

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Stanovení tokového retenčního potenciálu silikátů pro makrogol 400 a propylenglykol

Determination of the flowable liquid retention potential of silicates for
polyethylene glycol 400 and propylene glycol

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2019

Adriana Jandáčková

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

V Hradci Králové dne

Adriana Jandáčková

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

Obsah

1 Abstrakt.....	6
2 Abstract	7
3 Cíle práce.....	8
4 Seznam symbolů a zkratk	9
5 Úvod.....	11
6 Teoretická část	12
6.1 Lquisolid systémy	12
6.2 Příprava LSS	12
6.3 Pomocné látky používané pro přípravu LSS.....	13
6.3.1 Rozpouštědla	13
6.3.2 Nosiče	16
6.3.3 Obalovací materiál	18
6.4 Výhody a nevýhody LSS	19
6.5 Využití LSS	20
6.6 Preformulační studie.....	21
6.6.1 Preformulační studie u LSS	21
6.6.1.1 Rozpustnost léčiv v různých netěkavých rozpouštědlech	22
6.6.1.2 Tokové vlastnosti	22
6.6.1.3 Retenční potenciál	30
6.6.1.4 Absorpční faktor	31
6.6.1.5 Pyknometrická hustota.....	32
7 Experimentální část	34
7.1 Suroviny	34
7.2 Použité přístroje	34
7.3 Metodika experimentu.....	35
7.3.1 Příprava LS směsí.....	35
7.3.2 Sypný úhel	36
7.3.3 Rychlost vytékání otvorem	37
7.3.4 Sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr a index stlačitelnosti.....	37
7.3.5 Pyknometrická hustota.....	37
7.3.6 Úhel skluzu	38

7.3.7 Tokový retenční potenciál	38
8 Výsledky	39
8.1 Hodnocení LS směsí Veegum® HS a PEG 400.....	39
8.2 Hodnocení LS směsí Veegum® HS a propylenglykol	41
8.3 Hodnocení LS směsí Veegum® F a PEG 400	43
8.4 Hodnocení LS směsí Veegum® F a propylenglykol.....	45
8.5 Hodnocení LS směsí Syloid® 244 FP a PEG 400	47
8.6 Hodnocení LS směsí Syloid® 244 FP a propylenglykol	49
9 Diskuze	51
9.1 Hodnocení směsí obsahující Veegum® HS a PEG 400	51
9.2 Hodnocení směsí obsahující Veegum® HS a propylenglykol	53
9.3 Hodnocení směsí obsahující Veegum® F a PEG 400	55
9.4 Hodnocení směsí obsahující Veegum® F a propylenglykol.....	56
9.5 Hodnocení směsí obsahující Syloid® 244 FP a PEG 400	57
9.6 Hodnocení směsí obsahující Syloid® 244 FP a propylenglykol.....	58
9.7 Porovnání hodnot tokového retenčního potenciálu	60
10 Závěr	62
11 Literatura	63

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Posluchač: Adriana Jandáčková

Název diplomové práce: Stanovení tokového retenčního potenciálu silikátů pro makrogol 400 a propylenglykol

Liquisolid systémy jsou moderní přípravky schopné zvýšit biologickou dostupnost ve vodě špatně rozpustných léčiv. Principem jejich přípravy je nasorbování léčiva v kapalně formě na vysoce porézní nosič, který je následně obalen materiálem s velkým povrchem částic za vzniku suchého nepřilnavého prášku s vlastnostmi vhodnými pro další zpracování. Léčivo je v pak do organismu podáváno již v rozpuštěném stavu, čímž je eliminováno rozpouštění v gastrointestinálním traktu.

Schopnost prášku zadržovat kapalinu při zachování přijatelných tokových vlastností je ale omezená. Cílem této diplomové práce proto bylo stanovit maximální množství kapaliny (makrogolu 400 a propylenglykolu), které je prášek (Veegum[®] HS, Veegum[®] F a Syloid[®] 244 FP) schopen absorbovat, a přitom si zachovat vhodné tokové vlastnosti (tzv. tokový retenční potenciál). Nejvyšší hodnotu tokového retenčního potenciálu vykazovaly směsi Veegum[®] HS s makrogolem 400 a Syloid[®] 244 FP s makrogolem 400, a to 0,14. Hodnota tokového retenčního potenciálu Syloidu[®] 244 FP pro propylenglykol byla 0,08. Tokový retenční potenciál Veega[®] HS pro propylenglykol byl 0,06. Směsi obsahující Veegum[®] F měly stejné hodnoty jak s makrogolem 400, tak s propylenglykolem, a to 0,04. Zjištěné hodnoty jsou v porovnání s běžně používanými nosiči spíše nižší, a proto jsou testované látky spíše vhodné k použití jako obalovací materiály.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Student: Adriana Jandáčková

Title of Thesis: Determination of the flowable liquid retention potential of silicates for polyethylene glycol 400 and propylene glycol

Liquisolid systems are modern dosage form used to increase the bioavailability of poorly water-soluble drugs. The basic principle of liquisolid systems formulation lies in sorption of a drug in a liquid state onto a highly porous carrier which is subsequently coated with a material possessing a large surface area. This process leads to the forming of dry non-adhesive powder with properties suitable for further processing. After oral administration, these systems allow elimination of dissolving as the drug is in already dissolved state.

However, the ability of the powder to retain liquid while maintaining acceptable flow properties is limited. The aim of this diploma thesis was to determine the maximum amount of liquid (polyethylene glycol 400 and propylene glycol) that the powder (Veegum[®] HS, Veegum[®] F and Syloid[®] 244 FP) can absorb while maintaining suitable flow properties (flowable liquid retention potential). The value of flowable retention potential was established to 0.14 for Veegum[®] HS with macrogol 400 and Syloid[®] 244 FP with macrogol 400, 0.08 for Syloid[®] 244 FP with propylene glycol, 0.06 for Veegum[®] HS with propylene glycol and 0.04 for Veegum[®] F with macrogol 400 and Veegum[®] F with propylene glycol. The values of flowable retention potential are lower compared to commonly used carriers and therefore the tested substances are more suitable for use as coating materials.

3 Cíle práce

Cílem teoretické části této diplomové práce je stručně charakterizovat systémy kapalina v pevné fázi neboli liquisolid systémy, což jsou moderní přípravky, pomocí kterých lze zvýšit biologickou dostupnost léčiv špatně rozpustných ve vodě. Detailněji se pak tato práce zaměřuje na popis preformulačních studií, jejichž provedení je při vývoji nového liquisolid systému nezbytné.

Cílem experimentální části je stanovení tokového retenčního potenciálu silikátů (Veega[®] HS, Veega[®] F a Syloidu[®] 244 FP) pro makrogol 400 a propylenglykol. V této diplomové práci je hodnoceno maximální množství rozpouštědla (makrogolu 400 a propylenglykolu), které jsou silikáty schopny zadržet při současném zachování přijatelných tokových vlastností.

4 Seznam symbolů a zkratek

ČL	Český Lékopis
DP	diplovová práce
h	výška kužele vytvořeného práškem [cm]
HP	Hausnerův poměr [bezr.]
IS	index stlačitelnosti [%]
L_f	absorpční faktor [bezr.]
LF	léková forma
LS	liquisolid
LSS	liquisolid systém
m	hmotnost [g]
MCC	mikrokrystalická celulóza
PEG	makrogol (polyethylenglykol)
PG	propylenglykol
q	hmotnost obalovacího materiálu [g]
Q	hmotnost nosiče [g]
r	poloměr základny [cm]
R	poměr nosič obalovací materiál [bezr.]
S-244-FP	Syloid [®] 244 FP
SD	směrodatná odchylnka

SSA	specifický měrný povrch [m^2/g]
V	objem práškové směsi [ml]
V_o	sypný objem [ml]
V_{10}	setřesný objem po 10 sklepnutí [ml]
V_{500}	setřesný objem po 500 sklepnutí [ml]
V_{1250}	setřesný objem po 1250 sklepnutí [ml]
V_f	setřesný objem [ml]
V-F	Veegum [®] F
V-HS	Veegum [®] HS
W	hmotnost léčiva v kapalně fázi [g]
W_{Max}	maximální množství kapaliny [g]
θ	úhel skluzu (angle of slide) [$^\circ$]
Φ	tokový retenční potenciál [bezr.]
Φ_N	tokový retenční potenciál nosiče [bezr.]
Φ_O	tokový retenční potenciál obalovacího materiálu [bezr.]
Ψ	lisovací retenční potenciál [bezr.]
Ψ_N	lisovací retenční potenciál pro nosič [bezr.]
Ψ_O	lisovací retenční potenciál pro obalovací materiál [bezr.]
$\rho_{\text{sypná}}$	sypná hustota [g/ml]
$\rho_{\text{setřesná}}$	setřesná hustota [g/ml]

5 Úvod

Mnoho moderních léčiv se řadí mezi látky špatně rozpustné ve vodě. Do této skupiny spadá také více než 40 % současně dostupných léčivých látek, což představuje řadu formulačních problémů, protože rozpustnost je jedním z významných faktorů, které ovlivňují biologickou dostupnost léčiv. Těžce rozpustná léčiva často vyžadují vyšší dávky k docílení terapeutických plazmatických koncentrací po perorálním podání.^{1,2} Pro zlepšení disolučního profilu, absorpce a biologické dostupnosti ve vodě nerozpustných a/nebo kapalných lipofilních léčiv se využívají různé techniky. Za jednu z nejslibnějších metod, díky které lze docílit zvýšení rozpustnosti a následně *in vivo* biologické dostupnosti, je možné považovat přípravu liquisolid systémů (LSS) neboli systémů kapalina v pevné fázi.³

Hlavním principem jejich přípravy je nasorbování léčiva v kapalné fázi na porézní nosič, který je dále obalen látkou s velkým povrchem částic (obalovací materiál). Takto vznikne suchý, nepřilnavý prášek, který se dále zpracovává do podoby tablet, tobolek apod. Ve srovnání s běžně používaným zpracováním kapalných léčiv do pevné lékové formy (měkké želatinové tobolky) mají LSS mnoho předností, kterými jsou především jednoduché zpracování, nízké výrobní náklady, minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva, vyšší biologická dostupnost špatně rozpustných léčiv a možnost připravit také lékové formy s řízeným uvolňováním léčiv snadno rozpustných ve vodě.⁴

Biologická dostupnost léčiv zpracovaných do podoby LSS je zvýšena díky třem mechanismům. Patří sem snadnější uvolnění léčiva z lékové formy (LF), zvýšená smáčivost LF a přítomnost léčiva v již rozpuštěné podobě, které se tak po podání nemusí rozpouštět a je přímo dostupné pro absorpci do systémového oběhu.⁴

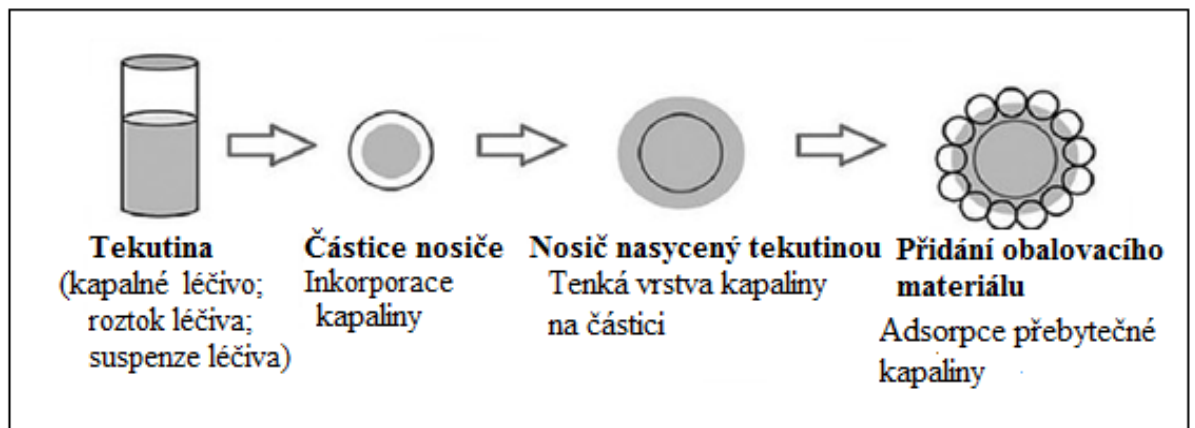
6 Teoretická část

6.1 Liquisolid systémy

LSS představují jednu z moderních technologií, která zajišťuje dostatečnou biologickou dostupnost léčiv špatně rozpustných ve vodě. Jejich příprava probíhá nanesením léčiva v kapalné podobě na zvolený nosič, který je dále obalen obalovacím materiálem. Tato formulace tak umožňuje převedení kapalných léčiv, roztoků, suspenzí nebo emulzí účinných látek v netěkavých rozpouštědlech do suché, nepřilnavé, volně tekoucí, snadno stlačitelné práškové směsi, která je vhodná pro další zpracování.^{6,7}

6.2 Příprava LSS

Příprava LSS má obvykle několik fází (Obrázek 1). Nejprve se léčivo rozpustí nebo disperguje v určitém množství rozpouštědla. Vzniklá disperze se postupně sorbuje na přesně dané množství nosiče. Pro zajištění homogenity se léčivo v kapalné podobě na částice nosiče nanáší pomocí nástříku ve fluidních zařízeních nebo mísením ve vysokoobrátkových mixérech. Homogenizace probíhá ve třech hlavních krocích. Nejdříve se směs promíchává, aby bylo zabezpečeno homogenní rozložení léčiva v kapalné fázi v celé směsi práškového nosiče. V další fázi se směs nechá ustát, díky čemuž dojde k dokonalé sorpci a rozložení léčiva v porézním nosiči. V poslední fázi se částice nosiče s léčivem obalují obalovacím materiálem a nakonec se přidají pomocné látky (rozvolňovadla, plniva, kluzné a antiadhezivní látky), které jsou potřeba pro přípravu konečné lékové formy, nejčastěji tablet.^{5,8,9}



Obrázek 1: Schéma procesu přípravy LSS

6.3 Pomocné látky používané pro přípravu LSS

6.3.1 Rozpouštědla

Ideální rozpouštědlo pro LSS by mělo být inertní, netoxické, mísitelné s vodou, mít vysokou teplotu varu, mělo by být schopné rozpustit léčivo a nemělo by být příliš viskózní. Výběr vhodného rozpouštědla má zásadní vliv na rychlost uvolňování léčiv z LSS. Pro rychlejší uvolňování léčiva z LSS je obvykle vybíráno rozpouštědlo, ve kterém se účinná látka rozpouští nejlépe. Pokud se připravují LSS s prodlouženým uvolňováním, použije se naopak rozpouštědlo s nízkou schopností rozpouštět léčivo.^{10,11}

Jiná hypotéza tvrdí, že vyšší rozpustnost léčiv v daném rozpouštědle způsobuje vyšší schopnost vázat molekuly léčiv. Díky tomu se uvolní méně léčivé látky, resp. se prodlužuje doba jejího uvolňování. Touto problematikou se zabývala studie Adibkia et al.¹³, která zkoumala vztah mezi výběrem rozpouštědla a rychlostí uvolňování z liquisolid (LS) tablet s obsahem diltiazemu. Bylo dokázáno, že z použitých rozpouštědel se diltiazem nejlépe rozpouští v polysorbátu 80 a nejméně v polysorbátu 20. Výsledky disolučního testu ukázaly, že uvolňování léčiva bylo nejvíce prodlouženo u LS tablet obsahujících jako rozpouštědlo polysorbát 80, po něm následovaly tablety, ve kterých se nacházel polysorbát 20. Z těchto výsledků plyne, že rychlost uvolňování léčiv je ovlivněna nejen jejich rozpustností v použitém

rozpouštědla, ale také dalšími faktory, mezi které patří např. polarita, viskozita, tvorba micel, molekulová hmotnost, hydrofilně-lipofilní rovnováha rozpouštědla, dielektrická konstanta atd.^{11,12}

Pro přípravu LSS lze použít velké množství rozpouštědel. Mezi nejčastěji používaná patří propylenglykol (PG), kapalné makrogoly (PEG 200–600) a polysorbáty (Tweeny).¹¹

Propylenglykol je ve farmaceutickém průmyslu hojně využíván jako stabilizátor vitamínů a pomocná látka při přípravě mastí.¹¹ V rámci LSS byl použit například ve studii Nokhodchiho et al.¹², zabývající se přípravou LSS s obsahem léčiva indometacinu. Dalšími rozpouštědly v této studii byly polysorbát 80 a PEG 400. Získané LS tablety se porovnávaly i s konvenčními přímo lisovanými tabletami a tobolkami. Výsledky studie ukázaly, že z LSS se indometacin uvolňoval rychleji než z klasických tablet (41,3 % po deseti minutách), přičemž nejrychlejší uvolňování bylo pozorováno u LS formulací obsahujících jako rozpouštědlo PG, kdy se uvolnilo 99 % léčiva během prvních deseti minut.¹⁴

Dále se studií zrychleného uvolňování léčiv z LSS za použití PG věnoval Karmarkar et al.¹⁵, jejichž práce se zabývala porovnáváním rychlosti uvolňování fenofibrátu z LS a klasických tablet. Ve studii bylo použito několik LS směsí, které se navzájem lišily obsahem léčiva a poměrem nosiče a obalovacího materiálu, ze všech LSS se ale léčivo uvolňovalo rychleji (průměrně 78,3 % po deseti minutách), než z přímo lisovaných tablet (68,3 % po deseti minutách).¹⁵

Gonjari et al.¹⁶ se naopak zabýval studiem prodlouženého uvolňování účinné látky pomocí LS formulace obsahující jako rozpouštědlo PG. Připravily se směsi s různou koncentrací léčiva tramadolu, které byly porovnávány s konvenčními tabletami. Studie potvrdila pomalejší uvolňování léčiva z LS tablet ve srovnání v přímo lisovanými tabletami, které bylo zapříčiněné nízkou schopností PG rozpouštět tramadol.¹⁶

Kapalné makrogoly (polethylenglykoly - PEG) slouží například jako základ krémů, stabilizátory emulzních systémů, pojiva a rozpouštědla, vodné roztoky PEG mohou být také použity jako suspenzační činidla nebo zahušňovadla. Číselné

označení v názvu vyjadřuje jejich průměrnou molekulovou hmotnost, přičemž mezi kapalné se řadí PEG s molekulovou hmotností v rozmezí 200–600.¹⁷

Využitím PEG při přípravě LSS se zabývala například studie Deveswarana et al., která zkoumala vliv výběru rozpouštědla na rychlost uvolňování ketoprofenu. Jako rozpouštědla byly použity glycerol, PG, PEG 400 a polysorbát 80, přičemž výsledky ukázaly, že ketoprofen vykazoval výrazně vyšší rozpustnost v PEG 400 ve srovnání s jinými netěkavými rozpouštědly použitými v této studii. Zlepšení rozpustnosti ketoprofenu vedlo ke zrychlení jeho uvolňování z LS tablet a PEG 400 byl tedy zvolen jako vhodné netěkavé rozpouštědlo při přípravě LSS s obsahem této účinné látky.¹⁸

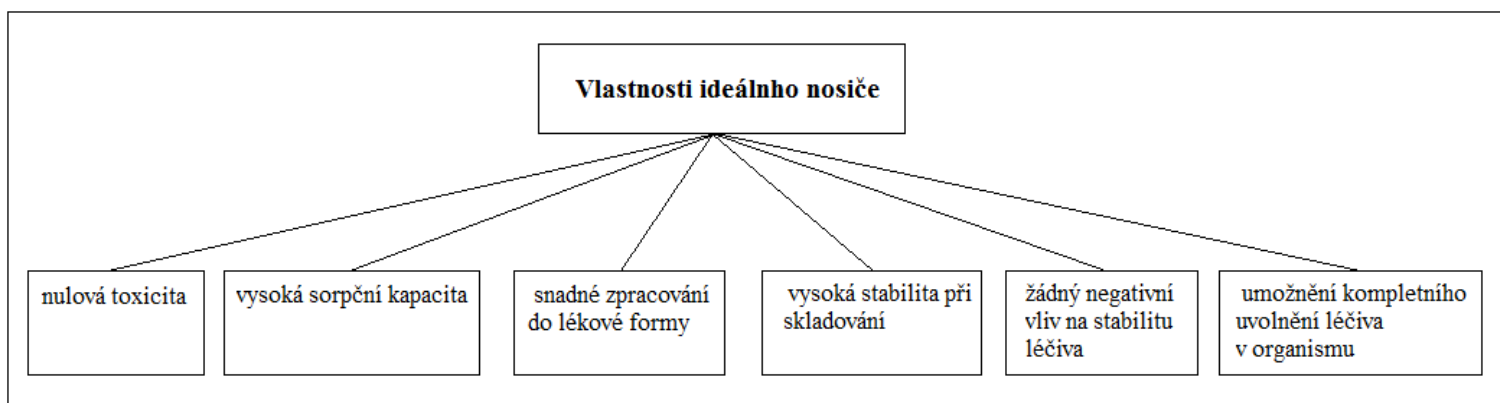
Oxyethylenované sorbitanové estery vyšších mastných kyselin (Polysorbáty/Tweeny) se používají ve farmaceutickém, potravinářském a kosmetickém průmyslu jako emulgátory a dispergující látky. Výhodou je jejich inertnost, nízká toxicita a účinnost již v malých koncentracích. Existuje několik typů polysorbátů (polysorbát 20, 40, 60 a 80), které se od sebe liší svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, ovšem nejvíce používaným sorbitanovým esterem pro přípravu LSS je polysorbát 80.^{11,19}

Příkladem studie zabývající se využitím tohoto rozpouštědla pro přípravu LSS je práce Galipelly et al., která zkoumala zvyšování rozpustnosti a rychlosti uvolňování léčiva furosemidu. Použito bylo několik různých rozpouštědel, kterými byly PG, PEG 200 a 400, polysorbát 20 a 80. Nejlépe se léčivo rozpouštělo v polysorbátu 80, proto byl použit pro výrobu LS tablet, ze kterých se furosemid uvolňoval rychleji než z klasických tablet.²⁰

Mezi netěkavá rozpouštědla, která se používají pro přípravu LSS méně často, lze zařadit např. glycerol, poloxamery, glyceromakrogol-ricinoleát, propylenglykol monokaprylát a makrogol-15-hydroxystearát.¹¹

6.3.2 Nosiče

Nosiče hrají hlavní úlohu při převedení léčiva v kapalně fázi do formy suchého prášku, který se dále zpracovává do podoby finální lékové formy. Každý nosič má své jedinečné znaky, společnou charakteristikou je ale porézní povrch, vysoká adsorpční schopnost a vysoká hodnota specifického měrného povrchu (SSA), které mají značný vliv na proces přípravy a vlastnosti výsledných LSS. Výběr vhodného nosiče závisí na jeho schopnosti vázat kapaliny, stlačitelnosti a tokových vlastnostech.^{21,22} Ideální nosič, vhodný pro přípravu LSS, by měl splňovat určité požadavky, které jsou schématicky znázorněny na obrázku 2.¹¹



Obrázek 2: Vlastnosti ideálního nosiče

Mikrokrystalická celuloza – MCC (Avicel[®], Ceolus[®], Vivapur[®], Emcocel[®]) je velmi oblíbená díky své vysoké stabilitě, dostupnosti, schopnosti zhutňovat se a dobrým tokovým vlastnostem. MCC je navíc k dispozici v mnoha typech, které se navzájem liší velikostí a tvarem částic a obsahem vlhkosti.²⁴

Její využitím v rámci LSS se věnovala studie Javadzadeho et al.²³, zabývající se vlivem MCC (typ PH 101, 102 a 200) na tokové vlastnosti, stlačitelnost a rychlost uvolňování léčiva z LS tablet. Zjistilo se, že LS formulace zhotovené z MCC PH 101 vykazovaly výhodnější vlastnosti ve srovnání s LSS připravenými z MCC PH 102 a 200.²⁴

Bezvodý hydrogenforforečnan vápenatý – (Fujicalin[®], Emcompress[®] Anhydrous) je nejčastěji používán jako plnivo pro přípravu pevných lékových forem.

Fujicalin[®] má až 100x vyšší hodnotu SSA (SSA \approx 40 m²/g) ve srovnání s přímolisovatelným dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého (SSA \approx 0,30 m²/g), tedy i vyšší schopnost adsorbovat kapaliny. Další výhodou je jeho velmi dobrá stlačitelnost, lisovatelnost, vysoká pevnost vzniklých tablet a jejich odolnost proti oděru.^{5,24}

Ve studii Shaileshe et al.²⁵, zabývající se formulací LSS s obsahem olmesartan medoxomilu, byl Fujicalin[®] porovnáván s Avicelm[®] a Neusilinem[®]. Studie ukázala, že jako nosič je vhodnější použít Fujicalin[®], případně Neusilin[®], protože vykazovaly lepší tokové vlastnosti a hmotnost z nich připravených tablet byla nižší ve srovnání s tabletami obsahující jako nosič Avicel[®].²⁵

Magnesium aluminometasilikáty (Neusilin[®], Pharmasorb[®], Veegum[®]) mají extrémně velký povrch, velikost a objem pórů, díky čemuž vykazují vysoký potenciál pro formulaci LSS.

Nejznámější magnesium aluminometasilikát Neusilin[®] je vyráběn ve čtyřech variantách, které se navzájem liší v sytné hustotě, obsahu vody, velikosti částic, pH (alkalické a neutrální) a dalších vlastnostech. V LSS slouží Neusilin[®] zpravidla jako nosič, ale může být použit i jako obalovací materiál.²⁶

Nejčastěji používaný Neusilin[®] US2 se připravuje sprejovým sušením, což mu zajišťuje vysokou pórovitost spojenou s velkým SSA (\approx 300 m²/g) i adsorpční kapacitou (až 3,4 ml/g), dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost.^{5,11}

Využitím Neusilinu[®] se zabývala například práce Vojinovice et al.²⁷, kde byl použit pro přípravu LS tablet s obsahem karbamazepinu za účelem zrychlení uvolňování tohoto léčiva. V této studii bylo připraveno několik LS směsí s různými poměry léčiva a pomocných látek, všechny však vykazovaly rychlejší uvolňování karbamazepinu ve srovnání s přímo lisovanými tabletami.²⁷

Dalším hojně používaným metasilikátem je Veegum[®], což je produkt přirozeně se vyskytující ve formě smektitových jílu, které se vymývají vodou, aby se

optimalizovala jejich čistota. Vyrábějí se ve formě bílých až krémově zbarvených granulí bez chuti a zápachu a používají se často jako stabilizátory suspenzí a emulzí a kromě farmaceutického průmyslu jsou široce používány i v jiných oblastech, jako je např. výroba kosmetiky nebo zemědělství.²⁸

6.3.3 Obalovací materiál

Látky, které se používají jako obalovací materiál, by měly mít velmi jemné částice (0,01–5,0 μm v průměru) a vysokou absorpční schopnost, která zajistí sorpci přebytečné kapaliny z povrchu nosiče. Přispívají tak ke vzniku suché práškové směsi a zlepšení jejich tokových vlastností. Obvykle se pro tuto funkci používají látky s velkým SSA a vysokou adsorpční schopností, které však nemohly být použity jako nosiče díky svým špatným tokovým vlastnostem a/nebo špatné lisovatelnosti.⁵

Koloidní oxid křemičitý (Aerosil[®], Aeroperl[®], Cab-O-Sil[®]) se často využívá jako kluzná a antiadhezivní látka, která optimalizuje tokové vlastnosti prášků nebo granulátů, může však sloužit i jako látka zvyšující viskozitu, stabilizující suspenze či emulze. Nejčastěji používaným koloidním oxidem křemičitým je Aerosil[®], který je dostupný v několika typech (hydrofilní a hydrofobní). Díky vyšší adsorpční schopnosti se pro formulaci LS tablet využívají hydrofilní typy.²⁹

Ve studii Chelly et al, jejíž cílem bylo zvýšit uvolňování špatně rozpustného léčiva valsartanu, byl Aerosil[®] 200 použit jako obalovací materiál. Jako nosič sloužil v tomto LSS Avicel[®] PH 102 a jako rozpouštědlo PG. Studie zkoumající uvolňování byly prováděny při různých hodnotách pH, navíc byla zkoumána krystalinita nově formulovaného léčiva a interakce mezi excipienty pomocí rentgenové práškové difrakce a infračervené spektroskopie. Bylo zjištěno, že uvolňování léčiva se po 15 minutách zvýšilo z 13,58 % (klasické tablety) na 29,47 % (LS tablety). Výsledky také neprokázaly žádnou změnu krystalinity léčiva a žádné interakce mezi excipienty.⁵¹

Další hojně používaný typ oxidu křemičitého je Aeroperl[®], který je narušitel od Aerosilu[®] tvořen granulemi s velikostí částic o průměru 30–40 μm . Aeroperl[®] byl

použit například ve studii Mostafy et al., jejíž cílem bylo prozkoumat jeho potenciál pro zvýšení uvolňování ve vodě špatně rozpustné, biologicky účinné frakce pryskyřice *Boswellia carterii*, která má protizánětlivou aktivitu. Výsledky prokazují významně vyšší a prodloužený protizánětlivý účinek při použití LSS, a navíc nižší ulcerogenní účinek u potkanů v porovnání se standardním perorálním indometacinem.³⁰

Mikronizovaný oxid křemičitý (Syloid®) je prášek, jehož částice mají velikost v průměru 2,5-3,7 μm a mnoho povrchových i vnitřních pórů. Tato látka má vysoký adsorpční potenciál, díky čemuž dokáže navázat 3x větší množství kapaliny než co sama váží. Syloid® se používá jako nosič léčivých látek, vysoušelo, protispékavá látka, kluzná látka nebo látka sloužící k potahování tablet. Zvyšuje pevnost tablet, snižuje jejich oděr a kapilárním efektem urychluje rozpad tablet s obsahem dalších rozolňovadel.³¹

Syloid® 244 FP byla jedna z testovaných látek ve studii Pamby et al., která se zabývala využitím LSS pro zrychlení uvolňování ve vodě špatně rozpustného léčiva piroxikamu. Výsledky práce ukazují, že rychlost uvolňování piroxikamu byla LS formulací zvýšena, protože se během 120ti minut uvolnilo 92,18 % léčiva, zatím co z klasických tablet pouze 68,16 % léčiva.³²

6.4 Výhody a nevýhody LSS

LSS mají ve srovnání s běžnými lékovými formami mnoho výhod, mezi které lze zařadit:^{33, 34}

- Zlepšení rozpustnosti ve vodě špatně rozpustných léčivých látek.
- Lepší biologická dostupnost těchto léčiv.
- Minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva.
- Možnost kontroly rychlosti uvolňování léčiv – zrychlené, prodloužené.
- Nízké výrobní náklady ve srovnání s měkkými želatinovými tobolkami.
- Možnost průmyslového použití.
- Jednoduchá příprava.

Hlavní limitací LSS je obtížné zpracování většího množství léčiva do LS tablet. Větší množství léčiva vyžaduje zpravidla větší množství rozpouštědla a pro zachování dobrých tokových vlastností LSS je následně nezbytné použít velké množství nosiče a obalovacího materiálu. Díky tomu vznikají tablety s vysokou hmotností a většími rozměry, které se špatně polykají. Další nevýhodou LS technologie je její náročnost na pomocné látky, protože kvůli výše zmíněnému problému je potřeba použít nosiče s velkým povrchem a vysokou adsorpční schopností. Překážkou může být i nežádoucí vytlačování kapaliny během lisování (tzv. liquid-squeezing out fenomén), což negativně ovlivňuje pevnost tablet.²⁴

6.5 Využití LSS

Nejčastěji se LS technologie uplatňuje při zvyšování rozpustnosti a rychlosti uvolňování ve vodě špatně rozpustných léčiv, jako jsou například indometacin, furosemid, naproxen, prednisolon atd. Dále může sloužit pro výrobu orálně dispergovatelných tablet, formulaci tablet s prodlouženým uvolňováním obsahující ve vodě dobře rozpustná léčiva jako je hydrochlorid propanolu, tramadol hydrochlorid, theophyllin atd. a je použitelná také u probiotik a u kapalných lipofilních látek.^{34, 35}

Přípravou orodispergovaných tablet se zabývala například studie Basalious et al.³⁶, která zkoumala tokové vlastnosti a především rychlost uvolňování felodipinu z různých LS orodispergovatelných tablet. Obalovacím materiálem v této práci byl buď Aerosil[®] 200 nebo Aeroperl[®] 300 a jako rozpouštědlo byl použit PG nebo makrogol 400. Zjistilo se, že nejvhodnější byla kombinace Aerosilu[®] 200 s makrogolem 400 s obsahem léčiva 10% w/w, protože z těchto LS orodispergovatelných tablet se felodipin uvolňoval nejrychleji (80,4 % během deseti minut), naopak nejpomalejší bylo uvolňování léčiva z klasických tablet, kde se ho během deseti minut uvolnilo pouze 29,4 %.³⁶

Příkladem studie hodnotící LSS se zpracovaným kapalným samoemulgujícím systémem je práce Zhaoa et al.³⁷, jejíž cílem bylo dokázat, že z těchto formulací se

léčivo uvolňuje rychleji než z běžně dostupných přímo lisovaných tablet. Pro přípravu LSS bylo použito několik směsí, skládajících se z olejů (MaisineTM 35-1, LauroglycolTM FCC), surfaktantu (Cremophor[®] ELP) a ko-surfaktantu (PEG-400), ve kterých bylo rozpuštěno léčivo cyklosporin. Takto připravené směsi se přidávaly k nosiči a obalovacímu materiálu. Výsledky ukázaly, že samoemulgující systémy převedené do práškové podoby pomocí LS techniky vykazovaly přijatelné tokové vlastnosti a ve srovnání s konvenčními tabletami u nich bylo pozorováno rychlejší uvolňování léčiva.³⁷

6.6 Preformulační studie

Úkolem preformulačních studií je vyvinout stabilní, účinnou a bezpečnou lékovou formu pomocí stanovení kompatibility s dalšími složkami a určení fyzikálně-chemických vlastností nové léčivé látky. Mezi těmito vlastnostmi hrají důležitou roli rozpustnost léčiva, rozdělovací koeficient, rychlost rozpouštění, polymorfní formy a stabilita.³⁸

6.6.1 Preformulační studie u LSS

Pro získání práškové směsi s vhodnými tokovými vlastnostmi a následně formulace splňující obecné požadavky na tablety a tobolky, je nezbytné provést preformulační studie. Ty se zabývají především výběrem vhodného rozpouštědla k dispergaci léčiva a výpočtem množství nosiče a obalovacího materiálu.³⁹

Mezi preformulační studie LSS patří:

1. Stanovení rozpustnosti léčiva v různých netěkavých rozpouštědlech
2. Stanovení tokových vlastností (úhel skluzu, sytná a setřesná hustota, sytný úhel, rychlost vytékání otvorem, smyková cela)
3. Stanovení tokového (Φ) a lisovacího (Ψ) retenčního potenciálu
4. Výpočet absorpčního faktoru (Lf)

5. Stanovení pyknometricé hustoty LS prášku

6.6.1.1 Rozpustnost léčiv v různých netěkavých rozpouštědlech

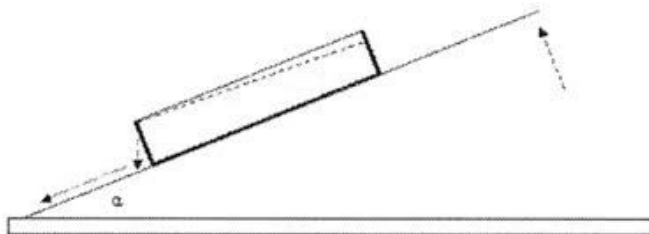
Pro výběr nejvhodnějšího rozpouštědla je nezbytné provést studie rozpustnosti. Obvykle se stanovení rozpustnosti provádí přípravou nasycených roztoků léčiva v netěkavých rozpouštědlech, které jsou připraveny přidáním přebytku léčiva k rozpouštědлу. Následně se směs po určitou dobu, při určité teplotě a s konstantní hodnotou vibrací třepe na třepačce. Nakonec jsou roztoky zfiltrvány a analyzovány.⁴⁰

6.6.1.2 Tokové vlastnosti

Pro výrobu tablet jsou důležité tokové vlastnosti prášků. Významným způsobem ovlivňují proces mísení a také splnění lékopisné zkoušky na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost dávkových jednotek. Tokové vlastnosti jsou ovlivněny velikostí a tvarem částic, polymorfii krystalů, hustotou, pórovitostí a obsahem vody. Pravidelné a větší částice mají zpravidla lepší tokové vlastnosti, ideální je sférický tvar, nejhorší naopak vláknité, do sebe zapadající částice. Popsat tokové vlastnosti je velmi komplikované a žádná samostatná technika měření není dostačující k jejich charakterizaci, proto je vždy vhodné propojit více metod, mezi které patří například stanovení úhlu skluzu, indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru, sypného úhlu, rychlosti vytékání otvorem a využití smykové cely.⁴¹

Úhel skluzu

Úhel skluzu je specifickým parametrem pro hodnocení tokových vlastností LS prášků. Testovaný prášek určité hmotnosti (obvykle 10-20 g) se umístí na jeden konec kovové desky s hladkým leštěným povrchem (obrázek 3). Tento konec se postupně zvedá, dokud prášek nesklouzne. Úhel, který svírá deska s vodorovným podstavcem, se označuje jako úhel skluzu. Úhel skluzu odpovídající 33 ° je považován za optimální.³



Obrázek 3: Princip zjištění úhlu skluzu

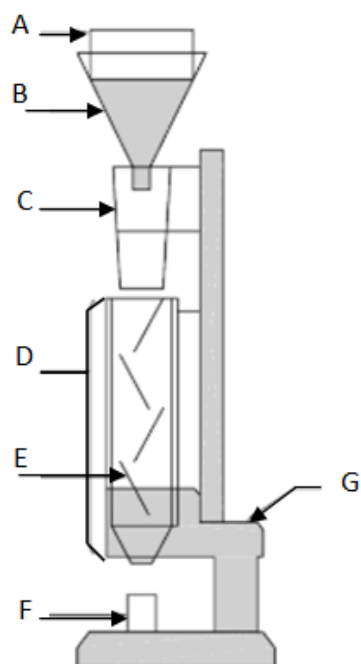
Sypná hustota

Sypná hustota prášku se vyjadřuje jako poměr hmotnosti nesetřeseného prášku a jeho objemu, proto zahrnuje i volné místo mezi částicemi. Z tohoto důvodu mají na sypnou hustotu vliv nejen prostorové uspořádání a hustota částic prášku, ale i způsob mletí prášku. Mezinárodní jednotkou sypné hustoty je gram na mililitr a k jejímu stanovení se používají 3 metody.^{42, 43}

1) **Měření v odměrném válci** – Určité množství prášku se přesítuje, případné agromeláty se rozruší. Do odměrného válce se bez stlačení převede vzorek prášku o známé hmotnosti (m_s) a následně se odečte objem na stupnici válce (V_s). Nakonec se vypočítá sypná hustota v gramech na mililitr podle vzorce 1.⁴²

$$\rho_{syp} = \frac{m_s}{V_s} \quad (1)$$

2) **Měření ve volumetru** – K měření se používá přístroj (obrázek 4), jehož součástí je násypka se sítí, dále kazeta s přepážkami, násypka, kterou protéká prášek a nakonec nádobka pod násypkou, kde se prášek hromadí.



- | | |
|-----------------------|---------------------|
| A=1,0mm síto | E=skleněné přepážky |
| B=násypka | F=nádobka na vzorek |
| C=plnicí násypka | G=stojan |
| D=komora s přepážkami | |

Obrázek 4: Volumetr

Objem nádoby na vzorek (V_s) je známý. Postupuje se tak, že se prášek v nadbytku nechá protékat přístrojem. Následně se nadbytek prášku z nádoby odstraní a zjistí se hmotnost prášku (m_s) a pomocí vzorce 6 se vypočítá sypná hustota v gramech na mililitr.⁴²

3) **Měření v měřicí nádobce** – K měření se používá přístroj, který je sestaven z nádoby o specifických rozměrech a přesně daném objemu V_s (100 ml). Prášek se nejprve přesítuje, aby došlo k rozrušení případných aglomerátů. Vzorek prášku se nechá téci do nádoby dokud nepřeteče. Přebytek prášku se odstraní stejně jako v metodě 2. Určí se hmotnost prášku m_s a nakonec se vypočítá sypná hustota podle vzorce 6.⁴²

Setřesná hustota

Setřesná hustota je vyšší než sypná hustota. Setřesné hustoty se dosáhne mechanickým sklepáváním odměrného válce nebo nádoby, do které byl prášek umístěn. Na začátku měření se zaznamená počáteční objem nebo hmotnost prášku. Následně dochází k mechanickému sklepávání válce nebo nádoby a objem či hmotnost se odečítají, dokud jsou zaznamenávány jejich změny. Měření setřesné hustoty se provádí jednou ze tří dále popsaných metod.⁴²

Metoda 1) využívá přístroj sestavený z 250 ml odměrného válce a sklepávacího zařízení, které je schopné provést 250 ± 15 sklepnutí za minutu z výšky $3 \pm 0,2$ mm, nebo 300 ± 15 sklepnutí za minutu z výšky 14 ± 2 mm. Prášek se nejprve nasype do válce, který je poté zajištěn držákem. Stejný vzorek se nechá sklepnout 10x, 500x a 1250x a vždy se odečtou odpovídající objemy (V_{10} , V_{500} a V_{1250}). Pokud je mezi V_{500} a V_{1250} rozdíl menší nebo roven 2 ml, je konečný setřesný objem (V_f) V_{1250} , pokud je větší, pokračuje se ve sklepávání. Setřesný objem v gramech na mililitr je vypočítán pomocí vzorce 2.⁴

$$\rho_{setř} = \frac{m}{V_f} \quad (2)$$

Metoda 2) je velmi podobná metodě 1. Přístroj provádí sklepávání rychlostí 250 sklepnutí za minutu z výšky $3 \pm 0,2$ mm.⁴²

Metoda 3) Při této metodě se využívá k měření stejná nádoba, jako při stanovení sypné hustoty. Celá nádoba se sklepává 50 až 60x za minutu. Provede se 200 sklepnutí a určí se hmotnost. Následuje doplnění prášku do nádoby a dalších 400

sklepnutí. Pokud rozdíl hmotnosti mezi dvěma měřeními překračuje 2 %, pokračuje se ve sklepávání, dokud rozdíl není menší než 2 %. Konečná hmotnost prášku v nádobce se značí M_f a setřesná hustota v gramech na mililitr je zjištěna pomocí vzorce 3.^{42, 45}

$$\rho_{setř} = \frac{M_f}{100} \quad (3)$$

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Porovnání sypné a setřesné hustoty je důležité pro odhadnutí významu interakcí mezi částicemi prášku. Pro toto porovnání se často využívá Index stlačitelnosti (IS) nebo Hausnerův poměr (HP). Výsledky měření jsou ovlivněny nejen sypným a setřesným objemem, velikostí, tvarem a povrchem částic, obsahem vlhkosti a kohezí materiálu, ale jsou také závislé na metodě stanovení sypného a setřesného objemu či hustoty. Výsledky ovlivňují například průměr použitého válce, doba třesení (počet otřesů) prášku k dosažení hodnoty setřesné hustoty, množství materiálu použitého ve zkoušce a rotace vzorku během třesení. Hodnoty lze vypočítat ze sypného a setřesného objemu nebo hustoty. Pokud se k výpočtu použije objem prášku, aplikují se rovnice 4 a 5, kde V_0 značí sypný objem a V_f objem setřesný.^{42,43, 48}

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (4)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_0}{V_f} \quad (5)$$

V případě využití hustoty se počítá podle vzorce 6 a 7.⁴²

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 \cdot \frac{\rho_{setřesná} - \rho_{sypná}}{\rho_{setřesná}} \quad (6)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{\rho_{\text{setřesná}}}{\rho_{\text{sypná}}} \quad (7)$$

Vyhodnocení tokových vlastností prášku v závislosti na hodnotách IS a HP dle Českého Lékopisu 2017 je uvedeno v tabulce 1.⁴²

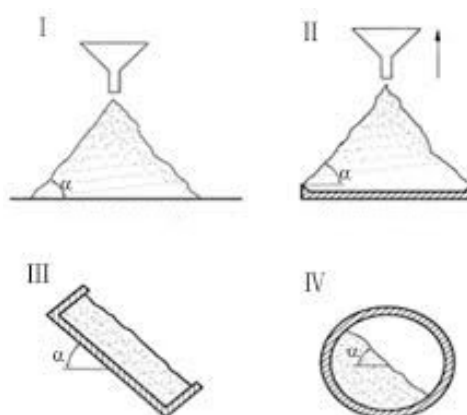
Tabulka 1: Stupnice toku prášku

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

Sypný úhel

Sypný úhel je používán v mnoha různých oborech, mezi které patří zemědělství, přeprava a skladování sypkých materiálů, těžba, stavební inženýrství, geologie, horolezectví, farmacie a fyzika. Sypný úhel je prostorový úhel, který vznikne nasypáním materiálu, a je ovlivněn třením nebo odporem v pohybu částic prášku mezi sebou. Nevýhodou této metody je segregace částic prášku, proto je pro konečný výsledek měření důležitá použitá metoda. Podmínky měření by tak měly být pevně definovány tak, aby se získaly srovnatelné údaje. Jak znázorňuje obrázek 5, je možné pro stanovení sypného úhlu využít několik metod – tvorba kužele na volné podložce (I) nebo na podložce s okrajem (II), naklánění hranolovité nádoby (III) nebo otáčení

prášku v bubnu (válcí) (IV). V případě prvních dvou metod je pro výsledky měření důležitá i výška upevnění násypky, kterou prášek protéká.^{46,47}



obrázek 5: Metody pro určení sypného úhlu

Výpočet úhlu (α) se provádí pomocí rovnice 8, kde h je výška kužele a r poloměr kužele, který je práškem vytvořen. Hodnocení tokových vlastností v závislosti na sypném úhlu dle Českého Lékopisu 2017 jsou uvedeny v tabulce 2.^{42, 46}

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

Tabulka 2: Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel

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

Rychlost vytékání otvorem

Tato metoda je vhodná pro volně tekoucí prášky, ne pro kohezní materiály. Důležité je nepřetržité pozorování toku materiálu, protože ve volně tekoucích prášcích může dojít ke vzniku pulzujících proudových polí a ke změnám rychlosti průtoku při vyprazdňování zásobníku. Rychlost toku prášku závisí na mnoha faktorech, z nichž některé souvisejí s výběrem prášku a některé s použitou metodou.

Výsledek ovlivňují především:

- a) Typ zásobníku – nejčastěji se používá válec, nálevka či násypka.
- b) Velikost a tvar výstupního otvoru.
- c) Metoda měření
- d) Materiál zásobníku (kov, sklo, plast).
- e) Průměr a výška lože prášku (vrstvy prášku).^{42, 43}

Existuje několik metod pro stanovení rychlosti vytékání otvorem. Vytékání lze měřit průběžně s pomocí elektronických vah a záznamového zařízení, kterým může být například registrační zapisovač nebo počítač. Měřit se mohou i samostatně oddělené vzorky, například jako čas potřebný pro průtok určitého množství (nejčastěji 100 g) prášku otvorem, nebo jako množství prášku proteklého otvorem za určitý čas (nejčastěji 10 sekund).⁴²

Smyková cela

Metody smykové cely jsou využívány ke stanovení kritických parametrů násypky a zásobníku. Principem je stanovení síly, která je potřebná k průniku horního pohyblivého dílu do vrstvy prášku. Přístroj je rozdělený na spodní nepohyblivý díl a horní pohyblivý, který je tvořen prstencem nebo deskou. Výhodou prstencového typu je menší spotřeba materiálu, avšak průnik do vrstvy prášku není tak rovnoměrný. Testování pomocí smykové cely je velmi odlišné od dynamického testování a vždy charakterizuje prášek ve stacionárním stavu, kdy se sleduje chování prášku při přechodu z nepohyblivého stavu do pohyblivého. Proto je tato metoda vhodná pro predikci jeho chování v procesech, kde je prášek v klidu a kde je jeho tok nízký.

Nevýhodou této metody je časová náročnost, velké množství použitého materiálu a nezbytný je i dobře vyškolený pracovník.^{42, 49}

6.6.1.3 Retenční potenciál

Tokový retenční potenciál (flowable liquid retention potential – Φ) je definován jako maximální hmotnost kapaliny (max m), kterou je možné adsorbovat na jednotku hmotnosti práškového materiálu (N-hmotnost nosiče a O- hmotnost obalovacího materiálu) při zachování přijatelných tokových vlastností (rovnice 9). Tokový retenční potenciál se stanovuje pro nosič i obalovací materiál (Φ_N – retenční potenciál nosiče, Φ_O – retenční potenciál obalovacího materiálu). Hodnota retenčního potenciálu se získává experimentálně, kdy se ke směsi prášku přidává zvyšující se množství rozpouštědla a následně se měří tokové vlastnosti, jako je např. úhel skluzu, rychlost vytékání otvorem, sypaný úhel, sypaný a setřesný objem/hustota.^{11, 50}

$$\Phi_N = \frac{\max m}{N} \quad \text{nebo} \quad \Phi_O = \frac{\max m}{O} \quad (9)$$

Nejčastěji se tokový retenční potenciál stanovuje pomocí úhlu skluzu. Příkladem jeho využití ke stanovení tokového retenčního potenciálu a následně výpočtu absorpčního faktoru a určení optimálního množství nosičů a obalovacího materiálu je studie Prajapatiho et al.²⁵ V této studii byly porovnávány nosiče Avicel[®] PH 102, Fujicalin[®], Neusilin[®] US2, jako obalovací materiál byl použit Aerosil[®] a jako rozpouštědlo Acrysol[®] EL 135 (derivát ricinového oleje). Výsledky ukázaly, že tokový retenční potenciál pro jednotlivé směsi byl 0,19 (Avicel-Acrysol), 0,435 (Fujacin-Acrysol), 0,845 (Neusilin-Acrysol) a 0,8 (Aerosil-Acrysol). Nejvyšší hodnota byla stanovena pro formulaci s Neusilinem[®] US2 a jeho spotřeba byla tudíž nejnižší.²⁵

Lisovací retenční potenciál prášku (compressible liquid retention potential – ψ) vyjadřuje maximální množství kapaliny, který je prášek schopný zadržovat při

současném zachování přijatelných lisovacích vlastností (rovnice 10). Je tak tedy možné vytvořit tabletu dostatečně pevnou bez toho, aby během lisování docházelo k vytlačování tekutiny ze struktury výlisku (tzv. liquid squeezing out fenoménu).^{11,53}

$$\psi_N = \frac{\max m}{N} \quad \text{nebo} \quad \psi_O = \frac{\max m}{O} \quad (10)$$

Test lisovatelnosti zahrnuje kroky jako je příprava práškové směsi prášek/rozpuštědlo a následně příprava směsi nosič/obalovací materiál s různými poměry R. Nakonec se z těchto směsí vylisují tablety a hodnotí se jejich pevnost, kompaktnost (pactisity), vnitřní kompaktnost (intrinsic pactisity), index pórovitosti a hodnota ψ a L_f .^{11,53}

Příkladem studie zabývající se měřením lisovacího retenčního potenciálu je práce Spirease et al.⁵⁴, ve které byla použita jako rozpuštědla PG a PEG 400 a jako nosiče Avicel[®] PH 102, Avicel[®] PH 200 a jako obalovací materiál Cab-O-Sil[®] M5. Výsledky ukázaly, že nejvhodnější je směs Avicel[®] PH 200 s Cab-O-Sil[®] M5 a s makrogolem 400 v poměru nosič/obalovací materiál R = 8, jejíž hodnota lisovacího retenčního potenciálu byla 0,717.⁵⁴

6.6.1.4 Absorpční faktor

Absorpční faktor je poměr hmotnosti kapalné fáze (m) a hmotnosti nosiče (N) (rovnice 11). V tomto vztahu m představuje množství léčiva v kapalné fázi, které se skutečně použilo pro přípravu LSS. Tato hodnota může být odlišná od maximálního množství kapaliny, které je možné nasorbovat na určitý nosič.^{11,50}

$$L_f = \frac{m}{N} \quad (11)$$

Pro zachování přijatelných tokových vlastností je během přípravy LSS důležitý také poměr práškových excipientů R. Ten je definován jako poměr mezi

hmotností nosiče (N) a obalovacího materiálu (O) (rovnice 12). Tento poměr je určen experimentálně pomocí stanovení tokových vlastností pro směs nosiče a obalovacího materiálu. Nejčastěji se tato hodnota pro běžně používané nosiče a obalovací materiály pohybuje v rozmezí 10-100.^{11, 55}

$$R = \frac{N}{O} \quad (12)$$

Vztah R a L_f formulace je vyjádřen pomocí rovnice 13, kde Φ_N značí retenční potenciál nosiče a Φ_O retenční potenciál obalovacího materiálu.

$$L_f^\Phi = \Phi_N + \frac{\Phi_O}{R} \quad (13)$$

Sypný úhel, IS a HP použila k hodnocení tokových vlastností a k výpočtu absorpčního faktoru studie Harindrana et al.⁵², zabývající se formulací a hodnocením LSS obsahující léčivo nifedipin. Jako nosič byl zvolen Avicel[®] PH 102 a jako obalovací materiál Aerosil[®] 200. Výsledky ukázaly, že nejideálnější je kombinace rozpouštědla makrogolu 400 s nifedipinem o koncentraci 15 % w/w a poměrem excipientů 15, protože vykazovala nejvyšší hodnotu absorpčního faktoru spolu s přijatelnými tokovými vlastnostmi.⁵²

6.6.1.5 Pyknetrická hustota

Plynová pyknetrie je jedna z nejmodernějších technik pro určení hustoty částic. Její výhodou je jednoduchost, automatizovatelnost a rychlost. Při měření se určuje objem zaujímaný práškem o známé hmotnosti. Principem je penetrace analytického plynu do meziprostorů a pórů materiálu. Pyknetr detekuje změnu tlaku plynu, která nastane po tom, co prášek vytěsni určité množství plynu. Ke stanovení pyknetrické hustoty se u LSS používá héliový pyknetr, který je mimo jiné vhodný i pro určení porozity a odhalení defektů. Výhodou hélia je jeho schopnost průniku i do velmi malých pórů. Tím umožňuje zvýšit přesnost měření.

Objem vzorku prášku je vypočítán dle rovnice 14, kde V_c vyjadřuje objem zkušební nádoby, V_r referenční objem expanzní nádoby, P_i počáteční tlak, P_r referenční tlak systému a P_f konečný tlak.^{42, 56}

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1} \quad (14)$$

Z výše zmiňovaných skutečností je jasné, že preformulační hodnocení nových lékových formulací se stalo nedílnou součástí procesu vývoje. Správně provedené preformulační studie hrají významnou úlohu při předcházení problémů se samotnou formulací.^{25, 43}

7 Experimentální část

7.1 Suroviny

Použité suroviny a jejich specifikace jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Použité suroviny

Funkce	Typ pomocné látky	Výrobce	Číslo šarže
Nosič	Veegum [®] HS	Vanderbilt Minerals, LLC, USA	2014449790
	Veegum [®] F	Vanderbilt Minerals, LLC, USA	2015244554
	Syloid [®] 244 FP	Grace Division, Grace GmbH & Co., KG, Germany	1000217064
Rozpouštědlo	Makrogol 400	Aldrich [®] Chemistry	BCBQ8931V
	Propylenglykol	Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové	RB51126S02

7.2 Použité přístroje

Mísící krychle

Typ: Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Přístroj pro měření toku prášků a granulátů

Typ: Erweka GTB

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Přístroj pro stanovení setřesného objemu

Typ: Erweka SMV 102

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Přístroj pro stanovení úhlu skluzu

Vyrobena na zakázku.

Laboratorní váhy

Typ: Kern 440-47

Výrobce: KERN & Sohn GmbH, Německo

Analytické váhy

Typ: Atilon

Výrobce: AccuLab, Německo

Heliový pyknometr

Typ: AccuPyc II 1340

Výrobce: Micromeritics[®], USA

7.3 Metodika experimentu

7.3.1 Příprava LS směsí

Každá LS směs se připravila smísením vždy jednoho z nosičů s narůstajícím množstvím jednoho z rozpouštědel. Určité počáteční množství prášku a rozpouštědla (Tabulka 4) se smísilo v nerezové třence s těrkou. Následně se směs přesítovala přes síto s průměrem ok 800 μm a poté se umístila do mísící krychle, ve které se po dobu 10 minut rychlostí 17 otáček za minutu homogenizovala. Směs se dále znovu

přesítovala přes síto (průměr ok 800 μm) a postupně se prováděly zkoušky popisující tokové vlastnosti (sypný úhel, rychlost vytékání otvorem, sypný a setřesný objem), pyknometrickou hustotu a úhel skluzu. Po provedení všech zkoušek se k dané směsi přidalo další množství rozpouštědla (Tabulka 4) a celý postup se zopakoval. Postupné přidávání rozpouštědla se provádělo až do chvíle, kdy se úhel skluzu co nejvíce přiblížil hodnotě 33 °, při které má LS směs podle dostupné literatury optimální tokové vlastnosti.⁸ Poté se přídavek rozpouštědla včetně hodnocení provedl ještě minimálně dvakrát.

Tabulka 4: Použitá množství nosičů a rozpouštědel

Nosič	Množství nosiče [g]	Množství přidávaného rozpouštědla [g]
Syloid [®] 244 FP	25	0,5
Veegum [®] HS	50	1
Veegum [®] F	50	1

7.3.2 Sypný úhel

Sypný úhel je dán velikostí úhlu, který svírá vodorovná základna a přímka kužele, vytvořený práškem protečeným násypkou.⁴⁷ Určité množství LS směsi (u směsi obsahujících Syloid[®] 244 FP 25,0 g, u směsi obsahujících Veegum[®] F a Veegum[®] HS 50,0 g) se nasypalo do nerezové násypky o objemu 200 ml, jejíž spodní otvor o průměru 15 mm byl uzavřen. Po spuštění přístroje se tento otvor automaticky otevřel, směs z násypky vytekla a vytvořila na základně kužel. Sypný úhel byl změřen přístrojem automaticky pomocí laserového paprsku. Pro každý vzorek se stanovení opakovalo 5x a vypočítaly se průměry a směrodatné odchylky naměřených hodnot. Směsi obsahující Veegum[®] F neprotékaly ani největším dostupným otvorem (25 mm), a proto u nich nebylo možné sypný uhel stanovit.

7.3.3 Rychlost vytékání otvorem

Tok prášku je definován jako pohyb částic prášku, které jsou vystaveny vnějším silám. Rychlost vytékání otvorem je důležitá vlastnost při výrobě tablet a tobolek, protože zajišťuje lepší obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost, kontinuální plnění matrice nebo tobolky a snadnější lisovatelnost.⁵⁷

Měření rychlosti vytékání otvorem se provádělo pomocí přístroje pro měření toku prášků a granulátů. Dané množství LS směsi (u směsi obsahujících Syloid[®] 244 FP 25,0 g, u směsi obsahujících Veegum[®] F a Veegum[®] HS 50,0 g) se nasypalo do nerezové násypky o objemu 200 ml s uzavřeným dnem o průměru 15 mm. Po aktivaci přístroje se otvor automaticky otevřel a zaznamenal se čas, za který celý vzorek protekl do připravené nádoby. Pro každou směs se stanovení opakovalo 5x a vypočítaly se průměry a směrodatné odchylky naměřených hodnot. Vzhledem k tomu, že směsi obsahující Veegum[®] F neprotekly ani otvorem o průměru 25 mm, se u nich tato zkouška neprováděla.

7.3.4 Sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr a index stlačitelnosti

Sypná hustota je poměr hmotnosti a objemu volně nasypaného práškového vzorku, zatímco setřesná hustota je stanovena až po mechanickém sklepávání směsi.⁴³ Určité množství vzorku (směsi obsahující Syloid[®] 244 FP 7 g, směsi obsahující Veegum[®] HS 50 g a směsi obsahující Veegum[®] F 30 g) bylo nasypáno do odměrného válce o objemu 100 ml a odečetl se sypný objem V_0 , ze kterého se vypočítala sypná hustota. Válec se poté upevnil na přístroj, na kterém se postupně nastavil počet sklepnutí na 10, 500 a 1250 a zaznamenaly se příslušné hodnoty setřesných objemů, ze kterých se vypočítala setřesná hustota. Ze zjištěných sypných a setřesných hustot byl dále vypočítán HP a IS (rovnice 4 a 5).

7.3.5 Pyknometrická hustota

Pyknometrická hustota byla měřena pomocí heliového pyknometru. Zkušební nerezová nádobka válcovitého tvaru se vytáročovala a následně naplnila vzorkem do přibližně $\frac{3}{4}$ jejího objemu. Hmotnost vzorku se zadala do přístroje spolu s dalšími

nezbytnými údaji a nádobka se uzavřela, vložila do pyknometru a spustilo se měření. Pyknometrická hustota byla u každého vzorku stanovena 5 x a z naměřených hodnot se vypočítaly průměry a směrodatné odchylky měření.

7.3.6 Úhel skluzu

Úhel skluzu je specifický parametr popisující vlastnosti LS směsi. Jedná se o úhel sklonu hladké nerezové podložky, při kterém dojde ke sklouznutí prášku. Na rozdíl od sypného úhlu, který popisuje míru stability vrstvy částic, úhel skluzu popisuje relativní míru stability v závislosti na podložce. Dle Spirease et. al.⁵⁴ je optimální úhel skluzu 33 °, kdy má LS směs nejvhodnější tokové vlastnosti pro následné zpracování do tablet nebo tobolek. Přesné množství vzorku (směsi obsahující Syloid® 244 FP 10 g, směsi obsahující Veegum® HS a Veegum® F 20 g) se rozprostřelo na hladkou kovovou desku s leštěným povrchem. Po zapnutí přístroje se jeden konec desky začal zvedat, dokud se deska nenaklonila tak, že prášek sklouzl. V tomto okamžiku se přístroj zastavil a odečetl se úhel skluzu. Pro každý vzorek se stanovení opakovalo 5x a vypočítaly se průměry a směrodatné odchylky měření.

7.3.7 Tokový retenční potenciál

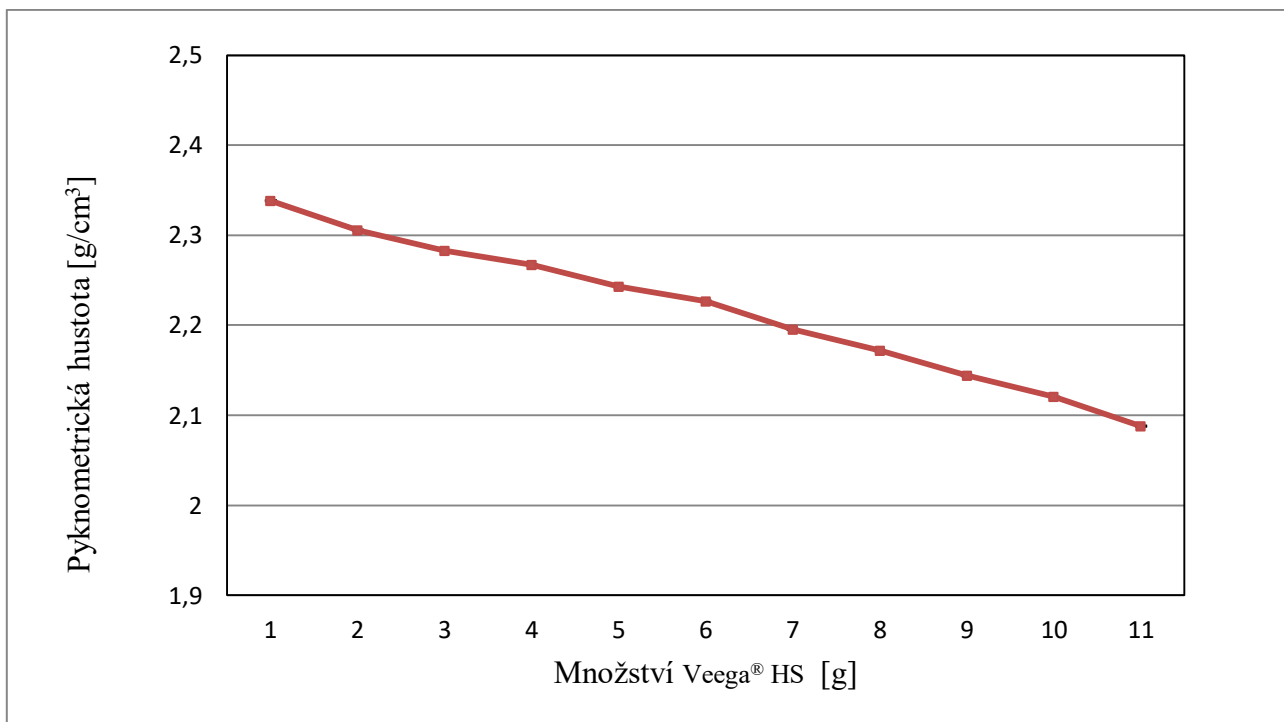
Tokový retenční potenciál vyjadřuje schopnost prášku zadržet ve své struktuře určité množství kapalné fáze při zachování přijatelných tokových vlastností. Hodnota tokového retenčního potenciálu je definována jako maximální hmotnost kapaliny, která je zadržována 1 g prášku, přičemž má výsledná LS směs akceptovatelné tokové vlastnosti. Pro stanovení tokového retenčního potenciálu byla využita směs, která vykazovala úhel skluzu nejvíce se blížící 33 °. Výpočet tokového retenčního potenciálu byl proveden pomocí rovnice 9.⁵⁰

8 Výsledky

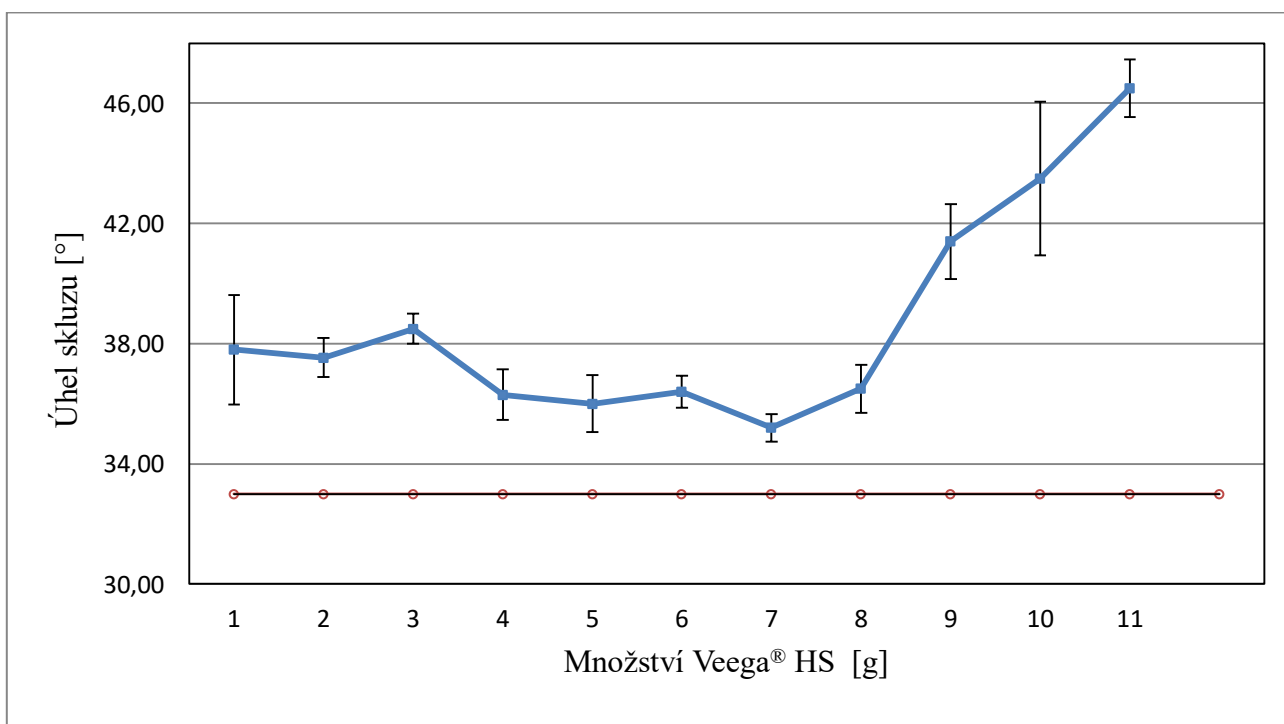
8.1 Hodnocení LS směsi Veegum[®] HS a PEG 400

Tabulka 5: Tokové vlastnosti směsi látek Veegum[®] HS a PEG 400

množství rozpouštědla [g]	Sypný úhel [°]		Rychlost vytékání otvorem [s/50g]		IS [%]	HP
	průměr	SD	průměr	SD		
1,0	32,96	0,33	1,20	0,06	12,40	1,14
2,0	30,48	0,52	1,99	0,11	8,66	1,10
3,0	29,70	0,60	1,94	0,03	12,70	1,15
4,0	31,40	0,38	1,92	0,04	13,00	1,15
5,0	31,36	0,49	1,92	0,07	11,20	1,13
6,0	31,18	0,90	1,84	0,07	10,48	1,12
7,0	31,76	0,71	1,94	0,06	12,70	1,15
8,0	32,72	0,51	2,02	0,02	13,39	1,15
9,0	32,52	0,97	2,13	0,06	11,90	1,14
10,0	30,38	0,35	2,00	0,09	11,54	1,13
11,0	30,56	0,32	2,06	0,11	15,04	1,18



Obrázek 6: Závislost pyknometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® HS a PEG 400

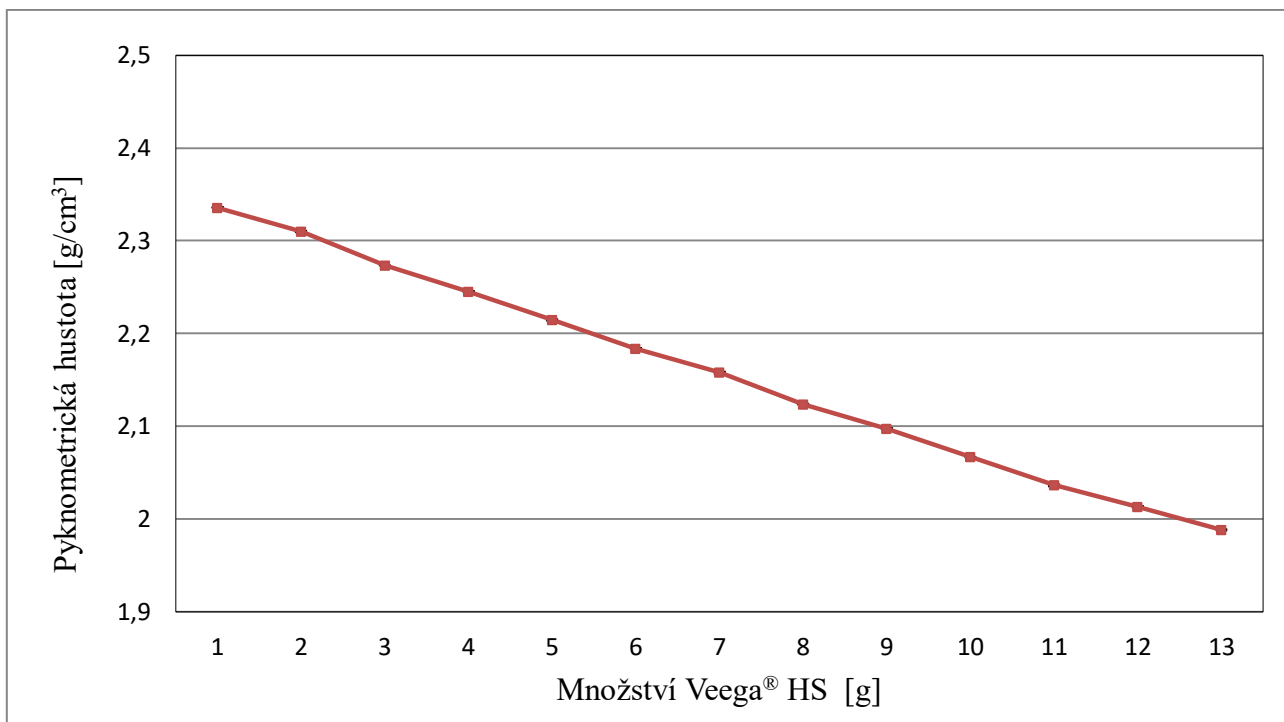


Obrázek 7: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® HS a PEG 400

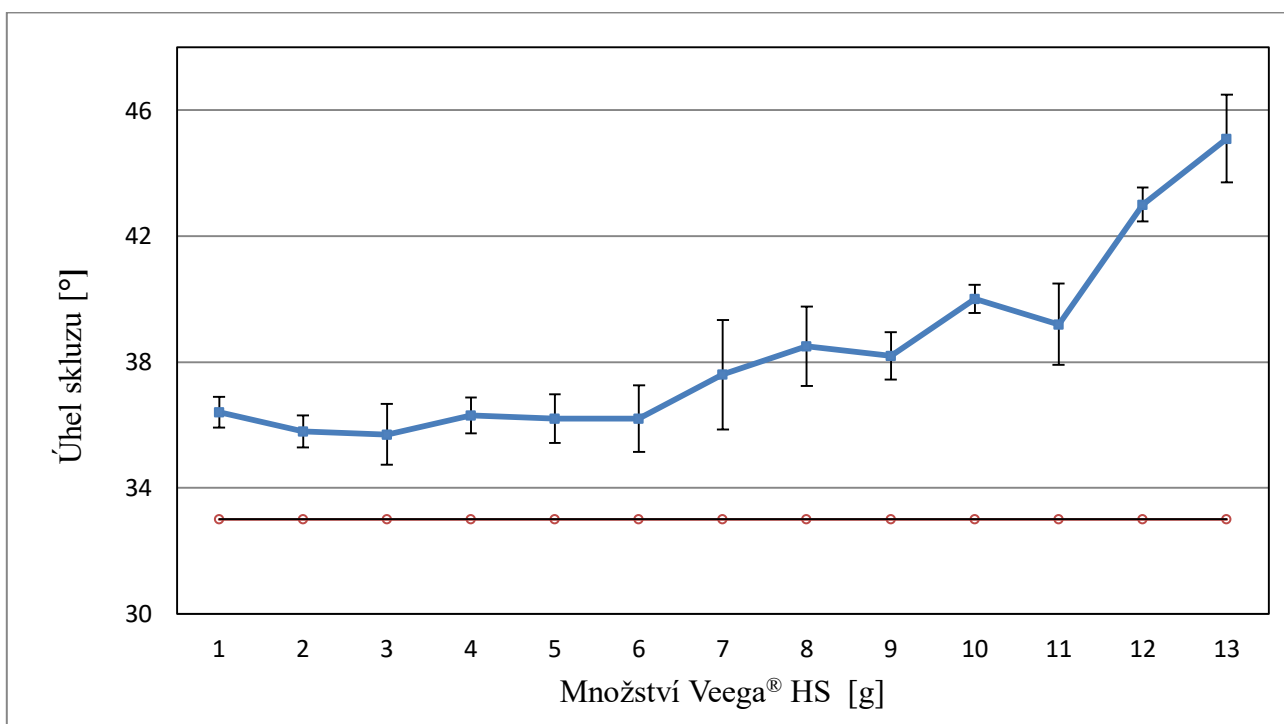
8.2 Hodnocení LS směsí Veegum[®] HS a PG

Tabulka 6: Tokové vlastnosti směsi látek Veegum[®] HS a PG

množství rozpouštědla [g]	Sypný úhel [°]		Rychlost vytékání otvorem [s/50g]		IS	HP
	průměr	SD	průměr	SD		
1,0	30,68	0,31	2,21	0,05	13,85	1,16
2,0	31,52	1,12	2,14	0,05	13,85	1,16
3,0	29,60	0,81	2,06	0,04	12,60	1,14
4,0	29,04	0,50	1,99	0,05	13,39	1,15
5,0	29,94	0,76	2,08	0,08	12,60	1,14
6,0	28,58	0,54	1,84	0,14	12,70	1,15
7,0	30,20	1,03	2,06	0,09	11,90	1,14
8,0	29,50	0,71	1,91	0,08	12,00	1,14
9,0	30,73	0,62	1,91	0,04	12,00	1,14
10,0	30,46	0,99	1,95	0,04	11,20	1,13
11,0	29,56	0,41	1,97	0,04	11,11	1,13
12,0	30,12	0,32	2,00	0,05	11,81	1,13
13,0	31,00	0,55	2,02	0,02	11,81	1,13



Obrázek 8: Závislost pyknometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® HS a PG

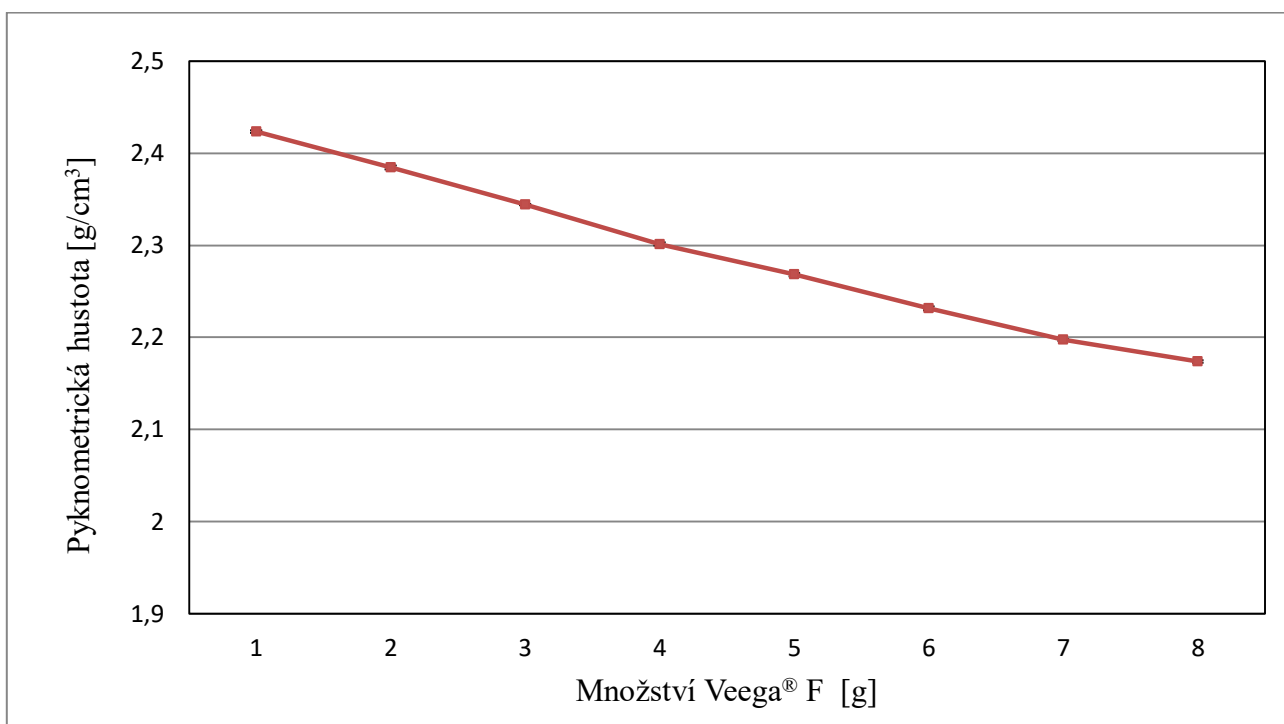


Obrázek 9: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® HS a PG

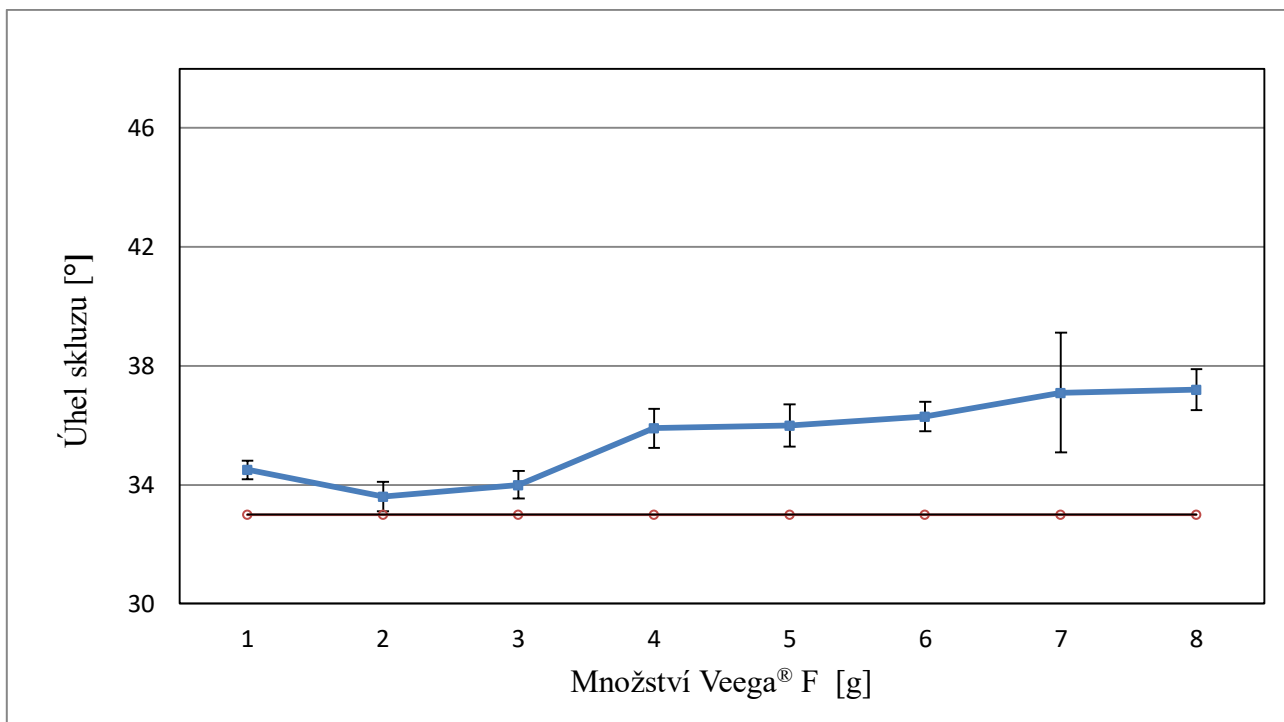
8.3 Hodnocení LS směsí Veegum[®] F a PEG 400

Tabulka 7: Tokové vlastnosti směsi látek Veegum[®] F a PEG 400

množství rozpouštědla [g]	IS	HP
1,0	27,89	1,39
2,0	28,67	1,40
3,0	27,61	1,38
4,0	28,46	1,40
5,0	27,42	1,38
6,0	25,42	1,34
7,0	27,12	1,37
8,0	26,09	1,35



Obrázek 10: Závislost pycnometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum[®] F a makrogol 400

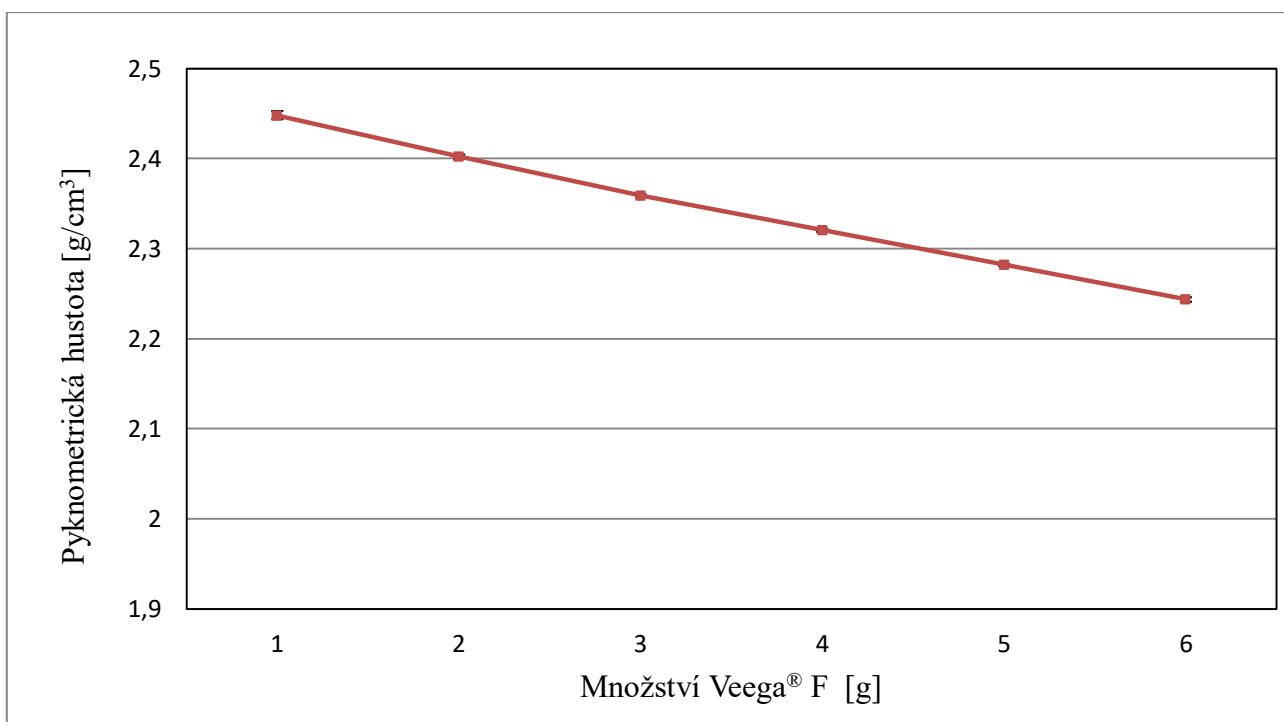


Obrázek 11: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® F a PEG 400

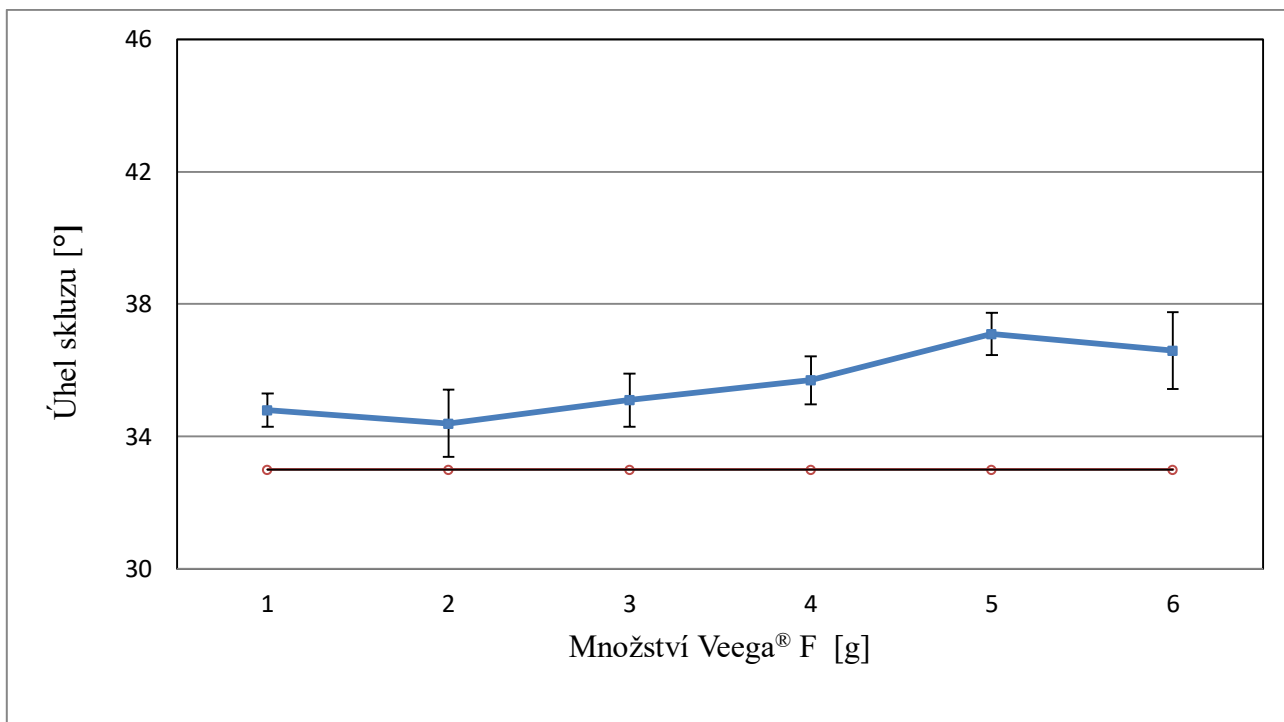
8.4 Hodnocení LS směsí Veegum[®] F a PG

Tabulka 8: Tokové vlastnosti směsi látek Veegum[®] F a PG

množství rozpouštědla [g]	IS	HP
1,0	29,03	1,41
2,0	27,70	1,38
3,0	29,58	1,42
4,0	29,93	1,43
5,0	29,85	1,43
6,0	29,77	1,42



Obrázek 12: Závislost pyknometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum[®] F a PG



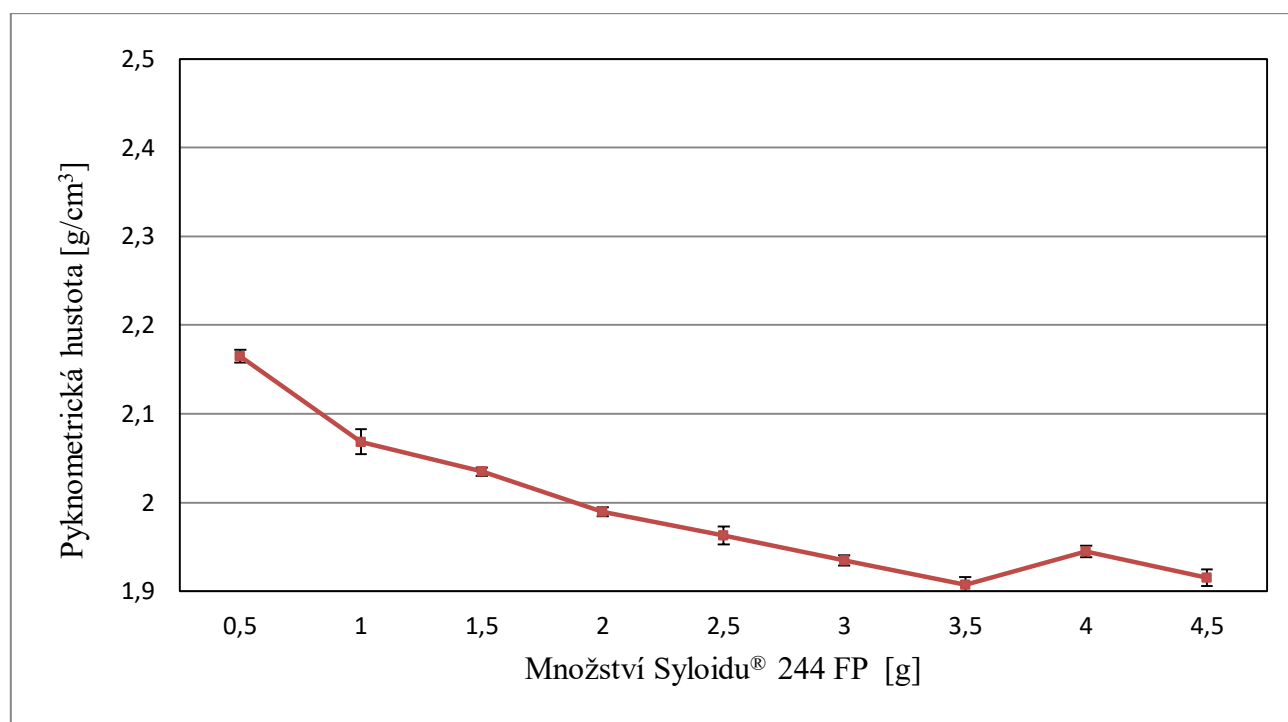
Obrázek 13: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Veegum® F a PG

8.5 Hodnocení LS směsí Syloid® 244 FP a PEG 400

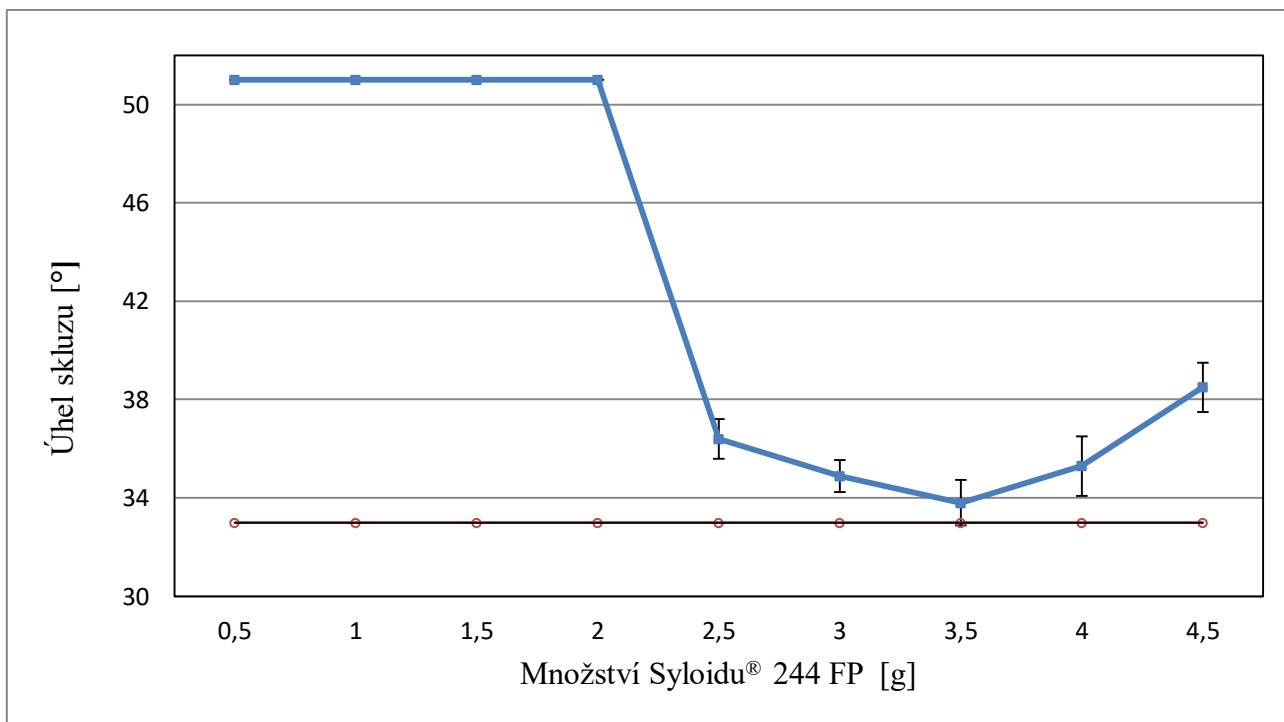
Tabulka 9: Tokové vlastnosti směsi látek Syloid® 244 FP a PEG 400

množství rozpouštědla [g]	Sypný úhel [°]		Rychlost vytékání otvorem [s/25g]		IS	HP
	průměr	SD	průměr	SD		
0,5	NA	NA	NA	NA	11,49	1,13
1,0	NA	NA	21,28	0,43	12,10	1,14
1,5	43,74	1,20	14,39	0,91	13,25	1,15
2,0	48,58	0,76	NA	NA	12,32	1,14
2,5	46,34	1,43	12,01	0,74	15,08	1,18
3,0	45,48	1,31	14,98	3,04	15,87	1,19
3,5	43,76	2,37	12,28	0,75	15,08	1,17
4,0	44,86	1,57	11,30	2,42	13,04	1,15
4,5	42,16	0,49	11,77	0,81	16,95	1,20

NA = not available (nelze hodnotit)



Obrázek 14: Závislost pycnometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Syloid® 244 FP a PEG 400

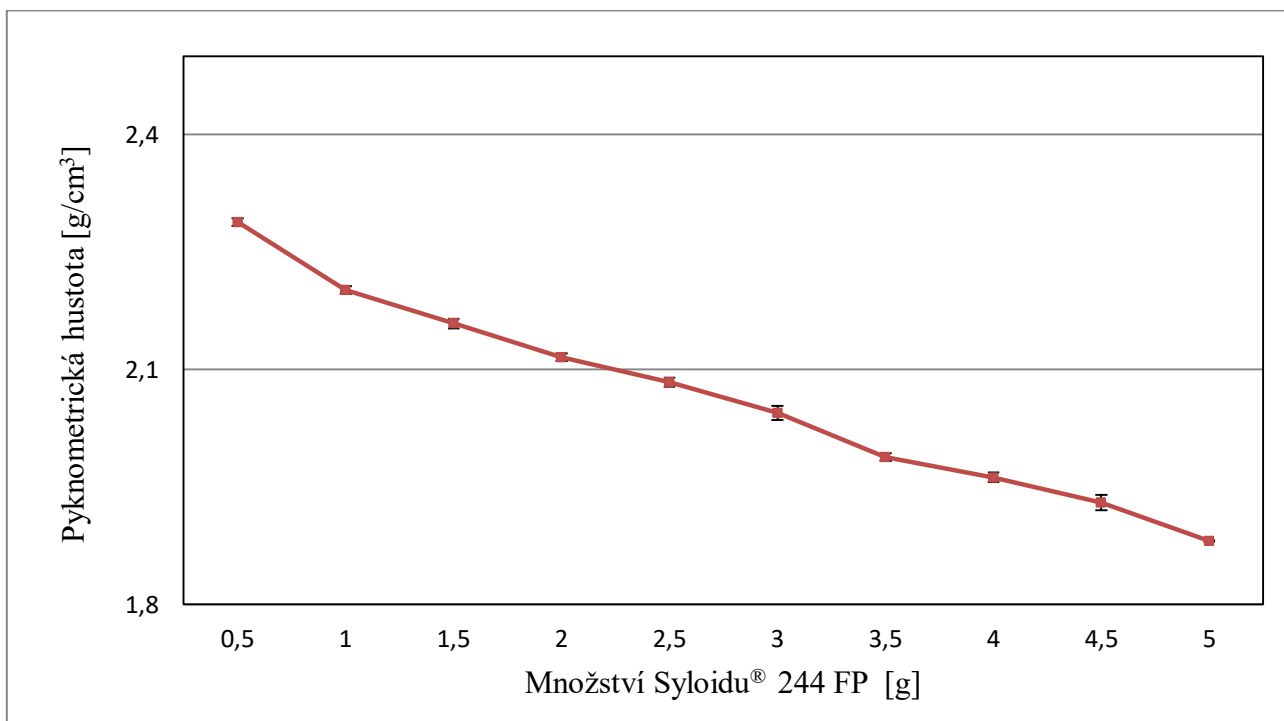


Obrázek 15: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Syloid® 244 FP a makrogol 400

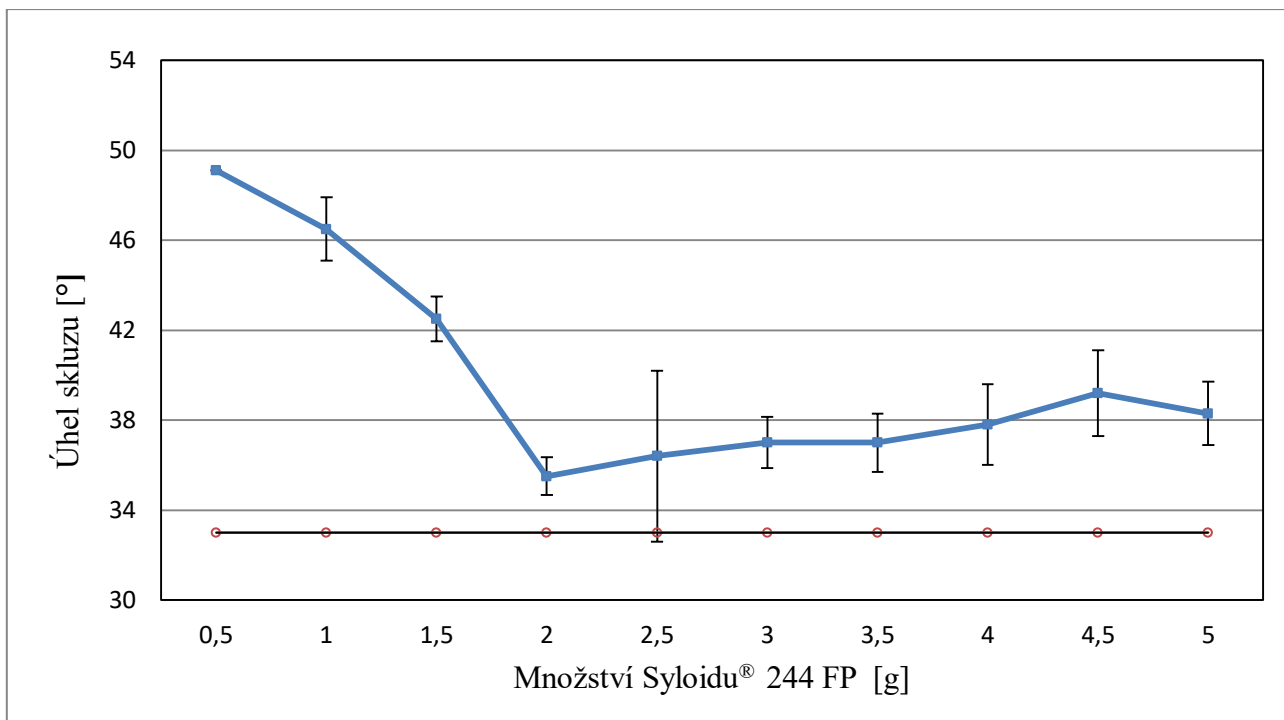
8.6 Hodnocení LS směsí Syloid® 244 FP a PG

Tabulka 10: Tokové vlastnosti směsi látek Syloid® 244 FP a PG

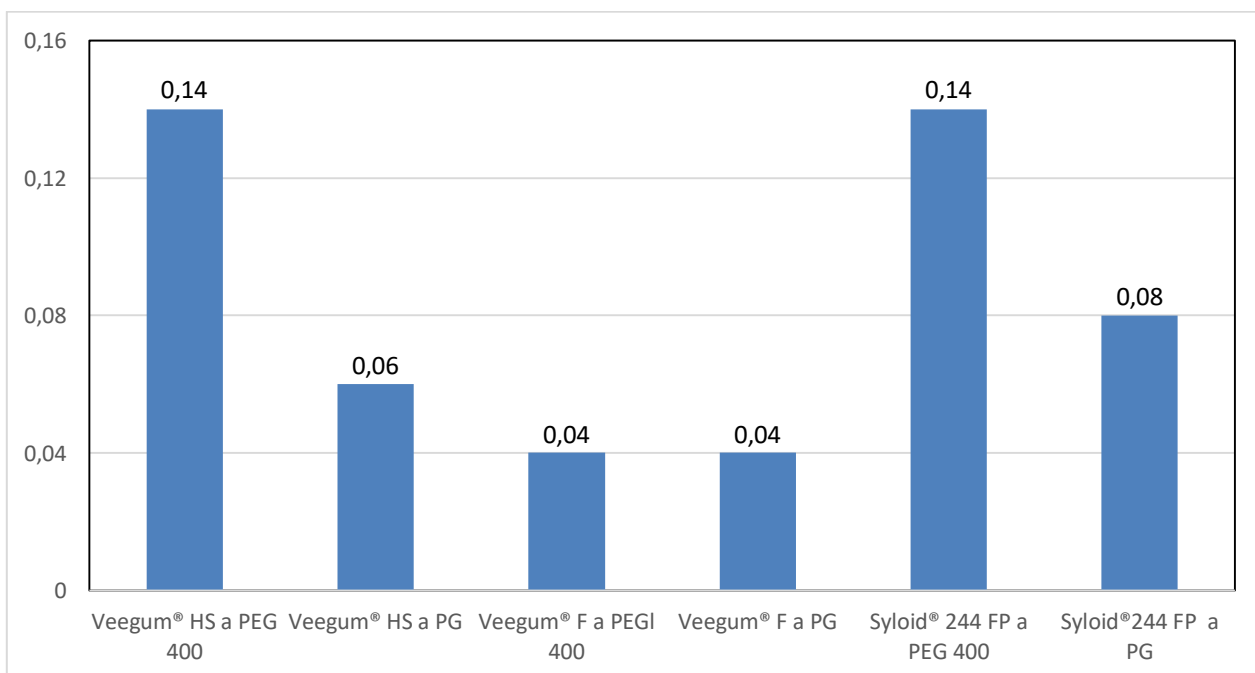
množství rozpouštědla [g]	Sypný úhel [°]		Rychlost vytékání otvorem [s/25g]		IS	HP
	průměr	SD	průměr	SD		
0,5	NA	NA	NA	NA	14,94	1,18
1,0	45,02	1,73	16,73	1,01	13,41	1,15
1,5	45,34	1,65	17,59	1,84	12,66	1,14
2,0	45,60	1,33	21,45	0,61	14,29	1,17
2,5	46,34	0,69	16,66	0,38	12,99	1,15
3,0	43,40	1,44	17,57	1,01	15,04	1,18
3,5	46,68	0,77	20,02	3,66	16,03	1,19
4,0	42,46	1,11	11,69	0,72	16,80	1,20
4,5	44,26	0,99	18,20	0,75	16,10	1,19
5,0	46,70	1,98	14,90	0,45	16,10	1,19



Obrázek 16: Závislost pyknometrické hustoty na množství přidaného rozpouštědla pro směs Syloid® 244 FP a PG



Obrázek 17: Závislost úhlu skluzu na množství přidaného rozpouštědla pro směs Syloid® 244 FP a PG



Obrázek 18: Tokový retenční potenciál všech testovaných směsí

9 Diskuze

Cílem experimentální části této diplomové práce (DP) bylo stanovení tokového retenčního potenciálu tří různých silikátů (Veegum[®] HS, Veegum[®] F a Syloid[®] 244 FP) pro dvě rozpouštědla (PEG 400 a PG). Ke každé testované práškové látce se postupně přidávalo narůstající množství jednoho z rozpouštědel a hodnotily se tokové vlastnosti (sypný úhel, rychlost vytékání otvorem, IS, HP a úhel skluzu) a pyknometrická hustota daného LS prášku. Jako hlavní parametr pro určení tokového retenčního potenciálu směsi byl na základě odborné literatury vybrán úhel skluzu, kdy za optimální hodnotu byl považován úhel rovný 33 °.

9.1 Hodnocení směsí obsahujících Veegum[®] HS a PEG 400

Hodnota sypného úhlu (Tabulka 5) se u směsi Veegum[®] HS (V-HS) a PEG 400 pohybovala v rozmezí $29,70 \pm 0,60$ ° (3 g PEG 400) až $32,96 \pm 0,33$ ° (1 g PEG 400), což ČL 2009 klasifikuje jako výborné až dobré tokové vlastnosti.⁴² Stanovení sypného úhlu neprokázalo žádnou závislost tohoto parametru na množství přidané kapaliny. Při srovnání hodnot sypného úhlu měřených LS směsí se sypným úhlem samotného nosiče ($33,68 \pm 0,82$ °)⁵⁸, je možné pozorovat mírné zlepšení tokových vlastností po přidavku kapaliny.

U rychlosti vytékání otvorem (Tabulka 5) nejprve docházelo ke zhoršování tohoto parametru až do množství rozpouštědla 3 g ($1,94 \pm 0,03$ s/50 g), poté následovalo zvýšení rychlosti vytékání otvorem až do množství rozpouštědla 6 až 7 g ($1,84 \pm 0,07$ s/50 g). Toto zrychlení průtoku je možné vysvětlit narůstající hmotností jednotlivých částic, které se pak v důsledku působení gravitační síly pohybují rychleji. Další přidávání PEG 400 vedlo opět ke zhoršování toku, což je možné vysvětlit zvýšeným obsahem vlhkosti, vyšší soudržností prášku a jeho zadržováním na stěnách násypky. Podle Hiestanda et al.⁵⁹ může vlhkost ovlivnit sílu interakce mezi pevnými částicemi minimálně třemi způsoby: (a) částice kapaliny se mohou adsorbovat na povrchu a ovlivňovat povrchovou energii, (b) mohou změnit

povrchovou vodivost, a tedy i elektrostatické nabití částic a (c) mohou tvořit vodíkové vazby mezi sousedními částicemi rozpouštědla.⁵⁹

IS a HP (Tabulka 5) byly vypočítány pomocí sypného a setřesného objemu. Nejnižší hodnotu IS a HP vykazoval vzorek směsi obsahující 2 g PEG 400 (8,66 % a 1,10), jehož tok může být dle ČL 2009 charakterizován jako výborný.⁴² Naopak nejvyšších hodnot IS a HP (15,04 % a 1,18), které jsou hodnoceny jako přiměřený až dobrý tok, dosahovala LS směs obsahující 11 g rozpouštědla. U HP ani IS nebyla zaznamenána žádná závislost mezi hodnotami těchto parametrů a množstvím přidávaného rozpouštědla. Žádná závislost HP a IS nebyla pozorována ani ve studii El-Saye et al.⁶¹, která se zabývala formulací a hodnocením LS tablet s obsahem rofekoxibu. Jako nosič zde byl použit Avicel[®] PH 101, jako obalovací materiál Cab-O-Sil[®] M-5P a jako rozpouštělo PEG 600.⁶¹ Podobný vliv přídavku rozpouštědla na hodnoty IS a HP u nosičů pro LS systémy byl pozorován v DP Silvie Koktavé⁵⁸, která se zabývala stanovením tokového retenčního potenciálu LS směsí obsahujících jako nosič V-HS a jako rozpouštědlo PEG 200. Velikost HP se v tomto případě pohybovala v rozmezí 1,08 (18 g PEG 200) až 1,23 (2 a 4 g PEG 200), zatímco IS v rozmezí 7,44 až 18,75 %. U obou parametrů nebyla patrná žádná závislost mezi jejich velikostí a množstvím přidaného PEG 200 k látce V-HS.⁵⁸

Hodnoty pyknometrické hustoty postupně klesaly se zvyšujícím se množstvím přidávaného PEG 400 (Obrázek 6). Nejvyšší hustotu tedy vykazoval vzorek obsahující 1 g rozpouštědla ($2,3383 \pm 0,0004 \text{ g/cm}^3$), nejnižší hodnota byla naopak stanovena u směsi s 11 g kapaliny ($2,0879 \pm 0,0007 \text{ g/cm}^3$). Podobný vliv přídavku kapaliny na pyknometrickou hustotu byl zaznamenán také ve studii Vraníkové et al.⁶², kde byl jako nosič použit Neusilin[®] US2 a jako rozpouštědla PEG 200, PEG 400 a PG.⁶² Tuto skutečnost lze vysvětlit tím, že se póry na povrchu prášku postupně zaplňují rozpouštědlem a ty jsou pak pro měřící plyn nedostupné.

Z obrázku 7 je patrné, že hodnota úhlu skluzu s množstvím přidávaného rozpouštědla nejprve klesala až do množství 7 g kapaliny, potom začala opět stoupat. Naměřené hodnoty úhlu skluzu se pohybovaly v rozmezí $35,20 \pm 0,45^\circ$ (7 g PEG 400) až $46,50 \pm 0,96^\circ$ (11 g PEG 400). Přechodné zlepšení hodnot úhlu skluzu je nejspíše způsobeno lubrikačním efektem PEG 400.⁶³ Podobný trend byl zaznamenán

v DP Květy Macharové, kde přidavek rozpouštědla PEG 200 k látce Aeroperl[®] 300 způsobil nejprve snížení hodnot úhlu skluzu z $53,60 \pm 0,37^\circ$ (0 g PEG 200) na $40,9 \pm 0,86^\circ$ (9,0 g PEG 200). Další přidavek kapaliny však způsobil opětovný nárůst hodnot až na $50,70 \pm 1,21^\circ$ (11,5 g PEG 200).⁶⁸

Vzhledem k tomu, že u žádné směsi nebyla zaznamenána optimální hodnota úhlu skluzu 33° , byla pro výpočet tokového retenčního potenciálu použita LS směs, u které byl naměřen nejnižší úhel skluzu, což byl vzorek obsahující 7 g PEG 400 ($35,20 \pm 0,45^\circ$), jehož tokový retenční potenciál byl roven 0,14 (Obrázek 18). U tohoto LS prášku byla naměřena rychlost vytékání otvorem $1,94 \pm 0,06$ s/50 g, sypný úhel $31,76 \pm 0,71^\circ$, IS 12,7 % a HP 1,15. Tyto hodnoty jsou ČL klasifikovány jako dobré tokové vlastnosti.⁴²

9.2 Hodnocení směsí obsahujících Veegum[®] HS a PG

Hodnoty sypného úhlu se u LS směsi V-HS a PG (Tabulka 6) zpočátku snižovali z hodnoty $30,64 \pm 0,31^\circ$ (1 g rozpouštědla) na hodnotu $28,58 \pm 0,54^\circ$ (6 g rozpouštědla). Následně došlo k opětovnému zhoršení tohoto parametru, přičemž sypný úhel se u těchto směsí pohyboval v rozmezí $29,50 \pm 0,71^\circ$ (8 g PG) až $31,00 \pm 0,55^\circ$ (13 g PG) a nebyla zde pozorována žádná závislost mezi hodnotami sypného úhlu a množstvím přidávaného PG. Podobný trend byl zaznamenán ve studii Chelly et al.⁵¹, ve které byl použit Aerosil[®] 200 jako obalovací materiál, jako nosič sloužil v této LS formulaci Avicel[®] PH 102 a jako rozpouštědlo byl zvolen PG, jehož množství se v průběhu měření zvyšovalo. Počáteční zlepšení je možné vysvětlit vyrovnáním povrchových nerovností na částicích prášku, zhoršení sypného úhlu je pak způsobeno nejspíše vyšší kohezí částic.⁵¹

Rychlost vytékání otvorem (Tabulka 6) se nejdříve snižovala z hodnoty $2,21 \pm 0,05$ s/50 g (1 g rozpouštědla) na hodnotu $1,99 \pm 0,05$ s/50 g (4 g rozpouštědla). Po dalších přidáních PG se rychlost sypaní otvorem příliš neměnila, u vzorků byly naměřeny hodnoty v rozmezí $1,84 \pm 0,14$ s/50 g (6 g kapaliny) až $2,06 \pm 0,09$ s/50 g (7 g kapaliny). Zlepšení tohoto parametru je způsobeno pravděpodobně rostoucí hmotností částic V-HS a zahlazení povrchových nerovností propylenglykolem, který zde může sloužit jako kluzná látka.⁶⁰ Naopak v DP Silvie Koktavé, ve které byla studována LS směs V-HS + PEG 200, byla rychlost vytékání otvorem u všech směsí

s výjimkou směsi s obsahem 1 g rozpouštědla vyšší v porovnání se samotným V-HS. Zhoršení toku LS směsi lze zdůvodnit zvyšujícím se obsahem vlhkosti v prášku, díky čemuž došlo k ulpívání směsi na stěnách násypky a zneprůchodnění otvoru násypky.⁵⁸ Rychlost vytékání otvorem byla zkoumána i ve studii Vraníkové et al.⁶², kde byl jako nosič použit Neusilin[®] US2 a jako rozpouštědla PEG 200, PEG 400 a PG.⁶² Stejně jako v této DP, se rychlost vytékání otvorem LS směsi Neusilin[®] US2 + PEG 200 se s přidávaným množstvím rozpouštědla zlepšovala. U směsi Neusilin[®] US2 + PEG 400 bylo pozorováno, že se rychlost vytékání otvorem nejdříve zvýšila a následně další přidání rozpouštědla způsobilo zrychlení vytékání prášku. Naopak u poslední testované směsi, Neusilinu[®] US2 + PG, bylo pozorováno, že rychlost vytékání otvorem se s narůstajícím množstvím PG zvýšila.⁶²

Hodnoty IS se pohybovaly v rozmezí 11,11 % (11 g rozpouštědla) až 13,85 % (1 g a 2 g rozpouštědla), zatímco HP byl v rozmezí 1,13 (10 g, 11 g, 12 g a 13 g PG) až 1,16 (1 a 2 g PG), což ČL 2009 hodnotí jako dobrý tok.⁴² Stejně jako v případě směsi V-HS + PEG 400, ani u této směsi nebyla zaznamenána žádná závislost mezi množstvím kapaliny a hodnotami HP a IS (Tabulka 6).

Pyknometrická hustota se obdobně jako u předchozí LS směsi s přibývajícím množstvím rozpouštědla snižovala (Obrázek 8). Nejvyšší hodnota byla $2,3358 \pm 0,003 \text{ g/cm}^3$ (1 g rozpouštědla), nejnižší naopak hodnota $1,9882 \pm 0,0005 \text{ g/cm}^3$ (13 g rozpouštědla). Snížení pyknometrické hustoty je způsobeno, jak již bylo popsáno výše, vyplněním pórů kapalinou.

Z obrázku 9 lze vyčíst, že přídavek rozpouštědla zpočátku způsobil mírný pokles úhlu skluzu z hodnoty $36,4 \pm 0,49^\circ$ (1 g PG) na $35,7 \pm 0,87^\circ$ (3 g PG). Další přídavek rozpouštědla pak vedl k opětovnému nárůstu úhlu skluzu. Při porovnání tohoto parametru s hodnotami zjištěnými ve studii Tayela et al.⁷⁰, kde byl jako nosič použit Aerosil[®] 200 a jako rozpouštědlo tekutý parafin je patrné, že na rozdíl od této DP se úhel skluzu zvyšuje s množstvím přidávaného rozpouštědla.⁷⁰

Optimální hodnotě se nejvíce přibližoval úhel skluzu o velikosti $35,7 \pm 0,87^\circ$, který byl naměřen u směsi obsahující 3 g PG. Tato směs vykazovala dle dalších provedených zkoušek dobré (HP 1,14 a IS 12,6 %) až výborné tokové

vlastnosti ⁴² (sytný úhel $29,60 \pm 0,81$ °) a dostatečnou rychlost vytékání otvorem ($2,06 \pm 0,04$ s/50g). Tokový retenční potenciál této LS směsi byl vypočítán jako poměr hmotnosti PG (3 g) a hmotnosti nosiče (50 g) a odpovídal hodnotě 0,06 (Obrázek 18).

9.3 Hodnocení směsí obsahujících Veegum[®] F a PEG 400

U LS směsi Veegum[®] F (V-F) a makrogol 400 nebylo možné stanovit sytný úhel ani rychlost vytékání otvorem, neboť tato směs neprotékala ani největším otvorem (25 mm).

Výrazně horší tokové vlastnosti směsí obsahující V-F byly pozorovány také v průběhu stanovení IS a HP (Tabulka 7). Nejnižších hodnot IS (25,42 %) a HP (1,34) dosahoval vzorek obsahující 6 g rozpouštědla. Tyto hodnoty jsou klasifikovány ČL 2009 jako průměrné až špatné tokové vlastnosti. Naopak nejvyšší hodnoty byly zaznamenány u vzorku obsahující 2 g rozpouštědla (IS = 28,67 % a HP = 1,40), přičemž tyto hodnoty jsou popisovány jako špatné tokové vlastnosti.⁴² Mezi množstvím přidávaného rozpouštědla a hodnotami IS a HP nebyla pozorována žádná závislost. Žádný vliv množství přidávaného rozpouštědla na hodnoty IS a HP nebyl pozorován ani v práci Kambleho et al.⁶⁴ Jako nosič zde byl použit Avicel[®] PH 102, jako obalovací materiál Aerosil[®] 200 a jako rozpouštědlo sloužil v těchto liquisolid prášcích PEG 200.⁶⁴

Se zvyšujícím se množstvím přidávaného rozpouštědla se pyknometrická hustota postupně snižovala, jak ukazuje obrázek 10. Nejvyšší hodnota ($2,4237 \pm 0,0013$ g/cm³) byla naměřena při obsahu makrogolu 400 1 g, naopak nejnižší ($2,0364 \pm 0,0021$ g/cm³) byla zaznamenána u směsi s 8 g makrogolu 400. Jak již bylo zmíněno dříve, klesající hodnoty pyknometrické hustoty během postupného přidávání rozpouštědla k LS směsi byly pozorovány také v dostupné odborné literatuře⁶² a mohou být vysvětleny vyplněním pórů v částicích nosiče⁵¹, které tak zvýší svůj objem.

Závislost úhlu skluzu na množství přidávaného PEG 400 je znázorněna na obrázku 11. Přídavek rozpouštědla vedl k postupnému snížení hodnot úhlu skluzu z $34,50 \pm 0,32$ ° (1 g PEG 400) na $33,6 \pm 0,58$ ° (2,0 g PEG 400). Další přídavek

způsobil opětovný nárůst hodnot. Podobný trend byl zaznamenán v DP Silvie Koptavé, kde se zvyšujícím se množstvím přidaného rozpouštědla k látce V-F (do množství 7 g PEG 200) dochází ke snižování úhlu skluzu. Při dalším přidávání rozpouštědla k LS směsi došlo k nárůstu tohoto parametru. Toto počáteční zlepšení úhlu skluzu je pravděpodobně v obou případech zapříčiněno lubrikačním efektem PEG 200.⁵⁸

Nejvíce se k požadovanému úhlu přiblížila směs s obsahem 2,0 g PEG 400, jejíž úhel skluzu byl roven $33,6 \pm 0,58$ °, přestože u tohoto vzorku byly zaznamenány nejvyšší hodnoty IS a HP (28,67 % a 1,4). Tokový retenční potenciál odpovídající této směsi byl pak stanoven jako 0,04 (Obrázek 18).

9.4 Hodnocení směsí obsahujících Veegum[®] F a PG

Stejně jako u směsí V-F + PEG 400, nebylo možné u LS směsí složených z V-F a PG stanovit úhel skluzu a rychlost vytékání otvorem, protože neprotékaly ani násypkou s největším otvorem (25 mm).

Všechny hodnoty IS, kromě směsi obsahující 2 g rozpouštědla (IS = 27,70 %), se pohybovaly v rozmezí 29,03 % až 29,93 %. Velmi podobně dopadlo měření HP, kde byla nejnižší hodnota 1,38 (2 g PG), jinak se hodnoty HP nacházely v rozmezí 1,41 až 1,43 (Tabulka 8). ČL 2009 charakterizuje tyto výsledky jako špatné tokové vlastnosti.⁴² Mezi množstvím přidaného rozpouštědla a hodnotami IS a HP nebyla pozorována žádná závislost (Tabulka 8) stejně jako v DP Silvie Koptavé, ve které byla hodnocena směs V-F a PEG 200. U samotné látky V-F byl pozorován největší IS (33,54 %) a HP (1,50) v porovnání s ostatními směsmi obsahující narůstající množství PEG 200. Nejnižší hodnotu IS a HP vykazovala LS směs po přidání 8 g rozpouštědla (23,28 % a 1,30).⁵⁸

Pyknometrická hustota se s přidávaným množstvím PG snižovala (Obrázek 12). Rozsah hodnot byl od $2,4479 \pm 0,0028$ g/cm³ (1 g rozpouštědla) až $2,2435 \pm 0,0010$ g/cm³ (6 g rozpouštědla). Tento jev je způsoben vyplněním pórů částic prášku⁵¹, jak již bylo popsáno výše.

Z hodnocení úhlu skluzu (Obrázek 13) je patrné, že přidavek PG k V-F zvýšil jeho úhel skluzu z $34,8 \pm 0,51^\circ$ (1 g PG) na $37,1 \pm 0,68^\circ$ (6 g PG). Úhel skluzu byl jako hlavní parametr pro výpočet tokového retenčního potenciálu zvolen i ve studii Vraníkové et al.⁶⁹, která se zabývala stanovením tokového retenčního potenciálu nosiče Fujicalin[®] pro LSS a kde byl jako rozpouštědlo použit PG. Stejně jako v této DP bylo pozorováno, že přidání PG vedlo ke zvýšení úhlu skluzu.⁶⁸

Pro výpočet tokového retenčního potenciálu byla vybrána směs s úhlem skluzu $34,4 \pm 1,02^\circ$ obsahující 2 g PG. Tato směs vykazovala také nejlepší hodnoty IS a HP (27,70 %, respektive 1,38). Tokový retenční potenciál byl stejně jako u směsi s PEG 400 roven 0,04. (Obrázek 18).

9.5 Hodnocení směsí obsahujících Syloid[®] 244 FP a PEG 400

V případě Syloidu[®] 244 FP (S-224 FP) a PEG 400 bylo možné sypný úhel stanovit až pro LS směsi obsahující 1,5 g rozpouštědla. Důvodem byl špatný tok vzorků s nižším obsahem kapaliny otvorem násypky. Po přidání rozpouštědla se ovšem tokové vlastnosti zlepšily a bylo možné sypný úhel stanovit (Tabulka 9). Hodnota sypného úhlu nejdříve vzrostla z $43,74 \pm 1,20^\circ$ (1,5 g rozpouštědla) na hodnotu $48,58 \pm 0,76^\circ$ (2 g rozpouštědla) a potom klesala až na hodnotu $42,16 \pm 0,49^\circ$ (4,5 g rozpouštědla).

Stejně jako sypný úhel, také rychlost vytékání otvorem bylo možno stanovit až po několika přidáních rozpouštědla (Tabulka 9). Rychlost vytékání otvorem se zvyšovala z $21,28 \pm 0,43$ s/25 g (1 g rozpouštědla) až na $11,77 \pm 0,8$ s/25 g (4,5 g rozpouštědla). Zlepšení tokových vlastností je stejně jako u předchozích LS směsí možné zdůvodnit lubrikačním efektem PEG 400, který vyplňuje nerovnosti na povrchu nosiče, a zvýšením hmotnosti částic.⁶³ Rychlost vytékání otvorem LS směsi obsahující S-244-FP byla studována i v DP Silvie Koptavé. Bylo zjištěno, že rychlost vytékání otvorem se zvyšovala v závislosti na zvyšujícím se množství přidávané kapaliny (PEG 200).⁵⁸

IS a HP dosahovaly nejnižších hodnot při 0,5 g přidaného makrogolu 400 (11,49 %, respektive 1,13), které jsou ČL 2009 charakterizovány jako dobré tokové vlastnosti.⁴² Nejvyšší hodnoty byly naměřeny u LS směsi obsahující 4,5 g

rozpouštědla (16,95 % a 1,20). IS a HP byly hodnoceny i v práci Sanjeeva et al.⁷¹, kde byl jako nosič použit Avicel[®] PH 102, jako obalovací materiál Aerosil[®] 200 a jako rozpouštědlo PG. Velikost IS se nacházela v rozmezí 14,30 % až 19,49 %, zatímco velikost HP byla v rozsahu 1,16 až 1,36. Stejně jako v této DP, ani ve zmíněné studii nebyla zaznamenána žádná závislost mezi množstvím přidávaného rozpouštědla a hodnotami IS a HP.⁷¹

Pyknometrická hustota klesala s přidávaným množstvím kapaliny až na hodnotu $1,9150 \pm 0,0067 \text{ g/cm}^3$ (4,5 g rozpouštědla) (Obrázek 14). Jedinou výjimkou byla směs obsahující 4 g PEG 400, která vykazovala pyknometrickou hustotu vyšší než směsi s 3,5 a 4,5 g rozpouštědla.

Až do množství 2,5 g PEG 400 byly hodnoty úhlu skluzu vyšší než 50° , což potvrzuje špatné tokové vlastnosti směsi pozorované již během stanovení sypného úhlu a rychlosti vytékání otvorem. Poté se hodnoty úhlu skluzu začaly snižovat, přičemž neblíže optimu byl výsledek $33,8 \pm 0,93^\circ$ (3,5 g rozpouštědla), při dalším přidání však hodnoty opět stoupaly (Obrázek 15). Podobný vliv na úhel skluzu LS směsi po přidání rozpouštědla k prášku zaznamenali ve své studii Dias et al.⁷², kdy po přidání PEG 200 k látce Fujicalin[®] došlo nejdříve ke snížení úhlu skluzu na hodnotu okolo 22° a poté k jeho opětovnému zvýšení.⁷²

Pro výpočet tokového retenčního potenciálu byla tedy vybrána směs s úhlem skluzu $33,8 \pm 0,93^\circ$. Tokový retenční potenciál této směsi odpovídal hodnotě 0,14 (Obrázek 18). Pro tuto LS směs byl zjištěn sypný úhel $43,76 \pm 2,37^\circ$, rychlost vytékání otvorem $12,28 \pm 0,75 \text{ s/25 g}$, IS 15,08 a HP 1,18, kdy tyto hodnoty odpovídají přiměřenému až dobrému toku.⁴²

9.6 Hodnocení směsí obsahujících Syloid[®] 244 FP a PG

LS směs obsahující S-244-FP a 0,5 g PG stejně jako předchozí směs neprotékala otvorem 15 mm. Po přidání dalšího množství rozpouštědla se tokové vlastnosti zlepšily a bylo již možné stanovit sypný úhel a rychlost vytékání otvorem (Tabulka 10). Mezi velikostí sypného úhlu a množstvím přidávaného rozpouštědla

nebyla pozorována žádná závislost. Hodnoty sypného úhlu se nacházely v rozmezí $42,46 \pm 1,11^\circ$ (4 g rozpouštědla) až $46,70 \pm 1,98^\circ$ (5 g rozpouštědla).

U rychlosti vytékání otvorem nebyla rovněž pozorována žádná závislost mezi množstvím přidané kapaliny a tímto parametrem (Tabulka 10). Rychlost vytékání otvorem byla nejvyšší u směsi obsahující 4 g PG ($11,69 \pm 0,72$ s/25 g), naopak nejnižší rychlost byl naměřena u směsi obsahující 2,0 g rozpouštědla ($21,45 \pm 0,61$ s/25 g)

Hodnoty IS a HP byly v rozpětí 12,66 %, respektive 1,14 (1,5 g rozpouštědla) až 16,80 %, respektive 1,20 (4 g rozpouštědla). Tyto hodnoty odpovídají dobrým až přiměřeným tokovým vlastnostem.⁴² Stejně jako u všech dříve diskutovaných směsí nebyla mezi hodnotami IS a HP a množstvím přidávaného PG pozorována žádná závislost.

Na obrázku 16 lze pozorovat, že pyknometrická hustota s narůstajícím množstvím PG klesá. Nejvyšší hodnota byla naměřena u směsi obsahující 0,5 g rozpouštědla ($2,2883 \pm 0,0041$ g/cm³) a nejnižší u směsi s 5 g rozpouštědla ($1,8809 \pm 0,0009$ g/cm³).

Úhel skluzu postupně klesal z hodnoty $49,1 \pm 1,74^\circ$ (0,5 g kapaliny) na hodnotu $35,5 \pm 0,71^\circ$ (2 g kapaliny), ale při dalším přidávání PG začal úhel skluzu opět stoupat (Obrázek 17). Úhel skluzu látky S-244-FP byl měřen i v DP Silvie Koptavé⁵⁸, kde byl jako rozpouštědlo použit PEG 200. Avšak na rozdíl od této práce zde nebyla pozorována žádná závislost mezi množstvím přidané kapaliny a hodnotou úhlu skluzu. U čisté látky byla naměřena nejvyšší hodnota ($42,80 \pm 0,68^\circ$). Během prvních přidávání PEG 200 došlo k poklesu hodnot tohoto parametru až k $36,60 \pm 0,37^\circ$ (3,5 g PEG 200), po dalším přidání PEG 200 došlo k nárůstu a poté opět k poklesu hodnot úhlu skluzu. Po přidání 12,5 g rozpouštědla už hodnocený parametr pouze stoupal až k hodnotě $42,10 \pm 0,37^\circ$ (16 g PEG 200).

LS směs s nejnižším úhlem skluzu $35,5 \pm 0,71^\circ$ obsahující 2 g kapaliny sloužila pro výpočet tokového retenčního potenciálu, jehož hodnota byla v tomto případě rovna 0,08 (Obrázek 18). U této směsi byl zaznamenán sypný úhel $46,60 \pm 1,33^\circ$, rychlost vytékání otvorem $21,45 \pm 0,61$ s/25 g, IS 14,29 % a HP 1,17. ČL 2009 klasifikuje tyto hodnoty jako dobré tokové vlastnosti.

9.7 Porovnání hodnot tokového retenčního potenciálu

Jednotlivé LS směsi, jejichž úhly skluzu se nejvíce blížily optimální hodnotě 33°, byly použity k výpočtu tokových retenčních potenciálů příslušných směsí (Obrázek 18). Při porovnání tokových retenčních potenciálů nosičů zkoumaných v této DP je patrné, že vyšší tokový retenční potenciál vykazovaly nosiče pro PEG 400 než pro PG, kromě směsi s V-F, kde jsou si hodnoty pro obě rozpouštědla rovny. V DP Silvie Koktavé byly stanoveny tokové retenční potenciály V-HS, V-F a S-244 FP pro makrogol 200. Z těchto látek dosahoval nejvyšší hodnoty V-F (0,16), tokový retenční potenciál S-244-FP byl roven 0,14 a nejnižší hodnotu tohoto parametru vykazoval V-HS (0,02).⁵⁸ Při porovnání všech tří rozpouštědel není možné vyhodnotit jedno rozpouštědlo jako nejvýhodnější pro všechny nosiče. Hodnoty tokového retenčního potenciálu tedy souvisí nejen s rozpouštědlem (viskozita, polarita atd.), ale také s vlastnostmi nosiče, jako je např. specifický měrný povrch, absorpční kapacita a povrchová chemie.

Tokové retenční potenciály potenciálních nových pomocných látek pro přípravu LSS (V-HS, V-F a S-244-FP) stanovovaný v této DP vykazují v porovnání s tradičními nosiči, jako je například MCC - Avicel[®], podobné hodnoty. Ve studii Akinladeho et al.⁶⁵ dosahoval tokový retenční potenciál Avicelu[®] PH 101 hodnoty 0,16, která je mírně vyšší než hodnota naměřená v této DP u LS směsí V-HS + PEG 400 a S-244-FP + PEG 400 (0,14). Také studie Elkordiho et al.⁶⁶ uvádí hodnotu tokového retenčního potenciálu Avicelu[®] PH 102 jako 0,18, což je hodnota nepatrně vyšší, než ty naměřené v této práci pro směsi V-HS + PEG 400 a S-244-FP + PEG 400 (0,14).⁶⁶ Naopak při porovnání výsledků práce Spirease et al.⁶⁷, která se zabývala studiem uvolňování methylochloriazidu z LSS je patrné, že hodnota tokového retenčního potenciálu Avicelu[®] PH 200 (0,02) byla výrazně nižší, než u nosičů v této DP.

Naopak získané hodnoty jsou výrazně nižší než tokové retenční potenciály jiných silikátů, které se stále častěji v LSS využívají jako nosiče či obalovací materiály. Např. v dříve zmiňované práci Akinladea et al.⁶⁵ byl hodnocen tokový retenční potenciál Cab-O-Silu[®] M5, což je koloidní oxid křemičitý často používaný v rámci LSS jako obalovací materiál. Jeho tokový retenční potenciál pro PEG 400

byl roven 2,20.⁶⁵ Toto tvrzení podporují i hodnoty tokových retenčních potenciálů popsanych v DP Květy Macharové, jejíž cílem bylo stanovení retenčního potenciálu koloidního oxidu křemičitého Aeroperlu[®] 300 pro tři hydrofilní rozpouštědla. Výsledky práce ukázaly, že 1 g Aeroperlu[®] 300 je schopen zadržet 0,5 g PG, 0,44 g PEG 400 a 0,36 g PEG 200 a současně si zachovat přijatelné tokové vlastnosti. Dalším příkladem může být i studie Vraníkové et al.⁶², kde byl jako nosič použit Neusilin[®] US2 a jako rozpouštědlo PEG 200, PEG 400 a PG. Ve všech případech zde byly zjištěny vyšší hodnoty tokového retenčního potenciálu (u Neusilinu[®] US2 + PEG 200 $\Phi = 1,48$, u Neusilinu[®] US2 + PEG 400 $\Phi = 1,16$ a u Neusilinu[®] US2 + PG $\Phi = 1$) než u látek posuzovaných v této DP. Všechny zmíněné hodnoty jsou vyšší v porovnání s hodnotami látek zkoumaných v této DP.⁶⁸

10 Závěr

Cílem experimentální části této diplomové práce bylo stanovit tokový retenční potenciál silikátů (Veegum[®] HS, Veegum[®] F a Syloid[®] 244 FP) pro makrogol 400 a propylenglykol. V této diplomové práci bylo hodnoceno maximální množství rozpouštědla, které jsou tyto nosiče schopny zadržet a současně si zachovat přijatelné tokové vlastnosti. Prášková LS směs s vyhovujícím tokem je totiž důležitá pro další zpracování do podoby tablet nebo tobolek.

Výsledky hodnocení ukázaly, že 1 g Veegum[®] HS je schopný zadržet 0,14 g makrogolu 400 a 0,06 g propylenglykolu. 1 g Veegum[®] F je schopen pojmout 0,04 g makrogolu 400 i propylenglykolu. Poslední ze silikátů, Syloid[®] 244 FP je schopen zadržet 0,08 g propylenglykolu a 0,14 g makrogolu 400, což byla nejvyšší hodnota tokového retenčního potenciálu pro LS směs získaná v této diplomové práci.

Na základě zjištěných výsledků je možné konstatovat, že látky (Veegum[®] HS, Veegum[®] F a Syloid[®] 244 FP) díky nedostatečným hodnotám tokového retenčního potenciálu nejsou vhodné jako nosiče léčiv pro LSS, avšak je možné je zde využít jako obalovací materiály.

11 Literatura

- 1) OKÁČOVÁ, L., D. VETCHÝ, A. FRANC, M. RABIŠKOVÁ a B. KRATOCHVÍL, Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chemické Listy*, 2010, 104, 21-26.
- 2) SAVJANI, K. T., A. K. GAJJAR a J. K. SAVJANI. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceuticals*. 2012, 1-10
- 3) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK a D. VETCHÝ. Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *BioMed Research International*, 2015, 1-12
- 4) VRANÍKOVÁ, B., A. FRANC a J. GAJDZIOK. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*. 2014, 24(4), 312-314.
- 5) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK, D. VETCHÝ, B. KRATOCHVÍL a L. SEILEROVÁ. (2013) Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy*, 107 , 681–687.
- 6) PANDA, S., R. VARAPRASAD, K. PRIYANKA a R. P. SWAIN. Liquisolid technique: A Novel Approach for dosage form design. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2017, 9(3), 8-14
- 7) KAPADNIS, D. G. a A. D. SAVAKARE: Liquisolid Technique: A Novel Approach for Solubility Enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014; 5(12): 5119-26
- 8) SPIREAS, S. S., C. I. JAROWSKI a B. D. ROHERA. Powdered Solution Technology: Principles and Mechanism. *Pharmaceutical Research*. 09(10), 1351-1358
- 9) MAMATHA, T. a N. SULTANA. Enhancement of the dissolution rate of nateglinide tablets using liquisolid compact technique . *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017, 10(10), 241-247
- 10) JAVADZADEH, Y., L. MUSAALREZAEI a A. NOKHODCHI. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, 362(1-2), 102-108

- 11) GAJDZIOK, J. a B. VRANÍKOVÁ. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů. *Česká a slovenská farmacie*. 2015, 64(3), 55-66.
- 12) KUMAR, M. a B. P. MANJULA. A review on Enhancement of Solubility Techniques. *Universal Journal of Pharmacy*. 2013; 2(2):27-36.
- 13) ADIBKIA, K., M. SHOKRI, M. BARZEGAR-JALALI, L. SOLDUZIAN a Y. JAVADZADEH. Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form liquisolid tablets. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014, 113, 10-14
- 14) NOKHODCHI, A. a Y. JAVADZAHED (2005). The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (Indomethacin) From Liquisolid Compacts. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*. 8. 18-25.
- 15) KARMARKAR, A., D. GONJARI, H. INDRAJEET a A. HOSMANI. Dissolution Rate Enhancement of Fenofibrate Using Liquisolid Tablet Technique. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2009, 28. 538-543.
- 16) KARMARKAR, A., D. GONJARI, H. INDRAJEET, A. HOSMANI a P. DHABALE. Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Drug discoveries & therapeutics*. 2010, 4. 26-32.
- 17) ZANGAGLIA, R., E. MARTIGNONI, M. GLORIOSO, M. OSSOLA, G. RIBOLDAZZI, D. CALANDRELLA, G. BRUNETTI a C. PACCHETTI. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Movement Disorders*. 2007, 22(9), 1239-1244
- 18) VITTAL G. V., R. DEVESWARAN, S. BHARATH, B. V. BASAVARAJ a V. MADHAVAN. Formulation and characterization of ketoprofen liquisolid compacts by Box-Behnken design. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2012, 2 (3), 150-156

- 19) MAMMANO, A. a L. ROSINO. The spectrum 1966-67 of the peculiar object MHalfa 328-116 (V 1016 CYG): note II. Firenze: Tipografia Raccini & Chiappi. *Memorie della Societa astronomica Italiana*, 1968, vol. 39, fasc. 3.
- 20) BURRA, S. a S. KUMAR GALIPELLY. Enhancement of solubility and dissolution rate of Frusemide through liquisolid technique. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2. 321-328.
- 21) RAJESH, K., R. RAJALAKSHMI, J. UMAMAHESWARI, C. K. ASHOK KUMAR. Liquisolid technique a novel approach to enhance solubility and bioavailability. *International Journal of Biopharmaceutics*, 2011, 2 (1), 8-13.
- 22) NAIK, N. G, S. R SUNDER a S. K. MANCHIKANTI. A promising technique to improve the solubility by liquisolid compaction technology. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018; 8(5):56-61
- 23) JAVADZADEH, Y., H. SHARIATI, E. MOVAHHED-DANESH a A. NOKHODCHI. Effect of Some Commercial Grades of Microcrystalline Cellulose on Flowability, Compressibility, and Dissolution Profile of Piroxicam Liquisolid Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009, 35(2), 243-251
- 24) LU, M., H. XING, J. JIANG, X. CHEN, T. YANG, D. WANG a P. DING. Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017, 12(2), 115-123
- 25) PRAJAPATI S. T., H. H. BULCHANDI, D. M. PATEL, S. K. DUMANIYA, C. N. PATEL. Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan medoxomil. *Journal of Drug Delivery*. 2013; 2013, 1-9
- 26) Neusilin The Extraordinary Excipient for Oral Soli Dosage Forms [online]. [cit. 2018-12-02]. Dostupné z: http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0710.html
- 27) VOJINOVIĆ, T., D. MEDAREVIĆ, E. VRANIĆ, Z. POTPARA, M. KRSTIĆ, J. DJURIŠ a S. IBRIĆ. Development of ternary solid dispersions with hydrophilic polymer and surface adsorbent for improving dissolution rate of carbamazepine. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018, 26(5), 725-732

- 28) Veegum[®] Magnesium Aluminum Silicate. [online]. [cit. 2018-12-02].
Dostupné z:
<https://www.thecarycompany.com/rawmaterials/principals/vanderbilt-minerals/veegum>
- 29) AEROSIL[®] COLLOIDAL SILICON DIOXIDE FOR SOLID DOSAGE FORMS [online]. [cit. 2018-12-02]. Dostupné z:
<https://www.aerosil.com/product/aerosil/en/industries/pharmaceuticals/solid-drug-forms/>
- 30) VILEGAVE K, et al. , Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Overview. *American Journal of Pharmaceutical Research & Technology* 2013
- 31) ONDŘEJÍČEK, P., M. ŘEHULA, P. SVAČINOVÁ, J. STONIŠ a M. RABIŠKOVÁ. The effect of a new glidant Syloid on pressing of drugtablets. *Chemické Listy*. 108, 687-693 (2014).
- 32) PEMBA L., S. SINGH, V. GARG, P. MAHARSHI, A. YADAV, M. GULATI a B. KUMAR. Influence of formulation parameters on dissolution rate enhancement of piroxicam using liquisolid technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016, 9.
- 33) NAGABANDI V. K., T. RAMARAO a K. N. JAYAVEERA, Liquisolid compacts: A novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs, *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2011, 89–102.
- 34) VRANÍKOVÁ, B. a J. GAJZIOK. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica*, 2013, 63, 447-465.
- 35) CHANDEL, P., R. KUMARI a A. KAPOOR. LIQUISOLID TECHNIQUE: AN APPROACH FOR ENHANCEMENT OF SOLUBILITY. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2013, 3(4), 131-137
- 36) BASALIOUS E. B., W. EL-SEBAIE, O. EL-GAZAYERLY. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in

- vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013, 18 (2), 407-416
- 37) ZHAO, X., Q. ZHOU, Y. POTHARAJU, L. SURESH, M. HAO, M. SUN, H. BRUNSON, E. ALMOAZEN, L. HASSAN a J. JOHNSON. Development of a self micro-emulsifying tablet of cyclosporine-A by the liquisolid compact technique. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011, 2.
- 38) VILEGAVE, K., et al. , Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Overview. *American Journal of Pharmaceutical Research & Technology* 2013
- 39) MISHRA, M., a G. VERMA. Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form: A review. *Shambhunath Institute of Pharmacy, Jhalwa, Allahabad, Uttar Pradesh-211012, 2011*
- 40) GAISFORD, S. a M. SAUNDERS. *Essentials of Pharmaceutical Preformulation*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2012
- 41) PATEL, D. S. et al. Liquisolid Tablets for Dissolution Enhancement of a Hypolipidemic Drug. *Indian journal of pharmaceutical sciences* vol. 77,3, 2015: 290-8.
- 42) Český lékopis 2009 – Doplněk 2015 Grada Publishing a.s., Praha, 2015
- 43) ANSARI M. S., D. K. PATEL, R. KESHARWANI a V. KUMAR. Novel technology used in the preformulation study: a review, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2017; 7(4):20-33
- 44) KHAN, A. a S. AGRAWAL. Formulation and evaluation of lumefantrine capsule prepared by using liquisolid technique. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2018, 10(2), 43-50
- 45) SIRISHA, V. N. L., B. SRUTHI, M. NAMRATA, I. BHAVANI, P. KIRANKUMAR, Y. KIRAN KUMAR RAO, K. PRANAVI, S. SINDHURA, N. VAMSI KRISHNA a O. UMA MAHESHWAR RAO. Review on Liquid Solid Compacts. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 2012 2(2), 116-121

- 46) BEAKAWI AL-HASHEMI, H. M. a O. S. BAGHABRA AL-AMOUDI. A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technology*, 2018, 330, 397-417
- 47) GELDART, D., E. C. ABDULLAH, A. HASSANPOUR, L. C. NWOKE a I. WOUTERS. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology*. 2006, 4(3-4), 104-107
- 48) SAW, H. Y., C. E. DAVIES, A. H. J. PATERSON a J. R. JONES. Correlation between Powder Flow Properties Measured by Shear Testing and Hausner Ratio. *Procedia Engineering*. 2015, 102, 218-225
- 49) Shear testing [online]. [cit. 2019-24-01]. Dostupné z: https://www.freemantech.co.uk/_powders/powder-testing-shear-cells
- 50) S. M. GAVALI, S. S. PACHARANE, S. V. SANKPAL, K. R. JADHAV a V. J. KADAM, Liquisolid compact: a new technique for enhancement of drug dissolution, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, vol. 1, pp. 2231–2781, 2011.
- 51) CHELLA, N., N. SHASTRI a R. R. TADIKONDA. Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2012, 2(5), 502–508.
- 52) HARINDRAN, J. Formulation and Evaluation of Liquisolid Tablets of Nifedipine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Oct–Dec, 2013. Vol 3. 43-50.
- 53) KAMARKAR A. B., I. D. GONJARI, A. H. HOSMANI, P. N. DHABALE a S. B. BHISE. Liquisolid tablets: a novel approach for drug delivery. *International Journal of Health Research*. 2009; 2: 45-50
- 54) SPIREAS, S. Liquisolid systems and methods of preparing same, 2002. US 6423339 B158
- 55) KALA, N. P., M. T. SHAIKH, D. H. SHASTRI a P. K. SHEALT. A Review on Liquisolid Systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2014, 4(3), 25-31.
- 56) VIANA, M., P. JOUANNIN, C. PONTIER, D. CHULIA. About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57(3)

- 57) NAGEL, K. M., a G. E. PECK. Investigating the Effects of Excipients on the Powder Flow Characteristics of Theophylline Anhydrous Powder Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2003 29(3), 277–287.
- 58) KOKTAVÁ, S. Stanovení tokového retenčního potenciálu nových pomocných látek pro liquisolid systémy. Hradec Králové. *Diplomová práce (Mgr.)*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie. 2017
- 59) HIESTAND, E. N. Powders: Particle-Particle Interactions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1966, 55(12), 1325–1344.
- 60) HENTZSCHEL, C. M., A. SAKMANN a C. S. LEOPOLD. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug development and industrial pharmacy*. 2011, 37(10), 1200-1207.
- 61) EL-SAY K. M., A. M. SAMY a M. I. FETOUH. Formulation and evaluation of Rofecoxib liquisolid tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010; 3(1): 28.
- 62) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK a D. VETCHÝ. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014, 20(7), 839–844.
- 63) WANG, J., H. WEN a D. DESAI. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010;75:1–15
- 64) KAMBLE, P. R., K. S. SHAIKH a P. D. CHAUDHARI. Application of liquisolid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2014, 4(2), 197–204.
- 65) AKINLADE, B. Liquisolid Systems to Improve the Dissolution of Furosemide. *Scientia Pharmaceutica*, 2010, 78(2), 325–344.
- 66) ELKORDY, A. A., A. A. ESSA, S. DHUPPAD a P. JAMMIGUMPULA. Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: Effect of choice of non-volatile liquid vehicles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, 434(1-2), 122–132.

- 67) SPIREAS, S., T. WANG a R. GROVER. Effect of Powder Substrate on the Dissolution Properties of Methyclothiazide Liquisolid Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999, 25(2), 163–168.
- 68) MACHAROVÁ, K. Stanovení retenčního potenciálu Aeroperlu® pro tři hydrofilní rozpouštědla. Hradec Králové. *Diplomová práce (Mgr.)*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie. 2017
- 69) VRANÍKOVÁ, B. a J. GAJDZIOK. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2015, 72. 539-549.
- 70) TAYEL, S. A., I. I. SOLIMAN a D. LOUIS. Improvement of dissolution properties of Carbamazepine through application of the liquisolid tablet technique. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, 69(1), 342–347.
- 71) SANJEEY, R. G. a R. JARAG. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts. *Asian J Pharm Sciences* 2010; 5(2): 50-60.
- 72) DIAS R. J., K. K. MSLI, V. S. GHORPADE a V. D. HAVALDAR. Formulation and Evaluation of Carbamazepine Liquisolid Compacts Using Novel Carriers. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 51 (2S), S69-S78