 (Erweka GmbH, Německo)

Scottův volumetr (Copley, Velká Británie)

Skenovací elektronový mikroskop Phenom Pro (Phenom-World B.V., Nizozemsko)

Sušící váhy Precisa XM 60 (Precisa Gravimetrics AG, Švýcarsko)

7.3 Použité metody

Práce byly realizovány při laboratorní teplotě v rozmezí 20,8-22,3 °C a vlhkosti vzduchu v rozmezí 14,9-17,7 % (Hygrometer 608-H1, Testo, Čína).

7.3.1 Stanovení obsahu vlhkosti

Ke zjištění obsahu vlhkosti Neusilinu US2 byla použita lékopisná metoda ztráta sušením (2. 2. 32).⁷⁸ V analyzátoru vlhkosti s nastavenou teplotou sušení 105 °C byl sušen 1,000 g vzorku. Průměrná doba sušení Neusilinu US2 byla 2,8 min. Ztráta sušením se vyjádřila jako hmotnostní úbytek vzorku v %. Měření bylo opakováno desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 12**.

7.3.2 Měření na skenovacím elektronovém mikroskopu

Pro měření byl použit elektronový skenovací mikroskop Phenom Pro. Nejprve bylo nutné vzít kovový terčík a nalepit na něj oboustrannou uhlíkovou lepicí pásku. Na pásku se jemně nanasle vzorek, přebytečné částice se skleply a odfoukly stlačeným vzduchem. Poté se terčík vložil do přístroje. Bylo vyfoceno několik snímků nepokoveného vzorku při 10 kV a několika zvětšeních (250, 300, 500, 700, 1000 a 1500 ×).

7.3.3 Měření zdánlivé hustoty

7.3.3.1 Měření sypné hustoty

a) Scottův volumetr

Sypná hustota d_b (g/ml) byla měřena za použití Scottova volumetru v souladu s Českým lékopisem (2. 9. 34). Na horní část přístroje bylo nutné umístit násypku se sítkem (velikost otvoru 1 mm). Práškový vzorek byl prosypán zařízením, které se skládá z komory se čtyřmi skleněnými přepážkami a plněn do vytárované válcové nádoby kalibrovaného objemu $25,00 \pm 0,05$ ml. Po naplnění bylo nutné povrch opatrně zarovnat kartou, aby nedošlo ke stlačení materiálu. Zbytek prášku, který ulpíval na vnějších stranách měrné nádoby, bylo nutné odstranit opatrně pomocí štětečku.

Poté se nádobka s práškem zvažila na analytických vahách (s přesností na 0,1 mg) a vyjádřila se hmotnost vzorku. Sypná hustota d_b (g/ml) se vypočítala podle vzorce:

$$d_b = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

kde m je hmotnost prášku (g) a V_0 je objem měrné nádoby (ml).

Měření bylo opakováno desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 12**.

b) V odměrném válci

Sypná hustota d_c (g/ml) byla zjištěna pomocí odměrného válce o objemu 100,0 ml. Stanovení proběhlo v souladu s Českým lékopisem (2. 9. 34). Odměrný válec se naplnil 100,0 ml prášku a zvážením se zjistila hmotnost prášku uvnitř válce, následně bylo možné vypočítat sypnou hustotu d_c (g/ml) podle vzorce:

$$d_c = \frac{m}{V_c} \quad (2)$$

kde m je hmotnost vzorku ve válci (g) a V_c je sypný objem prášku (ml).

Měření bylo opakováno desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 12**.

c) Z objemu kužele

Sypná hustota byla určena také z objemu a hmotnosti kužele, který vznikl při měření sypného úhlu. Objem kužele V_p (ml) byl určen podle níže uvedeného vzorce:

$$V_p = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot v \cdot 0,001 \quad (3)$$

kde r je poloměr základny (50 mm) a v je výška kužele (mm). Sypná hustota d_p (g/ml) se vypočítala z hmotnosti prášku a objemu kužele.

Postup měření sypného úhlu je popsán v části 6.3.2.

Měření bylo opakováno desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 12**.

7.3.3.2 Měření setřesné hustoty

a) Konsolidace skleпáváním

Pro měření setřesné hustoty metodou skleпávání byl použit válec o objemu 100 ml, s dělením po 1,0 ml. Válec s testovanou látkou byl poté umístěn do skleпávacího zařízení ERWEKA. Pro detailní studium vlivu počtu skleпávání na objem prášku byly zaznamenány změny objemu po 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 a 1250 skleпnutích (250 ± 15 kleпnutí/min z výšky $3 \pm 0,2$ mm).

Objem $V_{1250} = V_t$ (ml) byl použit pro výpočet setřesné hustoty d_t (g/ml).

Měření bylo opakováno desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 13**.

b) Výpočet Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti

Hausnerův poměr (*Hausner ratio*, *HR*) a index stlačitelnosti (*compressibility index*, *CI*) lze vypočítat dvěma způsoby: za použití sypného a setřesného objemu nebo ze sypné a setřesné hustoty. Pro výpočet *HR* a *CI* byla použita setřesná hustota d_t (g/ml), sypná hustota d_b (g/ml) ze Scottova volumetru, sypná hustota d_c (g/ml) z odměrného válce a sypná hustota d_p (g/ml):⁷⁹

$$HR = \frac{d_t}{d_b} \quad \text{nebo} \quad HR = \frac{d_t}{d_c} \quad \text{nebo} \quad HR = \frac{d_t}{d_p} \quad (4)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_b}{d_t} \quad \text{nebo} \quad CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_c}{d_t} \quad \text{nebo} \quad CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_p}{d_t} \quad (5)$$

Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 13**. Sypnost materiálu byla poté vyhodnocena podle lékopisné klasifikace (**Tab. 8**).⁸⁰

Tab. 8: Stupnice toku prášků⁸⁰

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

7.3.4 Měření úhlu sypání

Sypný úhel (*angle of repose, AOR*) byl měřen v souladu s Českým lékopisem (2. 9. 36) a normou ASTM (C1444-00) na zařízení, které je opatřeno miskou se záchytnou hranou a umožňuje plynulé zvedání násypky během nasypávání kužele. Před samotným měřením je nutné zařízení ze všech směrů vyrovnat pomocí vodováhy. Na základnu o průměru 100 mm byl navrstven měřený vzorek Neusilinu US2 a byl opatrně zarovnán do roviny s hranou misky. Nerezová násypka o objemu 200,0 ml, s úhlem vnitřního sklonu 40° a s koncovkou o průměru $D = 6,0$ mm byla umístěna těsně nad povrch vrstvy prášku (výchozí poloha) a naplněna materiálem. Pomalým a plynulým pohybem násypky směrem nahoru byl pomalu navrstven kužel prášku. Výška kužele byla zaznamenána na digitálním měřítku v okamžiku, kdy se prášek rovnoměrně přesypával přes hrany misky.

Tangens sypného úhlu AOR (°) byl stanoven podle vzorce:

$$\operatorname{tg}(AOR) = \frac{v}{r} \quad (6)$$

kde v je výška kužele (mm) a r poloměr základny (50 mm).

Veškerý materiál kužele byl poté zvážen a tato hmotnost sloužila pro výpočet sypné hustoty kužele d_p (g/ml) podle rovnice č. 3. Měření bylo opakování desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 12**.

K vyhodnocení byla použita lékopisná klasifikace dle Carra (**Tab. 9**).⁸⁰

Tab. 9: Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel, klasifikace dle Carra

Toková vlastnost	Sypný úhel (°)
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 špatné	56-65
Velmi, velmi špatné	> 66

7.3.5 Rychlost vytékání otvorem

Pro stanovení rychlosti vytékání otvorem byl použit automatický testovací přístroj Erweka.

Byla použita stejná nerezová kónická násypka (200,0 ml, 40°) a rozdílné průměry otvoru $D = 6.0$ mm, 8.0 mm, 10.0 mm, 11.3 mm a 15.0 mm. Byl měřen čas, za který se prosype 20,0 g měřeného vzorku otvorem násypky.

Z naměřených časů v sekundách byla vypočítána hmotnostní rychlost vytékání otvorem Q (g/s), jako podíl hmotnosti prášku (g) a času sypaní v (s).

Měření pro každý otvor bylo opakováno celkem desetkrát ($n = 10$). Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 15**.

Při měření rychlosti sypaní u otvoru s průměrem 6 mm docházelo k přerušovanému toku, takže tento otvor nemohl být použit pro hodnocení rychlosti vytékání otvorem.

7.3.6 Měření hustoty pevných látek

Pro měření hustoty pevných látek byla použita metoda plynové pyknometrie (2. 9. 23).⁸¹ Pyknometr je po zapnutí nutné nechat minimálně dvě hodiny temperovat na pokojovou teplotu. Pracovní tlak přístroje byl nastaven na 134,45 kPa. Veškerá manipulace s měřicí celou byla prováděna v pryžových rukavicích.

Před vlastním měřením je nutné přístroj kalibrovat pomocí standardu, který je představován dvěma kovovými kuličkami o celkovém objemu 6,370834 ml.

Pro vlastní měření byl předem vysušený vzorek naplněn lžičkou do měřicí cely o objemu 10,0 ml cca půl centimetru pod okraj, uzavřen fritou a zvážen na analytických vahách. Hmotnost látky byla zadána do přístroje a spustilo se měření, které sestávalo z deseti proplachovacích cyklů heliem a pěti opakování měření hustoty. Poté se cela z komory přístroje opatrně vyjmula, vzorek byl vysypán a cela vyčištěna stlačeným vzduchem.

Měření hustoty pevných látek d_s (g/ml) Neusilinu US2 bylo provedeno desetkrát ($n = 10$).

Ze zjištěných výsledků byla následně spočítána porozita ε (%) podle vzorce:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (7)$$

kde d_b (g/ml) je sypaná hustota získaná z volumetru.

7.3.7 Smykový test

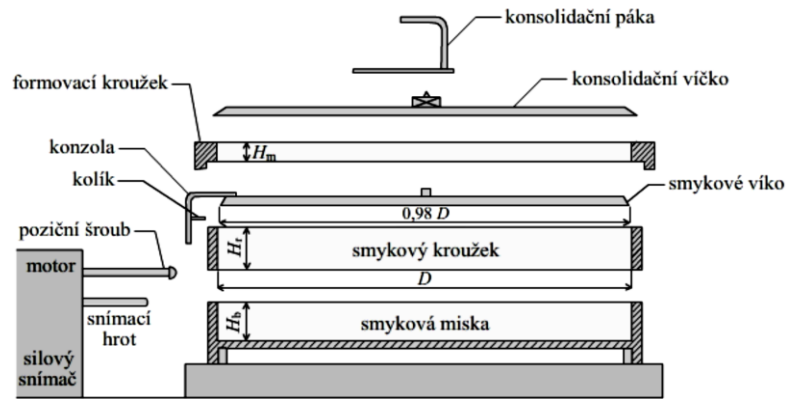
Pro měření byl využit Jenikeho translační smykový přístroj. Pro měření vzorků bylo použito napětí zdroje 8,7 V, což odpovídá elektrickému proudu 0,8 A, a stabilní rychlost posunu snímacího hrotu 4 mm/min. Zaznamenává se průběh smykové síly F_s v čase t .

Pro dosažení konsolidace vzorku bylo použito zatížení 7.54 kPa a 30 twistů; stejné podmínky byly poté použity i pro předsmyk.

7.3.7.1 Příprava vzorku a konsolidace

Příprava vzorků sestává z několika kroků, které se musí vždy při novém plnění cely opakovat. Smyková cela, smykový kroužek a formovací kroužek byly naplněny vzorkem za mírného stlačování. Poté byl povrch materiálu zarovnan.

Po umístění twistovacího víčka, na které bylo zavěšeno závaží C o hmotnosti $m_w = 4,84$ kg a vzorek byl konsolidován pomocí třiceti twistů. Po sejmutí závěsu se závažím a konsolidačního víčka byl odstraněn přebytečný materiál z formovacího kroužku a povrch vzorku zarovnan. Na testovaný vzorek se položilo smykové víčko a zatížilo závažím o stejné hmotnosti, které bylo použito pro konsolidaci.



Obr. 13: Smyková cela Jenikeho smykového přístroje ⁸²

7.3.7.2 Smyková zkouška

Smyková zkouška se skládá z předsmyku a vlastního smyku.

Za stejných podmínek jako konsolidace byl realizován předsmyk. Po dosažení ustáleného toku (*steady state*) byl vypnut pohon snímacího hrotu, bylo opatrně odebráno závaží C ($m_W = 4,84 \text{ g}$) ze smykového víka a pro vlastní smykový test zaměněno za nižší zátěž, B ($m_W = 2,95 \text{ kg}$). Poté byl opět spuštěn pohon snímacího hrotu, který byl zapnutý až do konce smykové dráhy. Potupně bylo analogicky postupováno pro závaží vždy s nižší hmotností B, A, X3, X2 a X1 (**Tab. 11**).

Po měření byla zjištěna hmotnost měřeného vzorku ve smykové misce a smykovém kroužku m_M na elektronických vahách s přesností na 0,1 g. Hmotnost je důležitá pro pozdější výpočet normálového napětí σ (Pa) a pro výpočet konsolidované hustoty.

Pro každé smykové měření byla měřicí cela naplněna novým vzorkem materiálu. Pokud bylo nutné výjimečně použít již jednou měřený materiál, materiál byl pečlivě nakypřen.

Tab. 10: Parametry smykové cely

	Vnitřní průměr (m)	Výška (m)	Hmotnost (kg)	Objem (m ³)	Plocha (m ²)
Smyková miska	0,100	0,019	0,317	0,0001492	0,007854
Smykový kroužek	0,100	0,016	0,114	0,0001257	
Miska + kroužek			0,430	0,0002749	
Smykové víko	0,099	0,0002	0,099		0,007698
Závěs			0,849		

Tab. 11: Hmotnosti použitých závaží

Použité závaží	Hmotnost m_w (kg)
X1	0,1996
X2	0,4999
X3	0,7528
A	1,0016
B	2,9506
C	4,8400

7.3.7.3 Vyhodnocení

Výsledky smykových testů jsou vyjádřeny použitým normálovým napětím σ (kPa) na smykovou rovinu a změřeným smykovým napětím τ (kPa).

Normálové napětí je přímo úměrné hmotnosti zátěže. Vypočítáme jej z normálové síly F_V podle vztahu:

$$\sigma = \frac{F_V}{A} = \frac{(m_s + m_R + m_L + m_H + m_W) \cdot g}{A} \quad (8)$$

kde m_s je hmotnost vzorku ve smykovém kroužku (kg), m_R je hmotnost smykového kroužku (kg), m_L je hmotnost smykového víčka (kg), m_H je hmotnost závěsu (kg), m_W je hmotnost závaží (kg), g je gravitační zrychlení ($9,91 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$), A je plocha smykového víčka (m^2).

Smykové napětí τ (Pa) se získá přepočtem z naměřené smykové síly F_S (N) podle vztahu:

$$\tau = \frac{F_S}{A_L} \quad (9)$$

Plocha smykového víčka/cely se vypočítá se podle vztahu:

$$A = \pi \cdot r^2 \text{ respektive } A_L = \pi \cdot r^2 \quad (10)$$

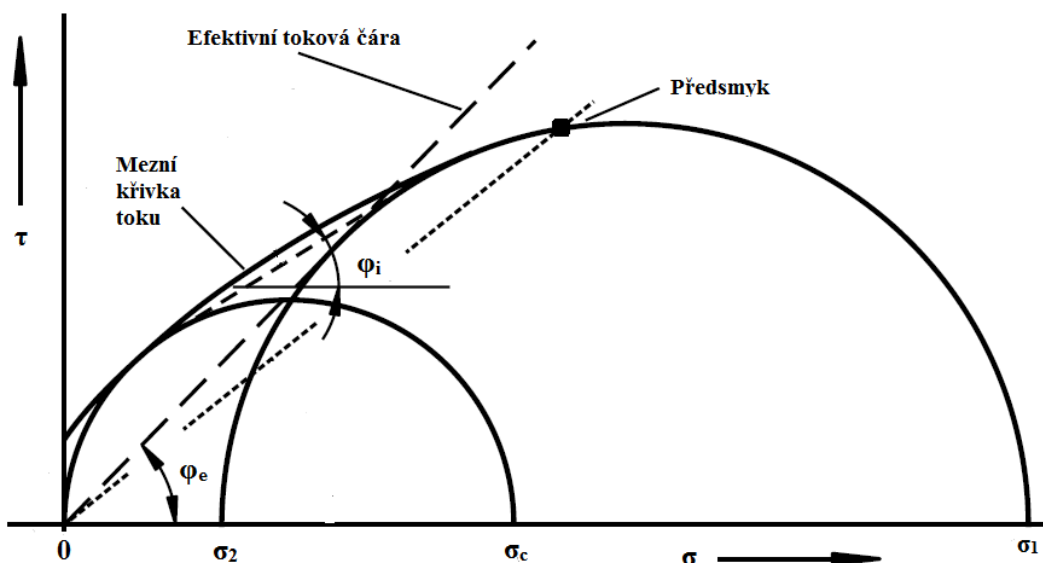
kde π je Ludolfovo číslo (3,1416), r je poloměr smykového víčka/ cely (m).

Pro měřené vzorky byly poté sestrojeny mezní křivky kluzu v souřadnicích σ - τ .

Do grafu se vynese bod předsmyku P a body smyku S , které jsou získány z průměrných naměřených hodnot smykového napětí pro použitá normálová zatížení.

Následně se sestrojí mezní křivka kluzu (*yield locus*, YL) tak, že se proloží přímka body smyku. Pokud tato přímka prochází nad nebo přes bod předsmyku P , lze ji použít pro výpočet.⁸²

Pro sestrojení Mohrových kružnic byl použit program GeoGebra (GeoGebra Inc., Salzburg, Rakousko).



Obr. 14: Ilustrace vyhodnocení pomocí Mohrových kružnic ^{83, 84}

σ_1, σ_2 – větší a menší hlavní napětí, σ_c – tlaková pevnost, φ_i – úhel vnitřního tření, φ_e – efektivní úhel vnitřního tření

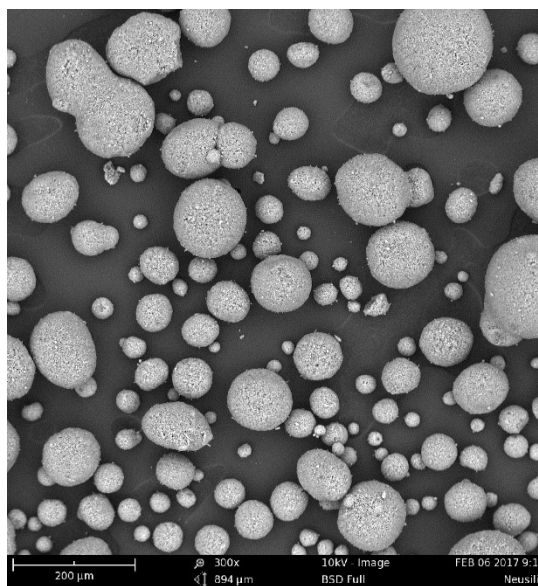
Na základě zjištěných hodnot většího tlakového napětí a tlakové pevnosti byla vypočítána toková funkce ff_c podle vztahu:

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad (11)$$

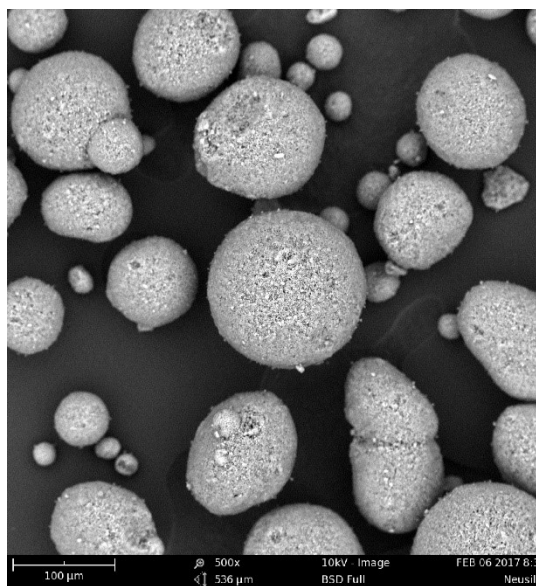
Podle této funkce lze definovat sypnost materiálu: ⁸⁵

volně tekoucí materiál (<i>free flowing</i>)	$10 <$
snadno tekoucí materiál (<i>easy flowing</i>)	$4 < ff_c < 10$
soudržný materiál (<i>cohesive</i>)	$2 < ff_c < 4$
velmi soudržný materiál (<i>very cohesive</i>)	$1 < ff_c < 2$
netekoucí materiál (<i>not flowing</i>)	$ff_c < 1$

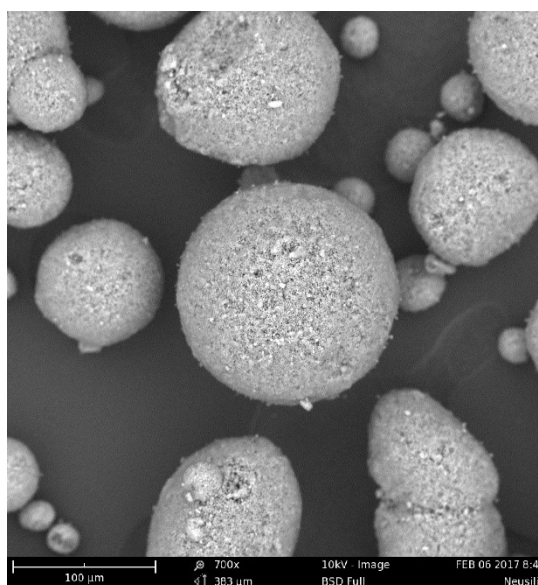
8 Výsledky



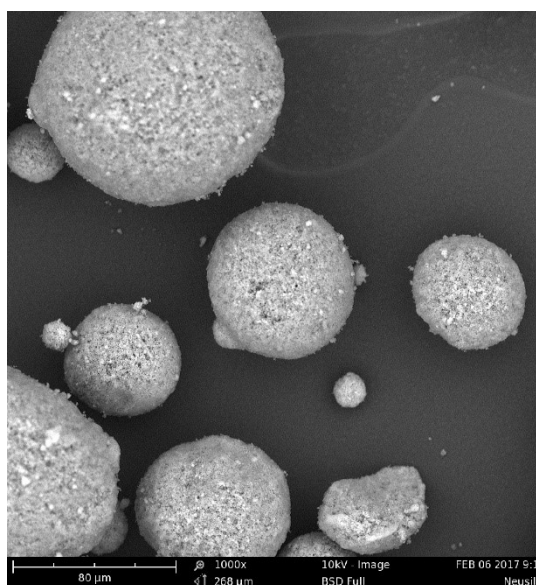
zvětšení 300×



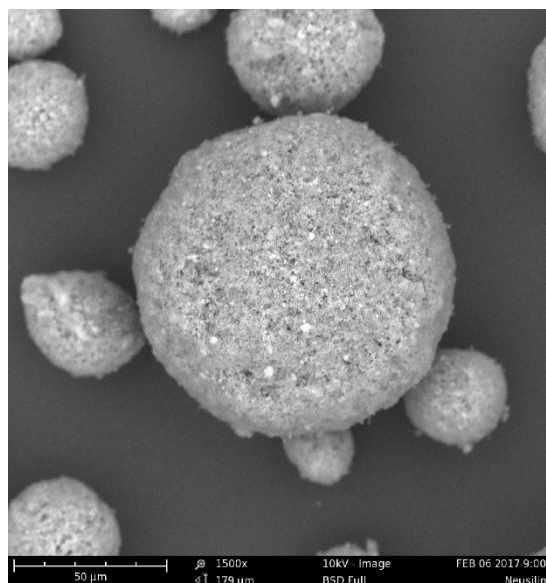
zvětšení 500×



zvětšení 700×



zvětšení 1000×



zvětšení 1500×

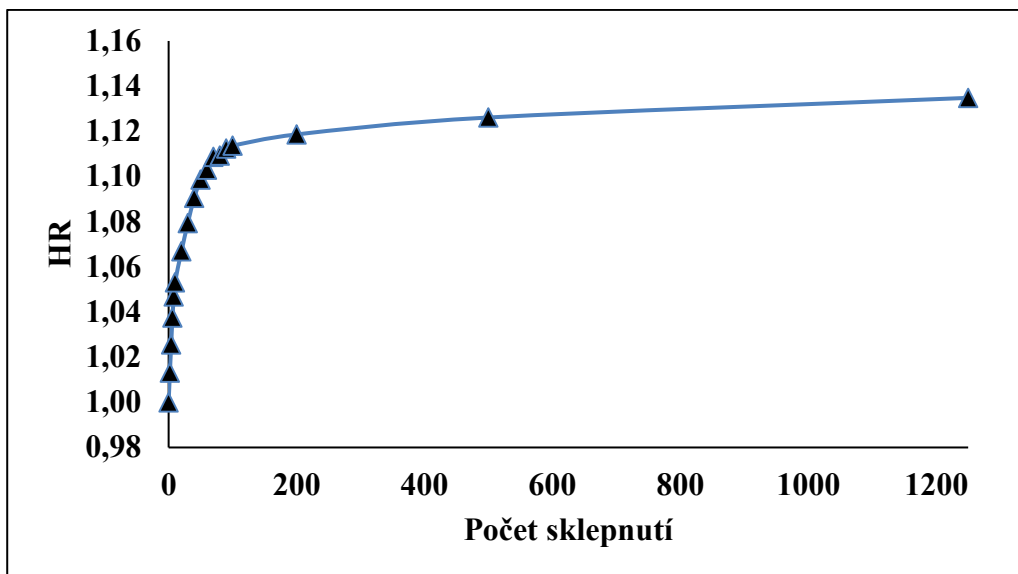
Obr. 15: Mikroskopické snímky Neusilinu US2 (skenovací elektronový mikroskop)

Tab. 12: Vlastnosti Neusilinu US2

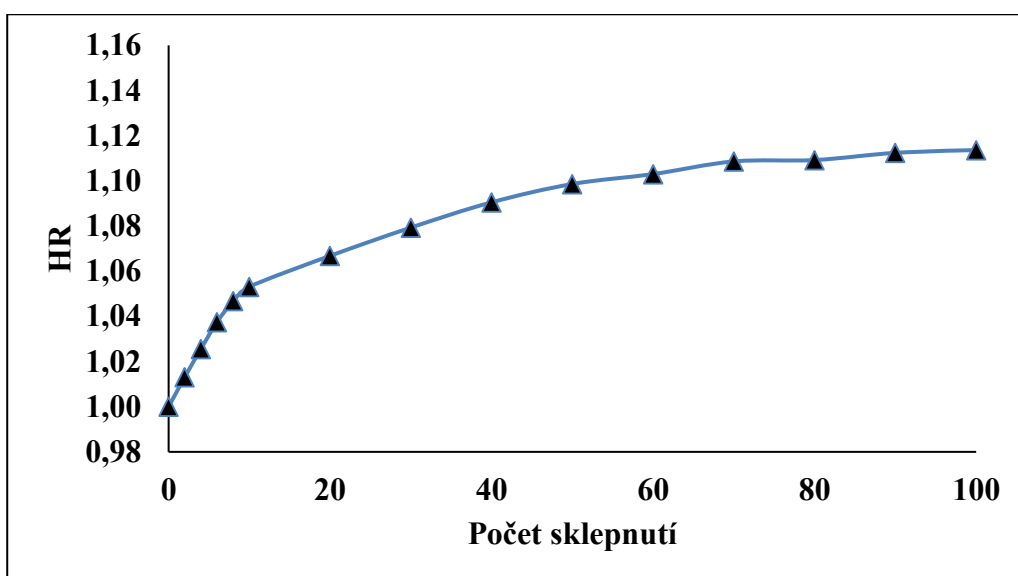
Měření č.	Vlhkost (%)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_p (g/ml)	AOR (°)
1.	3,76	0,1525	0,1621	0,1699	30,39
2.	3,98	0,1535	0,1606	0,1577	30,70
3.	4,19	0,1546	0,1610	0,1632	30,61
4.	3,84	0,1540	0,1602	0,1649	29,90
5.	3,90	0,1544	0,1578	0,1708	29,61
6.	3,83	0,1541	0,1617	0,1627	30,57
7.	3,94	0,1539	0,1574	0,1662	30,12
8.	3,90	0,1546	0,1588	0,1707	29,34
9.	3,85	0,1547	0,1608	0,1519	30,23
10.	3,89	0,1548	0,1611	0,1597	30,10
Průměr	3,91	0,1541	0,1602	0,1638	30,16
SD	0,12	0,00	0,00	0,01	0,44

Tab. 13: Vliv počtu sklepnutí na objem Neusilinu US2

Měření č.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Průměr	SD
m (g)	16,05	16,06	16,1	16,02	15,78	16,01	15,74	15,88	16,08	16,27	16,00	0,16
V₀	99,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,0	100,0	100,0	100,0	101,0	99,9	0,57
V₂	98,0	99,0	99,0	99,0	98,5	98,0	98,5	98,0	98,0	99,5	98,6	0,55
V₄	97,0	97,5	98,0	98,0	97,0	97,0	97,0	97,0	97,0	98,5	97,4	0,57
V₆	96,5	96,5	97,0	96,5	95,0	96,0	95,5	95,5	96,0	98,0	96,3	0,86
V₈	96,0	95,5	96,0	95,5	94,0	95,5	94,5	95,0	95,0	97,0	95,4	0,84
V₁₀	95,5	95,0	95,0	95,0	93,5	95,0	94,0	94,0	94,5	97,0	94,9	0,97
V₂₀	94,0	93,5	94,0	93,5	92,0	94,0	92,5	93,0	93,5	96,0	93,6	1,08
V₃₀	93,0	92,5	93,0	92,8	91,0	93,0	91,0	92,0	92,0	95,0	92,5	1,16
V₄₀	92,0	91,5	92,0	92,0	90,0	92,0	90,0	91,0	91,5	94,0	91,6	1,15
V₅₀	91,0	91,0	91,0	91,0	89,0	91,5	89,5	90,0	91,0	94,0	90,9	1,35
V₆₀	91,0	90,0	90,5	91,0	89,0	91,5	89,0	89,5	90,5	93,5	90,6	1,34
V₇₀	90,5	90,0	90,0	90,5	88,5	91,0	88,5	89,0	90,0	93,0	90,1	1,33
V₈₀	90,5	90,0	90,0	90,0	88,5	91,0	88,5	89,0	90,0	93,0	90,1	1,32
V₉₀	90,5	89,5	90,0	90,0	88,0	91,0	88,0	89,0	89,5	92,5	89,8	1,36
V₁₀₀	90,0	89,5	90,0	90,0	88,0	91,0	88,0	88,5	89,5	92,5	89,7	1,38
V₂₀₀	90,0	89,5	89,5	89,5	87,5	90,5	87,5	88,0	89,0	92,0	89,3	1,40
V₅₀₀	89,5	89,0	89,0	89,0	87,0	89,5	87,0	87,5	88,5	91,0	88,7	1,25
V₁₂₅₀	89,5	88,5	88,5	88,5	85,5	88,5	86,0	87,0	88,0	90,0	88,0	1,43



Obr. 16: Změna Hausnerova poměru v závislosti na počtu sklepnutí



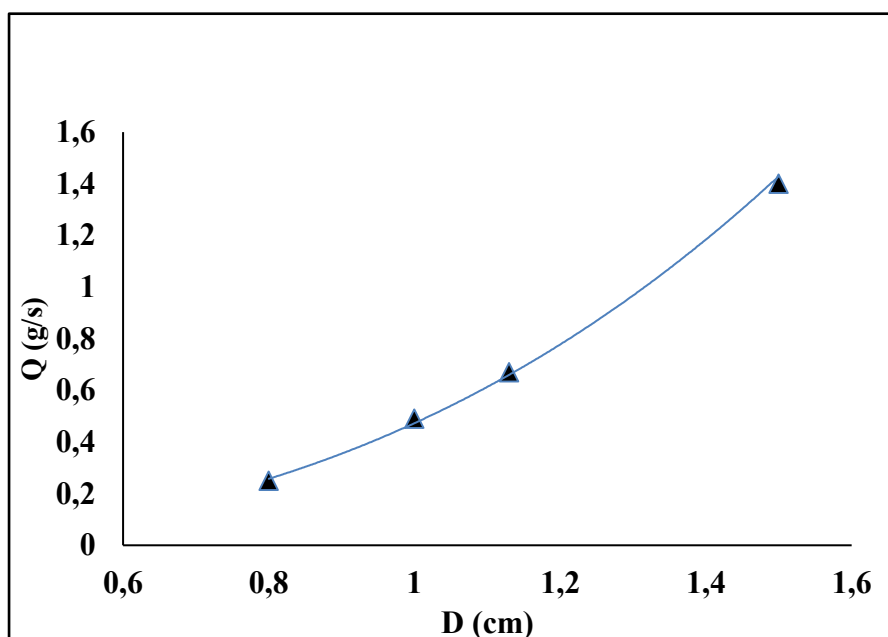
Obr. 17: Změna Hausnerova poměru v závislosti na počtu sklepnutí (detail do 100 sklepnutí)

Tab. 14: Vliv sypné hustoty na hodnoty Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti Neusilinu US2

d_t (g/ml)	0,1818	d_t (g/ml)	0,1818	d_t (g/ml)	0,1818
d_b (g/ml)	0,1541	d_c (g/ml)	0,1602	d_p (g/ml)	0,1638
HR	1,18	HR	1,13	HR	1,11
CI (%)	15	CI (%)	12	CI (%)	10

Tab. 15: Rychlost vytékání otvorem Q (g/s) Neusilinu US2

Měření č.	Velikost otvoru v cm			
	0,8	1,0	1,13	1,5
1.	0,2407	0,5029	0,6680	1,4674
2.	0,2442	0,5101	0,6470	1,3080
3.	0,2508	0,4938	0,6477	1,4265
4.	0,2590	0,4817	0,6995	1,4556
5.	0,2625	0,4843	0,6647	1,4174
6.	0,2576	0,4792	0,6519	1,3870
7.	0,2705	0,5180	0,6429	1,4245
8.	0,2753	0,5010	0,6667	1,3755
9.	0,2259	0,4803	0,7438	1,3514
10.	0,2182	0,4993	0,7087	1,3976
Průměr	0,2492	0,4947	0,6727	1,3996
SD	0,0185	0,0135	0,0330	0,0481



Obr. 18: Vliv velikosti otvoru (D) na rychlost vytékání otvorem (Q) Neusilinu US2

Tab. 16: Hustota pevných látek d_s (g/ml) Neusilinu US2

Měření č.	m (g)	průměr d_s (g/cm ³)
1.	1,2123	2,1344
2.	1,2115	2,1429
3.	1,1999	2,1455
4.	1,2135	2,1429
5.	1,1552	2,1395
6.	1,2401	2,1416
7.	1,2437	2,1321
8.	1,2318	2,1207
9.	1,2303	2,1288
10.	1,2198	2,1394
Průměr	1,2158	2,1385
SD	0,02	0,01

Tab. 17: Vliv sypné hustoty na hodnoty porozity Neusilinu US2

d_t (g/ml)	0,1818	d_t (g/ml)	0,1818	d_t (g/ml)	0,1818
d_b (g/ml)	0,1541	d_c (g/ml)	0,1602	d_p (g/ml)	0,1638
ε (%)	92,79	ε (%)	92,51	ε (%)	92,34

Tab. 18: Tokové charakteristiky Neusilinu US2

σ_1 (kPa)	σ_2 (kPa)	σ_c (kPa)	τ_c (kPa)	φ_i (°)	φ_e (°)	ff_c	d_{cons} (g/ml)
10,69	5,89	0	-0,1485	17,9	16,82	∞	0,144

σ_1, σ_2 – větší a menší hlavní napětí

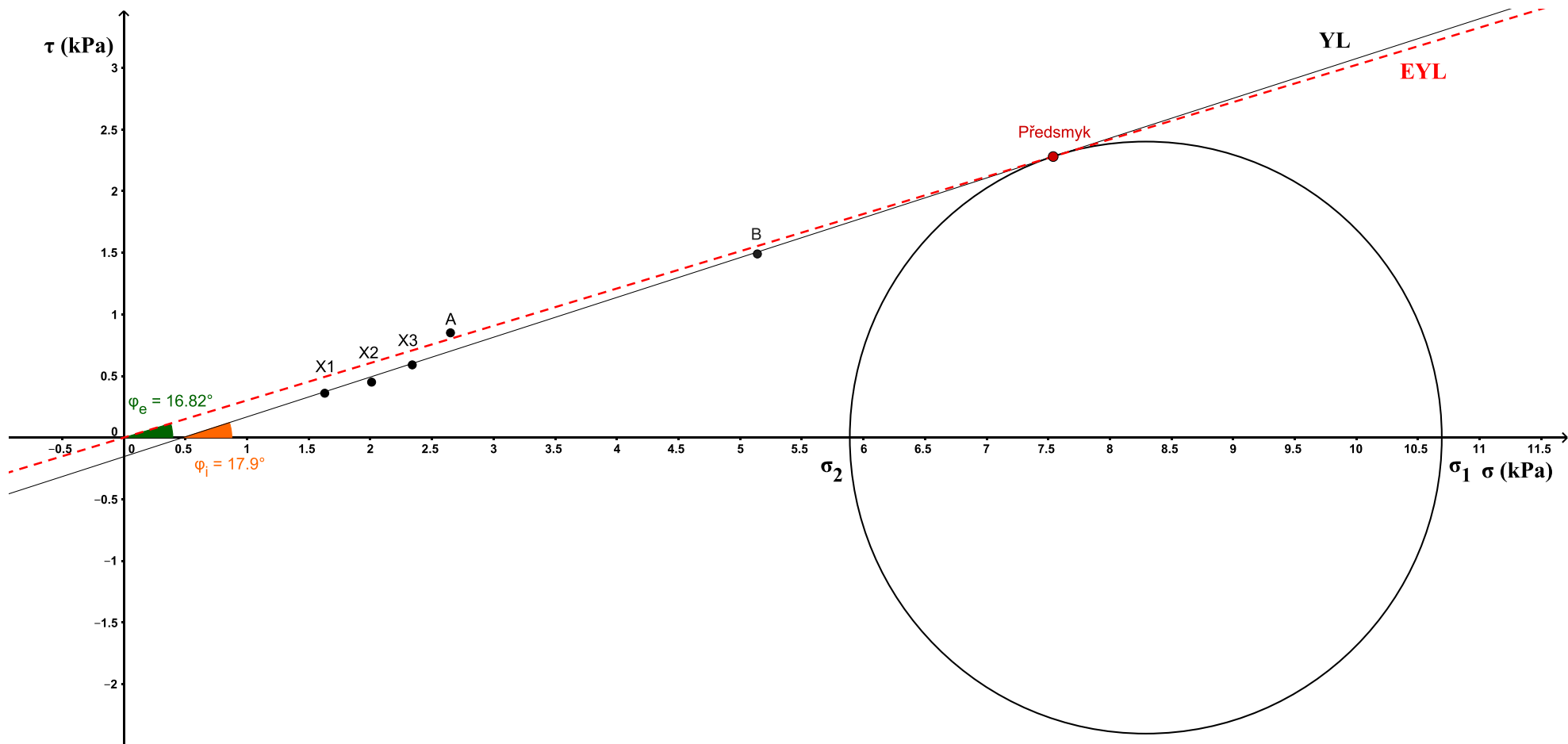
σ_c – tlaková pevnost

φ_i – úhel vnitřního tření

φ_e – efektivní úhel vnitřního tření

τ_c – koheze

σ_t – pevnost v tahu



Obr. 19: Vyhodnocení smykového testu pomocí Mohrových kružnic (SW GeoGebra)

9 Diskuse

Sypné vlastnosti prášků, jak u léčivých látek nebo látek pomocných a jejich směsí, jsou důležité pro zpracování do finální lékové formy a mohou ovlivnit kvalitu finálních léčivých přípravků. Dobrá sypnost je potřebná k manipulaci s materiály, ke správnému rozplnění, např. do tobolek nebo do matrice během tabletovacího procesu, a ovlivňuje tedy následně i stejnoměrnost dávkových jednotek. Tokové chování práškových materiálů závisí na charakteristikách částic materiálu, např. na velikosti a tvaru částic, na vnějších podmínkách, např. vlhkosti, ale i na charakteru použitého zařízení.⁸⁶ Je známo mnoho metod pro testování sypného chování materiálů a pro důkladné popsání sypnosti je nejvhodnější použití jejich kombinace.⁸⁷

V experimentální části této rigorózní práce bylo studováno sypné a konsolidační chování magnesium aluminometasilikátu, Neusilinu US2, s využitím řady standardních metod. Měření hustoty pevných látek na heliovém pyknometru umožnilo charakterizovat porozitu práškového lože ε (%). Byl sledován také průběh redukce objemu vrstvy prášku vlivem gravitačního sklepávání.

Pro charakterizaci částic byl použit elektronový skenovací mikroskop Phenom Pro. Jak je patrné z **Obr. 15**, částice Neusilinu US2 jsou sférické, zaoblené s velmi porézní strukturou. Z tohoto pohledu lze očekávat velmi dobré sypné vlastnosti.

9.1 Sypná hustota

Sypná hustota je poměr mezi hmotností a objemem volně nasypaného prášku. Je jednou ze základních charakteristik partikulárního materiálu. K určení sypné hustoty byly použity celkem tři metody.

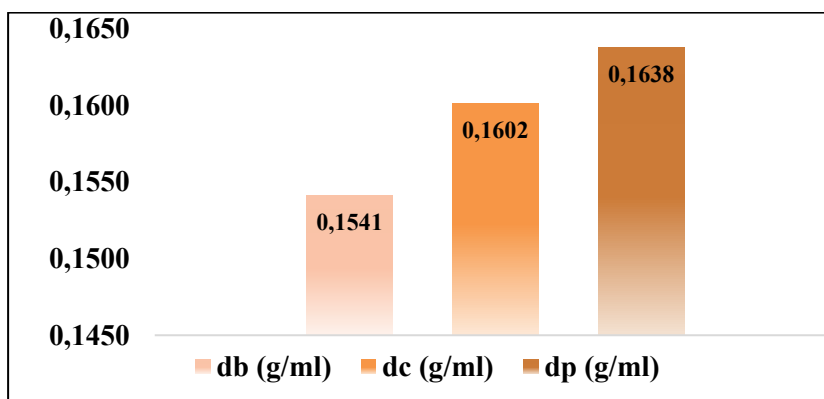
První z nich bylo stanovení hustoty pomocí Scottova volumetru, kde se aglomeráty prášku rozvolní prosypáním skleněnou komorou s vnitřními přepážkami a materiál se zachytává se do měrné nádoby o definovaném objemu. Zjištěná sypná hustota byla označena d_b (g/ml). Neusilin US2 se volumetrem sypal bez větších problémů, i když

bylo možné pozorovat mírné adhezivní vlastnosti, zejména na povrchu skleněného hranolu, a tvorbu elektrostatického náboje.

Sypná hustota byla určena také pomocí válce, který se používá pro měření setřesné hustoty. Prášek se musí do válce plnit rovnoměrně z menší výšky a po částech, aby nedošlo k jeho konsolidaci a následně ke zvýšení sypné hustoty. Z hmotnosti a objemu prášku byla určena hustota označená jako d_c (g/ml).

Sypná hustota byla určena z objemu kužele, který se vytvořil při měření sypného úhlu (AOR). Po ukončení vrstvení a změření výšky se prášek tvořící kužel opatrně shromáždil do nádoby a zvážil a byla vypočítána hustota d_p (g/ml).

Výsledky měření sypných hustot a jejich porovnání je uvedeno výše v **Tab. 12** a na **Obr. 20**.



Obr. 20: Porovnání sypných hustot Neusilinu US2

Sypná hustota je zdánlivá hustota, které zahrnuje i prostory mezi částicemi, proto hraje velký vliv technika plnění nádoby.⁸⁸ Protože hustota je zásadní pro odvození dalších charakteristik (např. HR, CI), včetně porozity materiálu, je nutné hustotu měřit pečlivě, vyhnout se jakýmkoliv změnám (např. vibrací, otřesem) a uvádět, jakou metodou byla hustota získána.

Pro porovnání vlivu sypné hustoty na sypné a kompaktační charakteristiky byly pro výpočet Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti použity všechny sypné hustoty.

Výsledky jsou porovnány v **Tab. 14**. Zatímco pro hodnoty HR a CI určených z d_p (g/ml) je sypnost materiálu hodnocena podle lékopisu⁸⁰ jako výborná, u hodnot HR a CI získaných z d_b (g/ml) a d_c (g/ml) jako dobrá.⁷⁹ To potvrzuje významný vliv použité metody. Výrobce uvádí poměrně široké rozmezí sypné hustoty tohoto typu Neusilinu (**Tab. 5**) a tj. 0,13-0,18 g/ml.⁴⁷

9.2 Setřesná hustota

Konečný setřesný objem a z něho následně vypočítaná setřesná hustota d_t (g/ml) je jedna ze základních vlastností prášků, ze kterých lze určit jejich tokové vlastnosti, Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR). Sypná a setřesná hustota jsou zdánlivé hustoty, které zahrnují i prostory mezi částicemi. Pro dobrou sypnost je vhodné, aby se setřesný objem co nejvíce blížil sypnému objemu; ideální hodnota obou těchto charakteristik je tedy 1. V tomto případě by to znamenalo, že se materiál během sklepnutí nezhuští a setřesný objem zůstane stejný jako sypný objem.⁸⁰ Hodnoty setřesných objemů jsou uvedeny v **Tab. 13**.

Pro hodnocení kinetiky byly použity podmínky popsané v experimentální části 7.3.3.2. Na **Obr. 16** je průběh konsolidace ilustrován jako závislost změny Hausnerova poměru na počtu sklepnutí. Je patrné, že k největší redukci objemu dochází na počátku konsolidace, proto je také v **Obr. 17** znázorněna oblast do 100 sklepnutí. Je zřejmé, že po počátečním rychlém poklesu objemu (cca do 10 sklepnutí) již konsolidace probíhá pomaleji. Při konsolidaci se prášek vlivem gravitace přeskupuje a vytěsňuje se vzduch. Množství interpartikulárních prostor je závislé na velikosti částic; pro malé částice je typické, že zadržují větší množství vzduchu a jejich konsolidace je pomalejší.⁸⁹ To bylo dříve popsáno pro mikrokrystalickou celulosu⁹⁰ a pozorováno i pro Neusilin US2.

Změny hustoty prášku v průběhu konsolidace jsou k popisu chování prášků vhodné, avšak ještě přesnější charakteristikou je Hausnerův poměr, který vyjadřuje vztah setřesné hustoty v daném okamžiku k počáteční sypné hustotě (**Obr. 16**).

Pro porovnání námi získaných hodnot HI a indexu stlačitelnosti bychom mohli použít výsledky získané z práce *Vraníkové a kol.*, kteří stanovovali sypné vlastnosti Neusilinu

US2 jakožto slibnou látku pro přípravu LSS. S hodnotami HR 1,11 a indexem stlačitelnosti 10,59 % se v této publikaci řadí Neusilin k výborně sypným látkám.⁹¹

9.3 Sypný úhel

Sypný úhel (*AOR*) je charakteristika sypnosti materiálu. Jedná se o přirozený úhel mezi základnou a stěnou kužele vzniklého volným navrstvením práškové látky. Je doporučeno (Český lékopis, 2. 9. 36), aby se částice vrstvy na část testovaného materiálu v misce s okrajem. Materiál by se měl vrstvit pozvolna při pomalém pohybu násypkou vzhůru a to tak, aby nedocházelo k ovlivnění úhlu vznikajícího kužele ani jeho konsolidaci padajícími částicemi.⁹²

Pro určení *AOR* byl použit nově vyvinutý prototyp zařízení, který umožňuje regulovat výšku násypky. Násypka byla použita kónická s objemem 100 ml a otvorem o průměru 0,6 cm. Velikost otvoru násypky byla zvolena tak, aby se materiál vršil pomalu a nedocházelo k nežádoucí konsolidaci. Po navrstvení kužele se pomocí měřítka zaznamenala výška kužele a podle **rovnice č. 6** se vypočítal *AOR* (°). K vyhodnocení byla použita lékopisná klasifikace dle Carra.⁸⁰ Průměrný sypný úhel byl 30,16 °, díky čemuž se Neusilin US2 řadí k excelentně sypným látkám. Výrobce uvádí v oficiální brožuře o produktu sypný úhel 30 ° (viz **Tab. 5**).⁴⁷

9.4 Rychlost vytékání otvorem

Pro měření rychlosti vytékání otvorem Q (g/s) byl použit flowmetr Erweka s nerezovou kónickou násypkou o objemu 200,0 ml. V dolní části násypky se postupně měnila velikost otvoru. Pomocí stopky byl měřen čas, za který se prosypalo 20,0 g vzorku nerezovou kónickou násypkou. Neusilin US2 má díky porézním částicím (**Obr. 15**) nízkou sypnou hustotu a je velmi voluminózní. Kvůli tomu bylo nutné pracovat s 20,0 g vzorku, protože větší množství nebylo možné do násypky umístit. Výsledky měření rychlosti vytékání otvorem jsou uvedeny v **Tab. 15**.

Podmínkou měření rychlosti vytékání otvorem násypky je plynulý rovnoměrný tok, proto je zkouška doporučena pro volně sypné materiály.⁸⁰ Během měření s otvorem o velikosti 6 mm byly však zaznamenány poruchy, které se projevovaly jako

přerušovaný tok (tzv. *intermittent flow*). Tento otvor nemohl být použit pro další měření. Ani u dalších otvorů nebyl tok Neusilinu úplně bez problémů. Byla pozorována tendence k určitému pulznímu chování pravděpodobně kvůli elektrostatickému náboji, malé hustotě částic a protichůdnému proudu vzduchu, který je pro gravitační sypání v oblasti otvoru typický.⁹³ I přes tuto skutečnost se vrstva prášku snižovala rovnoměrně bez tvoření kráteru.

Vztah mezi velikostí otvoru D (0,8-1,5 cm) a rychlostí vytékání otvorem Q (g/s) je znázorněn na **Obr. 18**. Z grafu je patrné, že se vzrůstající velikostí otvoru dochází k zvýšení rychlosti sypání. Závislost je nelineární a může být popsána mocninnou rovnicí s koeficientem determinace $R^2 = 0,9982$.

$$Q = 0,4731 \cdot D^{2,7267} \quad (12)$$

9.5 Pravá hustota

Hustota pevných látek d_s (g/ml) byla stanovena pomocí heliové pyknometrie.⁸¹ Metoda je založená na měření objemu helia, který je vytěsněn známou hmotností testovaného materiálu z předem stanoveného objemu helia v měrné nádobce. Před každým měřením bylo nutné vzorek vysušit na sušících vahách; pro Neusilin US2 byla použita teplota při teplotě 105 °C. Výsledky jsou uvedeny v **Tab. 16**.

Hustota pevných látek nejlépe aproximuje pravou hustotu substance. Ze získaných hodnot bylo možné určit porozitu práškového lože ε (%) podle **rovnice č. 7**. Porozita vyjadřuje poměr objemu volného prostoru ve vrstvě prášku a objemu pevné fáze prášku a je uvedena v **Tab. 17**. Zjištěné hodnoty vyšší než 90 % ukazují, že struktura částic je velmi porézní, což koreluje také s nízkou hodnotou sypné hustoty. Vysoké hodnoty porozity jsou typické jak pro Neusilin, tak např. i pro Syloidy.¹⁶

Pro porovnání významu metody měření sypné hustoty se provedl výpočet porozity ze sypné hustoty získané všemi výše uvedenými metodami. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny pomocí analýzy rozptylu (ANOVA). Mezi hodnotami byly zjištěny významné rozdíly ($p < 0.95$). To potvrzuje znovu význam metody použité pro určení sypné hustoty.

9.6 Smykový test

Hodnocení toku je důležité pro plynulost výroby a výrobu finálních lékových forem. Smykové testování je velmi důležité pro zjištění sypaných vlastností látek a jejich kohezivitu. Při zkoušce na Jenikeho translačním přístroji se na vzorek partikulární látky působí vertikálně normálovým napětím σ a následně se vzorek naplněný ve smykové cele posouvá horizontálně.⁸² Pro hodnocení je nutné materiál konsolidovat vhodným normálovým zatížením; nesmí být podkonsolidovaný ani překonsolidovaný. Na základě předběžných experimentů byla vyhodnocena konsolidace se zatížením C (4,8400 kg) s použitím 30 twistů jako nejvhodnější.

Z horizontální smykové síly F_s (N) působící na snímací hrot, geometrie smykové cely a hmotnosti vzorku (**rovnice č. 8**) se určí hodnoty normálového napětí σ (kPa) předsmyku a jednotlivých smykových bodů (X1, X2, X3, A, B) a byl zkonstruován graf závislosti smykového napětí na normálovém napětí (σ - τ), jak ilustruje **Obr. 19**. Sypné charakteristiky, kterými jsou koheze, větší hlavní napětí tlaková pevnost, úhel vnitřního tření, efektivní úhel vnitřního tření a toková funkce⁸² (**viz Tab. 18**) se určí z mezní křivky kluzu analýzou Mohrových kružnic za použití programu GeoGebra.

Kohezi τ_c (kPa) je možné určit přímo z rovnice křivky kluzu jako úsek na ose τ . Pro Neusilin US2 byla určena hodnota jako záporná, což značí, že se Neusilin US2 řadí k nekoherujícím, volně sypaným látkám.

Bohužel nebylo možné sestrojít menší ze dvou Mohrových kružnic. Tato kružnice totiž musí vycházet ze souřadnicového počátku a tečovat mezní křivku kluzu v kladné souřadnici,⁸⁵ čehož vlivem záporné koheze nebylo možné dosáhnout. Proto i hodnotu tlakové pevnosti běžně získávanou z této kružnice nebylo možno určit, a je její hodnota rovna 0.

Sestrojením velké Mohrovy kružnice, která prochází bodem předsmyku P a je tečná k mezní křivce kluzu (YL), se zjistily hodnoty většího hlavního napětí σ_1 a menšího hlavního napětí σ_2 . Z poměru σ_1/σ_c bylo možné určit hodnotu tokové funkce (*flow function*, ff_c).⁸⁵ Vzhledem k nulové hodnotě tlakové pevnosti σ_c byla toková funkce pro Neusilin určena jako nekonečno (∞), z čehož lze vyvodit, že má Neusilin US2 vynikající tokové vlastnosti.

Z grafické závislosti σ - τ bylo možné odečíst úhel vnitřního tření ($17,90^\circ$), což je úhel, který svírá mezní křivka kluzu s osou normálového napětí σ .⁸³ Pro zjištění efektivního

vnitřního úhlu tření bylo nutné sestrojít efektivní tokovou křivku, což je přímka vycházející z počátku diagramu, která tečuje větší z Mohrových kružnic. Úhel svírající tato přímka s osou σ je efektivní úhel vnitřního tření (16,82 °). U nesoudržných materiálů platí, že hodnoty úhlu vnitřního tření a efektivního úhlu vnitřního tření jsou velmi podobné. Čím více jsou tyto hodnoty blíže k sobě, tím má materiál lepší sypné vlastnosti.

10 Závěry

Z výsledků experimentální části této rigorózní práce vyplynulo, že Neusilin US2 je pomocná látka se sférickými částicemi. Částice mají velmi vysokou porozitu ($> 90 \%$) a nízkou sypanou hustotu (cca $0,16 \text{ g/ml}$). Hodnota hustoty i porozity byla významně ovlivněna metodou stanovení.

Studium konsolidačního chování ukázalo, že po počáteční rychlejší redukci při prvních cca 10 sklepnutích dochází ke konsolidaci vrstvy Neusilinu již dále pomaleji až do cca 100 sklepnutí. K popisu konsolidačního chování je vhodné vyjádření závislosti Hausnerova poměru na počtu setřesení.

Hodnoty Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti byly v rozmezí 1,11-1,18, resp. 10-15 %, což řadí Neusilin US2 mezi látky vyznačující se excelentním až dobrým tokem. Výborné sypané vlastnosti potvrdila také nízká hodnota sypaného úhlu $30,16^\circ$ a výsledky smykového testu na Jenikeho smykovém přístroji: záporná hodnota koheze a toková funkce $ff_c \rightarrow \infty$. Přesto ale vykazoval Neusilin US2 tendenci k přerušovanému toku otvorem násypky a u otvoru 6 mm nebylo možné hmotnostní rychlost sypaní měřit, pravděpodobně díky velmi nízké hustotě a tendenci tvořit elektrostatický náboj při průchodu násypkou.

11 Použitá literatura

¹ VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D. Modern Evaluation of liquid systems in varying amounts of liquid phase prepared using two different methods, *BioMed Research International*, **2015**, 1-12, ISSN 2314-6133

² Dostupné on-line (20. 4. 2017):

<https://www.drugs.com/inactive/silicon-dioxide-colloidal-200.html>

³ Dostupné on-line (12. 3. 2018):

https://cs.wikipedia.org/wiki/Oxid_k%C5%99emi%C4%8Dit%C3%BD

⁴ ROWE, R. C., Sheskey P. J., Owen, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5. vydání, Pharmaceutical Press: London, UK, **2006**, 188-191

⁵ Evonik Industries Dostupné on-line (30. 3. 2017):

<http://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/AEROSIL-product-overview-EN.pdf>

⁶ Wacker Chemie Dostupné on-line (30. 3. 2017):

http://www.wacker.com/cms/media/publications/downloads/6287_EN.pdf

⁷ KLAPISZEWSKI, L., ZDARTA, J., SZATKOWSKI, T., WYSOKOWSKY, M., NOWACKA, M., SZWARC-RZEPKA, K., BARTCZAK, P., SIWINSKA-STEFANSKA, K., EHRLICH, H., JESIONOWSKY, T., Silica/lignosulfonate hybrid materials: Preparation and characterization, *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, 12 (6), 719-735, ISSN 1895-1066

⁸ AEROSIL[®] and AEROPERL[®] Pharma – Colloidal Silicon Dioxide Products, Dostupné on-line (12.03.2018)

<http://www.aerosil.com/product/aerosil/downloads/ti-1415-aerosil-and-aeroperl-pharma-colloidal-silicon-dioxide-products-en.pdf>

⁹ Cabot corporation, Dostupné on-line (7. 3. 2018):

<http://www.cabotcorp.com/solutions/products-plus/fumed-metal-oxides/hydrophilic>

¹⁰ Aeroperl[®] 300 Pharma: Characteristic physico-chemical data, September **2011**

Dostupné on-line (4. 3. 2018):

<http://kanchanasayan.com/pdf/PI%20AEROPERL%20300-Pharma.pdf>

¹¹ Aeroperl® 300 Pharma – A versatile carrier for liquid or low-solubility APIs

Dostupné on-line (4. 3. 2018):

<http://www.aerosil.com/product/aerosil/en/industries/pharmaceuticals/aeroperl-300-pharma/>

¹² TALEKAR, S. D., DAVE, R. H. Solubility Enhancement of a BCS Class II Drug using granulated fumed silica as an adsorbent, *Journal of Pharmaceutical Research International*, **2017**, 18, 1-15, ISSN 2456-9119

¹³ PAWAR, J. N., DESAI, H. R., MORAVKAR, K. K., KHANNA D. K., AMIN, P. D., Exploring the potential of porous silicas as a carrier system for dissolution rate enhancement of artemether, *Asian journal of pharmaceutical sciences II*, **2016**, 760-770, ISSN 1818-0876

¹⁴ MEER, T., FULE, R., KHANNA, D., AMIN, P. Solubility modulation of bicalutamide using porous silica, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **2013**, 43, 279-285, ISSN 2093-5552

¹⁵ Product Overview: SIPERNAT®, Specialty Silica.

Dostupné ke stažení on-line (15. 3. 2018):

<http://www.sipernat.com/product/sipernat/en/services/downloads/Pages/brochures.aspx>

¹⁶ SPEYBROECK, M. V., BARILLARO, V., DO THI, T., MELLAERTS, R., MARTENS, J., VAN HUMBEECK, J., VERMANT, J., ANNAERT, P., VAN DEN MOOTER, G., AUGUSTIJNS Ordered Mesoporous Silica Material SBA-15: A Broad-Spectrum Formulation Platform for Poorly Soluble Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2009**, 98 (8), ISSN 0022-3549

¹⁷ ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., RABIŠKOVÁ, M. Tradiční plniva tablet ve funkci nanonosičů léčivých látek; *Chemické Listy*, **2013**, 107, 862-866, ISSN 1213-7103

¹⁸ SVAČINOVÁ, P. Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu, Disertační práce, **2015**, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

¹⁹ Grace® Dostupné on-line (30. 3. 2017): https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/B561b_SYLOID_8.5x11VERSION_9-18-14_FINAL.pdf

-
- ²⁰ Grace[®] Dostupné on-line (30. 3. 2017): https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c_Syloid_FP_XDP_Tech_Note_0915.pdf
- ²¹ KINNARI, P., MÄKILÄ, e., HEIKKILÄ, T., SALONEN, J., HIRVONEN, J., SANTOS, H. A. Comparison of mesoporous silicon and non-ordered mesoporous silica materials as drug carriers for itraconazole, *International Journal of Pharmaceutics*, **2011**, 414, 148-156, ISSN 1873-3476
- ²² Dostupné on-line (4. 4. 2017): <https://en.wikipedia.org/wiki/Itraconazole>
- ²³ Dostupné on-line (4. 4. 2017): <https://fr.wikipedia.org/wiki/Lovastatine>
- ²⁴ YASMIN, W., RAO, S., BREMMELL, K. E., PRESTIDGE, C. A. Porous Silica-supported solid lipid particles for enhances solubilization of poorly soluble drugs, *The American association of pharmaceutical scientists*, **2016**, 18 (4), 876-885, ISSN 1550-7416
- ²⁵ Dostupné on-line (12. 3. 2018): <https://en.wikipedia.org/wiki/MCM-41>
- ²⁶ ZHAO, D., FENG, J., HUO, Q., MELOSH, N. FREDRICKSON, G.H., CHMELKA, B.F., STUCKY, G. D. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores, *Science*, **1998**, 279, 548-552
- ²⁷ MELLAERTS, R., MOLS, R., JAMMAER, J. A., AERTS, C. A., ANNAERT, P., VAN HUMBEECK, J., MARTENS, J. A. Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2008**, 69, 223-230, ISSN 1873-3441
- ²⁸ HANRAHAN, J. P., O'MAHONY, T. F., TOBIN, J. M., HOGAN, J. J. Mesoporous Silica and their applications, Dostupné on-line (12. 3. 2018): <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/materials-science/renewable-alternative-energy/mesoporous-silica.html#ref>
- ²⁹ Dostupné on-line (12. 3. 2018): <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/kamptothecin>
- ³⁰ LU, J., LIONG, M., TAMANOI, F. Biocompatibility, Biodistribution and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals, **2010**, 6, 1794-1805, Dostupné on-line (12. 3. 2018): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952648/>

-
- ³¹ MELLAERTS, R., MOLS, R., KAYAERT, P., ANNAERT, P., HUMBEECK, J. V., VAN DEN MOOTER, G., MARTENS, J. A., AUGUSTIJNS, P. Ordered mesoporous silica induces pH independent supersaturation of the basic low solubility compound itraconazole resulting in enhanced transepithelial transport, *International Journal of Pharmaceutics*, **2008**, 357, 169-179, ISSN 1873-3476
- ³² VEEGUM[®] Magnesium Aluminum Silicate, VANATURAL[®] Bentonite Clay for personal care and pharmaceuticals, Vanderbilt minerals LLC Dostupné on-line (5. 3. 2018):
http://www.vanderbiltminerals.com/assets/uploads/documents/technical/VEEGUM_VANATURAL_P_C_Pharma_Web.pdf
- ³³ VISERAS, C., AGUZZI, C., CEZERO, P., LOPEZ-GALINDO, A. Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products, *Applied clay scienc*, **2007**, 36(1-3), 37–50, ISSN 0169-1317
- ³⁴ Dostupné on-line (12. 3. 2018): [http://www.chemnet.com/Global/Offer-to-Sell/VEEGUM-HV-\(Magnesium-Aluminum-Silicate/Aluminium-Magnesium-Silicate\)-4077654.html](http://www.chemnet.com/Global/Offer-to-Sell/VEEGUM-HV-(Magnesium-Aluminum-Silicate/Aluminium-Magnesium-Silicate)-4077654.html)
- ³⁵ CHUANG, I. S., MACIEL, G. E., Probing hydrogen bonding and the local environment of silanols on silica surfaces via nuclear spin cross polarization dynamics, *Journal of American Chemical Society*, **1996**, 118, 401-406, ISSN 1520-5126
- ³⁶ *Fuji chemical industry Co., Ltd.* Dostupné on-line (30. 3. 2017): <http://www.neusilin.com/product/>
- ³⁷ GUPTA, M. K., GOLDMAN, D., BOGNER, R. H, et al. Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2001**, 6, 563-572, ISSN 1097-9867
- ³⁸ GUPTA, M. K., VANWERT, A., BOGNER, R. H. Formation of physically stable amorphous drugs by milling with neusilin, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2003**, 92, 536-551, ISSN 0022-3549
- ³⁹ *Fuji chemical industry Co., Ltd.* Dostupné on-line (30. 3. 2017): http://www.neusilin.com/multicms/neusilin/pdf/articles/15/fuji_email%20blast_neusilin_jan21.pdf

-
- ⁴⁰ OKÁČOVÁ, L., VETCHÝ, D., FRANC, A., RABIŠKOVÁ, M., KRATOCHVÍL, B. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací, *Chemické listy*, **2010**, 21-26, ISSN 1213-7103
- ⁴¹ BAHL, D. BOGNER, R. H., Amorphization of Indomethacin by co-grinding with Neusilin US2: Amorphization kinetics, physical stability and mechanism, *Pharmaceutical research*, **2006**, 23 (10), 2317-2325, ISSN 0724-8741
- ⁴² VADHER, A. H., PARIKH, J. R., PARIKH, R. H. Preparation and characterization of co-grinded mixtures of aceclofenac and Neusilin US2 for dissolution enhancement of aceclofenac, *AAPS PharmSciTech*, **2009**, 10 (2), 606-614, ISSN 1530-9932
- ⁴³ LOU, H.; LIU, M.; WANG L., et al. Development of a mini-tablet of co-grinded Prednisone- Neusilin complex for pediatric use. *AAPS Pharm SciTech*. 2013, 14 (3), 950-958, ISSN 1530-9932
- ⁴⁴ MACLEAN, J., MEDINA, C., DAURIO, D., ALVAREZ-NUNEZ, F., JONA, J., MUNSON, E., NAGAPUDI, K. Manufacture and performance evaluation of a stable amorphous complex of an acidic drug molecule and Neusilin, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, 100, 3332-3344, ISSN 0022-3549
- ⁴⁵ CENSI, R., GIGLIOBIANCO, M. R., DUBBINI, A., MALAJ, L. New nanometric solid dispersion of glibenclamide in Neusilin[®] UFL 2, *AAPS PharmSci Tech*, **2016**, 17 (5), 1204-1212, ISSN 1530-9932
- ⁴⁶ SRUTI, J., PATRA, CH. N., SWAIN, S., BEG, S., PALATASINGH, H. R., DINDA, S. C. BHANOJI RAO, M. E. Improvement in dissolution rate of cefuroxime axetil using Poloxamer 188 and Neusilin US2, **2013**, 75, 67-75, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, ISSN 0250-474X
- ⁴⁷ *Fuji chemical industry, Co., Ltd.* The specialty Excipient – Neusilin, a totally synthetic magnesium aluminometasilicate (MAS) with exceptional excipient properties to improve API delivery and the quality of pharmaceutical preparations
- ⁴⁸ *Fuji chemical industry, Co., Ltd.* Dostupné on-line (12. 3. 2018):
<http://www.fujichemical.co.jp/images/whatsnew/uploads/2010/10/Pharma20100601.pdf>
- ⁴⁹ Florite[®], *Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.*, Dostupné on-line (7. 3. 2018):
<http://www.tomitaph.co.jp/english/data/FLORITE.pdf>

-
- ⁵⁰ HENTZSCHEL, CH. M., SAKMANN A., LEOPOLD C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2011**, 37, 1200-1207, ISSN 1520-5762
- ⁵¹ SHEU, M.-T., HSIEH, CH.-M., CHEN, R.-N., CHOU, P.-Y., HO, H.-O. Rapid-Onset sildenafil sublingual drug delivery systems: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic studies in rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2016**, 105, 2774-2781, ISSN 0022-3549
- ⁵² TRAVERS, D. N., WHITE, R. C The mixing of micronized sodium bicarbonate with sucrose crystals, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **1971**, 23, 260-261, ISSN 2042-7158
- ⁵³ HERSEY, J. A. 1975. Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. *Powder Technology*, 11, 41-44, 0032-5910
- ⁵⁴ STEPHENSON, P. L., THIEL, W. J. The effect of humidity on the production of ordered mixtures. *Powder Technology*, **1980**, 25, 115-119, ISSN 0032-5910
- ⁵⁵ ZATLOUKAL, Z. Interaktivní práškové směsi, *Česká a slovenská Farmacie*, **2004**, 53, 165-171, ISSN 1805-4439
- ⁵⁶ LAVOIE F., CARTILLIER L., THIBERT, R. New Methods Characterizing Avalanche Behavior to determine Powder Flow, *Pharmaceutical Research*, **2002**, Vol. 19 (No. 6), 887-893, ISSN 1573-904 X
- ⁵⁷ CAPECE, M., RAIMUNDO, H., STRONG, J., GAO, P. Prediction of powder flow performance using a multi-component granular Bond number, *Powder Technology*, **2015**, 286, 561, ISSN 0032-5910
- ⁵⁸ LOHRMANN, M., KAPPL, M., BUTT., H.-J., URBANETZ, N. A., LIPPOLD, B. CH. Adhesion forces in interactive mixtures for dry powder inhalers – Evaluation of a new measuring method, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2007**, 67, 579-586, ISSN 1873-3441
- ⁵⁹ BREDEBERG, S., DAHLGREN, A., MATTSSON, S. Evaluation of a sieve classification method for characterization of low-dose interactive mixtures, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2013**, 18, 1366-1371, ISSN 1097-9867

-
- ⁶⁰ MACKIN L. A., ROWLEY, G., FLETCHER, E. J. An Investigation of Carrier Particle type, Electrostatic charge and Relative Humidity on in-vitro Drug Deposition from Dry Powder Inhaler Formulations, *Pharmaceutical sciences*, **1997**, 3, 583-586, ISSN 2383-2886
- ⁶¹ DE VILLIERS, M. M., VAN DER WATT, J. G., LÖTTER, A. P. Influence of surfactants and interactive mixing on the cohesive properties of a poorly wettable solib, *Powder Technology*, **1993**, 75, 159-165, ISSN 0032-5910
- ⁶² SONG, M., DE VILLIERS, M. M. Effect of a change in crystal polymorph on the degree of adhesion between micronized drug particles and large homogenous carrier particles during an interactive mixing proces, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2004**, 9 (4), 387-398, ISSN 1097-9867
- ⁶³ SAHARAN, V. A., KUKKAR, V., KATARIA, M., KHARB, V., CHOUDHURY, P. K. Ordered mixing: mechanism, proces and applications in pharmaceutical formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2008**, 3, 240-259, ISSN 0022-3549
- ⁶⁴ ALONSO, M., SATOH, M., MIYANAMI, K. The effect of random positioning on the packinf of particles adhering to the surface of a central particle, *Powder Technology*, **1990**, 62 (1), 35-40, ISSN 0032-5910
- ⁶⁵ STECKEL, H., BRANDES, H. G. A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, **2004**, 278, 187-195, ISSN 1873-3476
- ⁶⁶ ANDREOU, J. G., STEWART, P. J., MORTON, D. A.V. Short-term changes in drug agglomeration within interactive mixtures following blending, *International Journal of Pharmaceutics*, **2009**, 372, 1-11, ISSN 1873-3476
- ⁶⁷ PILCER, G., AMIGHI, K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, **2010**, 392, 1-19, ISSN 1873-3476
- ⁶⁸ GOGOS, C., YOUNG, M. W., DAVE, R. Ordered particle structures and methods of making same. WO 2005/103137 A2, **2005**, New Jersey Institute of Technology, Newark, NJ (US)

-
- ⁶⁹ FRANSÉN, N., BJÖRK, E., NYSTRÖM, CH. Development and characterisation of interactive mixtures with a fine-particulate mucoadhesive carrier for nasal drug delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2007**, 67, 370-376, ISSN 1873-3441
- ⁷⁰ HAGEN, E., LØDING, F. S., MATTSSON, S., THO, I. Use of interactive mixtures to obtain mini-tablets with high dose homogeneity for paediatric drug delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **2016**, 34, 51-59, ISSN 1773-2247
- ⁷¹ NYSTROM, C., WESTERBERG, M. The use of ordered mixtures for improving the dissolution rate of low solubility compounds, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **1986**, 38 (3), 161-165, ISSN 2042-7158
- ⁷² WESTERBERG, M., JOHNSON, M. C., NYSTROM, C., Physicochemical aspects of drug release IV. The effect of carrier particle properties on the dissolution rate from ordered mixtures, *International Journal of Pharmaceutics*, **1986**, 28, 23-31, ISSN 0378-5173
- ⁷³ MCGINITY, J. W., KU, C.-T., BODMEIER, R., HARRIS, M. R. Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **1985**, 11, 891-900, ISSN 1520-5762
- ⁷⁴ MOSHARRAF, M., NYSTROM, C. The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, **1995**, 122, 35-47, ISSN 0378-5173
- ⁷⁵ ISHIZAKA, T., HONDA, H., IKAWA, K., KIZU, N. YANO, K., KOISHI, M. Complexation of aspirin with potato starch and improvement of dissolution rate by dry mixing, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, 36, 2562-2569, ISSN 1347-5223
- ⁷⁶ NAGATA, K., OKAMOTO, H., DANJO, K. Naproxen particle design using porous starch, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2001**, 27, 287-296, ISSN 1520-5762
- ⁷⁷ BARZEGAR-JALALI, M., NAYEBI, A. M., VALIZADEH, H., HANAEE, J. BARZEGAR-JALALI, A., ADIBKIA, K., ANOUSH, M., SISTANIZAD, M. Evaluation of *in vitro-in vivo* correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine

after cogrinding with microcrystalline cellulose, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2006**, 9, 307-316, ISSN 1520-6017

⁷⁸ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016, **2016**, Grada, Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.2.32 *Ztráta sušením*, 102

⁷⁹ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016, **2016**, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.34 *Sypná hustota a setřesná hustota prášků*, Měření stlačitelnosti prášků, 418-419

⁸⁰ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016, **2016**, Grada, Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.36 *Tok prášků*, Sypný úhel, 419-420

⁸¹ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016, **2016**, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.23 *Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem*, 394-395

⁸² *Standard smykové zkoušky partikulárních hmot pomocí Jenikeho smykového Stroje*, **2006**, VŠB-TU Ostrava, 43, ISBN 80-248-1051-4

⁸³ SCHULZE, D.: *Flow Properties of Powders and Bulk Solids*

Dostupné on-line (17. 4. 2017): <http://dietmar-schulze.de/grdle1.pdf>

⁸⁴ LEBEDOVÁ, V. Studium smykového chování velikostních frakcí sorbitolu, Rigorózní práce, **2015**, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra Farmaceutické technologie

⁸⁵ SCHULZE, D. Powders and bulk solids: Behavior, characterization, storage and flow. Springer, Berlin, **2008**; 517

⁸⁶ JILIANO, P., BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. Food Powders Flowability Characterization: Theory, Methods, and Applications, *Annual Review of Food Science and Technology*, **2010**, 1, 211-239, ISSN 1941-1421

⁸⁷ TAN, G., MORTON, G. A. V., LARSON, I. On the methods to measure powder flow, *Current Pharmaceutical Design*, **2015**, 21, 5751-5765, ISSN 1381-6128

⁸⁸ SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M. Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European Pharmacopeia. *AAPS PharmSciTech*, **2013**, 14, 1098-1100, ISSN 1530-9932

⁸⁹ TRAINA, K., CLOOTS, R., BONTEMPI, S., LUMAY, G., VANDEWALLE, N., BOSCHINI, F. Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*, **2013**, 235, s. 842-852, ISSN 0032-5910

⁹⁰ ŠOFRANKOVÁ, A. Fraktálne aspekty sypného a konsolidačného chovania mikrokryštalickej celulosy, Diplomová práca, **2017**, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

⁹¹ VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2014**, 839-844, ISSN 1097-9867

⁹² GELDART, D., ABDULLAH, E. C., HASSANPOUR, A., NWOKE, L. C., WOUTERS, I.: Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose, *China Particuology*, **2006**, 4, 104-107, ISSN 1672-2515

⁹³ CREWDSON, B. J., ORMOND, A. L., NEDDERMAN, R. M. Air-impended discharge of fine particles from a hopper, *Powder Technology*, **1977**, 16, 197-207, ISSN 0032-5910