

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmaceutickej technológie**



**Štúdium lisovateľnosti liquisolid práškov s premenným  
zastúpením obal'ovacieho materiálu**

Compressibility evaluation of liquisolid powders containing  
varying amount of coating material

**DIPLOMOVÁ PRÁCA**

**Vedúci diplomovej práce:**

**PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.**

**Hradec Králové, 2018**

**Lucia Nemcová**

### **Prehlásenie**

Prehlasujem, že táto práca je mojim autorským dielom.

Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovávaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové, 09.05.2018

Lucia Nemcová

## **Pod'akovanie**

Rada by som sa pod'akovala PharmDr. Barbore Vraníkovej, Ph.D. za odborné vedenie, ústretovosť, cenné rady a pripomienky pri vypracovaní tejto práce.

# Obsah

<b>ABSTRAKT .....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>CIEĽ PRÁCE .....</b>	<b>9</b>
<b>ZOZNAM SYMBOLOV A SKRATIEK .....</b>	<b>10</b>
<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>13</b>
<b>2 TEORETICKÁ ČASŤ .....</b>	<b>14</b>
2.1 SYSTÉMY KVAPALINA V PEVNEJ FÁZE .....	14
2.1.1 <i>Príprava systémov kvapalina v pevnej fáze</i> .....	14
2.1.2 <i>Výhody a nevýhody systémov kvapalina v pevnej fáze</i> .....	15
2.1.2.1 Výhody LSS .....	15
2.1.2.2 Nevýhody LSS .....	15
2.1.3 <i>Pomocné látky pre prípravu liquisolid systémov</i> .....	16
2.1.3.1 Rozpúšťadlá .....	16
2.1.3.2 Nosiče.....	17
2.1.3.3 Obaľovacie materiály .....	20
2.1.3.4 Ďalšie pomocné látky .....	22
2.2 PREFORMULAČNÉ ŠTÚDIE A MATEMATICKÝ MODEL LIQUISOLID SYSTÉMOV	23
2.2.1 <i>Stanovenie rozpustnosti liečivých látok</i> .....	24
2.2.2 <i>Určenie uhla sklzu</i> .....	24
2.2.3 <i>Stanovenie tokového retenčného potenciálu (hodnota <math>\Phi</math>)</i> .....	25
2.2.4 <i>Výpočet absorpčného faktora kvapaliny (<math>L_f</math>)</i> .....	26
2.2.5 <i>Skúška lisovateľnosti</i> .....	26
2.2.6 <i>Matematický model pre liquisolid systémy</i> .....	26
2.3 APLIKÁCIA LIQUISOLID SYSTÉMOV .....	28
2.3.1 <i>Tablety so zrýchleným uvoľňovaním</i> .....	28
2.3.2 <i>Orálne dispergovateľné tablety</i> .....	29

2.3.3	<i>Tablety s predĺženým uvoľňovaním</i> .....	30
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTÁLNA ČASŤ</b> .....	<b>32</b>
3.1	POUŽITÉ SUROVINY .....	32
3.1.1	<i>Kvapalné makrogoly</i> .....	32
3.1.2	<i>Neusilin® US2</i> .....	33
3.1.3	<i>Aerosil® 200</i> .....	34
3.1.4	<i>Aeroperl® 300 Pharma</i> .....	35
3.2	POUŽITÉ PRÍSTROJE .....	36
3.3	POUŽITÉ METÓDY .....	38
3.3.1	<i>Príprava liquisolid prášku a liquisolid tabliet</i> .....	38
3.3.2	<i>Hodnotenie zmesí</i> .....	40
3.3.2.1	Sypný uhol .....	40
3.3.2.2	Rýchlosť vytekania otvorom.....	42
3.3.2.3	Sypná a strasená hustota, index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer..	42
3.3.2.4	Hodnotenie uhla sklzu.....	44
3.3.2.5	Stanovenie hustoty pevných látok plynovým pyknometrom .....	45
3.3.3	<i>Hodnotenie lisovacieho procesu</i> .....	46
3.3.4	<i>Hodnotenie tabliet</i> .....	48
3.3.4.1	Hmotnostná rovnomernosť .....	48
3.3.4.2	Pyknometrické stanovenie hustoty tabliet.....	49
3.3.4.3	Stanovenie výšky, priemeru a pevnosti tabliet.....	49
3.3.4.4	Oder tabliet.....	50
3.3.4.5	Skúška rozpadavosti tabliet.....	50
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY</b> .....	<b>52</b>
4.1	ZMESI S AEROSILOM® 200.....	52
4.2	TABLETY S AEROSILOM® 200 .....	56
4.3	ZMESI S AEROPERLOM® 300 PHARMA .....	59
4.4	TABLETY S AEROPERLOM® 300 PHARMA .....	63

<b>5</b>	<b>DISKUSIA</b> .....	<b>66</b>
5.1	VLASTNOSTI ZMESI S AEROSILOM <sup>®</sup> 200 .....	66
5.2	VLASTNOSTI TABLIET S AEROSILOM <sup>®</sup> 200 .....	70
5.3	VLASTNOSTI ZMESI S AEROPERLOM <sup>®</sup> 300 PHARMA .....	74
5.4	VLASTNOSTI TABLIET S AEROPERLOM <sup>®</sup> 300 PHARMA.....	77
<b>6</b>	<b>ZÁVER</b> .....	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>POUŽITÁ LITERATÚRA</b> .....	<b>81</b>

# Abstrakt

**Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra:** Katedra farmaceutickej technológie

**Kandidát:** Lucia Nemcová

**Školiteľ:** PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

**Názov diplomovej práce:** Štúdium lisovateľnosti liquisolid práškov s premenným zastúpením obal'ovacieho materiálu

Príprava systémov kvapalina v pevnej fáze spočíva v naviazaní liečiva v kvapalnej podobe na porézny materiál za vzniku suchého prášku s dobrými tokovými vlastnosťami. Táto výsledná formulácia má potom predpoklad k dosiahnutiu zvýšenej biologickej dostupnosti liečiv zle rozpustných vo vode.

Cieľom tejto diplomovej práce bolo meranie tokových a viskoelastických vlastností liquisolid práškov a akostných parametrov následne vzniknutých tabliet s premenným zastúpením obal'ovacieho materiálu (Aerosilu<sup>®</sup> 200 a Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma), ktorých základ tvoril Neusilin<sup>®</sup> US2 ako nosič a makrogol 400 ako rozpúšťadlo.

Zo získaných výsledkov je možné konštatovať, že liquisolid zmesi s obsahom Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma majú lepšie tokové vlastnosti a nižšie hodnoty energií lisovania, ktoré sa získali pomocou záznamu sila – dráha. Pri použití Aerosilu<sup>®</sup> 200 vykazovali tablety vyššiu mechanickú odolnosť. Ako najvýhodnejší pomer nosiča a obal'ovacieho materiálu (R) sa pre zmes Neusilinu<sup>®</sup> US2, makrogolu 400 a Aerosilu<sup>®</sup> 200 javí hodnota 40, zatiaľ čo v prípade Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma sa ako optimálna hodnota R javí 25.

# Abstract

**Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department of:** Pharmaceutical Technology

**Candidate:** Lucia Nemcová

**Supervisor:** PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

**Title of Diploma Thesis:** Compressibility evaluation of liquisolid powders containing varying amount of coating material

The preparation of liquisolid systems consists of sorption of the drug in a liquid form into a porous material to form a dry powder with good flow properties. This final formulation has the premise to achieve an increased bioavailability of poorly soluble drugs.

This diploma thesis focuses on the evaluation of the flow and viscoelastic properties of liquisolid powders and the quality parameters of the resulting tablets. The liquisolid systems were prepared by using Neusilin<sup>®</sup> US2 as a carrier, polyethylene glycol 400 as a solvent and varying amount of two different types of coating material (Aerosil<sup>®</sup> 200 and Aeroperl<sup>®</sup> 300 Pharma).

The obtained results revealed that the liquisolid powders with Aeroperl<sup>®</sup> 300 Pharma implies better flow properties and lower values of compression energy. However, tablets containing Aerosil<sup>®</sup> 200 showed higher mechanical resistance. The optimal ratio of carrier and coating material (R) for Neusilin<sup>®</sup> US2, polyethylene glycol 400 and Aerosil<sup>®</sup> 200 seems to be the value 40, while for Aeroperl<sup>®</sup> 300 Pharma the optimal R value is 25.



## Cieľ práce

Základom teoretickej časti je stručný popis problematiky liquisolid systémov (systémov kvapalina v pevnej fáze). Predstavujú inovatívnu liekovú formu, ktorá je schopná zlepšiť biologickú dostupnosť vo vode zle rozpustných liečiv. Detailnejšie sa potom práca zameria na pomocné látky, konkrétne nosiče a obal'ovacie materiály, ktoré sa používajú pri príprave liquisolid systémov. Súčasťou tejto časti sú tiež popisy parametrov, ktoré majú podiel pri využití matematického modelu pre liquisolid systémy.

Cieľom experimentálnej časti tejto diplomovej práce je vyhodnotenie vplyvu množstva a typu obal'ovacieho materiálu na akostné parametre samotných práškových zmesí, ako aj vzniknutých tabliet. Súčasťou bolo aj sledovanie vplyvu hodnoty  $R$  (pomer nosič/obal'ovací materiál) na viskoelastické vlastnosti vzniknutých liquisolid práškov.

## Zoznam symbolov a skratiek

AP	Aeroperl <sup>®</sup> 300 Pharma
AS	Aerosil <sup>®</sup> 200
$c_{\max}$	maximálna koncentrácia v plazme [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]
ČL	Český liekopis
DCPA	bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý
$E_1$	energia spotrebovaná na trenie pri lisovaní [J]
$E_2$	energia akumulovaná tabletou (plastickej deformácie) [J]
$E_3$	energia uvoľnená počas dekompresie (elastickej deformácie) [J]
$E_{\text{lis}}$	energia lisovania [J]
$E_{\max}$	celková energia [J]
GIT	gastrointestinálny trakt
h	výška kužeľa vytvoreného práškom [cm]
HP	Hausnerov pomer [bezr.]
HPMC	hypromelóza (hydroxypropylmetylcelulóza)
IS	Index stlačiteľnosti [%]
J	Joul
$L_f$	absorpčný faktor [bezr.]
LL	liečivá látka
LS	liquisolid
LSC	skúška lisovateľnosti
LSS	systemy kvapalina v pevnej fáze, liquisolid systemy
m	hmotnosť [g]

max W	maximálne množstvo kvapaliny [g]
MCC	mikrokryštalická celulóza
n	priemerný počet oxyetylenových skupín
ODT	orálne dispergovateľné tablety
PEG	makrogol (polyetylénglykol)
PG	propylénglykol
PL	plasticita [%]
PVP	polyvinylpyrolidón
Q	hmotnosť nosiča [g]
q	hmotnosť obal'ovacieho materiálu [g]
r	polomer základne [cm]
R	pomer nosiča a obal'ovacieho materiálu [bezr.]
RP	radiálna pevnosť [mPa]
SD	smerodatná odchýlka
SSA	špecifický merný povrch [m <sup>2</sup> /g]
T <sub>max</sub>	čas, za ktorý je dosiahnutá c <sub>max</sub> [h]
V	objem práškovej zmesi [ml]
V <sub>0</sub>	sytný objem [ml]
V <sub>10</sub>	strasený objem po 10 sklepnutiach [ml]
V <sub>500</sub>	strasený objem po 500 sklepnutiach [ml]
V <sub>1250</sub>	strasený objem po 1250 sklepnutiach [ml]
V <sub>f</sub>	strasený objem [ml]
W	hmotnosť liečiva v kvapalnej fáze [g]
α	sytný uhol (angle of repose) [°]

$\theta$	uhol sklzu (angle of slide) [°]
$\rho_{\text{strasená}}$	strasená hustota [g/ml]
$\rho_{\text{sypná}}$	sypná hustota [g/ml]
$\Phi$	tokový retenčný potenciál [bezr.]
$\Phi_N$	tokový retenčný potenciál nosiča [bezr.]
$\Phi_O$	tokový retenčný potenciál obalovacieho materiálu [bezr.]
$\Psi$	skúška lisovateľnosti

# 1 Úvod

Liečivá, ktoré sú zle rozpustné vo vode, v dnešnej dobe tvoria viac než jednu tretinu používaných farmaceuticky účinných látok.<sup>1</sup> Ich absorpcia po perorálnom podaní a s tým súvisiaca biodostupnosť je limitovaná nízkou rýchlosťou rozpúšťania. Systémy kvapaliny v pevnej fáze (liquisolid systémy, LSS) sú moderné prípravky, ktoré sú schopné túto limitáciu obísť.<sup>1</sup> LSS disponujú radou výhod, medzi ktoré patrí zrýchlené uvoľňovanie zle rozpustných liečiv z finálnej liekovej formy, zníženie vplyvu pH na rýchlosť uvoľňovania liečiva, zvýšenie biologickej dostupnosti a zároveň nízke náklady na prípravu v porovnaní s prípravou želatínových toboliek.<sup>2</sup>

Príprava súčasných LSS z technologického hľadiska pozostáva z niekoľkých krokov. Liečivo sa najprv prevedie do kvapalnej fázy (roztok, suspenzia, emulzia) a následne sa naniesie do poréznej štruktúry inertného nosiča a neskôr obalí obalovacím materiálom. Tento proces nám zaistí premenu liečiva v kvapalnej fáze do podoby voľne tečúceho, suchého, neprilnavého a ľahko stlačiteľného prášku. Vzniknutá prášková zmes je potom vhodná pre lisovanie do tabliet alebo pre plnenie do tvrdých želatínových toboliek.<sup>3,4</sup>

Keďže práškový materiál je schopný zadržiavať iba obmedzené množstvo kvapaliny, je neodmysliteľnou súčasťou prípravy liquisolid (LS) zmesi tiež výpočet presného množstva práškových pomocných látok.<sup>5,6</sup> Rozhodujúcim krokom k úspešnej formulácii LS tabliet je stanovenie tokového a lisovacieho retenčného potenciálu a zvolenie optimálneho pomeru nosiča a obalovacieho materiálu (hodnota R). Všetky tieto faktory potom ovplyvňujú spracovateľnosť LS prášku a následne tiež mechanickú odolnosť výsledných LS tabliet. Z tohto dôvodu tvoria preformulačné štúdie dôležitú súčasť prípravy systémov kvapalina v pevnej fáze.<sup>7,8,9</sup>

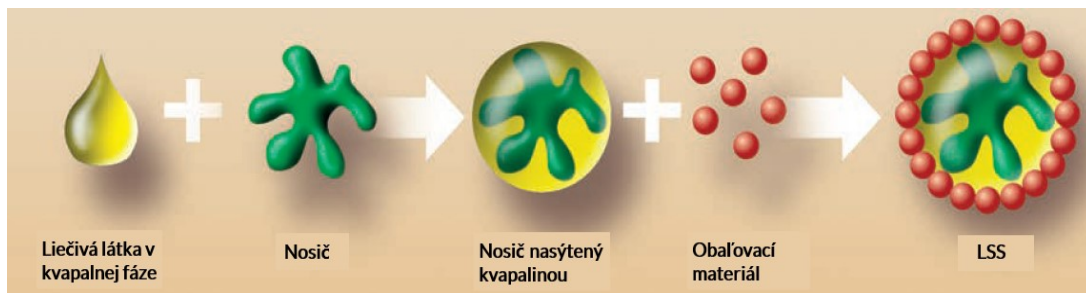
## 2 Teoretická časť

### 2.1 Systémy kvapalina v pevnej fáze

Príprava systémov kvapalina v pevnej fáze je jednou z najslubnejších a najnovších techník, ktorá vedie k zvýšenej rýchlosti uvoľňovania látok nerozpustných vo vode z pevnej liekovej formy (napr. tablety).<sup>5</sup> Urýchlenie uvoľňovania potom vedie k zlepšenej biologickej dostupnosti týchto liečiv. Veľkou výhodou LSS je tiež možnosť zapracovania kvapalných liečiv alebo inej neprchavej kvapalnej fázy (napr. roztok, suspenzia alebo emulzia liečiva) do podoby tabliet a to prostredníctvom vhodných pomocných látok s veľkým merným povrchom a značnou absorpčnou kapacitou, ktoré sú všeobecne označované ako nosiče a obal'ovacie materiály. Okrem toho, je možné LSS využiť tiež k minimalizácii vplyvu pH na rýchlosť uvoľňovania, či k príprave tabliet s riadeným uvoľňovaním.<sup>2</sup>

#### 2.1.1 Príprava systémov kvapalina v pevnej fáze

Z technologického hľadiska príprava LSS spočíva v niekoľkých krokoch (*Obrázok 1*).<sup>10</sup> Liečivo sa najprv prevedie do kvapalnej podoby pomocou jeho dispergácie v potrebnom množstve vhodného neprchavého rozpúšťadla. Potom sa vzniknutá disperzia rovnomerne sorbuje do vnútornej štruktúry nosiča. Akonáhle sú póry nosiča nasýtené, dochádza k vytvoreniu tenkej vrstvy kvapaliny na povrchu jeho častíc. Táto vrstva je následne adsorbovaná jemnými časticami obal'ovacieho materiálu za vzniku suchej a voľne tečúcej, stlačiteľnej zmesi, ktorá je vhodná pre ďalšie spracovanie. Pre homogénne rozloženie liečivej látky v práškovej zmesi je možné liečivo v kvapalnej podobe naniesť na častice nosiča pomocou nástrekov vo fluidných zariadeniach alebo vo vysokoobrátkových mixéroch.<sup>11</sup>



Obrázok 1: Mechanizmus tvorby LSS<sup>10</sup>

## 2.1.2 Výhody a nevýhody systémov kvapalina v pevnej fáze

### 2.1.2.1 Výhody LSS

Využívanie LSS má viacero pozitív, medzi ktoré patria: <sup>7, 12, 13</sup>

1. Zvýšenie rozpustnosti vo vode zle rozpustných liečiv
2. Zvýšenie biologickej dostupnosti
3. Možná úprava rýchlosti uvoľňovania liečiv (napr. postupné, zrýchlené)
4. Minimalizácia vplyvu pH na rýchlosť uvoľňovania liečiva
5. LSS systémy umožňujú spracovanie kvapalných liečiv do pevnej podoby
6. Nízke náklady na prípravu v porovnaní s výrobou mäkkých želatínových toboliek
7. Jednoduchý spôsob prípravy bez potreby špeciálnych prístrojov
8. Možné priemyselné použitie

### 2.1.2.2 Nevýhody LSS

Úspešne je možné do podoby LSS spracovať nízke dávky vo vode nerozpustných liečiv, ale začlenenie vysokých dávok takýchto látok je veľmi obťažné. Dôvodom je, že vyžadujú vyššie množstvo kvapalného vehikula a s tým spojené

väčšie množstvo nosiča a obalovacieho materiálu, čo sťažuje aj proces získavania LS prášku s dobrými tokovými vlastnosťami a prijateľnou stlačiteľnosťou. Tento aspekt by mohol naviac zvýšiť hmotnosť tablety na viac než 1 g, čo by bolo pre pacientov ťažké prehltnúť. S týmto problémom sa snažia popracovať moderné nosiče s veľkým špecifickým povrchom ako sú Fujicalin<sup>®</sup>, Neusilin<sup>®</sup>, či mezoporézne silikáty.<sup>11, 13, 14</sup>

## 2.1.3 Pomocné látky pre prípravu liquisolid systémov

### 2.1.3.1 *Rozpúšťadlá*

Kvapalné vehikulá používané v LSS by mali byť perorálne bezpečné, inertné, nie vysoko viskózne a s vodou miesiteľné, neprchavé organické rozpúšťadlá. Medzi najčastejšie používané patria kvapalné makrogoly (polyetylénglykoly – PEG 200, PEG 400, PEG 600), propylénglykol a polysorbáty (Tweeny – polysorbát 20, polysorbát 80).<sup>11</sup> Menej často je potom používaný glycerol.<sup>5</sup> Medzi novšie sľubné rozpúšťadlá je možné zaradiť Capryol<sup>™</sup> 90, Synperonic<sup>®</sup> PE/L61 so Solutolom<sup>®</sup> HS15 (1:1), Cremophor<sup>®</sup> RH40, Brij<sup>®</sup> 35 alebo Transcutol<sup>®</sup> P.<sup>15,16</sup>

Voľba rozpúšťadla má vplyv predovšetkým na rýchlosť uvoľňovania liečiva z LSS a tiež na množstvo nosiča potrebného na premenu liečiva z kvapalnej formy do podoby prášku.<sup>17,18</sup> Všeobecne je známe, že rozpúšťadlá, v ktorých je liečivo dobre rozpustné sa používajú k príprave LSS so zrýchleným uvoľňovaním. Naopak rozpúšťadlá, v ktorých sa liečivo rozpúšťa menej, sa hodia pre prípravu LSS s predĺženým uvoľňovaním. Vyššia rozpustnosť liečiva v rozpúšťadle naviac vedie k nižším množstvám nosiča a obalovacieho materiálu, čím sa dosiahne nižšia hmotnosť tablety.<sup>2</sup>

Výberom najvhodnejšieho rozpúšťadla pre LSS s predĺženým uvoľňovaním trimetazidín dihydrochloridu sa zaoberali napríklad Pavani a kol..<sup>19</sup> Medzi testované rozpúšťadlá patrili polysorbát 80, PEG 400 a glycerol. V štúdiu sa ukázalo, že polysorbát 80 vykazoval najnižšiu schopnosť rozpúšťať trimetazidín dihydrochlorid a javil sa teda ako najvhodnejšie rozpúšťadlo pre tieto LS formulácie s predĺženým uvoľňovaním.<sup>19</sup>



Naopak Elkordy a kol.<sup>15</sup> sa usilovali nájsť vhodné rozpúšťadlo na prípravu LSS so zrýchleným uvoľňovaním hydrofóbného liečiva spironolaktónu. Z hodnotenia disolúcie bolo jasné, že LS tablety s obsahom spironolaktónu a Capryol<sup>®</sup> TM 90 vykazovali zvýšenú rýchlosť uvoľňovania liečiva v porovnaní s komerčne dostupnými prípravkami.<sup>15</sup>

#### 2.1.3.2 *Nosiče*

Všeobecne môžeme nosiče charakterizovať ako porézne materiály s vysokou schopnosťou absorbovať kvapaliny.<sup>7</sup> Dôležitou vlastnosťou nosiča, ktorá zásadne ovplyvňuje prípravu LSS a vyjadruje veľkosť plochy vzťahujúcej sa na jednotku hmotnosti ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) je hodnota špecifického merného povrchu (specific surface area – SSA).<sup>8</sup> Pri príprave má nosič dôležitú úlohu v priebehu spracovania liečiva do podoby suchej zmesi.<sup>2</sup> Dôležitým parametrom pri výbere vhodného nosiča sú jeho tokové vlastnosti, stlačiteľnosť a schopnosť viazať kvapaliny.<sup>2</sup> Adsorpčná kapacita nosiča môže byť ovplyvnená mimo iného aj fyzikálno-chemickými vlastnosťami kvapalného vehikula, ako je polarita, viskozita a chemická štruktúra.<sup>20</sup>

Obsolentnými nosičmi sú napríklad laktóza (SSA -  $0,35 \text{ m}^2/\text{g}$ ), sorbitol (SSA -  $0,37 \text{ m}^2/\text{g}$ ) a škrob (SSA -  $0,6 \text{ m}^2/\text{g}$ ). Tieto nosiče majú obmedzenú aplikáciu kvôli ich nízkej hodnote SSA a s tým spojenú nízku absorpčnú kapacitu. Najbežnejšie používaný nosič je mikrokryštalická celulóza - MCC (Avicel<sup>®</sup>, Ceolus<sup>®</sup>, Vivapur<sup>®</sup>, Emcocel<sup>®</sup>) s SSA  $1,18 \text{ m}^2/\text{g}$ . MCC bola použitá v mnohých LSS (napr. s obsahom piroxikamu<sup>21</sup>, prednisonu<sup>22</sup>, metylklotiazidu<sup>23</sup>, hydrokortizonu<sup>24</sup>, indometacínu<sup>25</sup> alebo naproxenu<sup>26</sup>), vďaka jej výborným tokovým vlastnostiam, schopnosti zhutňovania, vysokej stabilite, pomerne nízkej cene a dlhodobému používaniu vo farmaceutickom priemysle.<sup>2</sup>

Javadzadeh skúmal účinok troch typov MCC (Avicel<sup>®</sup> PH 101, 102, 200) na sypnosť a stlačiteľnosť liquisolid práškovej zmesi, ako aj na rýchlosť uvoľňovania piroxikamu z LS tabliet. Bolo zistené, že LS tablety s Avicelom<sup>®</sup> PH 101 a Avicelom<sup>®</sup> PH 102 vykazovali rýchlejšie uvoľňovanie piroxikamu než tablety s Avicelom<sup>®</sup> PH

200. Celkovo je možné povedať, že podľa tejto štúdie Avicel® PH 101 a PH 102 vykazovali najlepšie vlastnosti z hľadiska toku, stlačiteľnosti i profilu uvoľňovania liečivej látky.<sup>11, 27</sup>

Medzi novšie typy nosičov patrí napr. Neusilin®, ktorý je najznámejšia komerčne dostupná amorfná forma aluminometasilikátu horečnatého s SSA až 300 m<sup>2</sup>/g.<sup>28</sup> Horečnaté aluminometasilikáty (Neusilin®, Pharmsorb®, Veegum®) sú látky dostupné v niekoľkých typoch a v dvoch verziách pH, čím sa stávajú vhodnými pomocnými látkami pre celú radu aplikačných foriem. V rámci LSS nachádzajú svoje uplatnenie nielen ako nosiče (granulované formy), ale aj ako obal'ovacie materiály (práškové formy).<sup>29</sup>

Komerčne sa môžeme stretnúť so štyrmi typmi Neusilinu®, ktoré môžu byť použité nielen na priame lisovanie, ale tiež pri fluidnej granulácii.<sup>30</sup> Prínosným sa stal predovšetkým Neusilin® US2, pripravovaný sprejovým sušením. Vďaka tejto úprave preukazuje extrémne veľký špecifický merný povrch, vysokú pórovitosť aj dobré tokové a lisovacie vlastnosti.<sup>2</sup> V štúdií Vraníkovej a kol.<sup>31</sup>, ktorá sa zaoberala stanovovaním retenčného potenciálu Neusilinu® US2 bolo zistené, že 1 g tohoto nosiča je schopný adsorbovať 1 g propylénglykolu a teda jeho retenčný potenciál je rovný 1,00. V porovnaní s ostatnými skúmanými látkami (Neusilin® UFL2, Neusilin® NS2N, Aerosil® 200, Fujicalin® a Avicel® PH 101) bol jeho tokový retenční potenciál najvyšší.

Hentzchel a kol.<sup>32</sup> sa zaoberali porovnaním adsorpčnej kapacity najčastejšie používaných pomocných látok pre LSS - nosiča Avicelu® a obal'ovacieho materiálu Aerosilu®. Získané výsledky potom porovnali s Neusilinom® US2, ktorý vykazoval sedemnásobne vyššiu adsorpčnú kapacitu než Avicel® a Aerosil®.

Štúdia Jadhava a kol.<sup>33</sup> dokázala, že použitie Neusilinu® US2 ako nosiča v LS tabletách s obsahom progesterónu, má vplyv predovšetkým na rýchlosť uvoľňovania liečiva, zvýšenú zmáčanlivosť, ako aj na konverziu progesterónu na amorfnú formu a následnú polymorfnú transformáciu na viac rozpustnú metastabilnú  $\beta$  formu, ktorej prítomnosť bola potvrdená difraktometrickými štúdiami.

Prášková forma Neusilinu® označovaná ako UFL2 bola použitá ako nosič v tabletách s obsahom domperidonu. Tento experiment poukázal na vhodnosť Neusilinu® UFL2 ako nosiča, ktorý zlepšuje uvoľňovanie liečiva vďaka zvýšeniu zmáčanlivosti častíc liečiva, ako aj vďaka jeho veľkému absorpčnému povrchu.<sup>34</sup>

Medzi nosiče je možné ďalej zaradiť špeciálne pripravovaný bezvodý dvojsýtny fosforečnan vápenatý (DCPA - dibasis calcium phosphate anhydrous) s komerčným názvom Fujicalin®. Vo farmaceutickom priemysle sa využíva pre jeho výborné zhutňovacie vlastnosti a dobré tokové vlastnosti. Fujicalin® je plne syntetický a vhodný pre prípravu zmesi s ťažko stlačiteľnými materiálmi, ako sú napríklad olejovité látky.<sup>35,36</sup> Pozitívom je, že Fujicalin® zlepšuje vzhľad menších tabliet a je možné ho tiež použiť ako čiastočnú, prípadne plnú náhradu mikrokryštalickej celulózy.<sup>36</sup>

Rozdiely medzi Fujicalinom® a konvenčným DCPA je možné pozorovať v experimente s etanolom a ľanovým olejom. Zmes 12,5 g vareného ľanového oleja zriedeného rovnakým množstvom etanolu sa nasorbovala na Fujicalin® a na konvenčný DCPA. Tieto zmesi sa cez noc následne sušili v sušiarňi pri 50 °C. Výsledok je možné vidieť na *Obrázku 2*, z ktorého je patrné, že Fujicalin® vykazoval i po naadsorbovaní kvapaliny výborné tokové vlastnosti, zatiaľ čo konvenčný DCPA ostal lepkavý. Navyše tablety pripravené so samotným Fujicalinom® pri dezintegračnom teste vykazovali rýchlejší rozpad než tablety s DCPA.<sup>37</sup>



*Obrázok 2: (A) Fujicalin® a (B) Konvenčný DCPA po nasatí rovnakého množstva etanolu a ľanového oleja<sup>37</sup>*

Pri príprave LSS s obsahom vitamínu tokoferol acetátu, Hentzschel a kol.<sup>20</sup> použili ako nosič Fujicalin®, ktorý ako už bolo zmienené vyššie, má väčšiu adsorpčnú

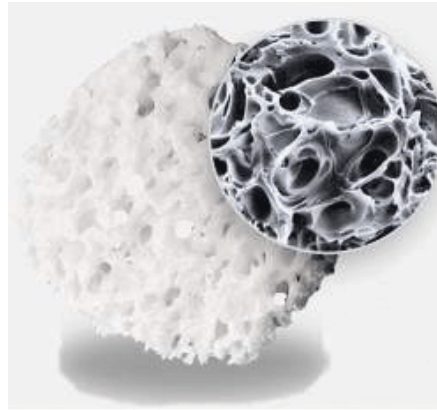
schopnosť než klasický dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého. Väčšia adsorpčná schopnosť súvisí predovšetkým so stonásobne vyššou hodnotou SSA Fujicalinu® (40 m<sup>2</sup>/g).<sup>38</sup>

Fujicalin® ako nosič bol použitý aj pre prípravu LS tabliet s obsahom olmesartan medoxomilu.<sup>39</sup> Výsledky štúdie ukázali výrazný vplyv tohto nosiča na zlepšenie tokových vlastností LS zmesi, výslednú hmotnosť tablety, ako aj na profil uvoľňovania liečiva .

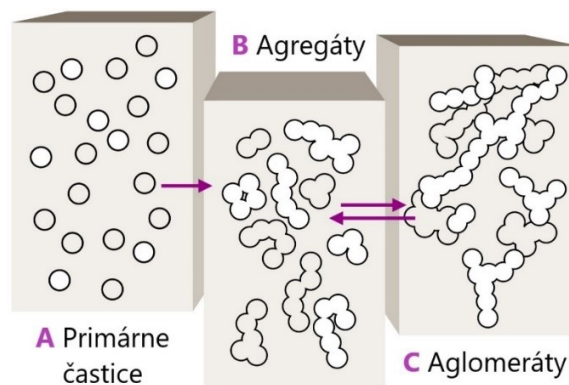
### 2.1.3.3 *Obaľovacie materiály*

Látky plniace funkciu obaľovacieho materiálu pri príprave LSS pozostávajú z veľmi jemných častíc (0,01 – 5,0 µm v priemere). Mali by vykazovať vysokú absorpčnú schopnosť, ktorá obalením vlhkých častíc nosiča a absorpciou zvyšnej kvapaliny zdarne prispieva k získaniu suchého prášku a tým zaisťuje dobré tokové vlastnosti pripravenej zmesi.<sup>2, 40</sup> V súčasnosti je najčastejšie používaným obaľovacím materiálom v LSS koloidný oxid kremičitý (Aerosil®, Cab-O-Sil® M5), ktorý bol použitý napríklad pri príprave LSS s obsahom karbamazepínu<sup>41</sup>, valsartanu<sup>42</sup>, griseofulvinu<sup>32</sup>, fenofibrátu<sup>43</sup> a mnoho ďalších.

Koloidný oxid kremičitý (Aerosil®) je široko používaný v liečivých prípravkoch, v kozmetike a v potravinárskych výrobkoch. Aerosil® je amorfný prášok, bez zápachu a chuti. Jeho častice sú nepravidelne tvarované (*Obrázok 3*) a majú napriek ich veľkej povrchovej ploche len obmedzenú absorpčnú kapacitu.<sup>35,44</sup> Pri výrobe Aerosilu® reaguje chlorid kremičitý s vodou (za pôsobenia plameňa – v kombinácii plynov vodík-kyslík) za vzniku primárnych častíc oxidu kremičitého (*Obrázok 4A*). Tieto častice nezostávajú izolované, ale naopak sa zrážajú do rozvetvených agregátov (*Obrázok 4B*). Agregáty sú najmenšie jednotky koloidného oxidu kremičitého. Keď sa tieto jednotky ochladia, dochádza k spájaniu reťazcov do aglomerátov, ktoré sú viazané len slabými silami (vodíkové, Van der Waals) (*Obrázok 4C*).<sup>45</sup>



Obrázok 3: Štruktúra koloidného oxidu kremičitého <sup>44</sup>



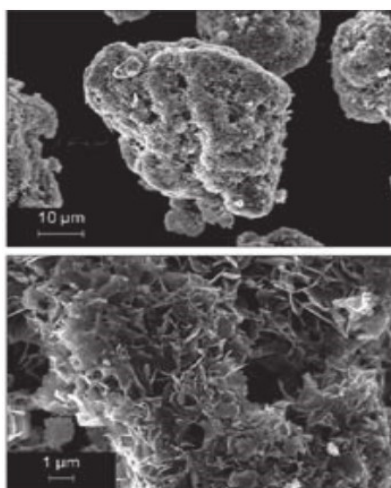
Obrázok 4: Schéma znázorňujúca – A Primárne častice, B Agregáty (spojené primárne častice),  
C Aglomeráty koloidného oxidu kremičitého <sup>45</sup>

V praxi sa môžeme stretnúť aj s hydrofóbnym koloidným oxidom kremičitým. Ten adsorbuje menej vlhkosti a teda má výhodu vo formuláciách citlivých na vlhkosť. Hydrofóbný koloidný oxid kremičitý sa tiež používa ako zahusťovadlo, stabilizátor emulzií alebo ako suspenzačné činidlo v géloch a polotuhých prípravkoch.<sup>35</sup>

Medzi obal'ovacie materiály môžeme zaradiť aj Syloid<sup>®</sup> (mikronizovaný oxid kremičitý - silikagel).<sup>2</sup> Syloid<sup>®</sup> je syntetická forma oxidu kremičitého. Je to sypký biely prášok bez chuti a zápachu. Jednotlivé častice majú veľké množstvo pórov, ktoré disponujú obrovskou absorpčnou schopnosťou.<sup>46</sup> Syloid<sup>®</sup> je použiteľný nielen ako obal'ovací materiál, ale aj ako nosič v LS systémoch.<sup>47</sup>

Ďalším, avšak menej používaným obal'ovacím materiálom je kremičitan vápenatý (Florite<sup>®</sup>).<sup>2</sup> Jedná sa o biely prášok, ktorý má nízku sypnú hustotu a vysokú

schopnosť adsorpcie vody (Obrázok 5).<sup>20,48,49</sup> V štúdií Hentzchel a kol.<sup>20</sup> sa ako obal'ovacie materiály v LS tabletách s obsahom tokoferol acetátu použili Florite<sup>®</sup> a Aerosil<sup>®</sup>. Cieľom experimentu bolo zistiť, ktorý z obal'ovacích materiálov je vhodnejší pre formuláciu LSS. Výsledky štúdie naznačujú, že Florite<sup>®</sup> je vhodnejší pre prípravu LSS ako Aerosil<sup>®</sup> a to vďaka jeho lepšej lisovateľnosti.



Obrázok 5: Štruktúra Florite<sup>®</sup> <sup>20</sup>

Vhodné vlastnosti pre použitie ako obal'ovací materiál v LSS vykazuje aj prášková forma Neusilinu<sup>®</sup> <sup>30</sup>, ktorý je podrobnejšie popísaný vyššie v kapitole 2.1.3.2 *Nosiče*.

#### 2.1.3.4 *Ďalšie pomocné látky*

V praxi sa pri výrobe bežných tabliet stretávame s klasickými pomocnými látkami, ako sú plniva, rozvoľňovač, antiadhezíva, klzné látky a tie sa nevynechávajú ani pri výrobe liquisolid tabliet. V súvislosti s LSS sa využívajú napríklad stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý, makrogoly a kyselina stearová, ktoré vďaka svojim lubrikačným vlastnostiam zabraňujú lepeniu prípravku na lisovacie trne a matricu v priebehu lisovania.<sup>31</sup>

V oblasti LSS sú ako ďalšie pomocné látky používané dezintegračné činidlá, inak nazývané aj ako superrozvoľňovač, medzi ktoré patria napr. sodná soľ

kroskarmelózy, sodná soľ glykolátu škrobu a krosповidon.<sup>50</sup> Tieto látky značne ovplyvňujú uvoľňovanie liečiva tým, že umožňujú rýchly rozpad liekovej formy a teda aj rýchle uvoľňovanie liečivej látky. Ich aktivitu môžeme charakterizovať mechanizmami, ako napríklad bobtnanie alebo kapilárna vzliňavosť.<sup>51</sup>

Medzi pomocné látky používané pre prípravu LSS je možné zaradiť aj polyvinylpyrolidón (PVP). Táto pomocná látka má potenciál zvýšiť množstvo začleneného kvapalného liečiva do štruktúry nosiča a teda znížiť výslednú hmotnosť tablety.<sup>52</sup> PVP zároveň zlepšuje disolúciu liečiva tým, že inhibuje rast kryštálov a zabraňuje tak precipitácii účinnej látky.<sup>53</sup>

Predĺžené uvoľňovanie liečiva z LSS sprostredkovávajú tzv. retardačné činidlá. Príkladom nosiča so schopnosťou spomaliť uvoľňovanie nasorbovaného liečiva môže byť napr. HPMC (hypromelóza) či Eudragit® RS alebo RL.<sup>23, 51</sup>

## **2.2 Preformulačné štúdie a matematický model liquisolid systémov**

Pred samotnou prípravou LSS je potrebné previesť preformulačné štúdie. Prášok môže zadržať iba obmedzené množstvo liečiva v kvapalnej podobe, aby sa zachovali prijateľné tokové vlastnosti a stlačiteľnosť pre ďalšie spracovanie. Z týchto dôvodov bol Spireasom zavedený matematický model, ktorý umožňuje vypočítať príslušné množstvá nosiča a obal'ovacieho materiálu.<sup>11,54</sup>

Preformulačné štúdie zahŕňajú: <sup>7</sup>

1. Stanovenie rozpustnosti liečivej látky v rôznych neprchavých rozpúšťadlách
2. Určenie uhla sklzu
3. Stanovenie tokového retenčného potenciálu (hodnota  $\Phi$ )
4. Výpočet absorpčného faktora kvapaliny ( $L_f$ )
5. Skúška lisovateľnosti (LSC)

### 2.2.1 Stanovenie rozpustnosti liečivých látok

Stanovenie rozpustnosti liečivých látok zahŕňa proces, kedy sa pripraví presýtený roztok liečiva v neprchavom rozpúšťadle. Roztok sa následne umiestni do trepačky na dobu 48 hod pri 25 °C. Prebytočné liečivo sa potom odfiltruje a koncentrácia liečiva v nasýtenom roztoku sa stanoví analyticky najčastejšie spektrofotometricky.<sup>7, 12, 55</sup>

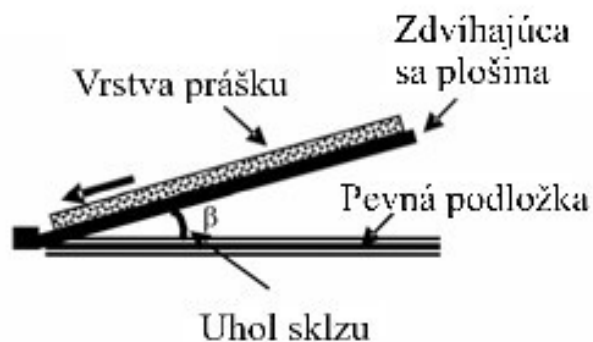
Ďalším možným spôsobom stanovenia rozpustnosti je metóda, v ktorej sa použije 1 až 40 mg liečivej látky v ampulkách s uzáverom. K ním sa pridávajú prírastkové množstvá rozpúšťadla a po dobu dvoch minút sa nechajú pretrepávať. Tento proces pridávania rozpúšťadla sa stále opakuje až do vzniku číreho roztoku. Takto môžeme určiť rozpustnosť vzorky pomocou *Rovnice 1*.<sup>12</sup>

$$\text{Rozpustnosť} = \frac{\text{Množstvo užívaného liečiva (mg)}}{\text{Objem pridaného rozpúšťadla (ml)}} \quad (1)$$

### 2.2.2 Určenie uhla sklzu

Stanovenie uhla sklzu ( $\theta$ ) našlo svoje uplatnenie pri hodnotení tokových vlastností liquisolid systémov. Samotným meraním je najčastejšie stanovovaný koeficient statického trenia. Určenie uhla sklzu sa vykonáva na postupne sa zdvíhajúcej šikmej ploche, ktorá sa nakláňa z horizontálnej polohy do polohy vertikálnej predpísanou konštantnou rýchlosťou (*Obrázok 6*).<sup>56</sup> Uhol sklzu je možné vyjadriť ako uhol tohto sklonu a popisuje stav povrchu v okamihu testu. Vhodnou definíciou je minimálny sklon plošiny, ktorá zvierá s horizontálnou plochou uhol, pri ktorom sa pevná látka začne sklzávať dole.<sup>57</sup> Hodnoty sú vyjadrované v stupňoch (°) a za optimálny uhol sklzu je považovaných 33 °.<sup>14</sup> Táto skúška je neoddeliteľnou súčasťou stanovenia retenčného potenciálu nosičových ( $\Phi_N$ ) a obalovacích materiálov ( $\Phi_O$ ) a určenie absorpčného faktora ( $L_f$ ).<sup>2</sup>





Obrázok 6 : Schéma skúšky uhla sklzu <sup>56</sup>

### 2.2.3 Stanovenie tokového retenčného potenciálu (hodnota $\Phi$ )

Ako už bolo spomenuté, každý prášok dokáže zadržať iba určité množstvo kvapaliny pri zachovaní jeho prijateľných tokových vlastností. Schopnosť prášku zadržiavať kvapaliny sa vyjadruje ako tzv. tokový retenčný potenciál (flowable liquid retention potential –  $\Phi$ ).<sup>2</sup> Tokový retenčný potenciál je definovaný ako maximálne množstvo kvapaliny v gramoch (max W), ktorá môže byť adsorbovaná a absorbovaná určitým váhovým množstvom prášku (Q- nosič, q- obalovací materiál) (Rovnica 2). Hodnoty  $\Phi$  môžeme rozdeliť na jednotlivé tokové retenční potenciály pre nosič ( $\Phi_N$ ) a obalovací materiál ( $\Phi_0$ ).<sup>7</sup>

$$\Phi_N = \frac{\max W}{Q} \quad \text{alebo} \quad \Phi_0 = \frac{\max W}{q} \quad (2)$$

Hodnoty  $\Phi$  sa spravidla získavajú experimentálne, kedy sa k práškovým pomocným látkam postupne pridáva zvyšujúce sa množstvo rozpúšťadla. Následne sa meria uhol sklzu a ďalšie tokové vlastnosti (rýchlosť vytekania otvorom, sypný uhol, sypné a strasené objemy/hustoty) zmesi kvapalina/prášok.<sup>26</sup> V konečnom dôsledku je výsledná hodnota  $\Phi$  daná pomerom hmotnosti kvapaliny a práškovej látky pri nameraní uhla sklzu 33° (uhol, kedy má LS prášok optimálne vlastnosti).<sup>2</sup>

## 2.2.4 Výpočet absorpčného faktora kvapaliny ( $L_f$ )

Absorpčný faktor ( $L_f$ ) vyjadruje pomer hmotnosti liečiva v kvapalnej fáze ( $W$ ) a hmotnosti nosiča ( $Q$ ), ktorý je obsiahnutý vo finálnom LS prípravku (*Rovnica 3*). V tomto prípade, na rozdiel od retenčného potenciálu,  $W$  označuje hmotnosť liečiva v kvapalnej fáze, ktorá bola skutočne použitá pre prípravu LSS.<sup>2</sup>

$$L_f = \frac{W}{Q} \quad (3)$$

V štúdií El - Say a kol.<sup>58</sup> sa hodnotili LS tablety s obsahom rofekoxibu. Ukázalo sa, že so zväčšujúcimi sa hodnotami absorpčného faktora  $L_f$  klesala pevnosť tabliet. Táto hodnota teda nemusí odpovedať maximálnemu množstvu kvapaliny, ktorý je možné adsorbovať na vybraný nosič, keďže so znižujúcim sa množstvom práškových pomocných látok následne znižujeme aj mechanickú odolnosť vzniknutých tabliet.

## 2.2.5 Skúška lisovateľnosti

Test lisovateľnosti LSS ( $\Psi$ ) sa používa k hodnoteniu správania pomocných látok s nasorbovanou kvapalinou v priebehu lisovania. Dá sa povedať, že sa jedná o vyjadrenie množstva kvapaliny, ktoré môže byť zadržané 1 g prášku za vzniku zmesi s prijateľnou lisovateľnosťou.<sup>2</sup> Inými slovami sa jedná o množstvo kvapaliny, ktoré je prášok schopný absorbovať bez vytlačovania kvapaliny v priebehu lisovania („*liquid squeezing out*“ fenomén) a pritom zachovať u získaných tabliet aj dostatočnú pevnosť a vhodný oder.<sup>8,9</sup>

## 2.2.6 Matematický model pre liquisolid systémy

Keďže práškový materiál je schopný zadržiavať iba obmedzené množstvo kvapaliny, tak neodmysliteľnou súčasťou prípravy LS zmesi je výpočet presného množstva práškových pomocných látok. Pre výpočet presných množstiev práškových

zložiek Spireas a Bolton<sup>26</sup> vytvorili matematický model, ktorý je založený na tokovom retenčnom potenciály ( $\Phi$ ). Výpočet potrebného množstva nosiča a obal'ovacieho materiálu vychádza z *Rovnice 4*, kde  $\Phi_N$  a  $\Phi_O$  sú konštanty a hodnota absorpčného faktoru  $L_f$  je tak nepriamo úmerná pomeru nosič/obal'ovací materiál ( $R$ ).<sup>2</sup> Ak je známa hodnota absorpčného faktoru  $L_f$  a hodnota  $W$  (hmotnosť liečiva v kvapalnom stave), je možné z *Rovnice 3* a *Rovnice 5* vypočítať presné množstvo nosiča ( $Q$ ) a obal'ovacieho materiálu ( $q$ ) pre prípravu liquisolid systémov.<sup>5,6</sup>

$$L_f = \Phi_N + \frac{\Phi_O}{R} \quad (4)$$

$$R = \frac{Q}{q} \quad (5)$$

Dôležitosť výberu správneho pomeru nosič/obal'ovací materiál dokazuje napr. štúdia, ktorá sa zaoberala LS tabletami s obsahom karbamazepínu a rôznymi pomermi použitých práškových pomocných látok. Záverom bolo, že optimálne tokové vlastnosti vykazoval prášok s  $R = 20$ . Tieto pripravené tablety ( $R = 20$ ) s obsahom karbamazepínu prejavovali dobrú zmáčanlivosť, rýchlu dezintegráciu a prijateľnú rýchlosť uvoľňovania LL.<sup>41</sup>

Pri ďalšej štúdii sa na prípravu LSS s obsahom grizeofulvinu použili dve rôzne koncentrácie kvapalných rozpúšťadiel. V každej formulácii sa použil Avicel<sup>®</sup> PH 102 ako nosič a Cab-O-Sil<sup>®</sup> M5 ako obal'ovací materiál. Cieľom bolo pripraviť LS tablety so zrýchleným uvoľňovaním a preto sa použili aj surfaktanty Cremophor<sup>®</sup> EL, Synperonic<sup>®</sup> PE/L61 a Capryol<sup>®</sup> TM 90. V experimente sa použili hodnoty  $R = 10$  a  $20$  (pomer nosič/obal'ovací materiál) a na základe matematického modelu sa pripravili LS práškové zmesi. Výsledky jasne ukázali, že rýchlosť uvoľňovania bola ovplyvnená zmenou pomeru nosiča a obal'ovacieho materiálu, aj typom použitého surfaktantu a koncentráciou liečivej látky. Pri použití surfaktantu Cremophor<sup>®</sup> EL dosahovali tablety uvoľnenie približne až 90 % liečiva, zatiaľ čo konvenčné tablety porovnateľne menej a to 23 %.<sup>59</sup>

Fahmy a kol.<sup>60</sup> v experimente hodnotili LS tablety s obsahom famotidínu. Ako kvapalné vehikulum použili PG, ako nosič Avicel® PH 102 a ako obalovací materiál Aerosil® 200. Cieľom bolo pripraviť zmes s dobrými tokovými vlastnosťami a dobrou stlačiteľnosťou, vhodnou na lisovanie tabliet. K tomu, aby dosiahli optimálne uvoľňovanie liečiva, menili niekoľko faktorov (koncentráciu PG, pomer nosič/obalovací materiál). Výsledkom bolo, že zmesi, ktoré mali hodnotu  $R = 30$  a  $50$  vykazovali lepšie tokové vlastnosti. Navyiac všetky pripravené LSS vykazovali rýchlejšie uvoľnenie liečiva v porovnaní s konvenčnými tabletami.<sup>60</sup>

Ďalším príkladom dôležitosti výberu vhodnej hodnoty  $R$  je experiment zaoberajúci sa prípravou LS tabliet s obsahom trimetazidín dihydrochloridu, kde ako kvapalné vehikulum bol použitý polysorbát, ako nosič Avicel® PH 200 a ako obalovací materiál Aerosil® 200. Hodnota  $R$  sa menila s hodnotami  $30$ ,  $40$  a  $50$ , pričom cieľom bolo zistiť, ktorý pomer vedie k získaniu LS zmesi s najvýhodnejšími vlastnosťami. Výsledky hodnotenia potom ukázali, že najlepšie vlastnosti vykazovala zmes s  $R = 50$ .<sup>19</sup>

## **2.3 Aplikácia liquisolid systémov**

### **2.3.1 Tablety so zrýchleným uvoľňovaním**

Na zvyšovaní biologickej dostupnosti liečiv formulovaných do LSS sa podieľa niekoľko mechanizmov, avšak hlavným princípom zvyšovania biodostupnosti pomocou týchto systémov je prítomnosť liečiva v kvapalnej fáze, ktoré sa už po podaní do GITu nemusí rozpúšťať, a je tak ihneď k dispozícii pre absorpciu do systémového obehu.<sup>10</sup> Disperzia liečiva sa v LSS navyiac nachádza na celej ploche povrchu nosiča a obalovacieho materiálu, vďaka čomu sa účinná látka ľahšie uvoľní z liekovej formy.<sup>19,61</sup> Prítomné hydrofilné rozpúšťadlo, ktoré je nevyhnutné pre získanie liečiva v kvapalnej forme, navyiac zvýši zmäčnosť výsledného prípravku disolučným médiom.<sup>61</sup>

Prípravou LSS so zrýchleným uvoľňovaním zle rozpustného liečiva klonazepamu sa zaoberala štúdia Sanky a kol.<sup>61</sup> Na prípravu LS tabliet využili PG

(rozpúšťadlo), MCC (nosič) a Aerosil® (obaľovací materiál). Disolučná skúška potom ukázala, že v priebehu 15 min sa z LSS tabliet uvoľnilo viac než 85 % liečiva, zatiaľ čo u konvenčných tabliet sa za rovnakú dobu uvoľnilo iba 10 % klonazepamu.

Ďalším príkladom prípravy LS tabliet so zrýchleným uvoľňovaním môže byť štúdia Pawara a kol.<sup>62</sup>, v ktorej sa pripravili LS tablety s obsahom itrakonazolu. Na formuláciu týchto tabliet sa použili rozpúšťadlo PEG 400, nosič Avicel® PH 102, obaľovací materiál Aerosil® 200 a superrozvoľňovadlo sodný glykolát škrobu. Všetky takto pripravené LS tablety vykazovali vyššiu rýchlosť uvoľňovania liečiva (92,69 % za 120 min) v porovnaní s klasickými tabletami (67,51 % za 120 min).

V štúdiu Venkateswarlu a kol.<sup>63</sup> bolo cieľom pripraviť LS tablety s obsahom loperamidu. Táto LL je agonistom na opioidnom receptore a má veľmi zľú rozpustnosť. Preto je nevyhnutné zlepšiť disolučný profil tejto látky, aby sa zvýšila aj biologická dostupnosť. Pripravili sa LS tablety s obsahom loperamidu, Avicelu® PH 102 (nosič), Aerosilu® (obaľovací materiál) a sodnej soli glykolátu (superrozvoľňovadlo). V závere sa pripravené tablety porovnávali s komerčne dostupnými prípravkami a potom aj s čistou liečivou látkou. Výsledky ukázali, že LS tablety vykazovali 85 % uvoľňovania LL za 15 min, na rozdiel od bežne dostupných prípravkov (35%) a čistej liečivej látky (10%).

Tablety so zrýchleným uvoľňovaním, formulované ako systémy kvapalina v pevnej fáze sa pripravili aj napr. v štúdiu Jamakandiho a kol.<sup>64</sup> Pripravili sa LS tablety s obsahom karvedilolu, PEG 400 (rozpúšťadlo), Avicel® PH 102 (nosič) a Aerosil® 200 (obaľovací materiál). Cieľom bolo porovnať pripravené LS tablety s čistou liečivou látkou. V závere *in vitro* profilu uvoľňovania liečiva sa zistilo, že LS technika vykazovala vyššie hodnoty a to až 99,58 % za 20 min v zmesi s R = 15.

### **2.3.2 Orálne dispergovateľné tablety**

Technikou LSS je možné pripraviť tiež orálne dispergovateľné tablety. Prípravou takýchto liquisolid tabliet s obsahom felodipínu sa zaoberal Basalious a kol.<sup>65</sup> Ako nosiče použili Prosolve® alebo MCC PH 102 a ako obaľovací materiál

Aerosil®. Aby bolo možné porovnať disolučné profily, pripravili sa aj konvenčné tablety a mäkké želatínové tobolky s obsahom rovnakého množstva felodipínu. Orálne dispergovateľné tablety (ODT) získané LS technikou s obsahom Prosolvu® uvoľnili 80,4 % liečiva v priebehu prvých 10 minút disolučnej skúšky, pričom z mäkkej želatínovej tobolky sa uvoľnilo za rovnakú dobu iba 62,3 % liečiva. LS ODT, ktoré obsahovali MCC PH 102 uvoľnili po 10 min 59,7 % liečiva, zatiaľ čo konvenčné tablety iba 29,4 %. Súčasťou tejto štúdie bolo i hodnotenie farmakokinetiky *in vivo*, kde LS ODT ukázali vyššie  $c_{\max}$  (maximálna koncentrácia v plazme) a nižšie  $T_{\max}$  (čas, za ktorý je dosiahnuté  $c_{\max}$ ), čo znamená vyšší a rýchlejší účinok, využiteľný napr. pri hypertenznej kríze.

V novej štúdií Moqbela a kol.<sup>66</sup> sa pripravili ODT s obsahom chlorzoxazonu dvoma spôsobmi a to LS technikou a pomocou „*co-procesovaných*“ pomocných látok (spolu spracované pomocné látky). Pripravené LS tablety vykazovali veľmi rýchly rozpad počas  $18,105 \pm 0,423$  s, zatiaľ čo tablety s obsahom „*co-procesovaných*“ pomocných látok sa rozpadali počas  $19,779 \pm 0,810$  s. Príprava LSS sa v tomto prípade javí ako výhodnejšia metóda pre získanie ODT.

Pripravené LS ODT s obsahom valsartanu sa porovnali s konvenčnými ODT v štúdií El - Setouhyho a kol.<sup>67</sup> Je možné konštatovať, že aj v tomto experimente bola technika LS prínosná, pretože  $c_{\max}$  LS ODT dosahovala hodnoty  $2,879 \mu\text{g/ml}$  a  $T_{\max}$   $1,08$  h, zatiaľ čo konvenčné ODT len  $c_{\max} = 1,471 \mu\text{g/ml}$  a  $T_{\max} = 2,17$  h.

### 2.3.3 Tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tablety s predĺženým uvoľňovaním, formulované ako systémy kvapalina v pevnej fáze, sa pripravili napr. v štúdií Pavaniho a kol.<sup>19</sup> Pripravili sa LS tablety s obsahom trimetazidín dihydrochloridu, kde ako neprchavé rozpúšťadlo, v ktorom sa trimetazidín rozpúšťal najmenej, bol vybraný polysorbát 80. Ako nosiče sa použili tri materiály – etylcelulóza, Eudragit® L-100 a RS- 100 v kombinácii s Aerosilom® (obaľovací materiál). Z výsledkov experimentu bolo jasné, že najvhodnejší disolučný profil vykazovali tablety s obsahom kombinácie Eudragidu® L- 100 a Aerosilu®.

Ďalším príkladom využitia LSS k predĺženiu uvoľňovania liečiva môže byť štúdia Kumara a kol.<sup>68</sup>, kde sa pripravovali LS tablety s obsahom kurkumínu. Na ich prípravu sa použili PEG ako rozpúšťadlo, Avicel<sup>®</sup> PH 101 ako nosič, koloidný oxid kremičitý ako obalovací materiál a potahové materiály Eudragit<sup>®</sup> L- 100 a guarová guma. Z výsledkov experimentu je patrné, že formulácia s pomerom potahových materiálov 10:60 vykazovala uvoľňovanie liečiva len 42,21 % za 24 hod.

V štúdii Khanfara a kol.<sup>69</sup> sa pripravili LS tablety s obsahom venlafaxínu HCl. Táto liečivá látka patrí medzi antidepresíva, ktoré selektívne inhibujú serotonín, noradrenalin a má vysokú rozpustnosť vo vode (572 mg/ml). Aby sa udržala terapeutická hladina tohto liečiva, je nutné ju podávať 2-3 krát denne, čo pre dosiahnutie dobrej compliance pacienta je veľmi ťažké. Z tohto dôvodu sa v tejto štúdii pripravovali LS tablety s riadeným uvoľňovaním venlafaxínu HCl. Ako retardačné zložky sa použili HPMC a Eudragit<sup>®</sup> RS PO. Výsledky ukázali, že typ rozpúšťadla, koncentrácia liečiva i pomer nosiča a obalovacieho materiálu, dokážu výrazne ovplyvniť uvoľňovanie liečiva. LS tablety obsahujúce Avicel<sup>®</sup>, HPMC a Tween 80<sup>®</sup> boli schopné predĺžiť uvoľňovanie liečiva až na 12 h, zatiaľ čo LS tablety s obsahom Eudragitu<sup>®</sup> RS PO a Tweenu 80 iba na 9 hodín.

## 3 Experimentálna časť

### 3.1 Použité suroviny

Použité suroviny, ich výrobcovia, číslo šarže a funkcia sú znázornené v *Tabuľke 1*.

*Tabuľka 1: Použité suroviny a ich špecifikácia*

Funkcia	Surovina	Výrobca	Číslo šarže
Rozpúšťadlo	Makrogol 400	Aldrich Chemistry (Belgicko)	BCBQ8931V
Nosič	Neusilin® US2	Fuji Chemicals Industry Co., Ltd.	611038
Obalovací materiál	Aerosil® 200	Evonik Industries	531010
	Aeroperl® 300 Pharma	Evonik Industries	155061219

#### 3.1.1 Kvapalné makrogoly

Makrogoly sú polyetylénglykoly alebo zmesi polymérov s obecným vzorcom  $H-[OCH_2-CH_2]_n-OH$ , kde  $n$  predstavuje priemerný počet oxyetylenových skupín. Makrogoly sú pripravované polymeráciou etylénoxidu a sú dostupné vo viacerých typoch. Jednotlivé typy sú definované číslom, ktoré udáva priemernú relatívnu molekulovú hmotnosť. Polyetylénglykoly, ktoré majú nízku relatívnu hmotnosť (200-600) sú kvapalné, zatiaľ čo tie, ktoré majú molekulovú hmotnosťou vyššiu než 1000, sú pevné.<sup>70</sup>

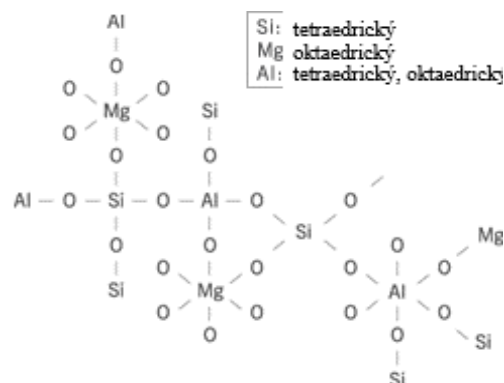


Makrogol 400, ktorý bol použitý v rámci tejto experimentálnej práce, je číra bezfarebná hygroskopická tekutina miešateľná s vodou, veľmi ľahko rozpustná v acetóne, etanole 96%, dichlormetáne a prakticky nerozpustná v mastných a minerálnych olejoch.<sup>70</sup> Makrogol 400 má vo farmaceutickej technológii širokú škálu použitia ako rozpúšťadlo, zvlhčovadlo, mazadlo, solubilizér atď.<sup>70</sup>

V rámci LSS sa makrogol 400 použil ako rozpúšťadlo napr. vo formuláciách s obsahom glibenklamidu<sup>53</sup>, metylklotiazidu<sup>23</sup>, felodipínu<sup>71</sup> alebo rosuvastatínu<sup>72</sup>.

### 3.1.2 Neusilin® US2

Neusilin® je najznámejšia komerčne dostupná amorfná forma aluminometasilikátu horečnatého.<sup>28</sup> Jedná sa o polymérny komplex horčíka, hliníka, kremíka a kyslíka (Obrázok 7)<sup>30,35,29</sup>, ktorý je dostupný v podobe sivobieleho až krémovo bieleho jemného mikronizovaného prášku, alebo granúl bez zápachu a bez chuti.<sup>35</sup>



Obrázok 7: Štruktúra Neusilinu®<sup>29</sup>

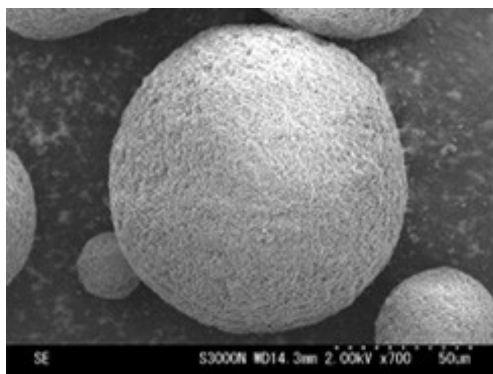
Komerčne sa môžeme stretnúť so štyrmi typmi Neusilinu® (Tabuľka 2), ktoré patria k často používaným pomocným látkam pre ich využiteľnosť v mnohých typoch aplikačných foriem vrátane priameho lisovania a fluidnej granulácie.<sup>30</sup>

Tabuľka 2: Druhy Neusilinu®<sup>30</sup>

UFL2	US2	S1	S2
Neutrálny	Neutrálny	Alkalický	Alkalický
Prášok	Granulát	Granulát	Granulát

V rámci liquisolid systémov sa stal veľmi prínosným predovšetkým Neusilin® US2 pripravovaný sprejovým sušením (Obrázok 8). Vďaka tejto úprave preukazuje extrémne veľký špecifický merný povrch (okolo 300 m<sup>2</sup>/g), vysokú pórovitosť aj dobré tokové a lisovacie vlastnosti.<sup>2</sup>

Viac informácií o využití Neusilinu® v rámci prípravy LSS je možné nájsť v kapitole 2.1.3.2 Nosiče.



Obrázok 8: Neusilin® US2 granulát (x700)<sup>29</sup>

### 3.1.3 Aerosil® 200

Aerosil® je komerčný názov pre koloidný oxid kremičitý. Tvorí ho submikroskopický sprejovo sušený oxid kremičitý, ktorý má podobu amorfneho, perleťovo bieleho prášku, bez zápachu a chuti. Aerosil® je prakticky nerozpustný vo vode a minerálnych kyselinách s výnimkou kyseliny flourovodíkovej.<sup>70</sup> Jeho častice majú veľkosť do 15 μm a sú nepravidelne tvarované.<sup>35</sup>

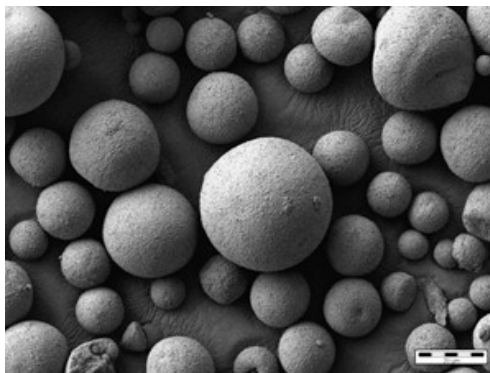
Koloidný oxid kremičitý je široko používaný vo farmácii (napr. ako klzná látka, stabilizátor suspenzií, emulzií a polotuhých prípravkov), ale aj v ostatných odvetviach

(kozmetika, potravinárstvo atď.). Aj napriek jeho malej veľkosti častíc má veľký špecifický povrch, vďaka ktorému je schopný zlepšovať tokové vlastnosti práškových zmesí.<sup>73</sup>

Použitie Aerosilu® v rámci prípravy liquisolid systémov je viac popísané v kapitole 2.1.3.3 *Obal'ovacie materiály*.

### 3.1.4 Aeroperl® 300 Pharma

Aeroperl® 300 Pharma je špeciálne pripravovaný koloidný oxid kremičitý, ktorý je dostupný v podobe bieleho prášku tvoreného sférickými mezoporéznymi časticami čistého oxidu kremičitého o veľkosti 30 – 40  $\mu\text{m}$  (Obrázok 9).<sup>74</sup> Aeroperl® 300 Pharma disponuje veľkým špecifickým povrchom (300  $\text{m}^2/\text{g}$ ) a mezoporéznym objemom 1,6  $\text{ml/g}$ .<sup>75</sup>



Obrázok 9: Častice Aeroperlu® 300<sup>74</sup>

Aeroperl® 300 Pharma má takmer sférický tvar, preto je manipulácia s ním ľahká. Má veľmi dobré tokové vlastnosti, ktoré si zachováva aj po naadsorbovaní vyššieho množstva kvapaliny, preto sa používa ako univerzálny absorbent a vysušovadlo. Zároveň disponuje aj vysokou absorpčnou kapacitou a veľkou povrchovou plochou, ktorá bráni kryštalizácii liečiva a zlepšuje jeho uvoľňovanie. Použitie Aeroperlu® 300 Pharma môže viesť aj k zvýšeniu biodostupnosti zle rozpustných liečiv.<sup>74,75</sup>

## **3.2 Použité prístroje**

### **Analytické váhy**

Typ: A&D HR – 120

Krajina výroby: Japonsko

### **Friabilátor**

Typ: SOTAX® FT2

Krajina výroby: USA

### **Héliový pyknometer**

Typ: Micromeritics® AccuPyc 10-cc II 1340 Gas Pycnometer

Krajina výroby: USA

### **Laboratórne váhy**

Typ: KERN & SOHN GmbH 573

Krajina výroby: Nemecko

### **Miešajúca kocka**

Typ: ERWEKA® GmbH, D-63150 AR 401

Krajina výroby: Heusenstamm/Nemecko

### **Rotor miešajúcej kocky**

Typ: ERWEKA® GmbH, D-63150: UG

Krajina výroby: Heusenstamm/Nemecko

### **Zariadenie na lisovanie tabliet**

Typ: Zwick Roell Kollmorgen® Seidel GmbH&Co.KG 6SM 57M–4.000-09-G-6R-HA

Krajina výroby: Düsseldorf/Nemecko

**Zariadenie na meranie pevnosti, výšky a priemeru tabliet**

Typ: DR.SCHLEUNIGER® PHARMATRON, Tablet Tester 8M

Krajina výroby: Švajčiarsko

**Zariadenie na meranie rozpadu tabliet**

Typ: ERWEKA® GmbH D – 63150, ZT 301

Krajina výroby: Heusenstamm/Nemecko

**Zariadenie na stanovenie straseného objemu**

Typ: ERWEKA® GmbH, D-63150SVM 102

Krajina výroby: Heusenstamm/Nemecko

**Zariadenie na stanovenie sypnosti a sypného uhla**

Typ: ERWEKA® GmbH, D-63150GTB

Krajina výroby: Heusenstamm/Nemecko

**Zariadenie na stanovenie uhla sklzu**

Vyrobené na zákazku

### 3.3 Použité metódy

#### 3.3.1 Príprava liquisolid prášku a liquisolid tablet

Liquisolid prášok sa pripravil jednoduchým zmiešaním nosiča Neusilinu<sup>®</sup> US2 s rozpúšťadlom PEG 400 a s narastajúcim množstvom obalovacích materiálov Aerosilu<sup>®</sup> 200 alebo Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma. V prvej fáze sa 400 g Neusilinu<sup>®</sup> US2 zmiešalo v nerezovej trecej miske s tierkou s 220 g PEG 400 (55 % váhy Neusilinu<sup>®</sup>). Množstvo sorbovanej kvapaliny bolo vybrané na základe predchádzajúcich pokusov, kde sa kombinácia Neusilinu<sup>®</sup> a 55 % PEG 400 javila ako najvýhodnejšia z hľadiska výslednej mechanickej odolnosti tablet. Vzniknutá zmes kvapalina/prášok sa následne presitovala cez sito s veľkosťou ok 1 mm, zhomogenizovala v miešajúcej kocke z nerezového materiálu po dobu 10 min, rýchlosťou 17 otáčok za minútu a znovu presitovala (priemer ok 1 mm).

Z tejto zmesi sa následne použilo vždy 50 g, ku ktorým sa pridalo potrebné množstvo obalovacieho materiálu Aerosilu<sup>®</sup> 200 alebo Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma, tak aby vznikli zmesi s výsledným R (pomer nosič/obalovací materiál) 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 a 100. Testované hodnoty parametru R sa vybrali na základe hodnôt najčastejšie používaných v odborných štúdiách, ktoré sa zaoberajú prípravou LSS. LS zmes sa ďalej presitovala cez sito s priemerom ok 1 mm, zhomogenizovala sa v miešajúcej kocke z nerezového materiálu po dobu 5 min, rýchlosťou 17 otáčok za minútu a opäť presitovala (priemer ok 1 mm). V konečnom dôsledku sa takto pripravilo celkom 18 práškových zmesí s postupne narastajúcim množstvom obalovacieho materiálu Aerosilu<sup>®</sup> 200 či Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma (*Tabuľka 3*).

Tabuľka 3: Zloženie zmesi

<b>R</b>	<b>Rozpúšťadlo PEG 400 [g]</b>	<b>Nosič Neusilin® US2 [g]</b>	<b>Obalovací materiál (Aerosil® 200 alebo Aeroperl® 300 Pharma) [g]</b>
5	17,75	32,25	6,5
10	17,75	32,25	3,2
15	17,75	32,25	2,2
20	17,75	32,25	1,6
25	17,75	32,25	1,3
30	17,75	32,25	1,1
40	17,75	32,25	0,8
50	17,75	32,25	0,6
100	17,75	32,25	0,3

Vzniknuté LS zmesi sa podrobili liekopisným skúškam na stanovenie tokových vlastností podľa ČL 2017 (rýchlosť vytekania otvorom, sypný uhol, sypné a strasené objemy/hustoty), ako aj na stanovenie pyknometrickej hustoty a uhla sklzu, ktorý je špecifickým parametrom určujúci tokové vlastnosti LS práškov.<sup>70</sup>

Zo zmesí sa následne pripravili tablety o hmotnosti 200 mg za použitia prístroja Zwick Roell Kollmorgen® Seidel. Z jednotlivých zmesí sa lisovalo 50 kusov tablet lisovacím tlakom 2,5 kN za pomoci razidla s priemerom 9 mm (Obrázok 10).



Obrázok 10: Matrica s razidlom

Získané tablety sa podrobili bežným liekopisným skúškam, ako je stanovenie hmotnostnej rovnomernosti, pevnosti, oderu a rozpadu. Ďalej bola u tabliet stanovovaná ich pyknometrická hustota, výška a priemer.

### 3.3.2 Hodnotenie zmesí

#### 3.3.2.1 Sypný uhol

Vo farmaceutickej technológii sa tokové vlastnosti vyjadrujú mimo iných pomocou sypného uhlu, ktorý je nepriamo úmerný priemeru otvoru násypky a rýchlosti sypania otvorom násypky. Sypný uhol sa vzťahuje k treniu častíc prášku medzi sebou alebo k odporu pohybu častíc medzi sebou.<sup>70</sup> Jedná sa o priestorový uhol (vzťahujúci sa na vodorovnú základňu) kužeľa, ktorý vznikne nasypaním vzorky.<sup>76</sup> Matematicky sa hodnota sypného uhla stanovuje pomocou *Rovnice 6*, kde  $r$  je polomer základne a  $h$  je výška kužeľa vytvoreného práškom.<sup>70</sup>

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

(6)



Český liekopis (ČL) hodnotí tokové vlastnosti v súlade s klasifikáciou podľa Carra, ktorá je uvedená v *Tabuľke 4*. Čím je uhol menší, tým sú tokové vlastnosti prášku lepšie. Sypný uhol väčšiny práškov sa pohybuje v rozmedzí 25 ° až 45 °.<sup>70</sup>

*Tabuľka 4: Tokové vlastnosti a odpovedajúci sypný uhol*<sup>70</sup>

<b>Toková vlastnosť</b>	<b>Sypný uhol [°]</b>
Výborná	25 - 30
Dobrá	31 - 35
Priemerná (nie je nutná pomoc)	36 - 40
Priemerná (môže sa zadržiavať)	41 - 45
Zlá (nutné trepanie, vibrácie)	46 - 55
Veľmi zlá	56 - 65
Veľmi, veľmi zlá	> 66

*Postup prevedenia skúšky:* Na meranie sypného uhla sa použil prístroj Erweka® s pevne zabudovanou nerezovou násypkou v objeme 200 ml, v tvare kužeľa s priemerom podstavy 105 mm, výškou 190 mm a kruhovým otvorom s priemerom 10 mm v jeho dolnej časti. Základňu pre nasypanie zmesi tvorila kruhová podložka so zdrsneným povrchom, ktorý vystupoval z kruhovej misky pre prebytok prášku. Na prevedenie skúšky sa použilo 50 g LS práškovej zmesi, ktorá sa opatrne nasypala do násypky. Po spustení testu sa dno násypky otvorilo a jej obsah sa začal sypať na základňu, kde sa vytvoril kužeľ. Prístroj pomocou laserového lúču automaticky zmeral sypný uhol. Celé meranie sa zopakovalo 5x pre každú práškovú zmes. Zo získaných hodnôt sa vypočítali priemery a smerodatné odchýlky meraní.

### 3.3.2.2 *Rýchlosť vytekania otvorom*

Meranie rýchlosti vytekania otvorom je ďalšou skúškou, ktorá vyjadruje tokové vlastnosti práškov. Obvykle sa meria ako množstvo materiálu, ktoré vyteklo za časový interval z niektorého typu zásobníka (valec, násypka atď.).<sup>70</sup> Skúšku je možné vykonať dvoma spôsobmi, a to určením hmotnosti prášku, ktorý vytečie z násypky za určitý čas, alebo meraním času potrebného na vytečenie určitého množstva (danej hmotnosti alebo objemu) prášku z násypky.<sup>77</sup>

*Postup prevedenia skúšky:* Do suchej nerezovej násypky, ktorej spodný otvor (10 mm) bol zatvorený, sa opatrne nasypalo 50 g skúšanej vzorky. Po spustení skúšky sa tento otvor otvoril na dobu 10 sekúnd a následne sa automaticky stanovila hmotnosť prášku, ktorý za tento čas vytekol. Celý postup sa pre každú zmes opakoval 5x a zo získaných hodnôt sa stanovili priemery a smerodatné odchýlky meraní.

### 3.3.2.3 *Sypná a strasená hustota, index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer*

Skúška na zdanlivý objem je definovaná stanovením objemov práškov pred a po strasení (sypný  $V_0$  a strasený  $V_f$  objem), miery strasenia a zdanlivých hustôt  $\rho$  ( $\rho_{\text{sypná}}$  a  $\rho_{\text{strasená}}$ ). Tieto parametre sú potom nápomocné pri výpočte indexu stlačiteľnosti (IS) a Hausnerovho pomeru (HP).<sup>70</sup>

**Sypnú hustotu prášku ( $\rho_{\text{sypná}}$ )** je možné definovať ako pomer hmotnosti nestrasenej vzorky prášku k jeho objemu, ktorý zahrňuje voľný objem medzi časticami (Rovnica 7). Sypná hustota závisí na hustote častíc prášku ako aj na priestorovom usporiadaní častíc.<sup>70,77</sup>

$$\rho_{\text{sypná}} = \frac{m}{V_0} \quad (7)$$

$\rho_{\text{sypná}}$	- sypná hustota [g/ml]
$m$	- hmotnosť práškovej zmesi [g]
$V_0$	- sypný objem práškovej zmesi [ml]

**Strasená hustota ( $\rho_{\text{strasená}}$ )** je zvýšená sypná hustota, ktorá je dosiahnutá mechanickým sklepaním odmerného valca, ktorý obsahuje vzorku prášku.<sup>70</sup>

**Indexom stlačiteľnosti a Hausnerovým pomerom** sa meria schopnosť prášku byť stláčaný. Interakcie medzi časticami ovplyvňujú tokové vlastnosti, a preto je porovnanie sypnej a strasenej hustoty dôležité pre určenie miery interakcií v danej zmesi.<sup>76</sup> Rozdiely sypnej a strasenej hustoty vedú k určaniu tokových vlastností. Horším tokovým vlastnostiam odpovedá väčší rozdiel sypnej a strasenej hustoty z dôvodu interakcií medzi časticami. Jednotlivé rozdiely sa odzrkadľujú tiež vo veľkosti IS a v HP.<sup>70</sup>

IS sa dá definovať ako podiel zmeny objemu spôsobenej strasením k objemu pôvodnému a udáva sa v percentách. *Tabuľka 5* uvádza charakteristiku tokových vlastností podľa hodnoty indexu stlačiteľnosti na základe delenia ČL 2017.<sup>70</sup>

HP je číselným vyjadrením tokových vlastností, kedy najlepšie tokové vlastnosti sú v rozmedzí od 1 do 1,10 a látky s HP vyšším než 1,45 vykazujú zlé tokové vlastnosti (*Tabuľka 5*).

*Tabuľka 5: Stupnica toku prášku<sup>70</sup>*

<b>Index stlačiteľnosti [%]</b>	<b>Charakter toku</b>	<b>Hausnerov pomer</b>
1 – 10	Výborný	1,00 – 1,11
11 – 15	Dobrý	1,12 – 1,18
16 – 20	Primeraný	1,19 – 1,25
21 – 25	Priemerný	1,26 – 1,34
26 – 31	Zlý	1,35 – 1,45
32 – 37	Veľmi zlý	1,46 – 1,59
> 38	Veľmi, veľmi zlý	> 1,60

*Postup prevedenia skúšky:* Do suchého odmerného valca (100 ml) sa opatrne nasypalo 20,0 g práškovej zmesi a odčítala sa hodnota sypného objemu  $V_0$  v mililitroch. Zo sypného objemu bola následne vypočítaná hodnota sypnej hustoty (Rovnica 7). Odmerný valec naplnený hodnoteným práškom sa umiestnil do držiaka pre stanovovanie strasenej hustoty, a ten sa v priebehu skúšky sklepal rýchlosťou  $250 \pm 15$  sklepnutí za 1 min. Na prístroji sa postupne nastavilo 10, 500 a 1250 sklepnutí a následne sa odčítali jednotlivé hodnoty strasených objemov práškovej zmesi ( $V_{10}$ ,  $V_{500}$  a  $V_{1250}$ ) v mililitroch. Podľa ČL sa z hodnôt sypného a strasenej objemu vypočítala strasená hustota (Rovnice 8), IS (Rovnice 9) a HP (Rovnice 10).<sup>70</sup>

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

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

$m$  - hmotnosť práškovej zmesi

$V_f$  - konečný strasený objem práškovej zmesi [ml]

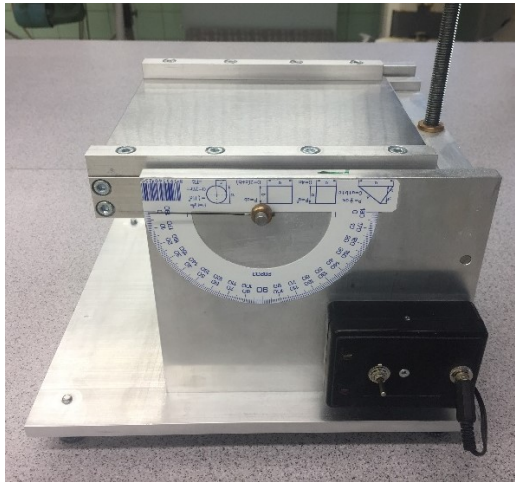
$$\text{Index stlačiteľnosti} = 100 \cdot \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (9)$$

$$\text{Hausnerov pomer} = \frac{V_0}{V_f} \quad (10)$$

#### 3.3.2.4 *Hodnotenie uhla sklzu*

Špecifickým parametrom pri hodnotení tokových vlastností práškových LS zmesí je uhol sklzu. Jeho optimálna veľkosť pre LS práškov je podľa odbornej literatúry  $33^\circ$ .<sup>54</sup> Podrobnejšie informácie ohľadne hodnotenia uhla sklzu je možné nájsť v kapitole 2.2.2 *Určenie uhla sklzu*.

*Postup prevedenia skúšky:* 20 g testovanej vzorky sa nasyvalo na hladkú nerezovú doštičku (Obrázok 11) a rovnomerne sa rozprestrela. Jeden z koncov doštičky sa potom rovnomerne zdvíhal do chvíle, keď sa prášok začal z povrchu sklúzať. Uhol, ktorý v tento okamih zvierala doštička s horizontálnym podstavcom, odpovedal uhlu sklzu danej vzorky. Celé meranie sa zopakovalo pre každú LS zmes 5x a zo získaných hodnôt sa určili priemerné hodnoty a smerodajné odchýlky meraní.



Obrázok 11: Zariadenie na určenie uhla sklzu

### 3.3.2.5 Stanovenie hustoty pevných látok plynovým pyknometrom

Pyknometrické stanovenie hustoty pevných látok je založené na meraní objemu, ktorý tvorí prášok o známej hmotnosti. Tento objem odpovedá objemu plynu nahradeného práškom. Pri meraní hustoty plynovým pyknometrom sa nezahŕňa objem tvorený otvorenými pórami, ale zahŕňa sa objem tvorený uzatvorenými pórami alebo pórami pre plyn nedosiahnuteľnými.<sup>70</sup>

Ako meriaci plyn sa obvykle používa hélium pre jeho vysokú schopnosť preniknúť do malých otvorených pórov. Hustota pevných látok sa potom vyjadruje v gramoch na centimeter kubický ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).<sup>70</sup>

*Postup prevedenia skúšky:* Vopred zvážená skúšobná nádobka pyknometru sa naplnila potrebným množstvom skúšanej zmesi, zvážila a vložila do pyknometru. Zistená hmotnosť vzorky sa zaznamenala do prístroja, komora so skúšobnou nádobkou

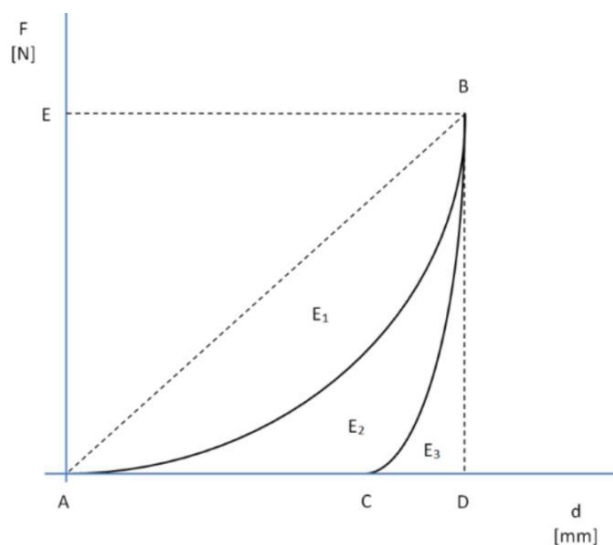
sa nepriedušne uzavrela a spustilo sa samotné meranie. Hodnotenie prebehlo pre každú zmes 5x a zo získaných hodnôt sa určili priemerné hodnoty a smerodatné odchýlky meraní.

### 3.3.3 Hodnotenie lisovacieho procesu

Fázy lisovacieho procesu je možné rozdeliť na: <sup>78</sup>

- *fázu predlisovania*, kde dochádza k preusporiadaniu častíc, k zvýšeniu hustoty tabletoviny a vzdialenosti medzi časticami sa znižujú.
- *fázu elastickej deformácie*, kde sa znižuje objem častíc a zvyšuje sa elastická energia. Tento krok je reverzibilný.
- *fázu plastickej deformácie*, v ktorej sa tvoria väzby medzi časticami, dochádza k premene elastickej energie na plastickej a k tvorbe finálneho výlisku.
- *fázu relaxácie*

Najpoužívanejším testom na zisťovanie viskoelastických vlastností materiálu je záznam sila–dráha.<sup>79</sup> Tento záznam vyjadruje energetický profil lisovania v jednotlivých fázach deja a hodnotí aj relaxačnú fázu lisovacieho procesu. Krivka závislosti (*Obrázok 12*) sa získava z merania sily vyvinutej horným lisovacím trňom a dráhy, po ktorej sa pohybuje. Na vylisovanie materiálu a k tvorbe pevných výliskov je potrebné dodať dostatočnú energiu. Tieto záznamy sú potom užitočné napr. k zisteniu lisovateľnosti zmesi alebo vzťahu medzi plasticitou a elasticitou.<sup>79</sup>



Obrázok 12: Záznam sila–dráha <sup>79</sup>

Obrázok 12 znázorňuje bod A, kedy sa lisovací trň dotkne tabletoviny v matrici a bod B je maximálna dosiahnutá sila pri lisovaní. Jednotlivé plochy potom vyjadrujú energie v jouloch (J), ktoré sa spotrebovali alebo uvoľnili v priebehu lisovacieho procesu.<sup>79</sup>

Prevedením skúšky sila - dráha je možné zistiť: <sup>80,81</sup>

- energiu predlisovania ( $E_1$ ), ktorá sa spotrebováva pri trení medzi časticami a povrchom matrice.
- energiu, ktorá sa hromadí v tablete a odpovedá plastickej energii ( $E_2$ ).
- energiu uvoľnenú pri relaxácii tablety, ktorá odpovedá energii vynaloženej na elastickej deformácii ( $E_3$ ).
- celkovú energiu spotrebovanú pri lisovacom procese ( $E_{max}$ ), ktorá sa určuje súčtom všetkých energií (Rovnica 11).

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3$$

(11)

- Plasticitu (PI), ktorú je možné vypočítať z energetickej bilancie pomocou Rovnice 12.

$$Pl (\%) = 100 \cdot \frac{E_2}{(E_2 + E_3)} \quad (12)$$

Vysoká hodnota plasticity znamená, že veľká časť energie počas lisovania sa použila do tvorby väzieb – do nevratnej deformácie. Teda, čím je percento vyššie, tým je materiál plastickejší.<sup>79</sup>

### 3.3.4 Hodnotenie tabliet

#### 3.3.4.1 Hmotnostná rovnomernosť

Skúška hmotnostnej rovnomernosti je jednoduchou, avšak nevyhnutnou súčasťou hodnotenia tabliet. Aby sa zaistila rovnaká dávka liečiva vo všetkých pripravených jednotkách (tabletách, tobolkách apod.), mala by mať každá jednotka v šarži hmotnosť v danom úzkom rozmedzí.<sup>70</sup> Podľa ČL sa hodnotí 20 náhodne vybraných tabliet, pričom najviac dve hmotnosti sa môžu líšiť od povolenej odchýlky (*Tabuľka 6*) a žiadna jednotlivo stanovená hmotnosť sa nesmie líšiť o viac než dvojnásobok tejto odchýlky.<sup>70</sup>

*Tabuľka 6: Povolené odchýlky v hmotnosti tabliet*

Priemerná hmotnosť	Odchýlky jednotlivých hmotností v %
80 mg alebo menej	10
Viac než 80 mg a menej než 250 mg	7,5
250 mg a viac	5

*Postup prevedenia skúšky:* Dvadsať náhodne vybraných tabliet z každej šarže sa jednotlivo zvážilo na analytických váhach. Zo získaných hodnôt bola stanovená priemerná hodnota a smerodatná odchýlka meraní.



### 3.3.4.2 *Pyknometrické stanovenie hustoty tabliet*

Pyknometrické stanovenie hustoty tabliet je založené na meraní objemu, ktorý tvoria tablety o známej hmotnosti. Tento objem odpovedá objemu plynu nahradeného práškom.<sup>70</sup>

*Postup prevedenia skúšky:* Nádobka pyknometru sa zvažila a naplnila tabletami každej jednej šarže, opätovne zvažila a vložila do pyknometru. Zistená hmotnosť vzorku sa zaznamenala do prístroja, komora so skúšobnou nádobkou sa nepriedušne uzavrela a spustilo sa meranie. Hodnotenie prebehlo pre každú zmes 5x a zo získaných hodnôt sa určili priemerné hodnoty meraní.

### 3.3.4.3 *Stanovenie výšky, priemeru a pevnosti tabliet*

Skúška zisťuje odolnosť tabliet voči rozdrveniu za definovaných podmienok.<sup>70</sup> Meria sa sila potrebná k rozdrveniu tablety pomocou prístroja, ktorý sa skladá z dvoch proti sebe postavených čeľustí. Pri meraní je potrebné dbať na to, aby pred každým meraním boli z čeľustí i z priestoru medzi nimi, odstránené všetky zbytky rozdrvených tabliet.<sup>82</sup>

Vo výskume sa často navzájom porovnávajú pevnosti tabliet o rôznom priemere, rôznej výške a preto sa pre tento účel určuje radiálna pevnosť (RP), niekedy tiež označovaná ako pevnosť v ťahu (*Rovnica 13*), ktorá umožňuje porovnanie mechanickej odolnosti týchto rozdielne veľkých tabliet.<sup>46</sup>

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (13)$$

DS	- drviaca sila
d	- priemer tablety
h	- výška tablety

*Postup prevedenej skúšky:* 10 náhodne vybraných tablet sa postupne umiestnilo medzi dve proti sebe postavené čeľuste. Jedna z čeľustí sa pohybovala smerom k tej druhej a zaznamenala sa výška, priemer a sila potrebná k rozrušeniu tablety. Zo zaznamenaných výsledkov sa vypočítali priemery a smerodatné odchýlky. Pomocou *Rovnice 13* sa stanovila aj radiálna pevnosť vrátane priemerných hodnôt a smerodatných odchýlok meraní.

#### 3.3.4.4 **Oder tabliet**

Oderom tabliet sa rozumie poškodenie neobalených tabliet mechanickým namáhaním za definovaných podmienok, pri ktorých sú tablety vystavené vzájomnému odieraniu, a mechanickým nárazom. Tým dochádza k narušovaniu povrchu tabliet, poprípade k ich lámaniu alebo štiepeniu.<sup>82</sup> Za vyhovujúci limit podľa ČL 2017 sa považuje oder menší než 1 %.<sup>70</sup>

*Postup:* Navážilo sa približne 6,5 g tabliet, ktoré sa jemne oprášili pomocou štetca, presne zvážili a vložili do bubna friabilátora. Do prístroja sa zadala hmotnosť tabliet a následne sa spustil proces merania oderu tabliet. Po dosiahnutí 100 otáčok (rýchlosť 25 otáčok/min) sa tablety jemne oprášili, zvážili a zo získaných hodnôt sa stanovil oder tablet v %.

#### 3.3.4.5 **Skúška rozpadavosti tabliet**

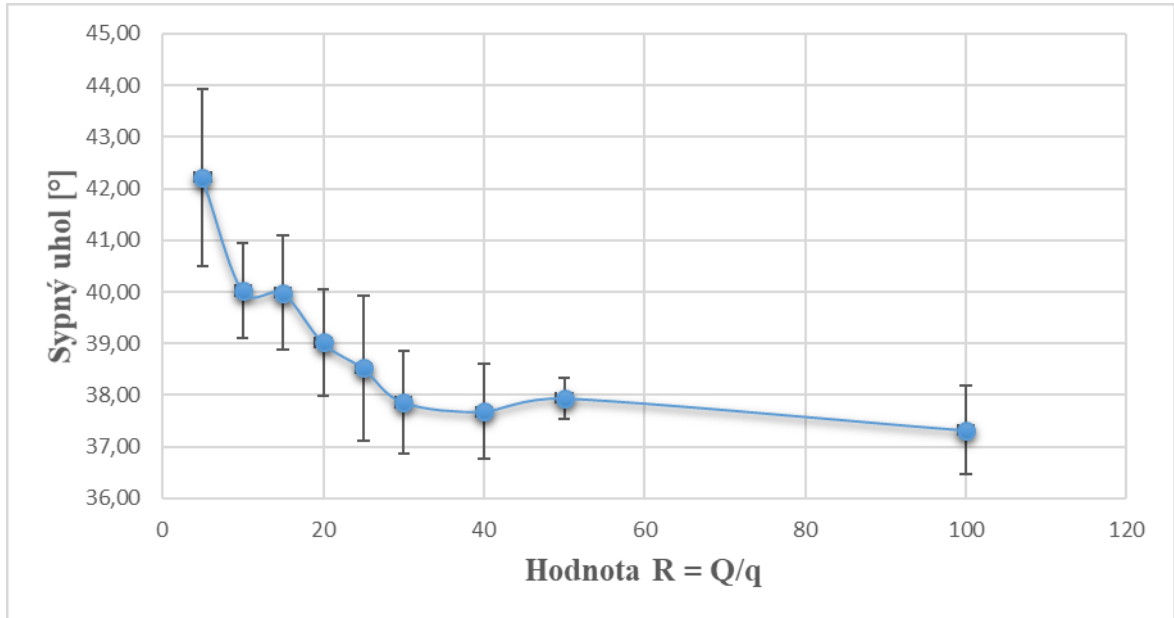
Neodmysliteľnou podmienkou rýchleho uvoľňovania LL z tabliet je ich rýchly rozpad v gastrointestinálnom trakte. Z tohto dôvodu je jednou z liekopisných skúšok, ktoré hodnotia vlastnosti pevných liekových foriem aj skúška rozpadavosti. V priebehu tejto skúšky sa zisťuje doba, za ktorú sa tablety rozpadnú v tekutom médiu (najčastejšie v čistenej vode alebo vodnom pufre).<sup>70,82</sup> Úplný rozpad potom ČL definuje ako stav, kedy nezostane na sitku žiadny zbytok skúšanej jednotky s výnimkou mäkkého zbytku bez viditeľného pevného jadra alebo kúskov nerozpusteného poťahu tabliet.<sup>70</sup>

Skúška sa realizuje v zariadení, ktoré sa skladá z vodnej lázne a košíčkov so šiestimi rúrkami, ktoré majú na dne sitko s veľkosťou ok  $2 \pm 0,2$  mm . Košíček osciluje v kvapaline o teplote  $35 \text{ }^{\circ}\text{C} - 39 \text{ }^{\circ}\text{C}$  s frekvenciou 29 až 32 cyklov za minútu.<sup>70,82</sup>

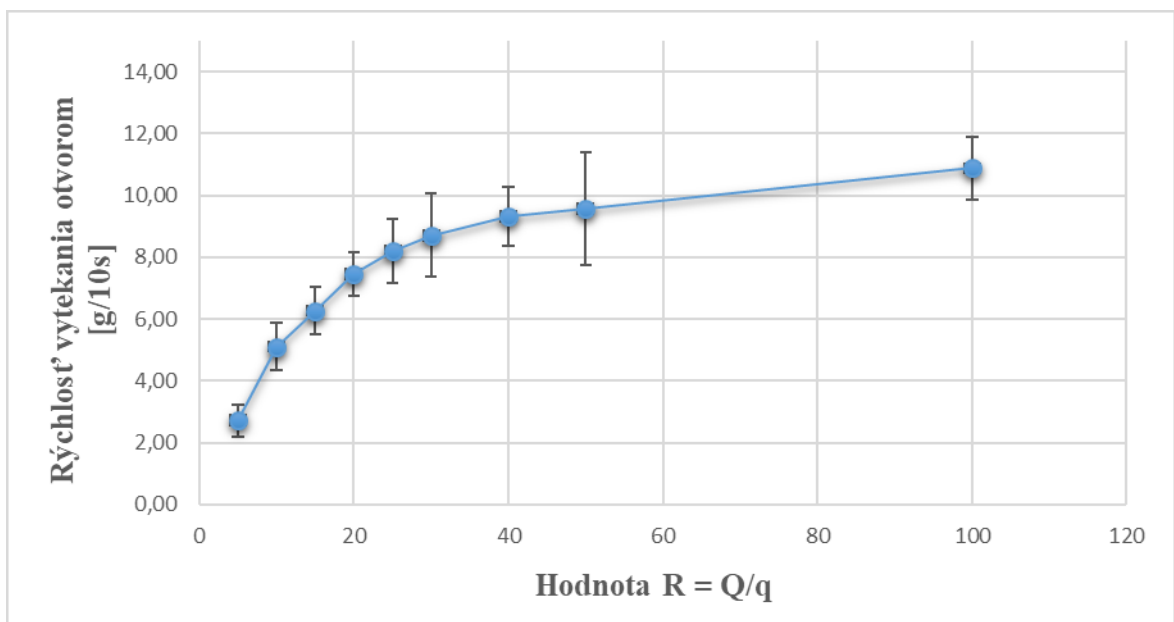
*Postup prevedenia skúšky:* Do každého zo šiestich košíčkov závesného zariadenia bola vložená jedna tableta. Ako skúšobné médium sa použila destilovaná voda o teplote  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po spustení testu sa závesné zariadenie vertikálne pohybovalo predpísanou rýchlosťou a zisťoval sa čas potrebný pre rozpad tabliet. Ak nedošlo v priebehu prvých 60 min k rozpadu, skúška sa ukončila.

## 4 Výsledky

### 4.1 Zmesi s Aerosilom<sup>®</sup> 200



Obrázok 13: Závislosť sypného uhla na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% Makrogolu 400, Aerosilu<sup>®</sup>200



Obrázok 14: Závislosť rýchlosti vytekania otvorom na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% PEG 400 a Aerosilu<sup>®</sup>200

Tabuľka 7: Namerané hodnoty sypného objemu, strasného objemu, sypnej hustoty, strasenej hustoty, indexu stlačiteľnosti, Hausnerovho pomeru práškovej zmesi Neusilinu® US2, 55% PEG 400 a Aerosilu®200

<b>R</b>	<b>Sypná hustota [g/ml]</b>	<b>Strasená hustota (<math>\rho_{1250}</math>) [g/ml]</b>	<b>IS [%]</b>	<b>HP</b>
<b>5</b>	0,18	0,22	18,58	1,23
<b>10</b>	0,21	0,25	17,71	1,22
<b>15</b>	0,22	0,27	17,78	1,22
<b>20</b>	0,23	0,27	16,09	1,19
<b>25</b>	0,23	0,27	16,09	1,19
<b>30</b>	0,24	0,29	14,63	1,17
<b>40</b>	0,25	0,29	12,66	1,14
<b>50</b>	0,25	0,29	13,75	1,16
<b>100</b>	0,25	0,29	12,66	1,14

Tabuľka 8: Namerané hodnoty uhla sklzu, pyknomeetrickej hustoty zmesi Neusilinu® US2, 55% PEG 400 a Aerosilu®200

R	Uhol sklzu [°]		Pyknomeetrická hustota [ $g/cm^3$ ]	
	Priemer	SD	Priemer	SD
5	40,00	0,82	1,7084	0,0032
10	41,50	0,58	1,6891	0,0032
15	41,00	0,00	1,6775	0,0015
20	40,25	0,50	1,6702	0,0004
25	38,50	1,29	1,6829	0,0008
30	39,50	0,58	1,6725	0,0006
40	42,00	0,00	1,6699	0,0005
50	40,00	0,00	1,6765	0,0002
100	40,00	0,00	1,6797	0,0013

Tabuľka 9: Viskoelastické vlastnosti formulácií s Aerosilom® 200

<b>R</b>	<b>E<sub>1</sub> [J]</b>		<b>E<sub>2</sub> [J]</b>		<b>E<sub>3</sub> [J]</b>		<b>E<sub>max</sub> [J]</b>		<b>PI [%]</b>	
	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
<b>5</b>	9,170	0,509	3,991	0,063	0,300	0,021	13,46	0,51	93,01	0,46
<b>10</b>	7,917	0,200	4,054	0,084	0,282	0,017	12,25	0,22	93,49	0,41
<b>15</b>	7,600	0,319	3,958	0,062	0,291	0,017	11,85	0,31	93,16	0,37
<b>20</b>	7,239	0,176	3,947	0,067	0,287	0,019	11,47	0,16	93,22	0,42
<b>25</b>	7,233	0,150	4,053	0,062	0,285	0,017	11,57	0,18	93,44	0,37
<b>30</b>	6,998	0,178	4,065	0,100	0,286	0,017	11,35	0,21	93,42	0,41
<b>40</b>	7,010	0,162	4,014	0,077	0,282	0,018	11,31	0,16	93,43	0,42
<b>50</b>	6,883	0,131	4,090	0,080	0,268	0,014	11,24	0,11	93,85	0,29
<b>100</b>	6,696	0,116	4,281	0,078	0,264	0,013	11,24	0,09	94,19	0,28

## 4.2 Tablety s Aerosilom<sup>®</sup> 200

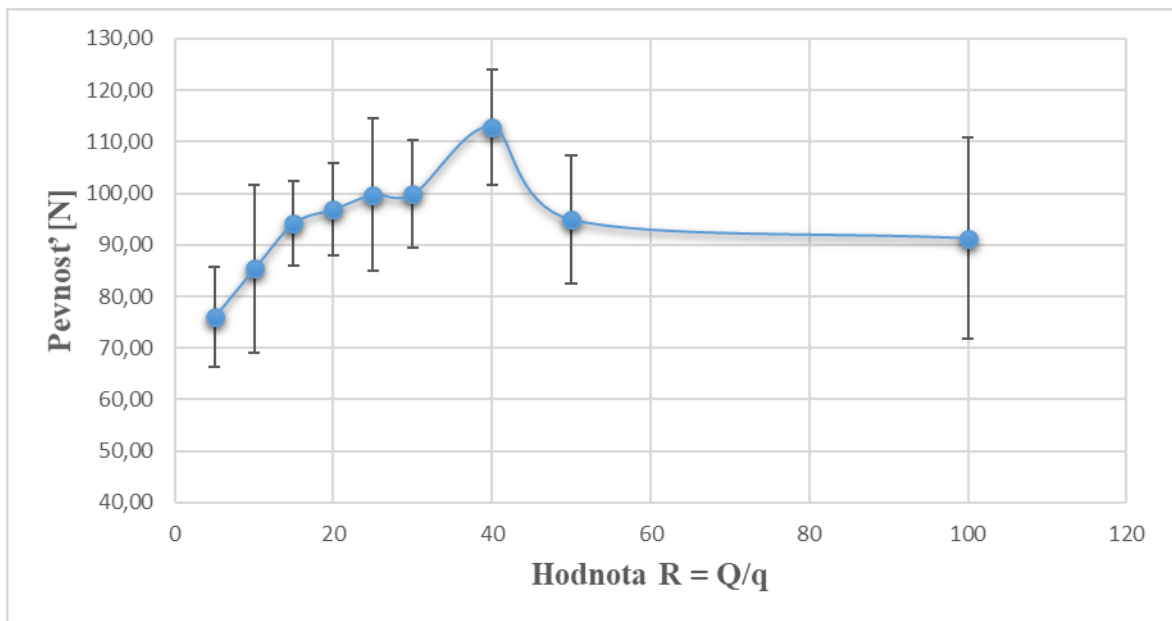
Tabuľka 10: Priemerná hmotnosť a pyknometrická hustota tabliet s Aerosilom<sup>®</sup> 200

<b>R</b>	<b>Hmotnosť [mg]</b>		<b>Pyknometrická hustota [g/cm<sup>3</sup>]</b>	
	Priemer	SD	Priemer	SD
<b>5</b>	202,0	2,8	1,7002	0,0006
<b>10</b>	203,7	0,5	1,6671	0,0002
<b>15</b>	201,6	0,4	1,6735	0,0003
<b>20</b>	201,5	0,3	1,6646	0,0004
<b>25</b>	201,5	0,5	1,6734	0,0004
<b>30</b>	202,4	0,5	1,6658	0,0002
<b>40</b>	202,5	0,4	1,6634	0,0003
<b>50</b>	206,2	0,5	1,6616	0,0008
<b>100</b>	203,8	0,8	1,6737	0,0003



Tabuľka 11: Priemerné hodnoty výšky, priemeru, pevnosti a radiálnej pevnosti tabliet s Aerosilom® 200

<b>R</b>	<b>Výška [mm]</b>		<b>Priemer [mm]</b>		<b>Pevnosť [N]</b>		<b>Radiálna pevnosť [MPa]</b>	
	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
<b>5</b>	3,73	0,06	8,98	0,01	76,10	9,70	1,45	0,18
<b>10</b>	3,59	0,05	8,98	0,01	85,40	16,32	1,69	0,31
<b>15</b>	3,66	0,04	8,99	0,00	94,20	8,28	1,82	0,15
<b>20</b>	3,59	0,04	8,99	0,01	96,90	9,05	1,91	0,18
<b>25</b>	3,65	0,04	8,97	0,02	99,70	14,77	1,94	0,27
<b>30</b>	3,62	0,05	8,99	0,01	99,83	10,42	1,95	0,19
<b>40</b>	3,58	0,04	8,99	0,00	112,90	11,17	2,24	0,23
<b>50</b>	3,47	0,03	8,97	0,00	94,90	12,46	1,94	0,25
<b>100</b>	3,55	0,04	8,98	0,00	91,30	19,61	1,82	0,36

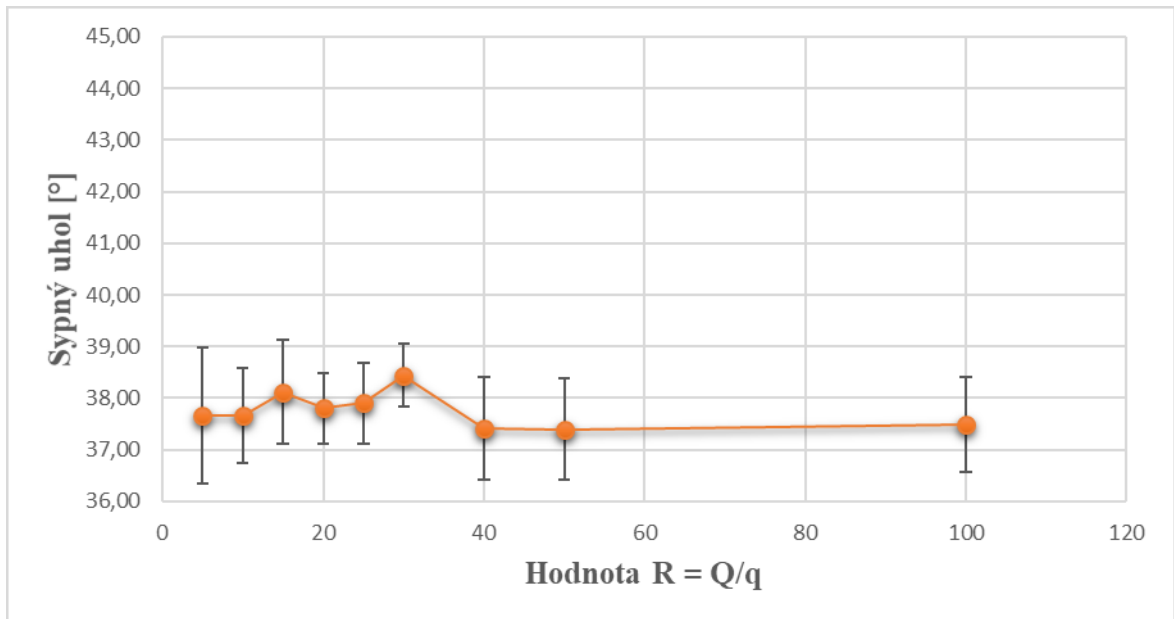


Obrázok 15: Závislosť pevnosti tabliet na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% PEG 400 a Aerosilu<sup>®</sup> 200

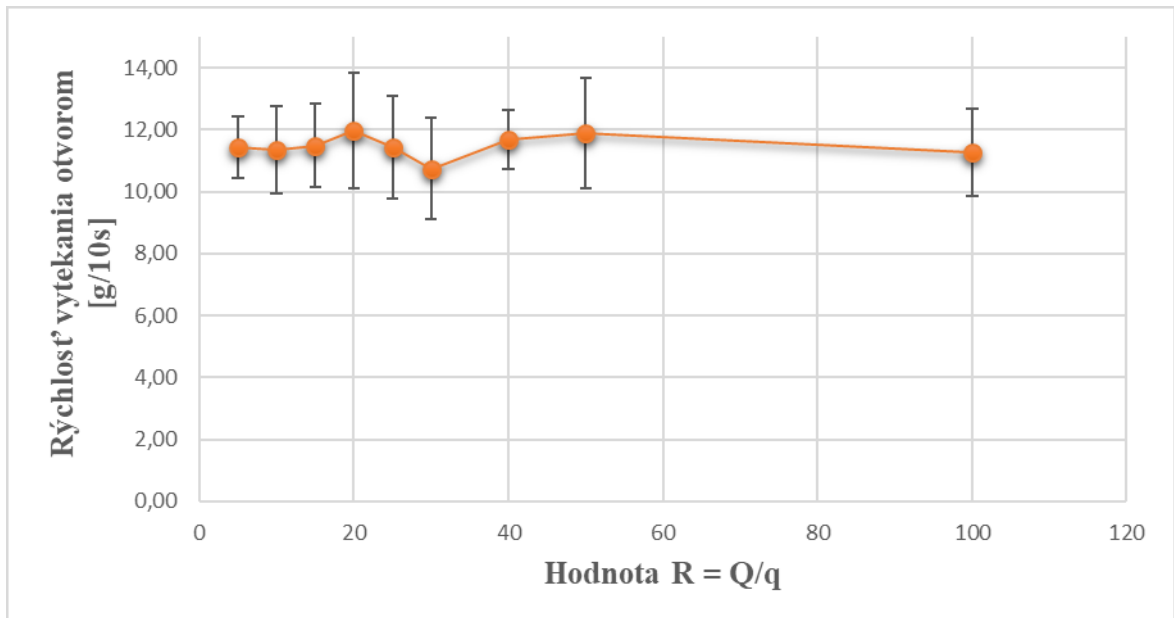
Tabuľka 12: Výsledné hodnoty oderu tabliet s Aerosilom<sup>®</sup> 200

<b>R</b>	<b>Oder [%]</b>
<b>5</b>	0,6418
<b>10</b>	0,3657
<b>15</b>	0,2518
<b>20</b>	0,1082
<b>25</b>	0,1802
<b>30</b>	0,2004
<b>40</b>	0,1896
<b>50</b>	0,2045
<b>100</b>	0,1223

### 4.3 Zmesi s Aeroperlom<sup>®</sup> 300 Pharma



Obrázok 16: Závislosť sypného uhla na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% Makrogolu 400, Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma



Obrázok 17: Závislosť rýchlosti vytekania otvorom na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% PEG 400 a Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma

Tabuľka 13: Namerané hodnoty sypného objemu, straseného objemu, sypnej hustoty, strasenej hustoty, indexu stlačiteľnosti, Hausnerovho pomeru práškovej zmesi Neusilinu® US2, 55% PEG 400 a Aero-perlu®300 Pharma

<b>R</b>	<b>Sypná hustota [g/ml]</b>	<b>Strasená hustota (<math>\rho_{1250}</math>)[g/ml]</b>	<b>IS [%]</b>	<b>HP</b>
<b>5</b>	0,25	0,29	15,00	1,18
<b>10</b>	0,24	0,29	15,85	1,19
<b>15</b>	0,24	0,28	15,48	1,18
<b>20</b>	0,25	0,29	12,50	1,14
<b>25</b>	0,25	0,29	14,81	1,17
<b>30</b>	0,24	0,29	15,85	1,19
<b>40</b>	0,25	0,29	15,00	1,18
<b>50</b>	0,24	0,29	14,63	1,17
<b>100</b>	0,25	0,29	13,92	1,16

Tabuľka 14: Namerané hodnoty uhla sklzu, pyknomeetrickej hustoty zmesi Neusilinu® US2, 55% PEG 400 a Aeroperlu®300 Pharma

R	Uhol sklzu [°]		Pyknomeetrická hustota [ $g/cm^3$ ]	
	Priemer	SD	Priemer	SD
5	40,00	0,82	1,6791	0,0007
10	37,50	1,00	1,6558	0,0007
15	37,75	1,26	1,6434	0,0005
20	37,25	0,96	1,6423	0,0007
25	38,25	0,96	1,6430	0,0003
30	38,25	1,26	1,6439	0,0004
40	38,50	0,58	1,6444	0,0006
50	38,00	0,82	1,6312	0,0008
100	37,25	0,96	1,6271	0,0005

Tabuľka 15: Viskoelastické vlastnosti formulácií Aeroperlu®300 Pharma

<b>R</b>	<b>E<sub>1</sub> [J]</b>		<b>E<sub>2</sub> [J]</b>		<b>E<sub>3</sub> [J]</b>		<b>E<sub>max</sub> [J]</b>		<b>PI [%]</b>	
	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
<b>5</b>	6,032	0,103	3,989	0,069	0,284	0,008	10,30	0,10	93,36	0,26
<b>10</b>	6,058	0,080	4,121	0,074	0,271	0,008	10,45	0,10	93,82	0,24
<b>15</b>	5,994	0,088	4,158	0,045	0,262	0,006	10,41	0,09	94,08	0,15
<b>20</b>	6,001	0,105	4,197	0,062	0,259	0,007	10,46	0,11	94,19	0,16
<b>25</b>	6,106	0,122	4,205	0,099	0,264	0,008	10,58	0,11	94,09	0,25
<b>30</b>	6,163	0,091	4,159	0,082	0,264	0,006	10,59	0,09	94,02	0,20
<b>40</b>	6,179	0,100	4,247	0,071	0,260	0,007	10,69	0,10	94,24	0,19
<b>50</b>	6,272	0,575	4,174	0,085	0,258	0,007	10,70	0,59	94,18	0,21
<b>100</b>	6,003	0,127	4,211	0,071	0,253	0,007	10,47	0,13	94,33	0,19

## 4.4 Tablety s Aeroperlom® 300 Pharma

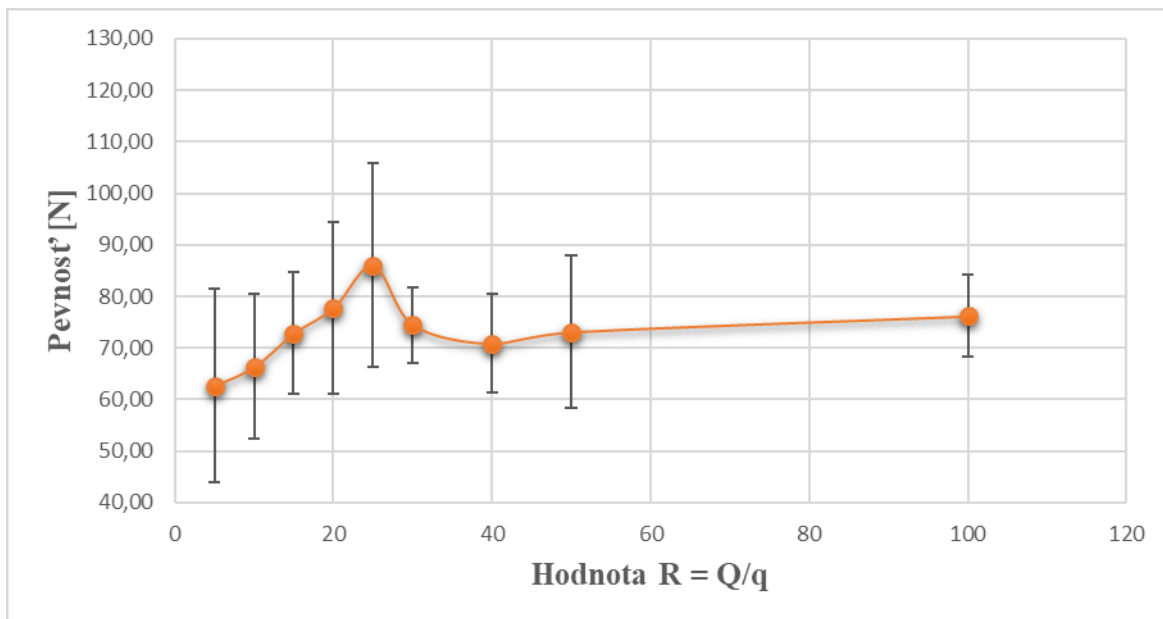
Tabuľka 16: Priemerná hmotnosť a pyknometrická hustota tabliet s Aeroperlom® 300 Pharma

R	Hmotnosť [mg]		Pyknometrická hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	
	Priemer	SD	Priemer	SD
5	200,4	0,3	1,6920	0,0004
10	200,4	0,4	1,6704	0,0003
15	200,2	0,4	1,6591	0,0002
20	200,5	0,3	1,6546	0,0004
25	200,3	0,3	1,6587	0,0003
30	200,3	0,3	1,6558	0,0002
40	200,3	0,3	1,6573	0,0002
50	200,3	0,3	1,6544	0,0001
100	200,4	0,3	1,6402	0,0002

Tabuľka 17: Priemerné hodnoty výšky, priemeru, pevnosti a radiálnej pevnosti tabliet s Aeroperlom®300 Pharma

<b>R</b>	<b>Výška [mm]</b>		<b>Priemer [mm]</b>		<b>Pevnosť [N]</b>		<b>Radiálna pevnosť [MPa]</b>	
	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
<b>5</b>	3,77	0,04	8,96	0,01	62,70	18,76	1,18	0,35
<b>10</b>	3,67	0,03	8,95	0,01	66,40	14,10	1,29	0,28
<b>15</b>	3,59	0,03	8,95	0,01	72,90	11,83	1,44	0,24
<b>20</b>	3,59	0,04	8,94	0,01	77,83	16,68	1,54	0,33
<b>25</b>	3,62	0,01	8,94	0,00	86,00	19,81	1,70	0,39
<b>30</b>	3,61	0,03	8,95	0,01	74,50	7,35	1,47	0,15
<b>40</b>	3,61	0,02	8,94	0,01	70,86	9,51	1,40	0,19
<b>50</b>	3,56	0,03	8,94	0,00	73,11	14,76	1,46	0,30
<b>100</b>	3,45	0,03	8,94	0,01	76,20	8,01	1,57	0,18





Obrázok 18: Závislosť pevnosti tabliet na pomere nosiča a obalovacieho materiálu v zmesi Neusilinu<sup>®</sup> US2, 55% PEG 400 a Aeroperlom<sup>®</sup> 300 Pharma

Tabuľka 18: Výsledné hodnoty oderu tabliet s Aeroperlom<sup>®</sup> 300 Pharma

<b>R</b>	<b>Oder [%]</b>
<b>5</b>	0,6073
<b>10</b>	0,4877
<b>15</b>	0,3593
<b>20</b>	0,3485
<b>25</b>	0,6215
<b>30</b>	0,4433
<b>40</b>	0,3836
<b>50</b>	0,4011
<b>100</b>	0,5318

## 5 Diskusia

Experimentálna časť práce bola zameraná na štúdium tokových vlastností a lisovateľnosti liquisolid práškov s premenným zastúpením obal'ovacieho materiálu (Aerosil® 200 - AS, Aeroperl® 300 Pharma - AP). Ako ukazuje *Tabuľka 3*, jednotlivé zmesi obsahovali vždy rovnaké množstvo nosiča (32,25 g), kvapaliny (17,75 g) a postupne znižujúce sa množstvo obal'ovacieho materiálu, tak aby sa získali zmesi s hodnotou R (pomer nosič/obal'ovací materiál) rovné 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 a 100.

Zmesi sa postupne podrobili skúškam na základe ČL, ako je stanovenie sypného uhla, rýchlosti vytekania otvorom, indexu stlačiteľnosti a Hausnerovho pomeru. U všetkých zmesí sa ďalej určila pyknometrická hustota a uhol sklzu, ktorý je podľa odbornej literatúry považovaný za hlavný parameter pre hodnotenie tokových vlastností liquisolid práškových zmesí.<sup>51</sup> Získané zmesi sa následne lisovali do podoby tabliet, pričom priebeh lisovacieho procesu sa hodnotil pomocou záznamu sila-dráha. Vzniknuté tablety sa potom podrobili liekopisným a ďalším skúškam (hmotnostná rovnomernosť, stanovenie pyknometrickej hustoty, výšky, priemeru, pevnosti, oderu tabliet a ich doby rozpadu).

Cieľom práce bolo vyhodnotiť vplyv množstva a typu obal'ovacieho materiálu na akostné parametre samotných práškových zmesí i vzniknutých tabliet. Zároveň sa sledoval vplyv hodnoty R na lisovací proces.

### 5.1 Vlastnosti zmesi s Aerosilom® 200

Tokové vlastnosti sú dôležitou charakteristikou práškov, ktoré môžu predvídať ich správanie pri ďalšom spracovávaní. K hodnoteniu tokových vlastností sa používa rad skúšok (napr. sypný uhol, rýchlosť vytekania otvorom, sypné a strasené hustoty, uhol sklzu), keďže sú tieto vlastnosti komplexné a môžu byť ovplyvnené celým radom faktorov, medzi ktoré patria napr. obsah vlhkosti, veľkosť a tvar častíc.<sup>83,84</sup>

Ak sú častice malé, zväčšuje sa plocha kontaktu medzi nimi a to umožňuje vznik interakcií, ktoré zhoršujú tokové vlastnosti.<sup>70,85,86</sup> Nerovnosti a nepravidelnosť povrchu častíc môžu zvyšovať trenie medzi časticami, čo opäť vedie k zníženiu sypnosti.<sup>85</sup>

**Sypný uhol** sa charakteristicky vzťahuje k treniu častíc prášku medzi sebou, alebo k odporu pri pohybe častíc medzi sebou. Hodnoty sypného uhla (*Obrázok 13*) sa v zmesi s obsahom AS pohybovali od  $37,32 \pm 0,86^\circ$  ( $R = 100$ ) do  $42,22 \pm 1,71^\circ$  ( $R = 5$ ), čo je možné podľa ČL charakterizovať ako priemerné tokové vlastnosti.<sup>70</sup> AS sa bežne v pevných liekových formách používa ako klzná a antiadhezívna látka<sup>86,87,88</sup>, ktorá by mala tokové vlastnosti a teda aj sypný uhol zlepšovať. Napriek tomu je z výsledkov patrné, že so znižujúcou hodnotou R, respektíve so zvyšujúcim sa množstvom AS, dochádza k zvyšovaniu hodnoty sypného uhla a k zhoršovaniu tokových vlastností. Tento jav je možné vysvetliť vysokou koncentráciou AS v zmesi (až 11,5 % u zmesi s  $R = 5$ ). K zlepšeniu tokových vlastností sa obvykle koloidný oxid kremičitý používa v koncentrácii 0,1 – 1,0 %<sup>35</sup>, čo odpovedá iba zmesi s hodnotou  $R = 100$  (0,6 %). Táto zmes zároveň vykazuje najnižší sypný uhol súvisiaci s najlepšimi tokovými vlastnosťami. Naopak zvyšovanie zastúpenia klzných látok v zmesi obvykle vedie k zhoršeniu tokových vlastností, ako ukázala napr. štúdia Jonata a kol.<sup>73</sup> V tejto štúdii sa zistilo, že sypný uhol klesá s rastúcou koncentráciou AS až do koncentrácie 0,25 %, potom sa opäť zväčšuje. Z výsledkov sa zistilo, že pri koncentrácii 0,25 % sypný uhol predstavovala hodnota  $33,8^\circ$ , zatiaľ čo pri zvýšenej koncentrácii 1 % tento uhol dosahoval až  $38,8^\circ$ . Zníženie sypného uhla je spôsobené tým, že častice AS pokrývajú povrch plniva a redukujú príťažlivé sily medzi časticami. Množstvo častíc na povrchu plniva je závislé aj na dobe a energii miešania. Pri dlhšej dobe, dochádza k rozpadu aglomerátov primárnych častíc AS, tým vzniká väčšie množstvo menších častíc, ktoré lepšie pokrývajú povrch plniva a sú schopné redukovať príťažlivé sily medzi časticami a tým dochádza k zníženiu sypného uhla.<sup>73</sup>

Hodnotenie **rýchlosti vytekania otvorom** (*Obrázok 14*) ukázalo podobnú závislosť ako vyhodnocovanie sypného uhla. S narastajúcou hodnotou R dochádzalo k rýchlejšiemu prietoku zmesi cez otvor o priemere 10 mm a teda i k zlepšovaniu

tokových vlastností zmesí. Zhoršenie tokových vlastností s narastajúcim množstvom AS môže súvisieť s jeho vysokou koncentráciou. Podobný trend bol patrný v štúdií Fahmyho a kol.<sup>60</sup>, kde sa pripravovali LS tablety s obsahom famotidínu. Získané zmesi a teda i tablety sa líšili v hodnote R (5, 10, 15, 20, 30, 40 a 50), pričom výsledky hodnotení LS zmesí ukázali, že ich tokové vlastnosti závisia od množstva použitého obal'ovacieho materiálu. Najlepšie vlastnosti vykazovala LS prášková zmes s obsahom najmenšieho množstva obal'ovacieho materiálu (AS) a zároveň s najvyšším R (50).<sup>60</sup>

**Index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer** sú merítkom schopnosti prášku byť stlačovaný a môžu pomôcť odhadnúť relatívny význam interakcií medzi časticami. Z výsledkov hodnotenia HP a IS (*Tabuľka 7*) je možné pozorovať, že so zvyšujúcim sa R tieto hodnoty postupne klesali, čo môže byť vysvetlené menším množstvom AS v zmesi, ako už bolo diskutované vyššie. Najnižšie hodnoty IS (12,66 %) a zároveň HP (1,14) vykazovali zmesi s R = 40 a R = 100, ktorých tok je podľa ČL možné charakterizovať ako dobrý.<sup>70</sup> Tokové vlastnosti zvyšných zmesí je možné podľa Liekopisu charakterizovať ako dobrý, či primeraný. K podobným záverom došli napríklad v štúdií Jamakandihho a kol.<sup>64</sup>, kde sa pripravili LS tablety s obsahom karvedilolu. Pripravené tabletoviny sa líšili množstvom adsorbovaného liečiva v kvapalnej podobe i použitým pomerom nosič/obal'ovací materiál. Výsledky hodnotenia IS a HP v tejto štúdií ukázali závislosť týchto parametrov od použitého množstva AS, kedy sa vo všetkých prípadoch pozoroval negatívny vplyv množstva AS na tokové vlastnosti získaných LS zmesí.<sup>64</sup>

**Uhol sklzu** je špecifický parameter, ktorý sa používa k zisťovaniu tokových vlastností systémov kvapalina v pevnej fáze, pričom za optimálny uhol sklzu sa považuje 33 °.<sup>41</sup> V *Tabuľke 8* sú uvedené hodnoty tohto uhla v zmesiach s AS. V rámci získaných výsledkov nebola pozorovaná žiadna závislosť. Hodnota uhla sklzu sa pohybovala v rozmedzí od 38,50 ± 1,29 ° (R = 25) do 42,00 ± 0,00 ° (R = 40). Avšak v štúdií Kapureho a kol.<sup>72</sup> sa zistilo, že vyšší obsah AS v LS zmesiach navyšuje hodnoty uhla sklzu a tým zhoršuje tokové vlastnosti zmesi.

**Pyknometrická hustota** práškových zmesí s premenlivým množstvom AS je zaznamenaná v *Tabuľke 8*. Najvyššia hodnota 1,7084 ± 0,0032 g/cm<sup>3</sup>

sa pozorovala v zmesi s  $R = 5$ . Samotný AS vykazuje pomerne vysoké hodnoty pyknomeetrickej hustoty ( $2,84002 \pm 0,00685 \text{ g/cm}^3$ )<sup>89</sup>, čo pravdepodobne súvisí s vyššou hodnotou pyknomeetrickej hustoty zmesi s jeho najvyšším obsahom. Z tohto dôvodu vedie úbytok množstva AS v zmesi k postupnému miernemu znižovaniu hodnôt pyknomeetrickej hustoty.

Zo záznamu sila–dráha je možné získať hodnoty energetických parametrov lisovania (*Tabuľka 9*).<sup>80</sup> Hodnoty tzv. **energie predlisovania ( $E_1$ )** sa s narastajúcou hodnotou  $R$  (znižujúcim sa množstvom AS) postupne znižovali. Táto energia súvisí s preusporiadavaním častíc v prvej fáze lisovacieho procesu a je ovplyvnená veľkosťou lisovaných častíc a ich tvarom. Najvyššia hodnota v zmesi s  $R = 5$  ( $9,170 \pm 0,509 \text{ J}$ ) je pravdepodobne spôsobená vyšším zastúpením nepravidelných častíc AS, ktoré spôsobujú vyššie trenie medzi časticami. Vyššie hodnoty  $E_1$  môžu byť tiež spôsobené tým, že jednotlivé častice sa obalením v podstate zväčšujú. V tejto zmesi navyše malé častice AS, ktoré tu sú zastúpené v podstatne väčšom množstve, vyplňujú prázdne priestory medzi časticami Neusilinu® US2, čo rovnako vedie k zvýšeniu hodnôt energie predlisovania. Naopak najnižšia hodnota  $E_1$  ( $6,696 \pm 0,116 \text{ J}$ ) v zmesi s  $R = 100$  je spojená s výraznou prevahou pravidelných sférických častíc Neusilinu® US2.

$E_2$  je **plastická energia** spotrebovaná v priebehu lisovania na vytvorenie kompaktného výlisku.<sup>81</sup> Z porovnania parametru  $E_2$  (*Tabuľka 9*) je patrné, že najvyššie hodnoty plastickej energie  $E_2$  vykazuje zmes s  $R = 100$  ( $4,281 \pm 0,078 \text{ J}$ ), čo môže byť spôsobené tým, že AS sa počas lisovania rozpadáva na maličké kúsky, vytvára veľmi slabé sily a pravdepodobnosť vzniku interakcií je veľká. Z výsledkov je viditeľný výrazný pokles medzi LS zmesami s  $R = 100$  a  $R = 50$ . Ďalšie hodnoty  $E_2$  s narastajúcim množstvom AS sa znižovali len minimálne.

Hodnoty  $E_3$  z *Tabuľky 9* vyjadrujú energiu uvoľnenú z tablety po ukončení lisovacieho procesu, teda v priebehu elastickej deformácie. Hodnota  $E_3$  inými slovami vyjadruje **elastickú energiu** uvoľnenú po dolisovaní tablety, kedy môže dochádzať k prerušeniu interakcií medzi časticami. To môže mať negatívny vplyv aj na výslednú pevnosť tablety, z tohto hľadiska by mala byť energia  $E_3$  čo najnižšia.<sup>90</sup> Najvyššie

hodnoty dosahovala zmes s  $R = 5$  ( $0,300 \pm 0,021$  J) a vysvetlením môže byť práve vysoký obsah AS, ktorý vďaka slabým silám drží jednotlivé častice ľahšie pokope. Tento parameter postupne klesal so znižujúcim sa množstvom AS v zmesi až na hodnotu  $0,264 \pm 0,013$  J, ktorá bola nameraná v zmesi s  $R = 100$ . AS sa bežne používa vo farmaceutickej technológii predovšetkým ako klzná látka, a vo všeobecnosti je známe, že pri použití klzných látok sa ovplyvňuje tvorba interakcií. Napríklad malá príťažlivosť medzi časticami môže spôsobiť nárast elastickej energie.<sup>90</sup>

Energia  $E_{\max}$  predstavuje **celkovú energiu lisovacieho procesu** a je možné ju vypočítať zo súčtu energií (*Rovnica 11*). Najväčší podiel vždy zastupuje energia predlisovania  $E_1$ , menší podiel má energia  $E_2$ , ktorá zostáva v tablete a najnižší podiel má elastická energia  $E_3$ .<sup>90</sup> Najvyššie hodnoty celkovej energie v zmesiach s AS sa zistili v zmesi s  $R = 5$  ( $13,46 \pm 0,51$  J) a naopak najnižšie hodnoty  $E_{\max}$  v zmesi s  $R = 100$ , kde dosiahli  $11,24 \pm 0,09$  J (*Tabuľka 9*). Vzhľadom na získané hodnoty, je teda možné konštatovať, že s rastúcim množstvom AS v zmesi sa veľkosť  $E_{\max}$  zvyšuje. Z našich výsledkov je patrné, že pri vysokom obsahu AS v zmesi bola celková energia najvyššia, čo môže byť ovplyvnené predovšetkým vysokou hodnotou  $E_1$ .

**Plasticita** (Pl) je vypočítaná hodnota (*Rovnice 12*), ktorá predstavuje podiel energie plastickej ( $E_2$ ) k súčtu energie elastickej a plastickej ( $E_2 + E_3$ ). Najvyššie hodnoty plasticity ( $94,19 \pm 0,28$  %) dosahovala zmes s  $R = 100$  (*Tabuľka 9*). Výsledky tiež ukázali, že so znižujúcim množstvom AS v zmesi dochádza k postupnému miernemu zvyšovaniu plasticity, pričom najnižšie hodnoty nadobúdala zmes s  $R = 5$  ( $93,01 \pm 0,46$  %). Na základe týchto informácií je možné konštatovať, že Neusilin® US2 pravdepodobne vykazuje ľahko vyššiu plasticitu v porovnaní s AS a prídavok väčšieho množstva AS negatívne ovplyvňuje plasticitu celej zmesi.

## 5.2 Vlastnosti tabliet s Aerosilom® 200

Získané tablety sa podrobili skúške na **hmotnostnú rovnomernosť** (*Tabuľka 10*). Táto skúška sa previedla iba s ohľadom na kontrolu uniformity tabliet,

pretože lisovanie tabliet prebiehalo na zariadení Zwick Roell Kollmorgen® Seidel. Tento prístroj nemá násypku, ktorou by bola matrica kontinuálne plnená zmesou a každá tableta je tak pripravená samostatne vpravením daného množstva zmesi do matrice a následným lisovaním. Výsledky skúšky potom ukázali, že aj cez to, že bolo vždy navažované  $200,0 \pm 1,0$  mg, majú tablety vyššiu hmotnosť (až  $206,2 \pm 0,5$  mg u vzorky s  $R = 50$ ). Tento nárast hmotnosti môže byť vysvetlený adsorpciou vzdušnej vlhkosti vďaka vysokej adsorpčnej schopnosti nosiča Neusilinu® US2<sup>33</sup> i obalovacieho materiálu Aerosilu® 200<sup>86</sup>.

**Pyknometrická hustota** tabliet sa so znižujúcim množstvom AS v tablete znižovala, ako je možné vidieť v *Tabuľke 10*. Vyššie hodnoty pyknometrickej hustoty môžu byť vysvetlené dvoma spôsobmi. Prvým z nich je, že so znižujúcou sa výškou tabliet, klesá aj ich objem, zatiaľ čo povrchové póry sú zanedbateľné. Druhé vysvetlenie spočíva v tom, že tableta obsahuje väčšie množstvo povrchových pórov dostupných pre hélium, a preto nie sú v priebehu skúšky započítavané ako súčasť celkového objemu tabliet. Vzhľadom na výsledky meraní výšky tabliet, je možné usudzovať, že v tomto prípade sú vyššie hodnoty pyknometrickej hustoty spôsobené skôr zvyšovaním pórovitosti tabliet. Tento predpoklad môže byť podporený aj vyššími hodnotami pyknometrickej hustoty samotných LS zmesí s vyšším obsahom AS i samotného AS.<sup>91</sup> AS je veľmi jemná látka, ktorá je ťažko stlačiteľná<sup>62</sup> a jej vyšší obsah v tablete vedie k väčšiemu množstvu pórov a teda i k vyšším hodnotám pyknometrickej hustoty.

Získané výsledky zo stanovenia **výšky a priemeru** tabliet sú zhrnuté v *Tabuľke 11*. Podľa očakávaní sú hodnoty priemerov vo všetkých šaržiach tabliet zrovnateľné s ohľadom na rovnakú veľkosť použitých razidiel (priemer 9 mm). Naopak výška tabliet sa s klesajúcim množstvom AS, a teda so zvyšujúcou hodnotou R znižovala. Tieto výsledky tiež korešpondujú s hodnotami energie  $E_1$ , ktorá súvisí s preusporiadaním častíc v matrici. Ako už bolo diskutované vyššie, najvyššie hodnoty parametru  $E_1$  vykazovali zmesi s vyšším zastúpením AS. Tieto zmesi kladú väčší odpor v priebehu lisovania, čo vedie k vzniku vyšších tabliet. Naopak zmesi s nižším obsahom AS a teda aj nižšou hodnotou  $E_1$  sa stlačujú ľahšie za vzniku nižších tabliet.<sup>90</sup>

*Obrázok 15*, znázorňujúci závislosť **pevnosti** tabliet, respektíve veľkosti sily potrebnej k narušeniu tablety, na hodnote R ukazuje, že s klesajúcou hodnotou R dochádza k postupnému miernemu nárastu pevnosti tabliet až do  $112,90 \pm 11,17$  N ( $R = 40$ ). Ďalší pokles hodnoty R spôsobuje opätovný pokles v pevnosti tabliet. Tento jav je možné vysvetliť negatívnym vplyvom klzných a antiadhezívnych látok na mechanickú odolnosť tabliet.<sup>92</sup> Tieto látky obvykle do istého bodu zlepšujú pevnosť tabliet, ale pri prekročení optimálnej koncentrácie dochádza k jej opätovnému zníženiu.<sup>73</sup> Z výsledkov hodnotenia pevnosti je potom možné usúdiť, že ideálnym pomerom nosiča a obalovacieho materiálu je v prípade Neusilinu<sup>®</sup> US2 s nasorbovaným PEG 400 a AS  $R = 40$ , pričom zníženie i zvýšenie tejto hodnoty vedie k zníženiu pevnosti tabliet. Podobný trend bol pozorovaný tiež v štúdií Prajapatiho a kol.<sup>39</sup>, kde sa pripravovali LS tablety s obsahom olmesartan medoxomilu, Acrysolu E1 135 (rozpúšťadlo), Neusilinu<sup>®</sup> US2 (nosič) a AS (obalovací materiál). Výsledky tejto štúdie ukázali, že so zvyšujúcou hodnotou R dochádzalo k postupnému nárastu pevnosti tabliet. Najvyššie hodnoty pevnosti vykazovala zmes, ktorej obsahom bolo najvyššie množstvo 113,3 mg Neusilinu<sup>®</sup> US2 a najmenšie množstvo 7,4 mg AS (hodnota  $R = 15$ ). Keďže v tejto štúdií bol rozptyl hodnôt R podstatne menší než v tejto diplomovej práci (len 5, 10 a 15), tak pravdepodobne preto tu nebol pozorovaný opätovný pokles pevnosti v tabletách s vyššími hodnotami R.<sup>39</sup>

**Radiálna pevnosť** sa vypočítala z drviacej sily a rozmerov tablety podľa *Rovnice 13*. Tento rozmer sa udáva v MPa a využíva sa k porovnaniu mechanickej odolnosti tabliet s rôznymi rozmermi.<sup>46</sup> Aj v prípade radiálnej pevnosti bola pozorovaná rovnaká závislosť, ako v prípade veľkosti sily potrebnej k narušeniu tablety. Najnižšiu hodnotu ( $1,45 \pm 0,18$  MPa) vykazovali tablety s  $R = 5$ , naopak najvyššie hodnoty sa pozorovali v tabletách s  $R = 40$  ( $2,24 \pm 0,23$  MPa). Výpočet radiálnej pevnosti tabliet tak podporil záver z hodnotenia pevnosti, kde sa ako najvýhodnejšie javili tablety s  $R = 40$ .

Liekopisnou skúškou je aj meranie **oderu tabliet**. Všetky šarže tabliet s AS vyhovovali skúške na oder neobalených tabliet, keďže jeho hodnota bola menšia než liekopisom povolená odchýlka 1 %.<sup>70</sup> *Tabuľka 12* zobrazuje, že s rastúcou



hodnotou R, sa oder tabliet znižuje. Výnimkou v tomto meraní sú tablety s  $R = 20$ , ktoré vykazujú najnižšiu oder 0,1082 %.

Všetky šarže tabliet sa podrobili aj skúške na **rozpadavosť tabliet**. Ani jedna z testovaných tabliet sa však v priebehu prvej hodiny nerozpadla a preto výsledky nie sú uvedené v žiadnej tabuľke. Pomalý, respektíve žiadny rozpad je spôsobený hydrofóbnym charakterom nosiča i obalovacieho materiálu <sup>45</sup> a neprítomnosti rozvoľňovadiel, ktoré by spôsobili rozpad tablety.

### 5.3 Vlastnosti zmesi s Aeroperlom® 300 Pharma

V zmesiach s obsahom AP nebol na rozdiel od zmesí s obsahom AS v priebehu testovania **sypného uhla** (*Obrázok 16*) pozorovaný vplyv množstva obalovacieho materiálu na jeho hodnoty. Namerané hodnoty sa v tomto prípade pohybovali v rozmedzí od  $37,40 \pm 0,98^\circ$  ( $R = 50$ ) do  $38,44 \pm 0,61^\circ$  ( $R = 15$ ), čo ČL zaradzuje medzi zmesi s priemerným tokom.<sup>70</sup> Sypný uhol všetkých zmesí s AP je tak zrovnateľný so zmesami s nižším obsahom AS ( $R = 25$  a vyššie). Toto zlepšenie tokových vlastností zmesí s vyšším obsahom AP oproti zmesiam s rovnakým množstvom AS je možné vysvetliť sférickým tvarom častíc AP, ktoré sami o sebe majú lepšie tokové vlastnosti než častice AS.<sup>74</sup>

Ako ďalšia skúška hodnotiaca tokové vlastnosti práškov bola použitá skúška **rýchlosti vytekania otvorom**. Meraním množstva, ktoré pretieklo násypkou s 10 mm otvorom za 10 sekúnd sa zistilo, že najväčšie množstvo pretieklo zo zmesi  $R = 20$  a to  $11,96 \pm 1,86$  g/10s a naopak najmenej zo zmesi  $R = 30$  ( $10,74 \pm 1,64$  g/10s). Na *Obrázku 17* sú zobrazené výsledky všetkých zmesí s AP, z ktorých je možné konštatovať, že hodnoty sú zrovnateľné a nie je možné tak vyvodit' žiadnu závislosť rýchlosti vytekania na obsahu AP. Zmesi s obsahom AP majú v porovnaní so zmesami, ktoré obsahujú AS rýchlejší prietok otvorom, čo ako už bolo zmienené vyššie, súvisí s lepšími tokovými vlastnosťami samotného AP.

Hodnoty **indexu stlačiteľnosti a Hausnerov pomer**, ktoré sa získali výpočtom na základe sypných a strasených hodnôt, sú uvedené v *Tabuľke 13*. Zmesi vykazujú na základe ČL dobré tokové vlastnosti<sup>70</sup>, pričom najlepšiu hodnotu IS (12,50 %) a zároveň aj HP (1,14) vykazovala zmes s  $R = 20$ . Výnimku tvorili iba zmesi s  $R = 10$  a 30, ktoré na základe získaných hodnôt IS a HP patria medzi zmesi s primeraným tokom. Z výsledkov je tiež patrné, že s postupne narastajúcim  $R$  tieto hodnoty nevykazovali žiadnu závislosť. Avšak napríklad v štúdií Elkadiho a kol.<sup>93</sup>, kde sa pripravili LS tablety s obsahom simvastatínu a premenným zastúpením obalovacieho materiálu AP sa zistilo, že pri vyššom množstve AP ako obalovacieho materiálu v zmesi, sa tokové vlastnosti výrazne zhoršili, zatiaľ čo pri menšom obsahu sú tieto vlastnosti dostačujúce. Pri porovnaní hodnôt IS a HP v zmesiach s rozličným

obaľovacím materiálom (AS alebo AP) je vidieť, že AP vykazoval lepšie hodnoty a v menšom rozmedzí (od 12,50 % IS a 1,14 HP do 15,85 % IS a 1,19 HP), na rozdiel od AS, kde hodnoty sa pohybovali od 12,66 % IS a 1,14 HP do 18,58 % IS a 1,23 HP. Dôvodom môžu byť už zmieňované lepšie tokové vlastnosti AP v porovnaní s AS.<sup>45</sup>

Ako už bolo niekoľkokrát uvedené vyššie, charakteristickou skúškou pre liquisolid systémy je meranie **uhla sklzu**. Najbližšie k optimálnej hodnote  $33^\circ$ <sup>54</sup> sa priblížili zmesi s R = 100, ktoré zaujali uhol sklzu  $37,25 \pm 0,96^\circ$  (Tabuľka 14). Hodnoty uhla sklzu sa pohybovali od  $37,25 \pm 0,96^\circ$  pre R = 100 do  $40,00 \pm 0,82^\circ$  pre R = 5. Pri porovnaní dosiahnutých hodnôt uhla sklzu v zmesiach s obsahom AS a AP nie je vidieť žiadnu závislosť.

Výsledky hodnotenia **pyknomeetrickej hustoty zmesí** s AP je znázornené v Tabuľke 14. Najvyššiu hodnotu  $1,6791 \pm 0,007 \text{ g/cm}^3$  vyjadruje zmes s R = 5. Hustota ďalších zmesí postupne klesá so znižujúcim sa množstvom AP v zmesi. Znižovanie pyknomeetrickej hustoty spolu so znižujúcim sa množstvom AP pravdepodobne rovnako ako v prípade zmesí s AS súvisí s jeho vyššou hustotou v porovnaní s Neusilinom<sup>®</sup> US2 a naadsorbovanou kvapalinou ( $1,59143 \pm 0,00067 \text{ g/cm}^3$  v prípade nasorbovania kvapaliny v pomere 1:1).<sup>94</sup> Pri porovnaní pyknomeetrickej hustoty zmesí s obsahom oboch skúšaných obaľovacích materiálov, je možné povedať, že zmesi s AP celkovo vykazujú nižšiu pyknomeetrickú hustotu. Zníženie pyknomeetrickej hustoty zmesí s AP je pravdepodobne spôsobené jeho rozdielnym spôsobom prípravy<sup>45</sup>, čo súvisí s jeho rozdielnymi fyzikálne-chemickými vlastnosťami, väčšou veľkosťou častíc a aj mierne nižšou pyknomeetrickou hustotou ( $2,2561 \pm 0,0052 \text{ g/cm}^3$ ).

V Tabuľke 15 sú uvedené hodnoty viskoelastických parametrov získaných zo záznamu sila–dráha. Najvyššie hodnoty **energie predlisovania (E<sub>1</sub>)** dosahovala zmes s R 50 ( $6,272 \pm 0,575 \text{ J}$ ) a najnižšie R = 15 ( $5,994 \pm 0,088 \text{ J}$ ). Na rozdiel od zmesí s obsahom AS sú hodnoty E<sub>1</sub> prakticky zrovnateľné a nie je tu patrná žiadna závislosť parametru E<sub>1</sub> na hodnote R. Zmesi s AP navyše vykazujú vo všetkých prípadoch nižšie hodnoty E<sub>1</sub> v porovnaní s LS zmesami s obsahom AS. Tento jav je možné vysvetliť napr. pravidelnejšími časticami AP<sup>74</sup> v porovnaní s nepravidelnými časticami AS.<sup>95</sup>

Hodnoty  $E_2$  vyjadrujú energiu, ktorá sa spotrebuje v priebehu lisovania na vytvorenie kompaktného výlisku. V *Tabuľke 15* sú znázornené hodnoty, ktoré vykázali jednotlivé zmesi s AP. Tie najvyššie ( $4,247 \pm 0,071$  J) dosiahla zmes s  $R = 40$  a naopak najnižšie ( $3,989 \pm 0,069$  J) s  $R = 5$ . Z tabuľky je tiež patrné, že až na niekoľko výnimiek sa s rastúcim  $R$  táto energia mierne zvyšovala. Postupné zvyšovanie hodnôt parametru  $E_2$  môže byť vysvetlené práve menším obsahom AP v zmesi. AP sa kvôli menšiemu množstvu častíc nenachádza na celom povrchu nosiča a dáva v priebehu lisovania možnosť vzniku interakcií medzi časticami nosiča alebo nosičom a rozpúšťadlom.

Energia, ktorá sa uvoľní z tablety po ukončení lisovacieho procesu, čiže v priebehu plastickej deformácie, je označovaná ako energia  $E_3$ . V *Tabuľke 15* najvyššiu energiu ( $0,284 \pm 0,008$  J) vykázala zmes s  $R = 5$ . Z výsledkov je zrejmé, že s vyšším obsahom AP v zmesi energia  $E_3$  postupne klesá do  $R = 25$  a  $30$ , kde došlo k miernemu zvýšeniu a potom opäť začne postupne klesať. Rozdiely medzi hodnotami sú veľmi malé a vysvetlením môže byť práve vysoký obsah AP, ktorý vďaka slabým silám drží jednotlivé častice ľahšie pokope.

**Celkovú energiu lisovacieho procesu** predstavuje energia  $E_{\max}$ . Ako už bolo spomínané vyššie pri zmesiach s obsahom AS, najväčší podiel zastupuje energia  $E_1$ , menší podiel  $E_2$  a najmenší podiel má elastická energia  $E_3$ .<sup>90</sup> V zmesiach s obsahom AP najvyššiu energiu  $E_{\max}$  vykázala zmes s  $R = 50$ , a to  $10,70 \pm 0,59$  J, a najnižšiu s  $R = 5$  ( $10,30 \pm 0,10$  J) (*Tabuľka 15*). Na rozdiel od celkovej energie v zmesiach s obsahom AS, hodnoty  $E_{\max}$  v zmesiach s AP neukázali žiadnu závislosť na množstve použitého AP. Hodnoty sa pohybovali len v malom rozmedzí, čo je spôsobené malými zmenami v hodnotách všetkých troch stanovovaných energií ( $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ ).

Zo spomínaných hodnôt energií je možné vypočítať tiež **plasticitu** (Pl), ktorá predstavuje podiel  $E_2$  k súčtu energie elastickej a plastickej ( $E_2 + E_3$ ) (*Rovnica 12*). Najvyššie hodnoty plasticity v tabletách s AP (*Tabuľka 15*) dosahovala zmes s  $R = 100$  a to  $94,33 \pm 0,19$  %. Naopak najnižšia hodnota plasticity sa pozorovala v zmesi s  $R = 5$  ( $93,36 \pm 0,26$  %). Z výsledkov je patrné, že so znižujúcim množstvom AP v zmesi sa hodnota plasticity postupne navyšovala, až na výnimku  $R = 25$  a  $30$ .

Na základe týchto informácií je možné konštatovať, že pri porovnaní AP s Neusilinom<sup>®</sup> US2, vyššiu plasticitu vykazuje Neusilin<sup>®</sup> US2 a prídavkom väčšieho množstva AP by sa pravdepodobne negatívne ovplyvnila plasticita celej zmesi.

## 5.4 Vlastnosti tabliet s Aeroperlom<sup>®</sup> 300 Pharma

Liekopisným skúškam na tablety sa podrobili tablety z každej šarže s Aeroperlom<sup>®</sup> 300 Pharma. Tak ako už bolo zmienené vyššie, skúška na **hmotnostnú rovnomernosť** sa previedla iba kvôli kontrole uniformity tabliet. Z *Tabuľky 16* je zrejmé, že hmotnosť tabliet s obsahom AP nekolísala ako hmotnosť tabliet s AS. Konštantnú hmotnosť tabliet s obsahom AP môže byť vysvetlená nižšou afinitou AP k vzdušnej vlhkosti.<sup>96</sup>

**Pyknometrická hustota** tabliet sa so znižujúcim množstvom AP znižovala, ako je možné vidieť v *Tabuľke 16*. Vysvetlením môže byť fakt, že je tu väčšie množstvo povrchových pórov dostupných pre hélium a preto nie sú súčasťou celkového objemu tabliet. Pyknometrická hustota tabliet s obsahom AP sa pohybovala v nižších hodnotách než v tabletách s použitým AS. Dôvodom môže byť, že AP vykazuje lepšiu stlačiteľnosť než AS a teda dochádza k tvorbe menších pórov, čo vyústi k nižším hodnotám pyknometrickej hustoty.

Ďalšími experimentálne získanými hodnotami sú **výška a priemer** tabliet, uvedené v *Tabuľke 17*. Všetky hodnoty priemerov sú porovnateľné, kvôli rovnakej veľkosti použitých razidiel s priemerom 9 mm. Hodnotenie výšky tabliet ukázalo vplyv množstva AP na výšku výsledných tabliet. Najvyššie tablety ( $3,77 \pm 0,04$  mm) patrili zmesi s  $R = 5$ , čo môže byť spôsobené tým, že zmesi sa obalením zväčšujú a preto výška tabliet postupne klesala so znižujúcim sa množstvom obalovacieho materiálu. Výška tabliet môže mimo iného súvisieť aj s veľkosťou lisovaných častíc.

Na *Obrázku 18* je znázornená závislosť **pevnosti** tabliet na hodnote  $R$  a vyjadruje veľkosť sily, ktorá je potrebná k narušeniu tablety. Pevnosť tabliet s obsahom AP sa postupne so zvyšujúcim množstvom obalovacieho materiálu v zmesi

mierne zvyšovala. Najvyššia pevnosť sa potom dosiahla v zmesi s  $R = 25$   $86,00 \pm 19,81$  N a ďalší prídavok AP v zmesi spôsobil opäť zníženie pevnosti tabliet. Ako už bolo zmienené, v zmesiach s AS tento jav súvisí s negatívnym vplyvom klzných látok a antiadhezívnych látok na mechanickú odolnosť tabliet.<sup>73,92</sup> Všetky tablety s AP navyše dosahovali nižšiu pevnosť pri porovnaní s výsledkami tabliet s obsahom AS. To môže byť spôsobené väčším počtom väzieb, ktoré vznikli v priebehu lisovania tabliet s obsahom nepravidelne tvarovaných častíc AS, ktoré majú väčší povrch dostupný pre tvorbu týchto väzieb.

Z drviacej sily a rozmerov tabliet sa podľa *Rovnice 13* vypočítala **radiálna pevnosť**. Najnižšie hodnoty zaujala zmes s  $R = 5$  a táto hodnota sa postupne zvyšovala až do hodnoty  $1,70 \pm 0,39$  MPa pre zmes s  $R = 25$ . Radiálna pevnosť v zmesiach s  $R = 30$  a  $40$  výrazne klesla a to na hodnoty  $1,47 \pm 0,15$  MPa a  $1,40 \pm 0,19$  MPa a potom opäť postupne mierne stúpala až na  $1,57 \pm 0,18$  MPa pre  $R = 100$ . Aj v prípade radiálnej pevnosti je možné pozorovať rovnakú závislosť, ako pri veľkosti sily potrebnej k narušeniu tablety, ktorá bola diskutovaná vyššie. Výpočtom radiálnej pevnosti tabliet sa tak potvrdil výsledok z hodnotenia pevnosti, kde sa ako najvýhodnejšie ukázali tablety s  $R = 25$ .

Medzi liekopisné skúšky patrí aj meranie **oderu tabliet**. Všetky šarže tabliet s AP vyhovovali skúške na oder neobalených tabliet, keďže jeho hodnota bola menšia než 1 %. V *Tabuľke 18* je zobrazené, že najnižší oder odpovedá zmesi s  $R = 20$  a to 0,3485 %. V porovnaní výsledkov oderu tabliet s obsahom AS, tablety s použitým obalovacím materiálom AP dosahovali vyššie hodnoty oderu a opäť u nich nebola pozorovaná žiadna závislosť hodnôt oderu na parametri  $R$ . Vyššie hodnoty oderu v tabletách s obsahom AP môžu byť vysvetlené ich menšou pevnosťou a teda celkovo horšou mechanickou odolnosťou.

Všetky šarže tabliet sa podrobili aj skúške na **rozpadavosť tabliet**. V priebehu prvej hodiny sa však ani jedna z testovaných tabliet nerozpadla a preto výsledky nie sú uvedené v žiadnej tabuľke. Táto skutočnosť je, ako už bolo zmienené u tabliet s obsahom AS, spôsobená hlavne tým, že tablety obsahujú hydrofóbne látky a navyše neobsahovali žiadne rozvoľňovadlo, ktoré by spôsobilo rozpad tablety.

## 6 Záver

Cieľom práce bolo vyhodnotiť vplyv množstva a typu obal'ovacieho materiálu (Aerosilu<sup>®</sup> 200 a Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma) na tokové vlastnosti samotných práškových zmesí, vrátane ich viskoelastických vlastností a na akostné parametre vzniknutých LS tabliet. Ako nosič sa použil Neusilin<sup>®</sup> US2 a ako sorbovaná kvapalina slúžil makrogol 400.

Hodnotenie zmesí s obsahom Aerosilu<sup>®</sup> 200 ukázalo, že so znižujúcou sa hodnotou R dochádza k výraznému zhoršovaniu tokových vlastností a k nárastu pyknomeetrickej hustoty zmesí. Znižovanie obsahu AS v zmesi viedlo k znižovaniu hodnôt energie predlisovania, plastickej energie aj vypočítaného parametra  $E_{max}$  a naopak k zvyšovaniu hodnôt energie elastickej a plasticity. Prítomnosť AS v tabletách spôsobovala nárast ich hmotnosti oproti očakávanej hodnote vďaka vysokým absorpčným schopnostiam AS i Neusilinu<sup>®</sup> US2. Narastajúce množstvo AS v tablete potom spôsobovalo zvyšovanie hodnôt pyknomeetrickej hustoty aj výšky tabliet. Ďalej bol odpozorovaný spočiatku pozitívny vplyv prídavku AS na pevnosť tabliet, kedy však po dosiahnutí určitej koncentrácie ( $R = 40$ ) dochádzalo k jej opätovnému poklesu.

V LS zmesiach s obsahom Aeroperlu<sup>®</sup> 300 Pharma nebol naopak pozorovaný žiadny výrazný vplyv hodnoty R na ich tokové vlastnosti, avšak prírastok v jeho koncentrácii spôsoboval nárast hodnôt pyknomeetrickej hustoty. Nezaznamenal sa ani žiadny vplyv množstva AP na viskoelastické vlastnosti zmesí, hmotnostnú rovnomernosť či oder tabliet. So zvyšujúcim sa množstvom AP sa však zvyšovala pyknomerická hustota a výška tabliet. Ďalej sa pozoroval spočiatku mierny nárast pevnosti tabliet, avšak po dosiahnutí maxima v prípade tabliet s  $R = 25$  došlo opäť k poklesu týchto hodnôt.

Všeobecne je teda možné konštatovať, že LS zmesi s obsahom AP majú lepšie tokové vlastnosti a nižšie hodnoty energií získaných pomocou záznamu sila-dráha. Naopak tablety s AS vykazovali vyššiu mechanickú odolnosť. Hodnotenie tabliet

tiež ukázalo, že v prípade použitia AS ako obal'ovacieho materiálu pre zmesi s obsahom Neusilinu® US2 a PEG 400 sa javí ako najvýhodnejší pomer nosiča a obal'ovacieho materiálu hodnota 40, zatiaľ čo pre AP sa ako optimálna javí hodnota 25.



## 7 Použitá literatura

1. Gowthamarajan, K. & Singh, S. K. Dissolution testing for poorly soluble drugs: A continuing perspective. *Dissolution Technologies* **17**, 24–32 (2010).
2. Vraníková, B., Gajdziok, J., Vetchý, D., Kratochvíl, B. & Seilerová, L. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy* **107**, 681–687 (2013).
3. Vijay Kumar Nagabandi, T.Ramarao, K. N. J. Liquisolid Compacts: A Novel Approach to Enhance Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* **1**, 89–102 (2011).
4. Indrajeet D. Gonjari, Amrit B. Karmarkar, A. H. H. Evaluation of in vitro Dissolution Profile Comparison Methods of Sustained Release Tramadol Hydrochloride Liquisolid Compact Formulations with Marketed Sustained Release Tablets. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* **4**, 651–661 (2009).
5. Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S. & Gaja, J. B. Liquisolid Systems : A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* **3**, 795–802 (2010).
6. Vijay Kumar Nagabandi, Ramarao Tadikonda, K. N. J. Enhancement of Dissolution Rate and Micromeritics of Poorly Soluble Drug Ketoprofen by Liquisolid Technique. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Sciences* **9**, 1–6 (2011).
7. Gavali, S. M., Pacharane, S. S., Sankpal, S. V, Jadhav, K. R. & Kadam, V. J. Liquisolid Compact : a New Technique for Enhancement of Drug Dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **1**, 705–713 (2011).
8. Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D. & Hosmani, A. H. Liquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert opinion on drug*

- delivery* **7**, 1227–1234 (2010).
9. Prashant S. Walke, Ashis Y. Pawar, Deepak D. Sonawane, D. R. S. B. Lquisolid : A novel technique to enhance solubility and dissolution rate of BCS class II Pharmaceuticals . *Journal of Pharmacy Research* **4**, 4011–4014 (2011).
  10. Vraníková, B., Franc, A. & Gajdziok, J. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia* **24**, 312–314 (2014).
  11. Mei Lu, H. X., Jiang, J. & , Xiao Chen , Tianzhi Yang , DongkaiWang, P. D. Lquisolid technique and its applications in pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 1–9 (2016).
  12. K. Rajesh, R. Rajalakshmi, J. Umamaheswari, C. K. A. K. Lquisolid Technique a Novel Approach To Enhance Solubility and Bioavailability. *International Journal of Biopharmaceutics* **2**, 8–13 (2011).
  13. Syed, I. A. & Pavani, E. The Lquisolid Technique : Based Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* **4**, 88–96 (2012).
  14. Vraníková, B. & Gajdziok, J. Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica* **63**, 447–465 (2013).
  15. Elkordy, A. A., Tan, X. N. & Essa, E. A. Spironolactone release from lquisolid formulations prepared with Capryol™ 90, Solutol® HS-15 and Kollicoat® SR 30 D as non-volatile liquid vehicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **83**, 203–223 (2013).
  16. Parmar, K., Patel, J. & Sheth, N. Formulation and development of embelin lquisolid systems using quality by design approach. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **46**, 1–10 (2016).
  17. Javadzadeh, Y., Musaalrezaei, L. & Nokhodchi, A. Lquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 102–108 (2008).
  18. Nokhodchi, A., Aliakbar, R., Desai, S. & Javadzadeh, Y. Lquisolid compacts:

- The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloids and Surfaces: Biointerfaces* **79**, 262–269 (2010).
19. Pavani, E., Noman, S. & Syed, I. A. Liquisolid technique based sustained release tablet of trimetazidine dihydrochloride. *Drug Invention Today* 302–310 (2013).
  20. Hentzschel, C. M., Sakmann, A. & Leopold, C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **37**, 1200–1207 (2011).
  21. A, Y. J. & , M.R. Siahi-Shadbad , M. Barzegar-Jalali, A. N. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *Il Farmaco* 361–365 (2005).
  22. Spireas, S. & Sadu, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. *International Journal of Pharmaceutics* **166**, 177–188 (1998).
  23. Spireas, S., Wang, T. & Grover, R. Effect of powder substrate on the dissolution properties of methyclothiazide liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **25**, 163–168 (1999).
  24. Spireas, S., Sadu, S. & Grover, R. In vitro evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 867–872 (1998).
  25. Yadav, V. B. & Yadav, A. V. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by liquisolid and compaction granulation technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **1**, 44–51 (2009).
  26. Tiong, N. & Elkordy, A. A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **73**, 373–384 (2009).
  27. Javadzadeh, Y., Shariati, H., Movahhed-Danesh, E. & Nokhodchi, A. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **35**, 243–251 (2009).

28. Dias, R. J., Mali, K. K., Ghorpade, V. S., Havaladar, V. D. & Mohite, V. R. Formulation and evaluation of carbamazepine liquisolid compacts using novel carriers. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* **51**, S69–S78 (2017).
29. Fuji Chemical Industries Co., L. Neusilin. Available at: <http://www.neusilin.com/product/>.
30. Fuji Chemical Industries Co., L. The Specialty Excipient Neusilin. Available at: <http://www.neusilin.com/>.
31. Ostrowski-Meissner, H. Acta Poloniae Pharmaceutica. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* **72**, 625 (2014).
32. C.M. Hentzschel a, M. Alnaief b, I. Smirnova b, A. Sakmanna, C. S. L. a. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **80**, 130–135 (2012).
33. Jadhav, N. R., Irny, P. V. & Patil, U. S. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **38**, 97–106 (2017).
34. Murthy, S. K. and K. V. R. & Department. Applicability of a Novel Carrier, Neusilin UFL2, for the Preparation of Domperidone Liquisolid Tablets. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceuticals Sciences* **6**, 1662–1671 (2012).
35. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition* 1–917 ISBN: 978 0 85369 792 3 (2010).
36. Fuji Chemical Industries Co., L. The Unique DCPA. Fujicalin. (2011). Available at: <http://fujicalin.com/>.
37. Fuji chemical industry co., L. Fujicalin - Synthetic Dibasis Calcium Phosphate Anhydrous. 1–3 (2008). Available at: [http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter\\_pharma\\_0801.html](http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0801.html).
38. Fuji chemical industry co., L. FUJICALIN (R) Synthetic Dibasis Calcium

- Phosphate Anhydrous. 1–3 (2007). Available at:[http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter\\_pharma\\_0712.html](http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0712.html).
39. Prajapati, S. T., Bulchandani, H. H., Patel, D. M., Dumaniya, S. K. & Patel, C. N. Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan medoxomil. *Journal of drug delivery* **2** (2013).
  40. Kamble, P. R., Shaikh, K. S. & Chaudhari, P. D. Application of liquisolid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **4**, 197–204 (2014).
  41. Tayel, S. A., Soliman, I. I. & Louis, D. Improvement of dissolution properties of Carbamazepine through application of the liquisolid tablet technique. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **69**, 342–347 (2008).
  42. Chella, N., Shastri, N. & Tadikonda, R. R. Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharmaceutica Sinica* **2**, 502–508 (2012).
  43. Amrit B. Karmarkar, Indrajeet D. Gonjari, Avinash H. Hosmani, P. N. D. & S. B. B. Dissolution Rate Enhancement of Fenofibrate using Liquisolid Tablet Technique. *Latin American Journal of Pharmacy* **28**, 219–225 (2009).
  44. Editors, P. T. Syloid® FP silica excipients — more than just Silica. (2010). Available at: <http://www.pharmtech.com/syloid®fp-silica-excipients—more-just-silica>.
  45. Evonik industries. AEROSIL® and AEROPERL® Colloidal Silicon Dioxide for Pharmaceuticals. 1–24 (2015). Available at:<http://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/TI-1281-AEROSIL-and-AEROPERL-Colloidal-Silicon-Dioxide-for-Pharmaceuticals-EN.pdf>.
  46. Pavel Ondrejček, Milan Řehula, Petra Svačinová, J. S. a M. R. Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické Listy* **108**, 687–693 (2014).
  47. Co.-Conn, W. R. G. & Syloid® XDP Silica Evaluation of Various Solid

- Carriers for Lipid Based Drug Delivery Systems. 1–4 (2014). Available at: [https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M472\\_SyloidXDP Evaluation of carriers for lipidbased DDS\\_WhitePaper LR.pdf](https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M472_SyloidXDP Evaluation of carriers for lipidbased DDS_WhitePaper LR.pdf).
48. World of Chemicals. Calcium Silicate. Available at: <http://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/calcium-silicate.html>.
  49. Drugs.com. Calcium silicate - Excipient. Available at: <https://www.drugs.com/inactive/calcium-silicate-13.html>.
  50. Patel Kanu J., P. Y. K. Lquisolid Technique : Enhancement Of Solubility And Dissolution Rate : A Modern Review. *International Journal Of Pharmaceutical Research And Bio-Science* **3**, 397–407 (2014).
  51. Nokhodchi, A., Hentzschel, C. M. & Leopold, C. S. Drug release from lquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opinion on Drug Delivery* **8**, 191–205 (2011).
  52. Javadzadeh, Y., Jafari-Navimipour, B. & Nokhodchi, A. Lquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). *International Journal of Pharmaceutics* **341**, 26–34 (2007).
  53. Sachin Kumar Singh<sup>1</sup>, K. K. Srinivasan, K. Gowthamarajan, Dev Prakash, Narayan B. Gaikwad and Dhananjay S. Singare Influence of formulation parameters on dissolution rate enhancement of glyburide using lquisolid technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **38**, 961–970 (2012).
  54. Spireas, S. S., Jarowski, C. I. & Rohera, B. D. Powdered Solution Technology: Principles and Mechanism. *Pharmaceutical Research* **9**, 1351–1358 (1992).
  55. Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D., Hosmani, A. H., Dhabale, P. N. & Bhise, S. B. Lquisolid Tablets: A Novel Approach for Drug Delivery. *International Journal of Health Research*, **4**, 99–106 (2011).
  56. D.Turki, N. F. Behavior and fluidization of the cohesive powders: agglomerates sizes approach. *Brazilian Journal of Chemical Engineering* **25**, (2008).
  57. Spiridon Spireas, S. M. B. Lquisolid systems and methods od preparing same.

1–27 ISBN: 4116301132 (2000).

58. El-Say, K. M., Samy, A. M. & Fetouh, M. I. Formulation and evaluation of Rofecoxib liquisolid tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **3**, 135–142 (2010).
59. Elkordy, A. A., Essa, E. A., Dhuppad, S. & Jammigumpula, P. Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: Effect of choice of non-volatile liquid vehicles. *International Journal of Pharmaceutics* **434**, 122–132 (2012).
60. Fahmy, R. H. & Kassem, M. A. Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablets formulation: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **69**, 993–1003 (2008).
61. Sanka, K., Poienti, S., Mohd, A. B. & Diwan, P. V. Improved oral delivery of clonazepam through liquisolid powder compact formulations: In-vitro and ex-vivo characterization. *Powder Technology* **256**, 336–344 (2014).
62. Pawar J.D., Mr. Jagtap R.S., Dr. Dojjad R.C., Me. Desai J. R., Ms. Pol S.V., Ms. Jadhav V.V., Mrs. Jagtap S.R. and Mr. Shete A.S Dissolution Enhancement of Intraconazole by Liquisolidcompact techniques and its in-vitro Evaluation. *Asian Journal of Science and Technology* **8**, 5894–5899 (2017).
63. Kambham Venkateswarlu, Jami Komala Preethi, and K. B. C. Enhancement of Loperamide Dissolution Rate by Liquisolid Compact Technique. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **6**, 385–390 (2016).
64. Jamakandi, V. G., Kerur, S. S. & Patil, U. S. Formulation and Evaluation of Immediate Release Tablet of Carvedilol using Liquisolid Compacts Technique for Solubility Enhancement. *Asian Journal of Pharmaceutics* **10**, 2–8 (2016).
65. Basalious, E. B., El-Sebaie, W. & El-Gazayerly, O. 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* **18**, 407–416

- (2013).
66. Helal Abdo Moqbel, Aliaa Nabil Elmeshad, M. A. E.-N. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **43**, 1–42 (2016).
  67. Ibrahim, H. K. & El-Setouhy, D. a. Valsartan orodispersible tablets: formulation, in vitro/in vivo characterization. *AAPS PharmSciTech* **11**, 189–96 (2010).
  68. S Kumar, V., Rijo, J. & M, S. Guar gum and eudragit coated curcumin liquisolid tablets for colon specific drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 1–10 (2018).
  69. Khanfar, M., Salem, M. S. & Kaddour, F. Preparation of sustained-release dosage form of Venlafaxine HCl using liquisolid technique. *Pharmaceutical Development and Technology* **19**, 103–115 (2014).
  70. ČR, M. zdravotnictví. *Český lékopis 2017*. (GRADA Publishing, a.s., 2017). ISBN: 859-404-924-045-6
  71. Gehad S. Khorshed, G. M. E.-M. Self microemulselfying and non-self microemulselfying liquisolid tablet of felodipine. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **6**, 125–132 (2016).
  72. Kapure, V. J., Pande, V. V & Deshmukh, P. K. Dissolution enhancement of rosuvastatin calcium by liquisolid compact technique. *Hindawi Publishing Corporation - Journal of Pharmaceutics* 1–10 (2013).
  73. Jonat, S., Albers, P., Gray, A. & Schmidt, P. C. Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **63**, 356–359 (2006).
  74. AG, E. I. Aeroperl® 300 Pharma – A Versatile carrier for liquid or low-solubility apis. Available at: <http://www.aerosil.com/product/aerosil/en/industries/pharmaceuticals/aeroperl-300-pharma/>.



75. Wei, Q., Keck, C. M. & Müller, R. H. Preparation and tableting of long-term stable amorphous rutin using porous silica. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2–36 (2017).
76. Shah, R. B., Tawakkul, M. A. & Khan, M. A. Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules. *AAPS PharmSciTech* **9**, 250–258 (2008).
77. Prescott, J. & Barnum, R. On powder flowability. *Pharmaceutical Technology - www.pharmaportal.com* **24**, 60–84 (2000).
78. Řehula M., Ondřejček P., F. fakulta v H. K. *Charakterizace lisovacího procesu, učební materiál.* (2015).
79. Alderborn G. Nystrom C., R. G. *Pharmaceutical Powder Compaction technology.* (Force- Displacement and Network measurements, 1996).
80. Péter Kása, János Bajdik, Zsolt Zsigmond, K. P.-H. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **48**, 859–863 (2009).
81. Antikainen, O. K. & Yliruusi, J. K. New parameters derived from tablet compression Curves. Part II. Force-displacement curve. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **23**, 81–93 (1997).
82. doc. RNDr. M. Řehula, CSc., Mgr. P. Berka, doc. RNDr. M. Dittrich, CSc., PharmDr. J. Mužíková, PhD., PharmDr. E. Šnejdrová, P. *Návody k špeciálnym praktickým cvičeniam z farmaceutickej technológie.* ISBN: 9788024628165 (2014).
83. Abou-Chakra, H. & Tüzün, U. Microstructural blending of coal to enhance flowability. *Powder Technology* **111**, 200–209 (2000).
84. Amidon, G. E. & Houghton, M. E. The Effect of Moisture on the Mechanical and Powder Flow Properties of Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Research* **12**, 923–929 (1995).

85. Xiaowei Fua, Deborah Huckb, Lisa Makeinb, Brian Armstronga, Ulf Willenb, Tim Freeman. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology* **10**, 203–208 (2012).
86. Ming-shi Yang, Fu-de Cui, Ben-gang You, Yu-ling Fan, LiangWang, Peng Yue, He Yang. Preparation of sustained-release nitrendipine microspheres with Eudragit RS and Aerosil using quasi-emulsion solvent diffusion method. *International Journal of Pharmaceutics* **259**, 103–113 (2003).
87. Mingshi Yanga, Fude Cuia, Bengang Youa, Jian Youa, Liang Wanga, Liqiang Zhanga, Yoshiaki Kawashimab. A novel pH-dependent gradient-release delivery system for nitrendipine: I. Manufacturing, evaluation in vitro and bioavailability in healthy dogs. *Journal of Controlled Release* **98**, 219–229 (2004).
88. Rajesh S. Jadon, S. N. & , Sabita Amlan , Vikas Deep Vaidya , Prashant Khemariya, Sandip Sumbhate, S. N. Taste masking of Lornoxicam by polymer carrier system and formulation of oral disintegrating tablets. *International Journal of Drug Delivery* **1**, 27–31 (2009).
89. Barbora Vraníková, V. Hydrofilně - lipofilní matrice na bázi oxycelulosity s řízeným uvolňováním kofeinu. (Veterinární a farmaceutická Univerzita Brno, 2011).
90. Svačinová, M. P. Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu. (Univerzita Karlova - Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2015).
91. Albertini, B., Passerini, N., González-Rodríguez, M. L., Perissutti, B. & Rodriguez, L. Effect of Aerosil® on the properties of lipid controlled release microparticles. *Journal of Controlled Release* **100**, 233–246 (2004).
92. Veen G.K. Bolhuis, Y.S.Wu, K.Zuurman, H.W.Frijlink, B. va. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **59**, 133–138 (2005).
93. Elkadi, S., Elsamaligy, S., Al-Suwayeh, S. & Mahmoud, H. The Development

- of Self-nanoemulsifying Liquisolid Tablets to Improve the Dissolution of Simvastatin. *AAPS PharmSciTech* 1–12 (2017).
94. Vraníková, B., Gajdziok, J. & Vetchý, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology* 1–7 (2014).
  95. Evonik industries. Aerosil - Fumed Silica: Technical Overview. 1–104 (2015). Available at: <http://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/Technical-Overview-AEROSIL-Fumed-Silica-EN.pdf>.
  96. Endale, A., Gebre-Mariam, T. & Schmidt, P. C. Granulation by Roller Compaction and Enteric Coated Tablet Formulation of the Extract of the Seeds of *Glinus Lotoides* Loaded on Aeroperl® 300 Pharma. *AAPS PharmSciTech* **9**, 31–38 (2008).