

SYSTÉMY KAPALINA V PEVNÉ FÁZI JAKO MODERNÍ TREND ZVYŠOVÁNÍ BIOLOGICKÉ DOSTUPNOSTI LÉČIVA

BARBORA VRANÍKOVÁ^a, JAN GAJZIOK^a,
DAVID VETČÝ^a, BOHUMIL KRATOCHVÍL^b
a LENKA SEILEROVÁ^b

^a Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1 – 3, 612 42 Brno, ^b Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6

vranikovab@vfu.cz, gajziokj@vfu.cz, vetchy@email.cz, bohumil.kratochvil@vscht.cz, lenka.seilerova@vscht.cz

Došlo 5.2.13, přijato 8.4.13.

Klíčová slova: biologická dostupnost, zrychlené uvolňování, kapalné léčivo, systémy kapalina v pevné fázi, liquisolid systémy

Obsah

1. Úvod
2. Příprava systémů kapalina v pevné fázi
3. Pomocné látky pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi
 - 3.1. Netěkavá rozpouštědla
 - 3.2. Nosiče
 - 3.3. Obalovací materiál
4. Preformulační studie
5. Hodnocení systémů kapalina v pevné fázi
6. Závěr

1. Úvod

Systémy kapalina v pevné fázi (angl. liquisolid systems, LSS) jsou připravovány nanesením léčiva v netěkavé kapalné fázi na vybraný nosič a obalovací materiál¹. V průběhu formulace je kapalina inkorporována do porézní struktury nosného materiálu díky procesům adsorpce a absorpce^{2,3}. Výsledkem je suchý, nepřilnavý, volně tekoucí a dobře stlačitelný prášek, vhodný pro lisování do tablet. Protože je léčivá látka zpravidla v kapalné fázi rozpouštěna, nemusí se během procesu uvolňování z lékové formy rozpouštět. V porovnání s částicemi léčiva v tabletách vniklých přímým lisováním je účinná látka díky přítomnosti kapalného léčiva na celém povrchu nosiče dostupnější pro disoluční médium. Navíc, netěkavé rozpouštědlo použité v liquisolid (LS) systému usnadňuje smáčení povrchu lékové formy snížením povrchového napětí mezi disolučním médiem a povrchem lékové for-

my^{4,5}. Uvedené mechanismy vedou ke zrychlenému uvolňování a zvýšené biologické dostupnosti léčiva. V případě těžce rozpustného léčiva se tak nemusí používat žádné modifikace léčivé látky nebo speciální technologické postupy vedoucí k rychlejšímu rozpouštění, aby se dosáhlo vyšší biologické dostupnosti^{6,7}. LSS navíc umožňují zapracování netěkavé kapalné fáze do tablet, nejlevnější lékové formy, což je značná výhoda oproti lipofilním kapalným formulacím naplněným do měkkých želatinových tobolek⁸. V současné době byla v literatuře popsána řada studií zabývajících se zvýšením biologické dostupnosti a zrychlením *in vitro* i *in vivo* uvolňování těžce rozpustných perorálních léčiv přípravou LSS. Příkladem může být zvýšení biologické dostupnosti po perorálním podání LS výlisků antidiabetika repaglinidu (až o 100 %) nebo diuretika hydrochlorothiazidu (o 15 %) v porovnání s komerčně dostupnými tabletami^{9,10} nebo zrychlené *in vitro* uvolnění antiflogistika naproxenu (o 60 %) v porovnání s na trhu běžně dostupnými tabletami¹¹. LSS lze použít i pro zrychlený rozpad jinak velice rychle se rozpadajících orálně dispergovatelných tablet (lékopisný limit je do 3 min). Například Yadav a spol.¹² připravili orálně dispergovatelné tablety s obsahem antiflogistika aceklofenaku pomocí LS metody, které vykazovaly až o 1 min rychlejší rozpad a tím také rychlejší uvolnění léčiva než běžné orálně dispergovatelné tablety.

LSS mohou být použity také pro prodloužené uvolňování léčiva. Mezi léčiva formulovaná do podoby LSS s prodlouženým uvolňováním patří β -blokátor propranolol hydrochlorid¹³, antiastmatikum theofylin¹⁴ nebo analgetikum tramadol hydrochlorid². U všech zmíněných léčivých látek bylo dosaženo pomalejšího uvolňování v porovnání s komerčně dostupnými tabletami, přičemž prodloužené uvolňování léčiva z LSS bylo zajištěno změnou rozpouštědla v kombinaci s výměnou hydrofilních nosičů za hydrofobní (např. Eudragit RS nebo RL) či přidáním hydroxypropylmethylcelulosity k práškovému vysoce sorpčnímu nosiči.

2. Příprava systémů kapalina v pevné fázi

LSS se vyvinuly z tzv. práškových roztoků, které se na konci 20. století připravovaly inkorporací roztoků léčiva v netěkavých rozpouštědlech mísitelných s vodou do struktury inertního nosiče s velkým povrchem částic (např. oxid křemičitý)¹. Omezením těchto lékových forem byla nemožnost jejich transformace do jiné než práškové podoby, protože jejich vlastnosti neumožňovaly lisování do tablet. I přes snahu upravit lisovatelnost těchto systémů přidáním plniv zlepšujících stlačitelnost (např. mikrokrytalická celulóza), nebyly jejich vlastnosti nikdy přizpůsobeny požadavkům farmaceutického průmyslu¹⁵.

Příprava současných LSS se z technologického hlediska skládá z několika kroků. Léčivo se nejdříve rozpustí nebo disperguje v požadovaném množství netěkavého rozpouštědla a vzniklá disperze se postupně rovnoměrně sorbuje na přesně vypočítané množství směsi nosiče. Pro zajištění homogenního rozložení léčiva je možno jej na částice nosiče nanést pomocí nástřiku ve fluidním zařízení nebo mísením ve vysokoobrátkových mixérech. Mísení probíhá ve třech základních fázích. Během první z nich dochází k promíchávání směsi konstantní rychlostí, aby se zajistilo homogenní rozložení léčiva v kapalné fázi v celém množství směsi práškového nosiče. V druhém kroku se vzniklá směs nechá ustát, aby došlo k dokonalé sorpci léčiva na nosný materiál. Během třetí fáze jsou částice nosiče s léčivem obaleny vhodným obalovacím materiálem a následně jsou přidány pomocné látky nezbytné pro přípravu finální lékové formy¹⁶.

3. Pomocné látky pro přípravu systémů kapalina v pevné fázi

3.1. Netěkavá rozpouštědla

Během přípravy LSS je možné použít řadu netěkavých, nízkoviskózních rozpouštědel, která jsou s vodou mísitelná. Bylo prokázáno, že výběr rozpouštědla má výrazný vliv na rychlost uvolňování léčiva z hotových LSS (cit.^{13,14}). 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. Např. Gubbi a Jarag¹⁷ zjistili, že LSS obsahující mukolytikum bromhexin hydrochlorid rozpuštěný v propylen-glykolu (PG), vykazovaly rychlejší uvolňování léčiva než výlisky obsahující polyethylenglykol (PEG) 400 jako rozpouštědlo. Rychlejší uvolňování bromhexinu z LS tablet

s obsahem PG souviselo s vyšší rozpustností bromhexinu v tomto rozpouštědle ve srovnání s PEG 400.

Kapalné polyethylenglykoly (PEG 200-600) 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.

Mahajan a spol.¹⁸ ve své studii zjišťovali vliv typu rozpouštědla (PG, PEG 200 a PEG 400) na disoluční profil glipizidu zpracovaného do podoby LS tablet. Z hodnocení tablet vyplynulo, že všechna tři rozpouštědla jsou schopna urychlit uvolnění léčiva z připravených formulací v porovnání s komerčně dostupnými přípravky. LS tablety obsahující PEG 400 jako rozpouštědlo vykazovaly rychlejší disoluční profil než LS tablety s obsahem PG nebo PEG 200 (cit.¹⁸).

Oxyethylenované sorbitanové estery vyšších mastných kyselin (Polysorbáty/Tweeny) jsou široce používány ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu jako emulgátory, dispergující látky a stabilizátory 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. Polysorbát 80 byl úspěšně použit např. v LSS s obsahem antiepileptika karbamazepinu^{19,20}, antiinflogistik indometacinu^{5,21} a piroxikamu²² nebo β -blokátoru propranolol hydrochloridu¹³. Ve všech případech se léčiva z LSS prokazatelně rychleji uvolňovala v porovnání s komerčně dostupnými přípravky.

K dalším rozpouštědlům, jež byly zkoumány v souvislosti s formulacemi LSS, patří např. glycerol, Synperonic[®] PE/L 81 (blokový kopolymer polyoxyethylen a polyoxypropylen), Cremophor[®] EL (modifikovaný ricinový olej) nebo Caprol[®] PGE-860 ((9Z)-9-oktadecenoát)^{11,23}.

Tabulka I

Rozdělení nosičů na základě chemické struktury a jejich specifický měrný povrch (SSA)^{25–27}

Chemická struktura	Nosič	SSA [m ² /g]
Celulosa a její deriváty	mikrokrytalická celulosa	~1,18
	hydroxypropylmethylcelulosa ^a	–
Sacharidy	laktosa bezvodá	~0,35
	sorbitol	~0,37
Silikáty	magnesium aluminometasilikát	110–300
	kaolin	~24
	diosmektit	–
Jiné	bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	30
	polymethakryláty (Eudragit [®]) ^a	–
	škroby	~0,60
	uhlíčitan hořečnatý	~10

^a Nosiče pro liquisolid systémy s prodlouženým uvolňováním

3.2. Nosiče

V přípravě LSS má nosič hlavní úlohu během zpracování léčiva v kapalně fázi do podoby suchého, nepřilnavého, volně tekoucího a dobře stlačitelného prášku. Každý z nosičů má své unikátní vlastnosti, ale všechny je možno charakterizovat jako porézní materiály s vysokou schopností absorbovat kapalinu⁴. Velikost specifického měrného povrchu (specific surface area – SSA) nosiče (tab. I) je důležitým faktorem ovlivňujícím přípravu a vlastnosti hotových LSS (cit.²⁴). Na základě chemické struktury je možné nosiče rozdělit do čtyř základních skupin (tab. I), přičemž výběr vhodného nosiče závisí na jeho schopnosti vázat kapalinu, na tokových vlastnostech a stlačitelnosti¹.

Mikrokrytalická celulóza – MCC (Avicel[®], Ceolus[®], Vivapur[®], Emcocel[®]) je nejčastěji používaným nosičem pro přípravu LSS vzhledem k jejímu dlouhodobému využití ve farmaceutickém průmyslu, vysoké stabilitě a snadné dostupnosti. Byla použita během přípravy LSS s obsahem antiflogistika aceklofenaku²⁸, sedativa diazepamu²⁹, diuretika furosemidu²³ a dalších (tab. II). Její výhodnost spočívá nejen v jejím relativně vysokém měrném povrchu (tab. I),

ale i vynikajících technologických vlastnostech (schopnost zhutňování, tokové vlastnosti, apod.), pro které se s oblibou používá při přípravě pevných lékových forem³⁰.

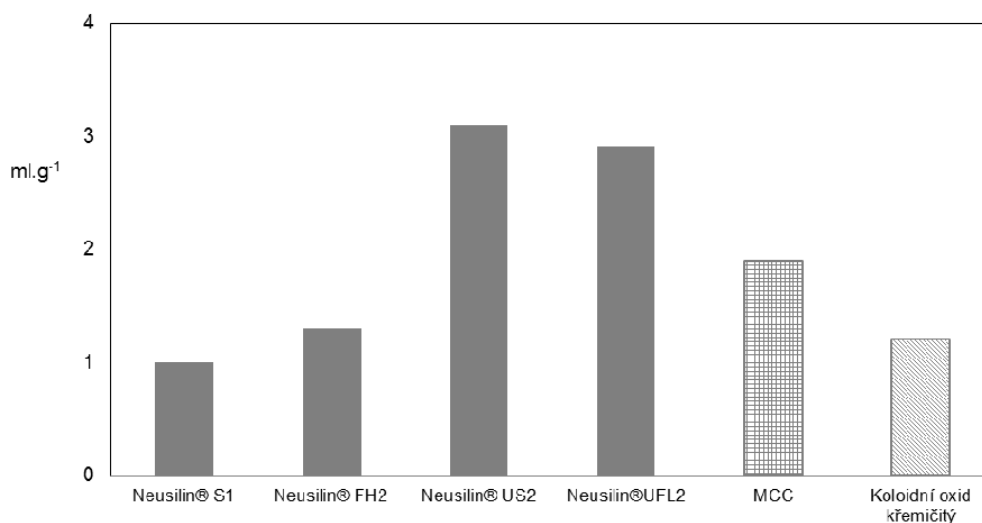
Magnesium aluminometasilikáty (Neusilin[®], Pharmsorb[®], Veegum[®]) jsou látky dostupné v několika rozdílných typech a ve dvou různých variantách pH, což z nich činí vhodné pomocné látky pro celou řadu aplikačních forem. Nejznámější aluminometasilikát Neusilin[®] (komerčně dostupných 11 typů) může být použit jak pro přímé lisování, tak během fluidní granulace. Novinkou na světovém trhu je neutrální Neusilin[®] US2 připravovaný sprejovým sušením, díky čemuž vykazuje extrémně velký specifický měrný povrch, vysokou pórovitost i dobré tokové a lisovací vlastnosti. Díky své pórovitosti a velkému SSA je schopen adsorbovat i více než trojnásobné množství kapaliny na jednotku své hmotnosti při zachování práškové struktury (obr. 1)^{31,32}.

V LSS mohou aluminometasilikáty plnit nejen úlohu nosiče, ale také obalovacího materiálu. Jako příklad může být uveden Neusilin[®] S1 (alkalická granulovaná forma Neusilinu), který byl použit jako obalovací materiál pro samomikroemulgující tablety imunosupresiva cyklosporin-

Tabulka II

Systémy kapalina v pevně fázi pro zrychlené uvolňování léčiva s uvedením použité léčivé látky, rozpouštědla, nosiče a obalovacího materiálu

Léčivo	Rozpouštědlo	Nosič	Obalovací materiál
Aceklofenak	PEG 400	MCC	HPMC
Atorvastatin	PG	hydrogenfosforečnan vápenatý	Aerosil [®] 200
	PEG 400	MCC	
Karbamazepin	PG	MCC	Aerosil [®] 200
	PEG 200	laktosa	
	PEG 400		
	Glycerol polysorbát 80		
Diazepam	PEG 600	MCC laktosa	Aerosil [®] 200
Fenofibrát	PG	MCC	Aerosil [®] 200
Griseofulvin	PEG 300	MCC	Aerosil [®] 200
		Neusilin [®]	Neusilin [®]
Hydrokortison	PG	MCC	Cab-O-Sil [®] M-5
Hydrochlorothiazid	PEG 200	MCC uhlíčitan hořečnatý	Aerosil [®] 200
Indometacin	PG	MCC	Aerosil [®] 200
	polysorbát 80	hydrogenfosforečnan vápenatý	
	PEG 400		
	PEG 200 Glycerol		
Piroxicam	polysorbát 80	MCC	Aerosil [®] 200
Prednisolon	PG	MCC	Aerosil [®] 200



Obr. 1. Míra schopnosti absorbovat vodu u některých typů Neusilinu® v porovnání s mikrokrystalickou celulosou (MCC) a kolloidním oxidem křemičitým. Neusilin S1 (granulát) a FH2 (prášek) patří mezi alkalické typy aluminometasilikátů, zatímco Neusilin US2 (granulát) a UFL2 (prášek) mají pH neutrální³⁴

nu A připravené LS technikou. V porovnání s konvenčními tabletami vykazovaly LS tablety výrazné zvýšení rychlosti uvolňování léčiva³⁵.

Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (Fujicalin®, Emcompress® Anhydrous) je volně tekoucí, sférický, aglomerovaný prášek vhodný pro přímé lisování. Oproti přímolisovatelnému dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatému má Fujicalin® vyšší schopnost absorbovat kapaliny díky až stonásobně vyšší hodnotě specifického měrného povrchu^{35,36}. Je proto používán i jako nosič v LSS, např. pro přípravu LSS s obsahem vitamínu tokoferol acetátu²⁶.

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 uhličitán hořečnatý.

3.3. Obalovací materiál

Obalovací materiál vhodný pro přípravu LSS by měl mít velmi jemné částice (0,01–5,0 μm v průměru) s vysokou absorpční schopností, které obalením vlhkých částic nosiče a absorpcí přebývajících kapaliny přispívají ke vzniku suchého prášku, a tím zajišťují dobré tokové vlastnosti připravené směsi^{4,15}. Obvykle se do této skupiny řadí látky s vysokým specifickým měrným povrchem a absorpční kapacitou, které nelze použít jako nosič kvůli nevyhovujícím tokovým vlastnostem a špatné stlačitelnosti samotné látky.

V současnosti je nejčastěji používaným obalovacím materiálem v LSS kolloidní oxid křemičitý (Aerosil®, Cab-O-Sil® M5), který byl použit pro přípravu LSS obsahujících např. hypolipidikum atorvastatin³⁷, antiflogistikum naproxen¹¹, antiulcerózum famotidin³⁸, antiflogistikum rofecoxib³⁹, a další (tab. II). Amorfni silikagel

(Syloid®), magnesium aluminometasilikáty (Neusilin®) a křemičitan vápenatý (Florite®) mohou být také použity jako obalovací materiál pro přípravu LSS s vhodnými tokovými vlastnostmi a stlačitelností^{9,26,40,41}.

LSS pro zrychlené uvolňování léčiva s uvedením použité léčivé látky, rozpouštědla, nosiče a obalovacího materiálu shrnuje tab. II.

4. Preformulační studie

Provedení preformulačních studií je při vývoji nového LSS nezbytné, neboť podávají základní informace o tom, zda je možné získat práškovou směs s vyhovujícími tokovými vlastnostmi, která bude splňovat všechny požadavky běžně kladené na materiály zpracovávané do podoby tablet, případně tobolek nebo granulátů. Tyto studie se zabývají především výběrem nejvhodnějšího rozpouštědla k převedení léčiva do kapalné fáze a výpočtem přesného množství práškových pomocných látek (nosiče a obalovacího materiálu) pro jeho další zpracování³⁹.

Úhel skluzu (angle of slide, θ) je parametr používaný ke zjišťování tokových vlastností práškových pomocných látek¹¹. Podle Spirease a spol.⁴² je hodnocení úhlu skluzu upřednostňovanou metodou stanovování tokových vlastností prášků s částicemi menšími než 150 μm. Samotný průběh zkoušky spočívá v umístění vzorku nosiče na jeden z konců hladké kovové podložky, která se postupně zvedá. Zaznamenává se úhel, kdy prášek začne sklouzávat. Tento úhel se označuje jako úhel skluzu, přičemž hodnota 33° a nižší udává, že prášek má dobré tokové vlastnosti pro přípravu LSS (cit.^{16,24}).

Retenční potenciál (flowable liquid retention potential, Φ) je termín definující schopnost prášku pojmout urči-

té množství kapaliny a přitom si zachovat dobré tokové vlastnosti. Hodnoty Φ (Φ_N pro nosič, Φ_O pro obalovací materiál) jsou definovány jako maximální množství kapaliny v gramech (max W), které může být adsorbováno a absorbováno určitým váhovým množstvím prášku (Q – nosič, q – obalovací materiál) při zachování přijatelných tokových vlastností směsi kapaliny a prášku⁴:

$$\Phi_N = \max W/Q \quad \text{nebo} \quad \Phi_O = \max W/q \quad (1)$$

Hodnoty Φ nosiče a obalovacího materiálu je možno získat experimentálním stanovením, kdy se pomocné látky práškové povahy smísí s měnicím se množstvím kapaliny a měří se úhel skluzu těchto směsí. Poměr hmotnosti kapaliny/pevné látky (w/w) s úhlem skluzu odpovídajícím 33° je brán jako hodnota Φ zkoumané pomocné látky^{15,24,43}.

Výpočet absorpčního faktoru (L_f) spočívá v určení poměru hmotnosti léčiva v kapalné fázi (W) a hmotnosti nosiče (Q) obsažených ve finálním LS přípravku (vztah (2)). Na rozdíl od retenčního potenciálu zde W neznamená maximální množství rozpouštědla, ale hmotnost léčiva v kapalné fázi, které bylo skutečně použito pro přípravu LSS. Tato hodnota může, ale nemusí odpovídat maximálnímu množství kapaliny, jež je možné nasorbovat na vybraný nosič⁴.

$$L_f = W/Q \quad (2)$$

Vztah poměru nosič/obalovací materiál (R) a absorpčního faktoru (L_f) formulace je definován jako^{1,3}:

$$L_f = \Phi_N + \Phi_O/R \quad (3)$$

$$R = Q/q \quad (4)$$

Hodnocení LS tablet obsahujících rofecoxib ukázalo, že absorpční faktor byl nepřímo úměrný pevnosti tablet, tzn., že se stoupající hodnotou L_f pevnost tablet klesala. Tento jev může být vysvětlen snižujícím se množstvím práškových pomocných látek, což následně snižuje pevnost tablet³⁹.

Test lisovatelnosti LSS (Ψ) se používá k hodnocení chování pomocných látek s nasorbovanou kapalinou během lisování⁴⁴. Jedná se o vyjádření množství kapaliny, které může být zadrženo 1 g prášku za vzniku směsi s přijatelnou lisovatelností. Ve skutečnosti je to množství kapaliny, které je schopen prášek absorbovat a přitom zajistit vznik tablet s vhodnou mechanickou odolností bez vytlačování kapaliny během lisování (fenomén „liquid squeezing out”)²⁴.

Výpočet požadovaného množství nosiče a obalovacího materiálu vychází ze vztahu (3), kde Φ_N a Φ_O jsou konstanty, proto je hodnota absorpčního faktoru nepřímo úměrná poměru nosič/obalovací materiál (R) (vztah (4)). Následně přesné množství nosiče (Q) a obalovacího materiálu (q) potřebné k přípravě LSS s přijatelnými tokovými vlastnostmi a dobrou stlačitelností může být vypočteno ze vztahů (2) a (4) (cit.¹⁵).

5. Hodnocení systémů kapalina v pevné fázi

Před samotným finálním zpracováním LSS je vhodné provést analytická měření vstupních materiálů zaměřená na tokové vlastnosti připraveného prášku. Hodnocení LSS s obsahem irbesartanu, antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II, před zpracováním do finální podoby ukázalo závislost mezi poměrem nosič/obalovací materiál (R) a syným úhlem LS práškových formulací se stejnou hodnotou absorpčního faktoru. Podle této studie je poměr nosič/obalovací materiál přímo úměrný synému úhlu LS prášku⁴⁵.

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)^{4,16}. V případech, kde se ve směsi nevyskytuje větší množství amorfních látek, je doporučeno použít rovněž RTG práškovou difrakci a skenovací elektronovou mikroskopii pro zjištění stupně krystalinity léčiva. Obecně platí, že nepřítomnost charakteristického píku nebo krystalů léčiva značí, že léčivo je v LSS přítomno v požadované podobě roztoku¹⁶.

LSS jsou stejně jako běžné tablety, granuláty a tobolky testovány na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost, pevnost, oděr, rozpadavost a rychlost uvolňování léčivé látky. Specifickou zkouškou pro LSS je stanovení kontaktního úhlu. Díky tomuto měření je možné stanovit smáčivost připraveného LSS disolučním médiem, které ovlivňuje rychlost průniku trávicích šťáv do lékové formy a následné uvolnění léčiva¹⁵.

6. Závěr

Hlavní výhodou LSS je výrazné zlepšení biologické dostupnosti zejména díky přítomnosti již rozpuštěného léčiva bez nutnosti jeho rozpouštění v gastrointestinálním traktu. Největším omezením přípravy LSS je obtížná inkorporace vysokých dávek špatně rozpustných léčiv (např. karbamazepinu). Tato léčiva vyžadují velký objem rozpouštědla a díky tomu také značné množství nosiče a obalovacího materiálu, aby bylo možné připravit prášek vhodný pro další technologické zpracování. To může mít za následek zvýšení hmotnosti jednotlivých tablet nad hranici pohodlné aplikace pacientem. Použitím látek s vysokým specifickým měrným povrchem nebo přidáním aditiv (např. polyvinylpyrolidon, hydroxypropylmethylcelulosa a polyetylen glykol 35000) k léčivu v kapalné fázi lze však zvýšit absorpční faktor LSS (snižit množství potřebného nosiče a obalovacího materiálu) a umožnit tak zpracovat i vysoké dávky léčiva. Přestože je metoda přípravy LSS v samotném počátku svého vývoje, předpokládá se, že by LSS mohly hrát důležitou roli při přípravě moderních pevných lékových forem.

Práce byla podpořena projektem IGA VFU č. 76/2012/FaF a MŠMT MSM6046137302.

LITERATURA

1. Kavitha K., Lova Raju K. N. S., Ganesh N. S., Ramesh B.: *Pharm. Lett.* 3, 71 (2011).
2. Gonjari I. D., Karmarkar A. B., Hosmani A. H.: *Dig. J. Nanomater. Bios.* 4, 651 (2009).
3. Nagabandi V. K., Ramarao T., Jayaveera K. N.: *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 1, 89 (2011).
4. Gavali S. M., Pacharane S. S., Sankpal S. V., Jadhav K. R., Kadam V. J.: *Int. J. Res. Pharm. Chem.* 3, 705 (2011).
5. Yadav V. B., Yadav A. V.: *J. Pharm. Sci. Res.* 2, 44 (2009).
6. Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 104, 21 (2010).
7. Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.: *Chem. Listy* 105, 34 (2011).
8. Franc A., Vetchý D., Smilková L., Rabišková M., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 106, 3 (2012).
9. El-Houssieny B. M., Wahman L. F., Arafa N. M.: *Biosci. Trends* 1, 17 (2010).
10. Khaled K. A., Asiri Y. A., El-Sayed Y. M.: *Int. J. Pharm.* 1, 1 (2001).
11. Tiong N., Elkordy A. A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 3, 373 (2009).
12. Yadav A. V., Shete A. S., Dabke A. P.: *Indian J. Pharm. Educ. Res.* 3, 227 (2010).
13. Javadzadeh Y., Musaalrezaei L., Nokhodchi A.: *Int. J. Pharm. 1-2*, 102 (2008).
14. Nokhodchi A., Aliakbar R., Desai S., Javadzadeh Y.: *Colloids Surf., B* 1, 262 (2010).
15. Kulkarni A. S., Aloorkar N. H., Mane M. S., Gaja J. B.: *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 1, 795 (2010).
16. Karmarkar A. B., Gonjari I. D., Hosmani A. H., Dhale P. N., Bhise S. B.: *Int. J. Health Res.* 1, 45 (2009).
17. Gubbi S., Jarag R.: *Res. J. Pharm. Technol.* 2, 382 (2009).
18. Mahajan H. S., Dhamne M. R., Gattani S. G., Rasal A. D., Shaikh H. T.: *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 3, 1205 (2011).
19. Javadzadeh Y., Jafari-Navimipour B., Nokhodchi A.: *Int. J. Pharm. 1-2*, 26 (2007).
20. Tayel S. A., Soliman I. I., Louis D.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1, 342 (2008).
21. Saeedi M., Akbari J., Morteza-Semnani K., Enayati-Fard R., Sar-Reshteh-dar S., Soleymani A.: *Iran. J. Pharm. Res.* 1, 25 (2011).
22. Javadzadeh Y., Siah-Shadbad M. R., Barzegar-Jalali M., Nokhodchi A.: *Il Farmaco* 4, 361 (2005).
23. Akinlade B., Elkordy A. A., Essa E. A., Elhagar S.: *Sci. Pharm.* 2, 325 (2010).
24. Karmarkar A. B., Gonjari I. D., Hosmani A. H.: *Expert Opin. Drug Delivery* 10, 1227 (2010).
25. Agarwal V., Siddiqui A., Ali H., Nazzal S.: *Int. J. Pharm. 1-2*, 44 (2009).
26. Hentzschel C. M., Sakmann A., Leopold C. S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10, 1200 (2011).
27. Kahr G., Madsen F. T.: *Appl. Clay Sci.* 3, 327 (1995).
28. Yadav V. B., Nighute A. B., Yadav A. V., Bhise S. B.: *Arch. Pharm. Sci. Res.* 7, 115 (2009).
29. Manogar P. G., Hari B. N. V., Devi D. R.: *J. Pharm. Sci. Res.* 12, 1604 (2011).
30. Rabišková M., Häring A., Minczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: *Chem. Listy* 101, 70 (2007).
31. Hentzschel C. M., Alnaief M., Smirnova I., Sakmann A., Leopold C. S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4, 462 (2012).
32. <http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/index.html>, staženo 18. října 2012.
33. Zhao X., Zhou Y. Q., Potharaju S., Lou H., Sun H. M., Brunson E., Almoazen H., Johnson J.: *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 9, 2299 (2011).
34. http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf, staženo 20. ledna 2012.
35. Kang M. J., Jung S. Y., Song W. H., Park J. S., Choi J. S., Oh K. T., Choi H. K., Choi Y. W., Lee J., Lee B. J., Chi S. C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 1298 (2011).
36. Schlack H., Bauer-Brandl A., Schubert R., Becker D.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8, 789 (2001).
37. Gubbi S. R., Jarag R.: *Asian J. Pharm. Sci.* 2, 50 (2010).
38. Fahmy R. H., Kassem M. A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 3, 993 (2008).
39. El-Say K. M., Samy A. M., Fetouh M. I.: *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 1, 135 (2010).
40. Krupa A., Majda D., Jachowicz R., Mozgawa W.: *Thermochim. Acta. 1-2*, 12 (2010).
41. Sheth A., Jarowski C. I.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 5, 769 (1990).
42. Spireas S. S., Jarowski C. I., Rohera B. D.: *Pharm. Res.* 10, 1351 (1992).
43. Spireas S., Bolton S. M.: US 6423339 (2002).
44. Grover R., Spireas S., Lau-Cam C.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 6, 931 (1998).
45. Boghra R., Patel A., Desai H., Jadhav A.: *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2, 32 (2011).

B. Vraníková^a, J. Gajdziok^a, D. Vetchý^a, B. Kratochvíl^b, and L. Seilerová^b (^a *Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*, ^b *Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Liquid-Solid Systems as a Modern Trend for Increasing Drug Bioavailability**

Modern drugs with low bioavailability (such as hypolipidemics, anti-inflammatory drugs, diuretics) present, due to their poor water solubility a significant problem in the formulation of solid dosage forms intended for systemic absorption of the active substance. Several methods have been described for improving solubility and hence bioavailability of the mentioned drugs. One of the most

promising techniques is the incorporation of active substance in liquid-solid systems. The systems are based on the conversion of a liquid drug to a free-flowing compressible dry powder, by sorption on suitable excipients – porous carriers (alumsilicates, microcrystalline cellulose), coated subsequently with a material of high adsorption capacity (SiO₂). Liquid-solid systems exhibit some advantages including low production costs, simple processing and enhanced drug release. The main benefit is

high bioavailability of the liquid drug, caused by the large surface area available for absorption without previous dissolution of active substance. The review clarifies specific aspects associated with the formulation of liquid-solid systems – excipients and their properties (surface area, adsorption capacity), methods of preparation, process variables (solubility, liquid loading) and evaluation of the dosage form.

Alerts & Events

Videos & Blogs

ChemistryViews

News & Articles

Join – register – benefit with 300.000+ users on the platform!

Easy – fast – exciting updated every day for you and your work!

Spot your favorite content:

www.ChemistryViews.org

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH

PSB_12_39112_5_gu