

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů

### Enhancing of drug bioavailability using liquisolid system formulation

Jan Gajdziok • Barbora Vraníková

Došlo 9. února 2015 / Přijato 10. dubna 2015

#### Souhrn

Jednou z moderních technologií jak zajistit dostatečnou biologickou dostupnost léčiv s omezenou rozpustností ve vodném prostředí představuje příprava systémů kapalina v pevné fázi, neboli liquisolid systémů. Funkčním principem těchto formulací je nasorbování léčiva v kapalné formě na porézní nosič (aluminometasilikáty, mikrokrytalická celulóza atd.). Po přidání dalších pomocných látek, především obalovacího materiálu (koloidní oxid křemičitý), dochází ke vzniku prášku s vlastnostmi vhodnými pro převod na běžné jednotkové pevné lékové formy pro perorální podání (tablety, tobolky). Léčivo je v pak do organismu podáváno již v rozpuštěném stavu a navíc vysoký měrný povrch použitých excipientů a hydrofilizace jejich povrchů použitým rozpouštědlem usnadňuje jeho kontakt s a přechod do disolučního média i trávicích tekutin. Tato technologie představuje pro svou jednoduchost přípravu zajímavou alternativu k v současnosti používaným postupům. Článek navazuje popisem konkrétních aspektů ovlivňujících přípravu systémů kapalina v pevné fázi na již publikované práce o biologické dostupnosti léčiv a možnostech jejího technologického ovlivňování.

**Klíčová slova:** liquisolid systémy • systémy kapalina v pevné fázi • biologická dostupnost • porézní nosič • obalovací materiál • preformulační studie

#### Summary

One of the modern technologies of how to ensure sufficient bioavailability of drugs with limited water

solubility is represented by the preparation of liquisolid systems. The functional principle of these formulations is the sorption of a drug in a liquid phase to a porous carrier (aluminometasilicates, microcrystalline cellulose, etc.). After addition of further excipients, in particular a coating material (colloidal silica), a powder is formed with the properties suitable for conversion to conventional solid unit dosage forms for oral administration (tablets, capsules). The drug is subsequently administered to the GIT already in a dissolved state, and moreover, the high surface area of the excipients and their surface hydrophilization by the solvent used, facilitates its contact with and release to the dissolution medium and GI fluids. This technology, due to its ease of preparation, represents an interesting alternative to the currently used methods of bioavailability improvement. The article follows up, by describing the specific aspects influencing the preparation of liquid systems, on the already published papers about the bioavailability of drugs and the possibilities of its technological improvement.

**Key words:** liquisolid systems • bioavailability • porous carrier • coating material • preformulation studies

#### Úvod

Možnosti zlepšování nedostatečné biologické dostupnosti moderních léčiv, které v drtivé většině případů náleží dle biofarmaceutického klasifikačního systému do II. nebo IV. skupiny (látky s nízkou rozpustností a často i omezenou permeabilitou)<sup>1)</sup>, patří mezi jedno z nejdiskutovanějších témat současné farmaceutické technologie. Jak popisuje předcházející článek<sup>2)</sup>, mezi nejběžněji používanými přístupy patří využívání zprostředkovaného rozpouštění a zvyšování smáčivosti<sup>3-5)</sup>, micelární solubilizace léčiv<sup>5-7)</sup>, použití kosolventů<sup>8-11)</sup>, využití efektu hydrotropismu<sup>12, 13)</sup>, tvorba cyklodextrinových komplexů<sup>5, 14-16)</sup>, změna pH<sup>10, 17, 18)</sup>, příprava pevných disperzí<sup>19, 20)</sup>, užití interaktivní práškové směsi<sup>21, 22)</sup>, mikroganulační technologie<sup>18, 23)</sup>, impregnace<sup>24)</sup>, příprava samoemulgujících systémů<sup>25)</sup> nebo formulace mikro-

PharmDr. Barbora Vraníková (✉) • J. Gajdziok  
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta  
Ústav technologie léků  
Palackého třída 1/3, 612 42 Brno  
e-mail: vranikovab@vfu.cz

a nanosuspenzi<sup>26)</sup>, nanočásticové systémy<sup>27)</sup>, lipozomální formulace<sup>28)</sup> a další. Jednou z průmyslově nejzajímavějších metod použitelných pro zvýšení biologické dostupnosti léčiva představuje formulace tzv. systémů kapalina v pevné fázi neboli liquisolid systémů.

**Liquisolid systémy (LSS)** jsou moderní lékové formulace schopné zajistit zvýšení biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv. Z historického hlediska se tyto systémy vyvinuly z tzv. práškových roztoků, které se získávají inkorporací léčiva rozpuštěného v netěkavém rozpouštědle do struktury inertního materiálu s velkým povrchem částic, jako je např. oxid křemičitý. Tyto přípravky však nebylo možné transformovat do jiné než práškové podoby, jelikož jejich vlastnosti neumožňovaly lisování do tablet ani jiné vhodné zpracování do finální jednotkové lékové formy. I přes snahu upravit lisovatelnost a tokové vlastnosti těchto systémů, nebyly práškové roztoky nikdy přizpůsobeny požadavkům farmaceutického průmyslu<sup>29, 30)</sup>.

Systémy kapalina v pevné fázi jsou tedy technologickým vylepšením práškových roztoků. Základním principem jejich přípravy je nasorbování léčiva v kapalné fázi (roztok, suspenze, emulze nebo samoemulgující systém) na vysoce porézní nosič, který je následně obalen jemným materiálem s velkým povrchem částic (obalovací materiál), za vzniku suchého, volně tekoucího prášku s vlastnostmi vhodnými pro další zpracování (plnění do tobolek, lisování do tablet apod.)<sup>30)</sup>.

Na zvyšování biologické dostupnosti léčiv formulovaných do podoby liquisolid systémů se podílí několik mechanismů. Prvním z nich je rozptýlení disperze léčiva na celém povrchu nosiče, díky čemu se léčivo snadněji uvolní z lékové formy. Navíc je vzhledem k přítomnosti obvykle hydrofilního rozpouštědla, nezbytného pro převedení účinné látky do kapalné podoby, zvýšena smáčivost přípravku disolučním médiem nebo gastrointestinální tekutinou. Hlavní princip zvyšování biologické dostupnosti pomocí těchto systémů však spočívá v přítomnosti léčiva v kapalné podobě, které se po podání do GIT již nemusí rozpouštět, čímž je obcházen často limitující krok absorpce léčiva, respektive jeho biodostupnosti<sup>31)</sup>.

Oproti běžně používanému zpracování kapalných léčiv do pevné lékové formy (příprava želatinových perel, zatěsněných tvrdých tobolek) a ostatním metodám používaným ke zvyšování biologické dostupnosti léčiv se špatnou rozpustností poskytují LSS řadu výhod, mezi které lze zařadit: možnost zvýšení rozpustnosti léčiv omezeně rozpustných či prakticky nerozpustných ve vodě, jednoduchost zpracování, nízké výrobní náklady, možnost použití ve farmaceutickém průmyslu, minimalizaci vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva, vyšší stabilitu přípravku, optimalizaci disolučního profilu a možnost přípravy lékové formy se zrychleným, konvenčním i řízeným uvolňováním léčivé látky<sup>32–37)</sup>.

Hlavním omezením této technologie je požadavek na vysokou rozpustnost léčiva v netěkavém rozpouštědle v případě, že je použit roztok léčiva. Při použití většího množství léčiva v kapalné fázi může během lisování liquisolid prášků docházet k vytlačování kapalné fáze z tablet (tzv. liquid squeezing-out fenomén). Připravené tablety pak mají nevyhovující vzhled a mechanickou

odolnost (pevnost, oděr). Mezi nevýhody této techniky je možné rovněž zařadit problematické zpracování vysokých dávek špatně rozpustných léčiv (např. karbamazepin, flutamid). K převedení těchto látek do kapalné fáze je zapotřebí větší množství netěkavého rozpouštědla, což má za následek navýšení množství nosiče a obalovacího materiálu potřebných pro přípravu prášku s vhodnými tokovými vlastnostmi a dobrou stlačitelností. To následně způsobí nárůst velikosti tablety nad hranici pohodlné aplikace (polykání). Jedním z možných řešení tohoto problému je použití nosičů s velkým povrchem a vysokou sorpční schopností (např. Neusilin<sup>®</sup>)<sup>36, 38–40)</sup>.

V odborné literatuře již byla popsána řada těchto formulací se zpracovaným kapalným léčivem – klofibrát<sup>36)</sup>, roztokem nebo suspenzí špatně rozpustného léčiva ve vybraném hydrofilním rozpouštědle – atorvastatin<sup>41)</sup>, griseofulvin<sup>42)</sup>, karbamazepin<sup>43)</sup>, indomethacin<sup>39)</sup>, apod. či kapalným samoemulgujícím systémem – cyklosporin A<sup>44)</sup>. Navíc se touto technikou připravily i orálně dispergovatelné tablety s obsahem aceklofenaku<sup>45)</sup> a tablety s řízeným uvolňováním léčiv dobře rozpustných ve vodě – propranolol<sup>33)</sup>, tramadol<sup>46)</sup>, theofylin<sup>47)</sup>.

### Formulace liquisolid systémů

Příprava liquisolid systémů probíhá obvykle v několika krocích. Léčivo se nejdříve rozpustí nebo disperguje v požadovaném množství netěkavého rozpouštědla a vzniklá disperze se postupně rovnoměrně sorbuje na přesně vypočítané množství nosiče. Pro zajištění homogenního rozložení disperze léčiva je ji možné na částice nosiče nanést pomocí nástřiku ve fluidním zařízení nebo mísením ve vysokoobrátkových mixérech. Homogenizace probíhá ve třech základních fázích. Během první dochází k promíchávání směsi, aby se zajistilo homogenní rozložení léčiva v kapalné fázi v celém množství směsi práškového nosiče. Ve druhém kroku se vzniklá směs nechá ustát, aby došlo k dokonalé sorpci a rozložení léčiva v porézní struktuře nosného materiálu. Během třetí fáze homogenizace jsou částice nosiče s léčivem obaleny vhodným obalovacím materiálem a následně přidány pomocné látky nezbytné pro přípravu finální lékové formy (nejčastěji tablety)<sup>48)</sup>.

### Preformulační studie

Provedení preformulačních studií před samotnou přípravou liquisolid systémů je nezbytné pro získání práškové směsi s vhodnými tokovými vlastnostmi a následně finální formulace, která splňuje všechny požadavky kladené obecně na tablety, tobolky nebo granuláty. Tyto studie úzce souvisejí s výběrem vhodného netěkavého rozpouštědla k dispergaci léčiva a výpočtem správného množství práškových pomocných látek – nosiče a obalovacího materiálu<sup>49)</sup>.

Důležitým parametrem, který je tedy nutné před samotnou přípravou LSS určit, je *rozpustnost léčiva*. Zkouška rozpustnosti léčiva se obvykle provádí přípravou nasyceného roztoku v různých netěkavých rozpouštědlech pomocí přídatku nadbytku testované látky. Následně po ustavení rovnováhy a nasycení roztoku je množství rozpuštěné účinné látky kvantifikováno vhod-

nou analytickou metodou<sup>29, 35</sup>). Fyzikálně-chemické vlastnosti (polarita, viskozita, molekulová hmotnost, chemická struktura a lipofilita) zvoleného rozpouštědla mohou mít vliv na profil uvolňování léčiva z liquisolid tablet<sup>50</sup>. Obecně lze očekávat, že rozpouštědla s vyšší rozpouštěcí schopností pro zvolené léčivo jsou vhodnější pro formulaci LSS se zrychleným uvolňováním<sup>35</sup>).

Určení **úhlu skluzu** (*angle of slide*) –  $\theta$  patří mezi specifické zkoušky používané k hodnocení tokových vlastností práškových materiálů<sup>51</sup>. Spireas et al.<sup>52</sup> ve své práci považují tento test za preferovanou metodu k hodnocení toku prášků s částicemi menšími než 150  $\mu\text{m}$ . Prakticky se úhel skluzu určuje pomocí umístění definovaného množství práškového materiálu na jeden konec vyleštěné nerezové destičky. Tento konec se následně postupně zvedá, dokud nedojde ke sklouznutí materiálu po destičce. Úhel, který svírá destička s vodorovným podstavcem, je pak označován jako úhel skluzu. Experimentálně bylo zjištěno, že jeho optimální hodnota pro další zpracování (lisování do tablet, plnění do tobolek) liquisolid směsi se pohybuje okolo 33°<sup>35, 53</sup>).

Mezi důležité preformulační parametry při přípravě LSS patří tzv. **retenční potenciál** (tokový retenční potenciál  $\Phi$  a lisovací retenční potenciál  $\Psi$ ). Tokový retenční potenciál (flowable liquid retention potential) popisuje schopnost prášku zadržovat ve své struktuře specifické množství kapalné fáze při zachování akceptovatelných tokových vlastností. Hodnota tokového retenčního potenciálu se před formulací LSS určuje jak pro nosič, tak i obalovací materiál ( $\Phi_N$  – retenční potenciál nosiče,  $\Phi_O$  – retenční potenciál obalovacího materiálu), a je definována jako maximální hmotnost kapaliny (max m), která může být zadržována jednotkovou hmotností práškového materiálu (N – nosič, O – obalovací materiál) při zachování dobrých tokových vlastností prášku s nasorbovanou kapalinou [1]<sup>40</sup>. Tokový retenční potenciál je závislý především na procesu absorpce (viskozitě, polaritě kapalné fáze, atd.) a struktuře použitých práškových materiálů<sup>54</sup>).

$$\Phi_N = \frac{\max m}{N} \quad \text{nebo} \quad \Phi_O = \frac{\max m}{O} \quad [1]$$

V průběhu tohoto testování se práškové pomocné látky (nosič, obalovací materiál) smíchávají s měnícím se množstvím vybraného netěkavého rozpouštědla a stanovují se úhly skluzu jednotlivých směsí. Poměr hmotnosti kapalina/pevná látka směsi s úhlem skluzu blízko 33° se považuje za tokový retenční potenciál daného práškového materiálu<sup>29, 32, 49, 55</sup>).

Dalším parametrem určovaným před zpracováním LSS je tzv. **absorpční faktor** (liquid load factor) –  $L_f$ , který je definován jako poměr mezi hmotností kapalné fáze (m) a hmotností nosiče (N) [2]. Na rozdíl od tokového retenčního potenciálu ( $\Phi$ ) zde m nepředstavuje maximální možné množství kapalné fáze, ale množství léčiva v kapalné fázi, které má být ve vztahu k dávce a koncentraci roztoku/disperze skutečně zapracováno do finální podoby jednotkové lékové formy. Tato hodnota může, ale nemusí odpovídat maxi-

málnímu množství kapaliny nasorbovatelné daným nosičem<sup>40, 56</sup>).

$$L_f = \frac{m}{N} \quad [2]$$

Pro další výpočty teoretických aspektů souvisejících s formulací LSS je nutné najít správný *poměr mezi nosičem a obalovacím materiálem* (R). Tento poměr se určuje experimentálně pomocí stanovení úhlu skluzu s hodnotou 33° (nebo jiné tokové vlastnosti) pro směs nosič (N)/obalovací materiál (O) [3]. Experimentálně bylo ověřeno, že se tato hodnota pro nejčastěji používané nosiče a obalovací materiály pohybuje mezi 10–100<sup>48</sup>).

$$R = \frac{N}{O} \quad [3]$$

Tento poměr R, absorpční faktor při zachování dobrých tokových vlastností  $L_f^\Phi$  a retenční potenciály  $\Phi_N$  a  $\Phi_O$  dané formulace jsou ve vzájemném vztahu dle [4]<sup>29, 30, 35, 36</sup>:

$$L_f^\Phi = \Phi_N + \frac{\Phi_O}{R} \quad [4]$$

Dle Spirease et al. může být hodnota  $\Phi$  určena procesem, zvaným *liquisolid flowability test* (LSF)<sup>32</sup>. LSF test prakticky probíhá zpravidla tak, že se vytvoří několik práškových směsí skládajících se z 25–30 g nosiče a obalovacího materiálu zastoupených v různých poměrech R. Postupně se standardním mísením k systémům přidává rozpouštědlo, ve kterém se bude léčivo při přípravě liquisolid produktu rozpouštět. Po každém přidavku rozpouštědla se zaznamenávají tokové vlastnosti (nejčastěji úhel skluzu a hmotnostní rychlost sypání) a konzistence prášku pomocí vhodného zařízení. Nejvyšší hodnota poměru hmotností kapalné a pevné fáze (w/w) v každém ze systémů, která splňuje podmínku požadovaných tokových vlastností prášků, tzn. podle Spirease hmotnostní rychlost sypání ne horší než 4 g/s bez jakéhokoliv zadržování prášku v násypce a úhel skluzu okolo 33°, je brána jako absorpční faktor prášku při zachování jeho dobrých tokových vlastností ( $L_f^\Phi$ ). Matematickou úpravou se získají hodnoty tokových retenčních potenciálů ( $\Phi_N$  a  $\Phi_O$ ) pro nosič a obalovací materiál [4]<sup>32</sup>).

Jako příklad využití hodnocení těchto parametrů lze uvést formulaci liquisolid tablet s obsahem rofekoxibu, u nichž se prokázalo, že hodnota absorpčního faktoru je nepřímo úměrná pevnosti vyrobených tablet. Tento jev lze vysvětlit tím, že zvyšující se absorpční faktor některých vzorků spojený s nutností použít vyšší množství špatně stlačitelného obalovacího materiálu vede ke snížené pevnosti tablet<sup>49</sup>. Stejný trend byl potvrzen ve studii týkající se hodnocení LSS tablet s obsahem griseofulvinu jako modelového léčiva. Vzorky s nižší hodnotou absorpčního faktoru vykazovaly vyšší pevnost tablet z důvodu vyššího zastoupení nosiče Avicelu® PH 102 vedoucího k lepší plastické deformovatelnosti tabletovací směsi a vzniku vodíkových můstků mezi částicemi<sup>57</sup>).

**Test lisovatelnosti liquisolid systémů** (liquisolid compressibility test – LSC) se používá k určení tzv. *lisovacího retenčního potenciálu* (compressible liquid retention potential –  $\psi$ ) a k charakterizaci zhušťovacích a lisovacích vlastností připravených směsí<sup>58</sup>). Lisovací retenční potenciál lze popsat jako maximální hmotnost kapalné fáze, která může být zadržována práškovým materiálem (nosič, obalovací materiál) při zachování jeho dobrých lisovacích vlastností [5]. Je tedy jakousi obdobou tokového retenčního potenciálu ( $\Phi$ ), který ovšem souvisí s tokovými vlastnostmi materiálu. Celkově lze říci, že se jedná o množství tekutiny, která může být přítomna v tabletě s dostatečnou mechanickou odolností bez toho, aby v průběhu lisování docházelo k projevům vytlačování kapaliny ze struktury výlisku (liquid squeezing out fenomén)<sup>53</sup>).

$$\psi_N = \frac{\max m}{N} \text{ nebo } \psi_O = \frac{\max m}{O} \quad [5]$$

Stejně jako závislost poměru excipientů práškové směsi R a absorpčního faktoru směsi  $L_f^\psi$ , při zachování dobrých tokových vlastností, jsou vyjádřeny vztahem rovnice [4], tak lze vypočítat obdobný absorpční faktor  $L_f^\psi$  pro LSS systémy s akceptovatelnou lisovatelností [6].

$$L_f^\psi = \psi_N + \frac{\psi_O}{R} \quad [6]$$

Pro stanovení hodnoty  $\psi$  pro nosič a obalovací materiál se připraví několik vzorků prášků obsahujících směs nosiče a obalovacího materiálu v různých poměrech R. K jednotlivým směsím se postupně přidává rozpouštědlo, ve kterém se bude léčivo při přípravě liquisolid produktu rozpouštět (obsah rozpouštědla =  $C_m$ ). Po přidavku rozpouštědla se z jednotlivých směsí vylisují tablety určité hmotnosti s nejvyšší možnou pevností  $S_c$  a vypočítá se jejich kompaktnost (pactisity)  $\Omega$  prezentovaná destrukční silou vyjádřenou na jednotku gramu tablety. Dále se určí vnitřní kompaktnost (intrinsic pactisity)  $\Omega_0$  a definuje se index pórovitosti  $\sigma_i$  [7]. Z těchto veličin se vyjádří minimální hodnoty lisovacího retenčního potenciálu směsí  $\psi_{\text{mix}}$  [8], a z něho lze logaritmickým vyjádřením získat absorpční faktor směsi ( $L_f^\psi$ ) při zachování její dobré stlačitelnosti [9]. Takto se postupuje u všech systémů s poměrem R. Matematickou úpravou hodnot  $L_f^\psi$  všech připravených systémů lze získat retenční potenciál  $\psi$  pro nosič a obalovací materiál, kdy hodnota  $\psi$  představuje obsah rozpouštědla  $C_m$  ve směsi, z níž se získají výlisky s kompaktností 20 kg/g<sup>32, 38, 59</sup>).

$$\log \Omega = \log \Omega_0 - \sigma_i \cdot C_m, \quad [7]$$

kde  $\Omega$  je maximální destrukční síla přepočtena na 1 g tablety,  $\Omega_0$  je vnitřní kompaktnost,  $\sigma_i$  je index pórovitosti,  $C_m$  je poměr hmotností kapalné/pevné fáze (obsah rozpouštědla):

$$\psi_{\text{mix}} = (\log \Omega_0 - \log 20) / \sigma_i, \quad [8]$$

kde  $\psi_{\text{mix}}$  je lisovací retenční potenciál směsi,  $\Omega_0$  je vnitřní kompaktnost,  $\sigma_i$  je index pórovitosti, 20 je hodnota kompaktnosti  $\Omega = 20$  kg/g.

$$L_f^\psi = \psi_{\text{mix}} \cdot \left(1 + \frac{1}{R}\right), \quad [9]$$

kde  $L_f^\psi$  je absorpční faktor směsi při její dobré stlačitelnosti,  $\psi_{\text{mix}}$  je lisovací retenční potenciál směsi, R je poměr hmotnosti nosiče a obalovacího materiálu.

#### Optimální absorpční faktor ( $L_{f0}$ )

Výše uvedené postupy lze využít pro výpočet *optimálního absorpčního faktoru*  $L_{f0}$ . Pro systém vykazující vhodné tokové vlastnosti a lisovatelnost vychází buď ze vztahu pro výpočet  $L_f^\psi$ , nebo  $L_f^\psi$  podle toho, který udává nižší hodnotu.

Tímto lze dospět k výpočtu požadovaného množství nosiče ( $N_o$ ) a obalovacího materiálu ( $O_o$ ) nutného k přípravě směsi s vhodnými vlastnostmi nutnými k vylisování tablet, při přidavku daného množství kapalného léčiva ( $m$ ) [10]<sup>50, 60</sup>).

$$N_o = \frac{m}{L_{f0}} \text{ a } O_o = \frac{N_o}{R}, \quad [10]$$

kde  $N_o$  je optimální množství nosiče (g),  $O_o$  optimální množství obalovacího materiálu (g),  $m$  množství kapalného léčiva (g), R poměr hmotností nosiče a obalovacího materiálu (w/w).

#### Pomocné látky

Důležitou součástí formulace LSS je výběr vhodných pomocných látek. Kromě klasických pomocných látek běžně používaných pro přípravu pevných lékových forem (plniva, pojiva, kluzné a antiadhezivní látky atd.) se při přípravě liquisolid systémů uplatňují tři hlavní skupiny látek – netěkavá rozpouštědla, nosiče a obalovací materiály<sup>29</sup>).

#### Rozpouštědla

Během přípravy liquisolid systémů je možné použít řadu netěkavých, nízkoviskózních rozpouštědel, která jsou obvykle mísitelná s vodou. Bylo prokázáno, že výběr rozpouštědla má výrazný vliv na rychlost uvolňování léčiva z hotových LSS<sup>33, 38</sup>). Pro zrychlené uvolňování jsou volena rozpouštědla, ve kterých je léčivo co nejlépe rozpustné. V případě přípravy LSS s prodlouženým uvolňováním se používá rozpouštědlo s nízkou schopností rozpouštět vybrané léčivo<sup>48</sup>).

Podle jiné hypotézy však vyšší rozpustnost léčiva v daném rozpouštědle zvyšuje jeho schopnost vázat molekuly léčiva, a tím snížit množství uvolněné léčivé látky, resp. prodloužit dobu jejího uvolňování<sup>61</sup>). Adibkia et al.<sup>61</sup>) proto zkoumali vliv rozpouštědla na rychlost uvolňování léčiva z liquisolid tablet s obsahem diltiazemu. Ve své studii prokázali, že diltiazem je nejlépe rozpustný v polysorbátu 80 a nejméně pak v polysorbátu 20. Podle výsledků disolučního testu bylo uvolňování léčiva nejvíce prodlouženo právě u liquisolid tablet obsahujících jako kapalné vehikulum polysorbát 80 (48 % léčiva uvolněno po 7,5 hodinách), avšak druhé nejlepší výsledky vykazoval vzorek s obsahem polysorbátu 20 (67 % uvolněného léčiva po 7,5 hodinách). Z těchto výsledků vyplývá, že

rychlost uvolňování léčiva je závislá na celé řadě faktorů, jako jsou např. polarita, viskozita, molekulová hmotnost, tvorba micel, dielektrická konstanta a hydrofilně-lipofilní rovnováha (HLB) rozpouštědla<sup>61, 62</sup>.

Mezi netěkavá rozpouštědla, která se často používají pro přípravu LSS, lze zařadit např. propylenglykol (PG), kapalné makrogoly (PEG 200–600), polysorbáty (Tweeny), glycerol, poloxamery (Synperonic® PE/L 61), glyceromakrogol-ricinoleát (Cremophor® EL), propylenglykol monokaprylát (Capryol® 90), makrogol-15-hydroxystearát (Solutol® HS 15) a další<sup>48, 63</sup>.

*Propylenglykol* je ve farmaceutickém průmyslu běžně používán jako stabilizátor vitaminů, zvlhčovač a kosolvent při přípravě mastí<sup>64</sup>. Hlavní úlohou propylenglykolu v přípravcích je rozpustit léčivo, a vytvořit tak homogenní disperzi aktivních látek ve formulaci<sup>65</sup>. Příkladem použití propylenglykolu pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi mohou být liquisolid tablety s obsahem valsartanu. V této studii Chella et al. zvažovali několik rozpouštědel (PG, polysorbát 20 a 80, PEG 200, 400 a 600), přičemž nejlépe rozpustný byl valsartan v propylenglykolu, a proto bylo toto rozpouštědlo vybráno pro přípravu liquisolid tablet se zrychleným uvolňováním léčiva<sup>66</sup>.

*Kapalné makrogoly* (polyethylenglykoly) jsou široce používány jako rozpouštědla a látky zvyšující rozpustnost léčivých i pomocných látek v kapalných a polotuhých přípravcích. Pokud jsou použity spolu s emulgátory, mohou plnit rovněž funkci stabilizátorů emulgujících systémů. Nízká molekulová hmotnost polyethylenglykolů, především pak PEG 200, může mít za následek zvýšení rychlosti uvolňování léčiva, což je výhodné především během formulace systémů kapalina v pevné fázi se zrychleným uvolňováním léčiva. Naopak PEG s vyšší molekulovou hmotností mohou navýšit účinnost poživ, a tím zpomalit rozpad tablet, resp. rychlost uvolňování léčiva<sup>59</sup>. Dle Jabbara et al. byla rozpustnost piroxikamu při snaze o jeho formulování do podoby LSS vyšší v PEG 400 ve srovnání s PG, což může být způsobeno přítomností delších nepolárních vazeb v PEG 400 a interakcí tohoto rozpouštědla s hydrofobní částí léčiva<sup>67</sup>. Příkladem použití kapalných makrogolů pro přípravu liquisolid systémů jsou také tablety s obsahem griseofulvinu. V této studii se griseofulvin dispergoval v PEG 300 a následně smísil s nosičem a obalovacím materiálem. Zkouška disoluce tablet připravených z těchto směsí ukázala, že uvolňování léčiva ze všech připravených liquisolid systémů bylo rychlejší v porovnání s konvenčními tabletami. Z hodnocení dále vyplynulo, že rychlost uvolňování je vyšší s rostoucím množstvím léčiva rozpuštěného v PEG 300, přičemž nejrychlejší disoluční profil vykazovaly tablety obsahující již zcela rozpuštěný griseofulvin<sup>50</sup>.

*Oxyethylenované sorbitanové estery vyšších mastných kyselin* (polysorbáty, Tweeny) jsou široce používány ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu jako emulgátory, dispergující látky a stabilizátory, především díky jejich efektivitě v nízké koncentraci, inertnosti vůči většině aktivních substancí a relativně nízké toxicitě. Nejčastěji používaným sorbitanovým esterem pro přípravu LSS je polysorbát 80<sup>48</sup>. Dle Yadav et al. se při přípravě orálně dispergovatelných tablet obsahujících aceklofe-

nak LSS technikou za použití polysorbátu 80 zlepšil disoluční profil tohoto léčiva a systém vykazoval také lepší tokové vlastnosti ve srovnání s ostatními rozpouštědly (PG nebo PEG 400)<sup>45</sup>. Polysorbát 80 se dále použil např. ve studii zabývající se přípravou liquisolid systémů s prodlouženým uvolňováním trimetazidinu. Pro jeho převedení do kapalné podoby se zvažovala tři rozpouštědla, polysorbát 80, glycerol a PEG 400, přičemž nejméně rozpustný byl trimetazidin právě v polysorbátu 80, díky čemuž byl zvolen jako nejvhodnější rozpouštědlo pro tuto formulaci. Výsledky disoluce ukázaly, že použití polysorbátu 80 v kombinaci s přídatkem Eudragitu® L-100 k nosiči (mikrokrystalic- ká celulóza) je možné docílit prodlouženého uvolňování trimetazidinu z liquisolid tablet<sup>68</sup>.

Mahajan et al. testovali vliv netěkavého rozpouštědla na rychlost uvolňování glipizidu z LSS. Pro převedení léčiva do kapalné fáze se použily PG, PEG 200 a PEG 400. Ve srovnání s komerčně dostupnými tabletami došlo u všech tří rozpouštědel ke zrychlení uvolňování glipizidu z LSS tablet. Nejrychlejšího uvolnění bylo dosaženo u liquisolid tablet s obsahem PEG 400, ve kterém byl glipizid nejlépe rozpustný<sup>69</sup>.

Saeedi et al. použili glycerol a PEG 200 jako netěkavá rozpouštědla pro přípravu liquisolid výlisků obsahujících jako modelové léčivo indometacin. Uvolňování léčiva bylo v případě obou rozpouštědel rychlejší než u klasických tablet, avšak mezi jednotlivými liquisolid systémy nebyly pozorovány významnější rozdíly v uvolňování léčiva<sup>70</sup>.

Celkově lze shrnout, že výběr vhodného rozpouštědla má zásadní vliv na vlastnosti LSS (rychlost disoluce, mechanická odolnost atd.) a také na ovlivňování dostupnosti léčiva podaného v podobě tohoto systému. Z principu přípravy LSS je totiž, kromě látek mísitelných s vodou a umožňujících podání již rozpuštěného léčiva, možné jako rozpouštědlo použít i tenzid, nebo lipofilní látku, a na porézní nosič sorbovat samoemulgující formulace zajišťující zvýšenou biodostupnost některých léčiv.

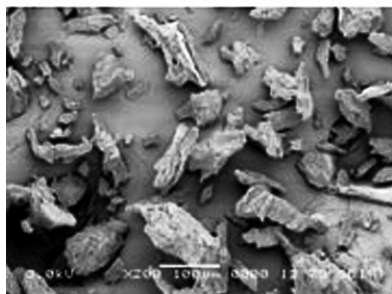
### Nosiče

Při přípravě systémů kapalina v pevné fázi hrají nosiče hlavní úlohu během převádění léčiva v kapalné fázi do podoby suchého, nepřilnavého, volně tekoucího a dobře stlačitelného prášku vhodného pro další zpracování. Z chemického hlediska se jedná o různorodou skupinu látek, ale všechny je možné charakterizovat jako porézní materiály s vysokou hodnotou *specifického měrného povrchu* (SSA) a schopností absorbovat kapaliny<sup>40</sup>. Bylo prokázáno, že vlastnosti nosiče, především pak jeho SSA a adsorpční kapacita, ovlivňují množství léčiva v kapalné podobě, které je možné zpracovat do liquisolid systémů<sup>53</sup>. Výběr nejvhodnějšího nosiče pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi tedy závisí především na jeho adsorpční kapacitě, SSA, tokových vlastnostech a stlačitelnosti<sup>30</sup>.

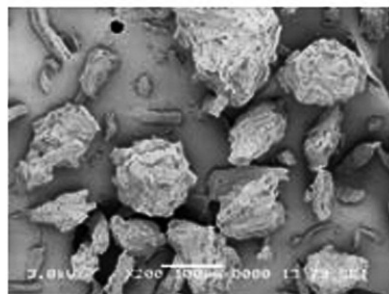
Ideální nosič vhodný pro formulaci LSS by měl vykazovat tyto vlastnosti<sup>71</sup>:

- vysoká sorpční kapacita
- umožnit snadné zpracování do finální lékové formy běžnými postupy

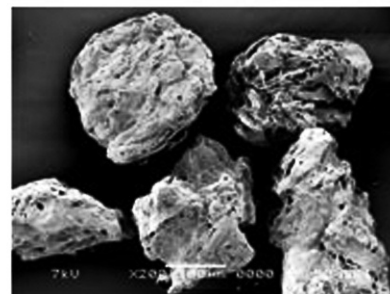
## PH-101



## PH-102



## PH-200



Obr. 1. Mikroskopický snímek tří typů mikrokrystalické celulózy<sup>77)</sup>

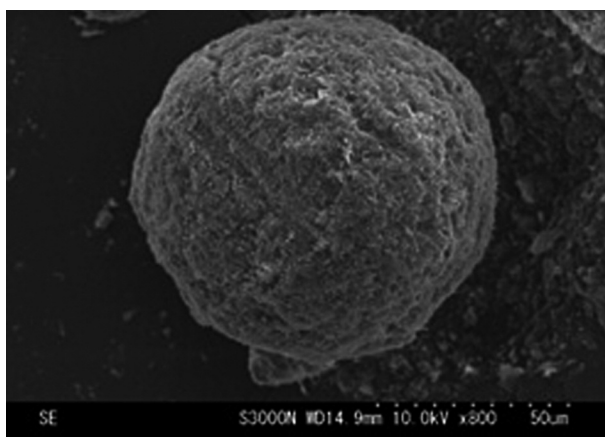
- vysoká stabilita při skladování
- žádný negativní vliv na stabilitu léčiva
- umožnit kompletní uvolnění léčiva v organismu
- nulová toxicita

*Mikrokrystalická celulóza* (MCC) (obr. 1) je stále nejčastěji používaným nosičem pro přípravu liquisolid systémů vzhledem k jejímu dlouhodobému využití ve farmaceutickém průmyslu, vysoké stabilitě a snadné dostupnosti. Dřívější studie ukázaly, že jiné nosiče, jako je např. laktosa (SSA  $\approx 0,35$  m<sup>2</sup>/g), sorbitol (SSA  $\approx 0,37$  m<sup>2</sup>/g) nebo škrob (SSA  $\approx 0,60$  m<sup>2</sup>/g)<sup>31)</sup>, jsou pro převedení léčiva do pevné podoby zapotřebí ve větším množství než MCC, což je způsobeno jejím vyšším měrným povrchem (SSA  $\approx 1,18$  m<sup>2</sup>/g)<sup>35)</sup>. Mikrokrystalická celulóza se použila během přípravy LSS s obsahem aceklofenaku<sup>72)</sup>, diazepamu<sup>73)</sup>, furosemidu<sup>74)</sup>, piroxikamu<sup>67)</sup>, rosuvastatinu<sup>75)</sup>, valsartanu<sup>76)</sup>, prednisolonu<sup>32)</sup> a řady dalších léčiv. Nicméně v současné době je dostupná celá řada látek (např. magnezium aluminometasilikáty, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, mezoporézní silikáty aj.), které mají několikanásobně vyšší hodnoty SSA a značně vyšší absorpční kapacitu.

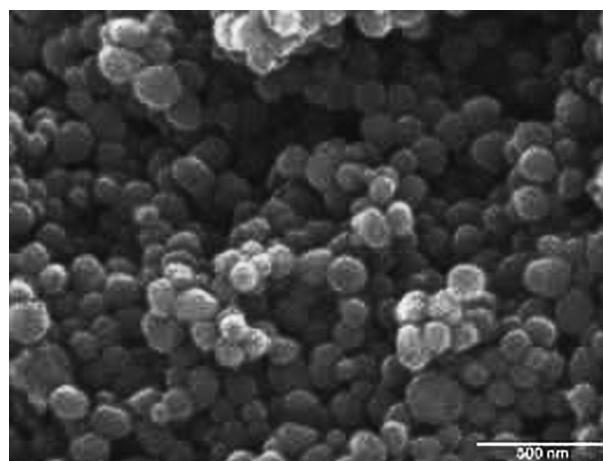
*Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý* se ve farmaceutické technologii používá nejčastěji jako plnivo pro přípravu tablet a tobolek. Fujicalin<sup>®</sup> (obr. 2) je jeho volně tekoucí sféricky aglomerovaná forma vhodná pro přímé lisování<sup>78)</sup>. Díky unikátnímu procesu přípravy má Fujicalin<sup>®</sup> v porovnání s běžně používaným hydrogenfosforečnanem vápenatým (SSA  $\approx 0,30$  m<sup>2</sup>/g) výrazně větší povrch (SSA  $\approx 40$  m<sup>2</sup>/g)<sup>79, 80)</sup>. Velký měrný povrch,

vysoká pórovitost a schopnost absorbovat až 1,2 ml kapaliny na 1 g Fujicalinu<sup>®</sup> při zachování práškové podoby z něj činí nosič vhodný pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi<sup>50)</sup> i pevných samoemulgujících systémů<sup>81)</sup>. Příkladem jeho využití pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi mohou být liquisolid tablety s obsahem olmesartan medoxomilu<sup>82)</sup> a tokoferol acetátu<sup>50)</sup>.

*Mezoporézní silikáty* jsou látky dostupné v práškové podobě, u nichž rozpustnost závisí na koncentraci silanolových skupin na povrchu materiálu (vyšší koncentrace značí vyšší hydrofilitu)<sup>83)</sup>. Jedná se o materiály objevené v devadesátých letech 20. století. Široké uplatnění mezoporézních silikátů je dáno jejich výhodnými vlastnostmi, jako je dobrá mechanická odolnost, vysoká tepelná stabilita, velký specifický povrch (až 1500 m<sup>2</sup>/g), značná poróznost (objem póru  $\approx 0,5$ – $1,5$  cm<sup>3</sup>/g), vysoká adsorpční kapacita (až 7 g/g), zdravotní nezávadnost a snadná modifikovatelnost<sup>83–85)</sup>. Vlastnosti materiálu je navíc možné dle potřeby upravit modifikací volných silanolových skupin na povrchu různými funkčními skupinami. Mezoporézní silikáty (obr. 3) byly původně objeveny jako molekulová síta<sup>86)</sup>. Ve farmaceutické technologii se nejdříve využívaly při přípravě lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva<sup>87)</sup>. Jejich schopnost zvyšovat biologickou dostupnost špatně rozpustných léčiv byla odhalena až o několik let později<sup>88, 89)</sup>. S ohledem na jejich extrémně velký povrch, velikost a objem pórů vykazují mezoporézní silikáty vysoký potenciál pro formulaci liquisolid systémů.



Obr. 2. Mikroskopická fotografie Fujicalinu<sup>®</sup> (zvětšeno 800 $\times$ )<sup>80)</sup>



Obr. 3. Mezoporézní silikáty – snímek z elektronového mikroskopu<sup>90)</sup>

Chen et al.<sup>84)</sup> použili mezoporézní silikáty pro přípravu LSS s obsahem karbamazepinu. Výsledky ukázaly, že uvolňování léčiva z těchto liquisolid systémů je rychlejší v porovnání s komerčně dostupnými tabletami. V jiné studii<sup>91)</sup> byly použity duté mezoporézní silikáty (hollow mesoporous silicas – HMS) jako nosiče pro roztok karbamazepinu v PEG 400. Výrazné navýšení množství nasorbovaného léčiva v kapalně fázi a zrychlený disoluční profil karbamazepinu dokázali, že HMS představují vhodné nosiče pro roztoky léčiv.

Nejznámější *magnesium aluminometasilikát* Neusilin<sup>®</sup> je komerčně dostupný v jedenácti variantách, které se vzájemně liší formou (prášek, granulát), sypanou hustotou, obsahem vody, velikostí částic, hodnotou specifického měrného povrchu a pH (alkalické, neutrální)<sup>92)</sup>. Tato vysoká variabilita ve vlastnostech z něj dělá pomocnou látku vhodnou pro celou řadu aplikačních forem (tab. 1 a 2).

Použití magnezium aluminometasilikátů se stalo předmětem řady studií. Jejich adsorpčních vlastností se využívalo např. v tabákovém průmyslu, kde byly aluminometasilikáty přidávány do cigaretových filtrů za účelem absorpce aldehydů (především formaldehydu)<sup>93)</sup>. Ve farmaceutické technologii byly použity jako nosiče při přípravě pevných disperzí s cílem zvýšit rozpustnost léčiva, ke granulaci olejových formulací a ke zlepšení stability přípravků<sup>94)</sup>.

Na základě zkušeností s Neusilinem jako s pomocnou látkou v různých perorálních formulacích bylo zjištěno, že je možné denně aplikovat až 1,05 g Neusilinu<sup>®</sup>. Navíc alkalické typy Neusilinu<sup>®</sup> jsou používány jako antacida s maximální dávkou 4 g/den<sup>95)</sup>.

V systémech kapalina v pevně fázi mohou Neusiliny<sup>®</sup> plnit nejen úlohu nosiče (granulovaná forma), ale také obalovacího materiálu (prášková forma). V porovnání s běžně používanou mikrokrystalickou celulosou jsou Neusiliny<sup>®</sup> schopné adsorbovat až 3krát větší množství kapaliny, avšak rozpad vzniklých tablet je pomalejší kvůli jejich špatným desintegračním vlastnostem<sup>50)</sup>.

Neusiliny<sup>®</sup> US2 a UFL2 jsou pro svou vysokou schopnost sorpce velkého množství kapalných látek nadějnými pomocnými látkami pro formulace pevných lékových forem z léčiv povahy olejů a léčivých látek převedených do kapalně fáze za účelem zvýšení jejich rozpustnosti. Díky jejich velkému měrnému specifickému povrchu a pórovitosti se jejich adsorpční kapacita pohybuje v rozmezí 2,7–3,4 ml/g pro olejovité kapaliny a 2,4 až 3,1 ml/g pro vodné roztoky. Navíc pro jejich neutrální charakter, lze na rozdíl od tradičních magnezium aluminometasilikátů, jejichž pH je alkalické, předpokládat kompatibilitu s širší paletou léčiv<sup>92)</sup>.

Pro přípravu liquisolid systémů je nejčastěji používaným aluminometasilikátem Neusilin<sup>®</sup> US2<sup>50, 96)</sup>, který je připravován sprejovým sušením, díky čemuž má extrémně velký specifický měrný povrch ( $\approx 300 \text{ m}^2/\text{g}$ ), vysokou adsorpční kapacitu (až 3,4 ml/g), vysokou pórovitost i dobré tokové a lisovací vlastnosti<sup>91)</sup>. Hentzschel et al. zjistili, že užití Neusilinu<sup>®</sup> umožňuje získat tablety s obsahem griseofulvinu s výrazně nižší hmotností, než když se použije jako nosič a obalovací materiál MCC a koloidní oxid křemičitý<sup>96)</sup>.

Ve studii publikované Hentzschel et al. byl sledovanou látkou formulovanou do tablet tokoferol acetát (TA), kte-

Tab. 1. Fyzikální vlastnosti jednotlivých typů Neusilinu<sup>® 92)</sup>

| Použití/funkce            | Neutrální |           |           |           |           |           |           | Alkalické |           |           |           |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                           | FH1       | FH2       | FL1       | FL2       | S1        | S2        | SG2       | NFL2N     | NS2N      | UFL2      | US2       |
| ztráta sušením (%)        | 13–20     | < 5       | 13–20     | < 5       | 13–20     | < 5       | 8–12      | < 5       | < 5       | < 7       | < 7       |
| sypaná hustota (g/ml)     | 0,27–0,34 | 0,25–0,33 | 0,15–0,19 | 0,15–0,19 | 0,30–0,37 | 0,29–0,37 | 0,30–0,37 | 0,08–0,13 | 0,17–0,25 | 0,06–0,11 | 0,13–0,18 |
| setřesná hustota (g/ml)   | 0,36–0,45 | 0,34–0,48 | 0,23–0,29 | 0,22–0,29 | 0,36–0,43 | 0,34–0,42 | 0,33–0,42 | 0,14–0,20 | 0,20–0,33 | 0,10–0,17 | 0,16–0,22 |
| pravá hustota             | 2         | 2,2       | 2         | 2,2       | 2         | 2,2       | 2,1       | 2,2       | 2,2       | 2,2       | 2,2       |
| SSA (m <sup>2</sup> /g)   | 110       | 110       | 150       | 150       | 110       | 110       | 110       | 250       | 250       | 300       | 300       |
| velikost částic (μm)      | –         | –         | –         | –         | 44–250    | 44–250    | 125–500   | –         | 44–177    | –         | 44–177    |
| sypaný úhel (°)           | 45        | 45        | 42        | 45        | 30        | 30        | 25–32     | 45        | 30        | 45        | 30        |
| adsorpční kapacita (ml/g) | 1,3       | 1,5       | 1,4       | 1,5       | 1,3       | 1,4       | 1,4       | 2,0–2,4   | 2,0–2,4   | 2,7–3,4   | 2,7–3,4   |
| pH 4% suspenze            | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 8–5–10,0  | 6,5–8,0   | 6,5–7,5   | 6,0–8,0   | 6,0–8,0   |

Tab. 2. Možnosti použití jednotlivých typů Neusilinu<sup>® 92)</sup>

| Použití/funkce                  | Množství (%) |      |      |      |      |      |      |           |       |       |       |
|---------------------------------|--------------|------|------|------|------|------|------|-----------|-------|-------|-------|
|                                 | Neutrální    |      |      |      |      |      |      | Alkalické |       |       |       |
|                                 | FH1          | FH2  | FL1  | FL2  | S1   | S2   | SG2  | NFL2N     | NS2N  | UFL2  | US2   |
| pojivo, zvýšení pevnosti tablet | 5–20         | 5–20 | 5–15 | 5–15 | 5–20 | 5–20 | 5–20 | 1–10      | 1–10  | 1–10  | 1–10  |
| zlepšení tokových vlastností    | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 0,5–5     | –     | 0,5–5 | –     |
| protispěkový efekt              | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –         | –     | 0,5–5 | –     |
| příprava liquisolid systémů     | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 30–70     | –     | 30–50 | 30–50 |
| suspenze                        | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –         | –     | 1–5   | –     |
| ochrana proti vlhkosti          | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 10–20     | 10–20 | 5–15  | 5–15  |
| pevné disperze, SEDDS           | –            | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –         | –     | 20–50 | 20–50 |

rý byl jako kapalné léčivo v acetonovém roztoku přidáván ke směsi nosiče (Avicel<sup>®</sup>, Fujicalin<sup>®</sup>, Neusilin<sup>®</sup> US2) a obalovacího materiálu (Aerosil<sup>®</sup>), který zde byl zastoupen v poměru 1 : 20 (Aerosil<sup>®</sup>: nosič). Všechny formulace včetně Neusilinu<sup>®</sup> neobsahující TA vykazovaly nevhodné tokové vlastnosti projevující se vysokou hodnotou Hausnerova poměru a špatnou hmotnostní rychlostí sypání, což může být zapříčiněno velkým množstvím Aerosilu<sup>®</sup>, který obalením jemných suchých částic nosičů zvýšil působící kohezivní a adhezivní síly. Přídavkem TA se tokové vlastnosti zlepšovaly, ale pouze do určitého množství. U Avicelu<sup>®</sup> to bylo pouze 8 % přidaného léčiva, neboť při vyšším množství se začaly tvořit lepivé aglomeráty a tokové vlastnosti se zhoršovaly. Fujicalin<sup>®</sup> a Neusilin<sup>®</sup> adsorbovali až 20 %, resp. 55 % (TA). Z hlediska vlastností tablet jejich pevnost klesala se zvyšujícím se množstvím adsorbovaného TA, takže tablety s vhodnými mechanickými vlastnostmi se získaly s 50% obsahem TA u Neusilinu<sup>®</sup>, 8% u Avicelu<sup>®</sup> a 12% u Fujicalinu<sup>®</sup>. Na základě těchto výsledků byl pro další zkoumání jako nosič vybrán Neusilin<sup>®</sup> US2 a obalovací materiál buďto Aerosil<sup>®</sup>, Florite<sup>®</sup> nebo stejný typ Neusilinu<sup>®</sup>. Směs s Aerosilem<sup>®</sup> jako obalovacím materiálem absorbovala maximálně 50 % TA pro získání tablet vhodné pevnosti, na druhou stranu tablety s Florite<sup>®</sup> nebo Neusilinem<sup>®</sup> US2, jako obalovacím materiálem, mohly pojmout až 55 % TA. Z uvedeného vyplývá, že použití Neusilinu jako nosiče i obalovacího materiálu místo Avicelu<sup>®</sup> a Aerosilu<sup>®</sup> umožnilo navýšení obsahu TA v tabletách z 8 % na 55 %<sup>50</sup>.

V další studii Hentzschel et al. zjistili, že absorpční faktor směsi Avicelu<sup>®</sup> a Aerosilu<sup>®</sup> (20 : 1) v LSS systému dosahuje hodnoty  $L_r = 0,22$ , zatímco u Neusilinu<sup>®</sup> ve funkci nosiče i obalovacího materiálu je  $L_r = 1,58$  při zachování vhodných tokových vlastností směsi. Následně se připravily směsi těchto látek s griseofulvinem (roztok nebo suspenze v PEG 300). Z formulací s Neusilinem<sup>®</sup>, který nahradil jak Avicel<sup>®</sup>, tak Aerosil<sup>®</sup>, se podařilo díky vyššímu adsorpčnímu faktoru získat tablety nižší hmotnosti, (z 2026 mg klesla hmotnost na 600 mg) při stejném obsahu 3 mg griseofulvinu. Použitím Neusilinu<sup>®</sup> je tedy možné výrazně snížit hmotnost LSS tablet se stejným množstvím léčiva, čímž se dosahuje i lepší compliance pacienta a vyšší ekonomické efektivity procesu výroby<sup>42</sup>.

S ohledem na vysoké hodnoty SSA může být několik dalších pomocných látek použito jako potenciální nosič v LSS. Mezi tyto látky patří např. *kaolin*, *diosmektit* a *uhlíčitán hořečnatý*<sup>48</sup>.

#### Obalovací materiál

Obalovací materiál vhodný pro přípravu liquisolid systémů by měl mít velmi jemné částice (0,01–5,0 μm) s vysokou absorpční schopností, které se obalením vlhkých částic nosiče a absorpcí přebývajících kapaliny podílejí na vzniku suchého prášku s dobrými tokovými vlastnostmi<sup>29, 40</sup>. Do skupiny obalovacích materiálů se obvykle řadí látky s vysokým měrným povrchem a absorpční kapacitou, které nelze použít jako nosiče kvůli nevyhovujícím tokovým vlastnostem a špatné stlačitelnosti.

*Koloidní oxid křemičitý* se běžně používá při přípravě

pevných perorálních lékových forem jako kluzná a antiadhezivní látka zlepšující tokové vlastnosti práškových směsí nebo granulátů<sup>95</sup>. Komerčně je dostupný ve dvou základních typech: hydrofilním a hydrofobním. Hydrofobní typy jsou charakterizovány nízkou absorpční kapacitou, výbornou dispergovatelností a schopností upravovat reologické vlastnosti<sup>97</sup>. Pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi se používají hydrofilní typy koloidního oxidu křemičitého vzhledem k jejich vyšší absorpční schopnosti.

V minulosti byl oxid křemičitý používán jako nosič při přípravě předchůdců liquisolid systémů tzv. práškových roztoků. V současné době je při přípravě LSS nejčastěji používaným obalovacím materiálem. Příkladem jeho využití mohou být liquisolid systémy s obsahem atorvastatinu<sup>41</sup>, naproxenu<sup>51</sup>, famotidinu<sup>98</sup>, rofecoxibu<sup>49</sup> a řadě dalších.

*Křemičitan vápenatý* se používá k absorpci olejů, kapalných samoemulgujících systémů a kapalných léčiv jako antiadhezivní látka<sup>50, 99</sup>. V rámci liquisolid systémů byl použit pro přípravu tablet s obsahem repaglinidu<sup>100</sup>.

Dále mohou být jako obalovací materiály použity také práškové formy *magnesium aluminometasilikátů*<sup>44</sup> a *syntetický amorfni silikagel*<sup>101</sup>.

#### Hodnocení systémů kapalina v pevné fázi

Kromě zkoušek používaných již k hodnocení vlastností LSS a jejich složek v rámci preformulačních studií jsou liquisolid systémy formulované do finální lékové formy obvykle podrobeny testům s cílem zajistit jejich vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti a stabilitu a také popsat děje, k nimž může v soustavě kapalina-pevná látka v průběhu přípravy docházet.

Při *hodnocení práškové směsi* pro přípravu liquisolid systémů se provádí zkoušky lékopisné a několik zkoušek nelékopisných<sup>102</sup>.

Z lékopisných zkoušek se hodnotí především zkoušky tokových vlastností a stanovení hustot, z nichž se následně vypočítávají faktory související s možností dalšího zpracování do finální jednotkové lékové formy<sup>102</sup>:

- sypnost (hmotnostní rychlost sypání)
- sypný úhel
- sypná a setřesná hustota
- Hausnerův poměr a index stlačitelnosti
- pyknometrická hustota

K odhalení případných interakcí mezi léčivem a pomocnými látkami (nebo jen mezi pomocnými látkami) již před zpracováním do finální lékové formy se používá *diferenciální skenovací kalorimetrie* (DSC)<sup>35, 40</sup>. V některých případech je doporučeno provést rovněž *rentgenovou difrakci a skenovací elektronovou mikroskopii* pro zjištění krystalinity léčiva. Obecně platí, že nepřítomnost charakteristického píku nebo krystalů léčiva značí, že léčivo je převedeno na amorfni formu, nebo je v liquisolid systému přítomno v podobě roztoku<sup>56, 103</sup>.

Mezi další nelékopisné zkoušky se řadí *úhel skluzu, stanovení rozpustnosti léčiva, viskozita disperze účinné látky, stanovení specifického měrného povrchu a porozity nosiče a obalovacího materiálu* atd.



Hodnocení *finální lékové formy* formulované LSS technikou probíhá podobě jako u ostatních pevných lékových forem. Kromě lékopisných zkoušek se často hodnotí i specifické parametry související pouze s tímto typem formulací.

Lékopisné zkoušky u liquisolid tablet<sup>102)</sup>:

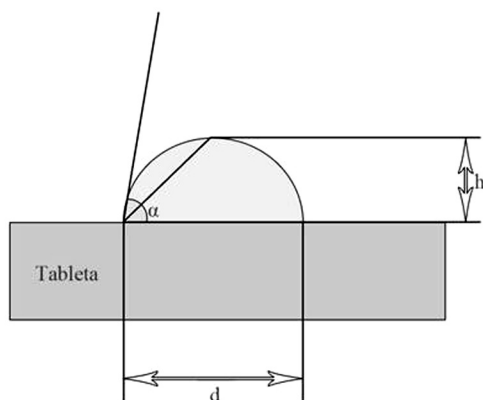
- hmotnostní stejnoměrnost
- obsahová stejnoměrnost
- pyknometrická hustota
- pevnost
- oděr
- rozpad
- disoluce

Zvláštními nelékopisnými metodami jsou např. *stanovení kontaktního úhlu* nebo *nasákavosti* tablety.

Díky měření *kontaktního úhlu* je možné stanovit smáčivost liquisolid systémů disolučním médiem. Rychlost a kvalita smáčení má vliv na rychlost průniku gastrointestinální tekutiny do lékové formy a s tím související rychlost uvolňování léčiva. Kapka disolučního média se nanese na rovný povrch tablety a měří se výška a průměr kapky, z čehož se získává hodnota kontaktního úhlu [11] (obr. 4). LSS vykazují, díky hydrofilizaci povrchu tablety zpracováním hydrofilního rozpouštědla s dispergovaným léčivem, obvykle nižší hodnoty kontaktního úhlu, a tím pádem vyšší smáčivost tablety a rychlost uvolňování léčiva než běžné tablety<sup>29, 60)</sup>.

$$\alpha = 2\arctan(2H/D), \quad [11]$$

kde  $H$  je výška kapky (mm),  $D$  průměr kapky (mm),  $\alpha$  velikost kontaktního úhlu ( $^{\circ}$ ).



Obr. 4. Schematické znázornění měření kontaktního úhlu  $\alpha$ .

Další možností k určení smáčivosti liquisolid přípravku je stanovení *nasákavosti*. Do Petriho misky se umístí houbička spolu s potřebným množstvím vodného roztoku barviva. Na houbičku se následně položí přesně zvažovaná tableta. Zaznamenává se čas, kdy dojde ke smáčení vrchního povrchu tablety a kdy je tableta smáčená kompletně. Poté se tableta opět zvažuje a vypočítá se nasákavost vyjádřená jako procentuální nárůst hmotnosti<sup>104)</sup>.

## Příklady léčiv formulovaných LSS technikou

Příklady *zlepšení rozpustnosti a optimalizace disolučního profilu*:

*Famotidin* – rychlost disoluce zvýšena o 39 % oproti běžným tabletám<sup>98)</sup>.

*Piroxikam* – výrazné zlepšení disolučního profilu díky přípravě LSS, rychlost disoluce zvýšena o 40 % oproti běžným tabletám<sup>105)</sup>.

*Indometacin* – 60% zvýšení disoluční rychlosti<sup>106)</sup>.

Příklady *zlepšení farmakokinetických parametrů* léčiv:

*Hydrochlorothiazid* – biologická dostupnost léčiva z liquisolid tablet zvýšena o 15 % než při aplikaci konvenčních tablet<sup>107)</sup>.

*Atorvastatin vápenatá sůl* – léčivo uvolňované z liquisolid tablet při testech *in vivo* vykazovalo zlepšené hodnoty farmakokinetických parametrů, tj. AUC,  $t_{max}$ ,  $c_{max}$ , než u konvenčních tablet připravovaných přímým lisováním<sup>41)</sup>.

Formulace tablet s *řízeným uvolňováním* léčiva:

*Propranolol hydrochlorid* – polysorbát 80 jako rozpouštědlo a hydrofobní nosič Eudragit® RL hrály významnou roli v získání profilu prodlouženého uvolňování léčiva, dle kinetiky nultého řádu<sup>33)</sup>.

*Tramadol* – potvrzen přínos použití HPMC K4M jako pomocné látky ve formulacích LSS pro řízený profil uvolňování léčiva<sup>53)</sup>.

*Theophylin* – prokázán pozitivní vliv použití HPMC na získání požadovaného profilu uvolňování léčiva<sup>56)</sup>.

## Závěr

Systémy kapalina v pevné fázi jsou moderní formulace vznikající nasorbováním léčiva v kapalně podobě na vysoce porézní nosič, který je následně obalen materiálem s vysokým měrným povrchem částic za vzniku volně tekoucího, nepřilnavého, dobře stlačitelného prášku, vhodného pro další zpracování do finální lékové formy. Hlavní výhodou těchto systémů je zlepšení rozpustnosti a následně zvýšení biologické dostupnosti špatně rozpustných léčivých látek, především díky přítomnosti již rozpuštěného léčiva, které tak obchází jeden z limitujících kroků systémové absorpce – rozpouštění. Metoda přípravy liquisolid systémů je v samotném počátku svého vývoje, přesto se však předpokládá, že by liquisolid systémy mohly hrát důležitou roli při přípravě moderních pevných lékových forem s ohledem na jejich výhody (např. nízké výrobní náklady, konečné zpracování podobné klasickým tabletám a tobolkám, možnost průmyslové výroby a přípravy lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva).

## Seznam symbolů a zkratk

- $\alpha$  velikost kontaktního úhlu
- $\theta$  úhel skluzu (angle of slide)
- $\sigma_i$  index pórovitosti

|            |  |
|------------|--|
| $\Phi$     | tokový retenční potenciál (flowable liquid retention potential)          |
| $\Psi$     | lisovací retenční potenciál (compressible liquid retention potential)    |
| $\Omega$   | maximální destrukční síla přepočtena na 1g tablety                       |
| $\Omega_0$ | vnitřní kompaktnost  |
| AUC        | plocha pod křivkou   |
| $C_m$      | poměr hmotností kapalné/pevné fáze (obsah rozpouštědla)                  |
| $c_{max}$  | maximální koncentrace v plazmě po jednorázové aplikaci                   |
| D          | průměr kapky   |
| H          | výška kapky  |
| HMS        | duté mezoporézní silikát (hollow mesoporous silicas)                     |
| $L_f$      | absorpční faktor   |
| $L_{f0}$   | optimální retenční faktor  |
| LSC        | test lisovatelnosti liquisolid systémů (liquisolid compressibility test) |
| LSS        | liquisolid systémy   |
| m          | hmotnost kapalné fáze  |
| MCC        | mikrokrytalická celulóza   |
| N          | množství nosiče  |
| $N_0$      | optimální množství nosiče  |
| O          | množství obalovacího materiálu   |
| $O_0$      | optimální množství obalovacího materiálu                                 |
| PEG        | magrogoly, polyethylenglykoly  |
| PG         | propylenglykol   |
| R          | poměr mezi nosičem a obalovacím materiálem                               |
| SSA        | specifický měrný povrch (specific surface area)                          |
| TA         | tokoferol acetát   |
| $t_{max}$  | doba dosažení maximální plazmatické koncentrace                          |

**Střet zájmů:** žádný.

## Literatura

- Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamada S., Onoue S.** Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 2011; 420, 1–10.
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.** Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chem. Listy* 2010; 104, 21–26.
- Balakrishnan A., Rege B. D., Amidon G. L., Polli E.** Surfactant-mediated dissolution: Contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93, 2064–2075.
- Bajaj H., Bisht S., Yadav M., Singh V.** Bioavailability enhancement: a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2011; 2, 202–216.
- Sikarra D., Shukla V., Kharia A. A., Chatterjee D. P.** Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences* 2012; 1, 1–22.
- Li P., Yhao L.** Solubilization of flurbiprofen in pH-surfactant solutions. *J. Pharm. Sci.* 2003; 92, 951–956.
- Rangel-Yagui C. O., Pessoa Jr. A., Taveres L. C.** Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005; 8, 147–163.
- Zhu J., Bierwagen G. P.** The surface chemistry of water-reducible polymer solutions/dispersions – 1. Surface tension behavior. *Prog. Org. Coat.* 1995; 26, 87–100.
- Kawakami K., Oda N., Miyoshi K., Funaki T., Ida Y.** Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 28, 7–14.
- Vemula V. R., Lagishetty V., Lingala S.** Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2010; 5, 41–51.
- Jangher A., Griffiths P. C., Paul A., King S. M., Heenan R. K., Schweins R.** Polymeric micelle disruption by cosolvents and anionic surfactants. *Colloid and Surface A* 2011; 391, 88–94.
- Patil A. E., Devtalu S. V., Bari M. M., Barthel S. D.** A review on: novel solubility enhancement technique hydrotropy. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 2013; 3, 4670–4679.
- Kumar V. S., Raja C., Jayakumar C.** A review on solubility enhancement using hydrotropic phenomena. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014; 6, 1–7.
- Terao K., Nakata D., Fukumi H., Schmid G., Arima H., Hirayama F., Uekama K.** Enhancement of oral bioavailability of coenzyme Q10 by complexation with  $\gamma$ -cyclodextrin in healthy adults. *Nutr. Res.* 2006; 26, 503–508.
- Gowardhane A. P., Kadam N. V., Dutta S.** Review on enhancement of solubilisation process. *Journal of Pharmacy and Phytotherapeutics* 2013; 2, 28–38.
- Kataria M. K., Bhandari A.** Solubility and dissolution enhancement: technologies and research emerged. *Journal of Biological and Scientific Opinion* 2013; 1, 105–116.
- Dvořáčková K.** Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chem. Listy* 2009; 103, 66–72.
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.** Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění. *Chem. Listy* 2011; 105, 34–40.
- Sinha S., Ali M., Baboota S., Ahuja A., Kumar A., Ali J.** Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11, 518–527.
- Baek H. H., Kim D. H., Kwon S. Y., Rho S. J., Kim D. W., Choi H. G., Kim Y. R., Yong C. S.** Development of novel ibuprofen-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability using cycloamylose. *Arch. Pharm. Res.* 2012; 35, 683–689.
- Zatloukal Z.** Interaktivní práškové směsi. *Čes. slov. Farm.* 2004; 53, 165–171.
- Allahham A., Stewart P. J.** Enhancement of the dissolution of indomethacin in interactive mixtures using added fine lactose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 67, 732–742.
- Watano S., Imada Y., Hamada K., Wakamatsu Y., Tanabe Y., Dave R. N., Pfeffer R.** Microgranulation of fine powders by a novel rotating fluidized bed granulation. *Powder Technol.* 2003; 131, 250–255.
- Planinšek O., Kovačič B., Vrečer F.** Carvediol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int. J. Pharm.* 2011; 406, 41–48.
- Krupa A., Jachowicz R., Kurek M., Figiel W., Kwiecień M.** Preparation of solid self-emulsifying drug delivery systems using magnesium aluminometasilicates and fluid-bed coating process. *Powder Technol.* 2014; 266, 329–339.
- Yang H., Teng F., Wang P., Tian B., Lin X., Hu X., Zhang L., Zhang K., Zhang Y., Tang Y.** Investigation of a nanosuspension stabilized by Soluplus® to improve bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2014; 477, 88–95.
- Shaikh J., Ankola D. D., Beniwal V., Singh D., Kumer M. N.** Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009; 37, 223–230.
- Chen Y., Lu Y., Chen J., Lai J., Sun J., Hu F., Wu W.** Enhanced bioavailability of the poorly water-soluble drug fenofibrate by using liposomes containing a bile salt. *Int. J. Pharm.* 2009; 376, 153–160.
- Kulkarni S. A., Aloorkar N. H., Mane M. S.** Liquisolid systems: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 2010; 3, 795–802.
- Kavitha K., Lova Raju K. N. S., Ganesh N. S., Ramesh B.** Effect of dissolution rate by liquisolid compacts approach: An Overview. *Der Pharmacia Lettre* 2011; 3, 71–83.
- Nokhodchi A., Hentzschel C. M., Leopold C. S.** Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opin. Drug Del.* 2011; 8, 191–205.

32. **Spireas S., Bolton S. M.** Lquisolid systems and methods of preparing same. *US* 2002; 6, 339, 423.
33. **Javadzadeh Y., Musaalrezaei L., Nokhodchi A.** Lquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *Int. J. Pharm.* 2008; 362, 102–108.
34. **Tang B., Cheng G., Gu J. C., Xu C. H.** Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discov. Today* 2008; 13, 616–612.
35. **Karmarkar A. B., Gonjari I. D., Hosmani A. H., Dhabale P. N., Bhise S. B.** Lquisolid tablets: a novel approach for drug delivery. *Int. J. Health. Res.* 2009; 2, 45–50.
36. **Nagabandi V. K., Ramarao T., Jayaveera K. N.** Lquisolid compacts: A novel approach 30. to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 2011; 1, 89–102.
37. **El-Hammadi M., Awad N.** Investigating the use of lquisolid compacts technique to minimize the influence of pH variations on loratadine release. *AAPS PharmSciTech.* 2012; 13, 53–58.
38. **Spireas S., Bolton S. M.** Lquisolid systems and methods of preparing same. *US* 1998; 5, 800, 834.
39. **Javadzadeh Y., Siahhi M. R., Asnaashari S., Nokhodchi A.** Lquisolid technique as a tool for enhancement of poorly water-soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties. *Acta Pharm.* 2007; 57, 99–109.
40. **Gavali S. M., Pacharane S. S., Sankpal S. V., Jadhav K. R., Kadam V. J.** Lquisolid compact: A new technique for enhancement of drug dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2011; 1, 705–713.
41. **Gubbi S., Jarag R.** Formulation and characterization of atorvastatin calcium lquisolid compacts. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010; 5, 50–60.
42. **Hentschel C. M., Alnaief M., Smirnova I., Sakmann A., Leopold C. S.** Enhancement of griseofulvin release from lquisolid compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 80, 130–135.
43. **Tayel S. A., Soliman I. I., Louis, D.** Improvement of dissolution properties of carbamazepine through application of the lquisolid tablet technique. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69, 342–347.
44. **Zhao X., Zhou Y. Q., Potharaju S., Lou H., Sun H. M., Bruson E., Almoazen H., Johnson J.** Development of a self micro-emulsifying tablet of cyclosporine A by the lquisolid compact technique. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2011; 2, 2299–2308.
45. **Yada, A. V., Shete S. A., Dabke A. P.** Formulation and evaluation of orodispersible lquisolid compacts of aceclofenac. *Indian J. Pharm. Educ.* 2010; 44, 227–235.
46. **Gonjari I. D., Karmarkar A. B., Hosmani A. H.** Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride lquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Dig. J. Nanomater. Bios.* 2009; 4, 651–661.
47. **Nokhodchi A., Aliakbar R., Desai S., Javadzadeh Y.** Lquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC in theophylline release. *Colloid Surface B* 2010; 79, 262–269.
48. **Vraniková B., Gajdziok J.** Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm.* 2013; 63, 447–465.
49. **El-Say K. M., Samy A. M., Fetouh M. I.** Formulation and evaluation of rofecoxib lquisolid tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2010; 3, 135–142.
50. **Hentschel C. M., Sakmann A., Leopold C. S.** Suitability of various excipients as carrier and coating materials for lquisolid compacts. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2011; 37, 1200–1207.
51. **Tiong N., Elkordy A. A.** Effects of lquisolid formulations on dissolution of naproxen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 73, 373–384.
52. **Spireas S. S., Jarowski C. I., Rohera B. D.** Powdered solution technology: Principles and mechanism. *Pharm. Res.* 1992; 9, 1351–1358.
53. **Karmarkar A. B., Gonjari I. D., Hosmani A. H.** Lquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert Opi. Drug. Deliv.* 2010; 7, 1227–1234.
54. **Khanfar M., Sheikh S. M., Hawari R.** Formulation factors affecting the release of ezetimibe from different lquisolid compacts. *Pharm. Dev. Technol.* 2013; 18, 417–427.
55. **Spireas S., Bolton S. M.** Lquisolid systems and methods of preparing same, *US* 5,968,550, 1999.
56. **Rajesh K., Rajalakshmi R., Umamaheswari J., Ashok Kumar C. K.** Lquisolid technique a novel approach to enhance solubility and bioavailability. *International Journal of Biopharmaceutics* 2011; 2, 8–13.
57. **Elkordy A. A., Essa E. A., Dhuppada S., Jammiqumpula P.** Lquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: effect of choice of non-volatile liquid vehicles. *Int. J. Pharm.* 2012; 434, 122–132.
58. **Grover R., Spireas S., Lau-Cam C.** Development of a simple spectrophotometric method for propylene glycol detection in tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998; 16, 931–938.
59. **Suliman A. S., Anderson R. J., Elkordy A. A.** Norfloxacin as a model hydrophobic drug with unique release from lquisolid formulations prepared with PEG200 and Synperonic PE/L-61 non-volatile liquid vehicles. *Powder Technol.* 2014; 257, 156–167.
60. **Sirisha V. N. L., Sruthi B., Namrata M., Bhavani Harika I., Kirankumar P., Kiran Kumar Rao Y., Pravani K., Sindhura S., Camsi Krishna N., Uma Maheshwar Rao O. A.** Review on liquid solid compacts. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2012; 2, 116–121.
61. **Adibkia K., Shokri J., Barzegar-Jalali M., Solduzian M., Javadzadeh Y.** Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form lquisolid tablets. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 2014; 113, 10–14.
62. **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 a non-volatile liquid vehicles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 83, 203–223.
63. **Thakur N., Khokra S. L., Sharma D., Thakur N. S., Purohit R., Arya V.** A review on pharmaceutical applications of lquisolid technique. *American Journal of PharmTech Research* 2011; 1, 1–18.
64. **NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of propylene glycol.** *Reprod Toxicol* 2004; 18, 533–579.
65. **Propylene Glycol – Pharmaceutical.** <http://www.propylene-glycol.com/index.php/propylene-glycol-ups-ep-pharmaceutical-grade/pharmaceuticals>. (17. 7. 2014).
66. **Chella N., Shastri N., Tadikonda R. R.** Use of the lquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharm. Sinica B* 2012; 2, 502–508.
67. **Jabbar A. S. A., Hussein A. A.** Formulation and evaluation of piroxicam lquisolid compacts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013; 5, 132–141.
68. **Pavani E., Noman S., Syed I. A.** Lquisolid technique based sustained release tablet of trimetazidine dihydrochloride. *Drug Invention Today* 2013; 5, 302–310.
69. **Mahajan H. S., Dhamne M. R., Gattani S. G., Rasal A. D., Shakh H. T.** Enhanced dissolution rate of glipizide by a lquisolid technique. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2011; 3, 1205–1213.
70. **Saeedi M., Akbari J., Morteza-Semnani K., Enayati-Fard R., Sar-Reshteh-dar S., Soleymani A.** Enhancement of dissolution rate of indomethacin using lquisolid compacts. *Iran. J. Pharm. Res.* 2011; 10, 25–34.
71. **Kutza C., Metz H., Kutza J.** Toward a detailed characterization of oil adsorbates as “solid liquids”. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84, 72–182.
72. **Yadav V. B., Nighute A. B., Yadav A. V., Bhise S. B.** Aceclofenac size enlargement by non aqueous granulation with improved solubility and dissolution. *Arch. Pharm. Sci. Res.* 2009; 1, 115–122.
73. **Manogar P. G., Hari B. N. V., Devi D. R.** Emerging lquisolid compact technology for solubility enhancement of BCSclass-II drug. *J. Pharm. Sci. Res.* 2011; 3, 1604–1611.
74. **Akinlade B., Elkordy A. A., Essa E. A., Elhagar S.** Lquisolid systems to improve the dissolution of furosemide. *Sci. Pharm.* 2010; 78, 325–344.

75. **Kapure V. J., Pande V. V., Deshmukh K. P.** Dissolution enhancement of rosvastatin calcium by liquisolid compact technique. *Journal of Pharmaceutics* 2013; 2013, 1–9.
76. **Lakshmi P. K., Srinivas C., Kalpana B.** Preparation and comparative evaluation of liquisolid compacts and solid dispersions of valsartan. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 4, 48–57.
77. Ceolus. [http://www.ceolus.com/en/ceolus\\_func.html](http://www.ceolus.com/en/ceolus_func.html). (9. 8. 2014).
78. **van Eerdenbrugh B., Froyen L., van Humbeeck J., Martens J., Augustijns P., van Den Mooter G.** Alternative matrix formers for nanosuspension solidification: Dissolution performance and X-ray microanalysis as an evaluation tool for powder dispersion. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 35, 344–353.
79. **Schlack H., Bauer-Brandl A., Schubert R., Becker D.** Properties of Fujicalin®, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2001; 27, 789–801.
80. **Fuji Chemical Industry Co., LTD.** Fujicalin – product info. <http://www.fujicalin.com/product/index.php>. (5. 1. 2015).
81. **Kang M. J., Jung S. Y., Song W. H., Park J. S., Choi S. U., Oh K. T., Choi H. K., Choi Y. W., Lee J., Lee B. J., Chi S. C.** Immediate release of ibuprofen from Fujicalin®-based fast-dissolving self-emulsifying tablets. *Dug. Dev. Ind. Pharm.* 2011; 37, 1298–1305.
82. **Prajapati S. T., Bulchandani H. H., Patel D. M., Dumaniya S. K., Patel C. N.** Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan medoxomil. *J. Drug. Deliv.* 2013; 2013, 1–9.
83. **Luštická I., Vyskočilová-Leirmannová E., Červený L.** Funkcionalizace mezoporézních silikátových materiálů. *Chem. Listy* 2013; 107, 114–120.
84. **Chen B., Wang Z., Quan G., Peng X., Pan X., Wang R., Xu Y., Li G., Wu C.** In vitro and in vivo evaluation of ordered mesoporous silica as a novel adsorbent in liquisolid formulation. *Int. J. Nanomed.* 2012; 7, 199–209.
85. **Zhu W., Wan L., Zhang C., Gao Y., Zheng X., Jiang T., Wang S.** Exploitation of 3D face-centered cubic mesoporous silica as a carrier for a poorly water soluble drug: influence of pore size on release rate. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2014; 34, 78–85.
86. **Vialpando M., Backhuijs F., Martens J. A., van den Mooter G.** Risk assessment of premature drug release during wet granulation of ordered mesoporous silica loaded with poorly soluble compounds itraconazole, fenofibrate, naproxen, and ibuprofen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81, 190–198.
87. **Wu Z., Jiang Y., Kim T., Lee K.** Effects of surface coating on the controlled release of vitamin B1 from mesoporous silica tablets. *J. Control. Release* 2007; 119, 215–221.
88. **Mellaerts R., Mols R., Jammaer J. A. G., Aerts C. A., Annaert P., van Humbeeck J., van den Mooter G., Augustijns P., Martens J. A.** Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69, 223–230.
89. **van Speybroeck M., Mellaerts R., Mols R., Thi T. D., Martens J. A., van Humbeeck J., Annaert P., van den Mooter G., Augustijns P.** Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 41, 623–630.
90. Mesoporous silica. [http://news.easybranches.com/wp-content/uploads/2014/07/Mesoporous\\_silica\\_SEM-1-580x352.jpg](http://news.easybranches.com/wp-content/uploads/2014/07/Mesoporous_silica_SEM-1-580x352.jpg) (10. 4. 2015).
91. **Chen B., Quan G., Wang Z., Chen J., Wu L., Xu Y., Li G., Wu C.** Hollow mesoporous silicas as a drug solution delivery system for insoluble drugs. *Powder Technol.* 2013; 240, 48–53.
92. **Fuji Chemical Industry Co., LTD.** Neusilin – product info. <http://www.neusilin.com/product/index.php>. (6. 1. 2015).
93. **Taniguchi H.** Tobacco filter containing magnesium aluminometasilicate. EP 2,540,174 A1; 2013.
94. **Krupa A., Majda D., Jachowicz R., Mozgawa W.** Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochim. Acta.* 2010; 509, 12–17.
95. **Sander C., Holm P.** Porous magnesium aluminometasilicate tablets as carrier of a cyclosporine self-emulsifying formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2009; 10, 1388–1395.
96. **Hentzschel C. M., Alnaief M., Smirnova I., Sakmann A., Leopold C. S.** Tableting properties of silica aerogels and other silicates. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38, 462–467.
97. Aerosil® fumed silica. <https://www.aerosil.com/product/aerosil/en/products/pages/default.aspx>. (12. 8. 2014).
98. **Fahmy R. H., Kassem M. A.** Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablets formulation: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69, 993–1003.
99. **Sharma S., Sher P., Badve S., Pawar A. P.** Adsorption of Meloxicam on Porous Calcium Silicate: Characterization and Tablet Formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2005; 6, 618–625.
100. **El-Houssieny B. M., Wahman L. F., Arafa N. M. S.** Bioavailability and biological activity of liquisolid compact formula of repaglinide and its effect on glucose tolerance in rabbits. *Biosci. Trends.* 2010; 4, 17–24.
101. **Sheth A., Jarowski C. I.** Use of powdered solutions to improve the dissolution rate of polythiazide tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1990; 16, 769–777.
102. *Český lékopis 2009. 1. vydání.* Praha: Grada Publishing 2009.
103. **Syed I. A., Pavani E.** The liquisolid technique: based drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2012; 4, 88–96.
104. **Kaur M., Bala R., Arora S.** Formulation and evaluation of liquisolid compacts of amlodipine besylate. *International Research Journal of Pharma* 2013; 4, 156–160.
105. **Javadzadeh Y., Siahi-Shadbad M. R., Barzegar-Jalali M., Nokhodchi A.** Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *Farmaco* 2005; 60, 361–365.
106. **Nokhodchi A., Javadzadeh Y., Siahi-Shadbad M. R., Barzegar-Jalali M.** The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005; 8, 18–25.
107. **Khaled A., Asiri Y. A., El-Sayed Y. M.** In vivo evaluation of hydrochlorothiazide liquisolid tablets in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 2001; 222, 1–6.