

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Zkoumání vlivu procesních parametrů na vlastnosti
částic vznikajících při sprejovém sušení**

*Investigation of process parameters and their influence on spray
dried particles properties*

Hradec Králové, 2021

Marcela Grázová

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

Hradec Králové, 2021

Marcela Grázová

Poděkování

Ráda bych srdečně poděkovala Ing. Petru Koukalovi, Ph.D. za neskutečnou vstřícnost, vedení a veškerou pomoc při realizaci této práce. Dále také mé vedoucí diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za věcné připomínky a rady. A mé poděkování také patří zaměstnancům vývoje Zentivy za provedení analýz připravených materiálů, bez kterých by se tato diplomová práce nestala realitou. Vladu Ďordžovičovi a Lukáši Krejčíkovi děkuji za mDSC, Evě Tetenkové a Tomáši Pekárkovi za SEM, Anastasii Surině a Marcele Tkadlecové za kapalinové a pevnofázové NMR a Pavle Němečkové a Markétě Pišlové za měření disoluce.

OBSAH

1.	ABSTRAKT	6
2.	ABSTRACT.....	7
3.	ZADÁNÍ A CÍLE	8
4.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	9
5.	ÚVOD.....	10
6.	TEORETICKÁ ČÁST	11
6.1	Meloxikam	11
6.1.1	Farmaceutické použití.....	11
6.1.2	Farmakokinetické vlastnosti	11
6.1.3	Existující formulace	12
6.1.4	Fyzikální vlastnosti	12
6.2	Pevné disperze a sprejové sušení	14
6.2.1	Sprejové sušení meloxikamu	16
6.3	Morfologické typy částic.....	18
6.4	Parametry ovlivňující výsledný produkt sprejového sušení roztoků	21
6.4.1	Rozpouštědlo	21
6.4.2	Nosič/polymer.....	21
6.4.3	Koncentrace roztoku	22
6.4.4	Průtok roztoku.....	22
6.4.5	Vstupní teplota.....	22
6.4.6	Výstupní teplota.....	22
6.4.7	Shrnutí parametrů, které se navzájem ovlivňují	23
6.4.8	Sprejové sušení s použitím superkritických kapalin.....	25
6.5	Design of experiments (DoE).....	26
6.5.1	Použitý postup vyhodnocování DoE.....	26
7.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
7.1	Použité suroviny	29
7.2	Použité přístroje	29
7.3	Metody přípravy	29
7.3.1	Obecný způsob přípravy zásobních roztoků pro sprejové sušení	29
7.3.2	Sprejové sušení	30
7.3.3	Nukleární magnetická rezonance (NMR)	32

7.3.4	Disoluce	32
7.3.5	Rastrovací elektronová mikroskopie (SEM).....	32
7.3.6	mDSC – měření hodnoty skelného přechodu	32
8.	DISKUZE A VÝSLEDKY	33
8.1	Ověření amorfního stavu API pomocí ss-NMR.....	36
8.2	Vliv vstupních parametrů na velikosti částic	38
8.2.1	Vyhodnocení DoE.....	43
8.3	Vliv vstupních parametrů na teplotu skelného přechodu.....	47
8.4	Disoluce.....	51
8.4.1	Vyhodnocení DoE.....	51
9.	ZÁVĚR	54
10.	REFERENCE.....	55

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PhamDr. Petra Svačinová. Ph.D.

Konzultant: Ing. Petr Koukal, Ph.D.

Posluchač: Marcela Grázová

Název diplomové práce: Zkoumání vlivu procesních parametrů na vlastnosti částic vznikajících při sprejovém sušení.

Hlavním cílem práce bylo zjistit, do jaké míry je možné nastavením parametrů sušárny ovlivnit velikost částic produktů. Tato velikost do značné míry závisí na velikosti použité sušárny, proto cílem této práce bylo zjistit, jestli na sprejové sušárně laboratorního měřítka je možné připravit produkty o různé velikosti částic, případně o takové velikosti částic, kterou produkují sprejové sušárny provozního měřítka. Pro hodnocení byly použity částice připravené z disperze meloxikamu ve ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy.

Variací vstupních parametrů sprejového sušení (vstupní teploty sušícího plynu, průtoku a koncentrace zásobního roztoku a průměru sprejové trysky) bylo připraveno několik šarží produktu a metodikou „Design of Experiments“ byl identifikován vliv jednotlivých vstupních parametrů na jejich vlastnosti (velikost částic, teplota skelného přechodu a obsah zbytkových rozpouštědel).

Jednotlivé šarže byly charakterizovány pomocí ^1H a ss-NMR, SEM, mDSC a disoluce.

Byly připraveny šarže lišící se ve velikosti částic přibližně o půl řádu a byl pozorován vliv velikosti částic na rychlost disoluce produktů. Vyšší rychlost disoluce byla pozorována pro šarže s menší velikostí částic.

2. ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Pharmaceutical Technology
Supervisor:	PhamDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Consultant:	Ing. Petr Koukal, Ph.D.
Student:	Marcela Grázová
Title of Thesis:	Investigation of process parameters and their influence on spray dried particles properties.

The aim of the thesis was to determine to what extent it is possible to influence the particle size of the products by setting the parameters of the dryer. This particle size largely depends on the scale of the dryer used. Therefore, the aim was to determine whether a laboratory-scale spray dryer can either produce particles of variable size or particles of such size, that is typically obtained from production-scale devices. Particles prepared of meloxicam dispersions in hydroxypropylmethylcellulose phthalate were used for evaluation.

A variety of input parameters for spray drying (drying gas inlet temperature, stock solution flow, concentration, and spray nozzle diameter) was used to prepare several batches of the product. The methodology *Design of Experiments* was used to identify the influence of individual input parameters on the product properties (particle size, glass transition temperature, and residual solvent content).

Individual batches of the products were characterized by ^1H and ss-NMR, SEM, mDSC, and dissolution.

Batches of the product varying in particle size by approximately half order of magnitude were prepared and the effect of particle size on product dissolution rate was observed. A higher dissolution rate was observed for batches with smaller particle size.

3. ZADÁNÍ A CÍLE

Cílem diplomové práce je zkoumání vlivu vstupních parametrů sprejového sušení, kterými jsou vstupní teplota, průtok sprejovaného roztoku, koncentrace roztoku a průměr sprejové trysky, na výstupní teplotu, obsah zbytkových rozpouštědel, teplotu skelného přechodu, pevnofázový stav (amorfní nebo krystalický), a zejména na velikost částic a dopad velikosti částic na disoluci. Jako účinná farmaceutická látka (API) byl zvolen meloxicam – ten je příkladem špatně rozpustné API, která zároveň není genotoxická a nejedná se o antineoplastikum. Přesněji, materiálem pro sprejové sušení byla disperze meloxicamu v hydroxypropylmethylcelulóze ftalátu (HPMCP HP-55). Tato disperze byla zvolena, aby sloužila jako modelový příklad vývojového projektu v Zentivě.

Sprejové sušení je jednou z metod, jak zvýšit rozpustnost málo rozpustných API. Umožňuje stabilizovat účinnou látku v amorfním stavu, jehož rozpustnost je mnohem vyšší než v případě krystalického stavu. Sprejové sušení má ovšem tu vlastnost, že při zvětšování výrobního měřítka se mění velikost vznikajících částic a zmenšuje se tak jejich specifický povrch, což může mít nežádoucí vliv na vlastnosti produktu, např. disoluci. Jednou z možností, jak toto riziko odhalit, je připravit větší částice produktu i v rané fázi projektu na laboratorním zařízení, druhou možností by bylo naopak získávat malé částice produktu později i na velkém výrobním zařízení. Pro diplomovou práci byla zvolena první z uvedených možností a cílem práce bylo tedy zjistit, jakými parametry lze na malé sprejové sušárně vyrobit velké částice.

V teoretické části budou popsány klíčové vlastnosti meloxicamu a jeho farmaceutické použití. Dále budou popsány obecné metody přípravy pevných disperzí a podrobněji bude popsáno sprejové sušení včetně parametrů, které mohou ovlivnit výsledný produkt, například jeho morfologii. V poslední řadě bude vysvětlena metoda Design of Experiments (DoE), pomocí níž byly získané výsledky vyhodnoceny.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu šarží sprejově sušených disperzí meloxicamu/HPMCP HP-55 s různě nastavenými vstupními parametry sprejové sušárny. Parametry výsledných částic budou hodnoceny pomocí rastrovací elektronové mikroskopie (SEM), modulární diferenciální skenovací kalorimetrie (mDSC), nukleární magnetické rezonance pevné fáze (ss-NMR) a disoluce. Na základě analytických výsledků bude metodikou DoE vyhodnocen vliv každého ze vstupních parametrů (vstupní teplota, průtok sprejovaného roztoku, koncentrace roztoku a průměr sprejové trysky).

Dílčí cíle experimentální části práce:

- Nalezení vhodného rozpouštědla pro směs meloxicamu a HPMCP HP-55
- Nalezení vhodných mezních hodnot vstupních parametrů pro DoE
- Výroba šarží produktu a ověření jejich amorfního stavu
- Vyhodnocení vlivu vstupních parametrů na:
 - o velikost částic
 - o teplotu skelného přechodu a obsah zbytkových rozpouštědel
 - o disoluci

4. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

Δ_x	hodnota změny sledovaného parametru na ose x
Δ_y	hodnota změny sledovaného parametru na ose y
$^1\text{H NMR}$	protonová nukleární magnetická rezonance
API	účinná farmaceutická látka
COX-1	cyklooxygenáza 1
COX-2	cyklooxygenáza 2
d_{10}	velikost částic obsahující 10 % částic ve vzorku
d_{50}	velikost částic obsahující 50 % částic ve vzorku
d_{100}	velikost částic obsahující 90 % částic ve vzorku
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DoE	Design of Experiments
mDSC	modulární diferenciální skenovací kalorimetrie
HPMCP HP-55	ftalát hydroxypropylmethylcelulózy
MEL	meloxikam
MeOH	methanol
NMR	nukleární magnetická rezonance
NSAID	nesteroidní protizánětlivé léky
PEG 6000	polyethylenglykol 6000
PVA	polyvinylalkohol
PVP	polyvinylpyrrolidon
R^2	hodnota spolehlivosti ($R^2 = 1$ odpovídá dokonalé predikci naměřených hodnot modelem)
SASD	supercritical-atomization spray drying
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
ss-NMR	nukleární magnetické rezonance pevné fáze
T_g	teplota skelného přechodu

5. ÚVOD

Sprejové sušení je jednou z metod zpracování a výroby materiálů pro farmaceutický či potravinářský průmysl. Vstupním materiálem tohoto procesu je typicky vodný roztok konkrétní látky. Tento roztok je sprejován do proudu sušícího plynu, jehož vlivem dojde k velmi rychlému odpaření rozpouštědla. Jemně rozptýlené kapky roztoku se tak přemění na pevné částice charakteristických vlastností. Tyto vlastnosti lze ovlivnit nastavením vhodných procesních parametrů, mezi které patří například vstupní teplota, rychlost průtoku sušícího plynu, rychlost přívodu sprejovaného roztoku či jeho koncentrace. ⁽¹⁾⁽²⁾

V závislosti na složení roztoku a provozních podmínkách je tedy možné ovlivnit například velikost částic produktu, obsah zbytkové vlhkosti a jejich celkový vzhled. Dále je také možné sprejové sušení využít jako metodu pro stabilizaci účinných látek v amorfním stavu, který potencionálně zlepšuje jejich rozpustnost a biologickou dostupnost. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Rozpouštění léčiva a jeho následné uvolňování z lékové formy má totiž zásadní dopad na jeho biologickou dostupnost. Řešení problémů s rozpustností je s vývojem nových farmaceutických produktů hlavní výzvou pro farmaceutický průmysl, protože téměř polovina aktuálně používaných účinných látek je velmi omezeně a špatně rozpustná ve vodě. ⁽⁶⁾

Jedněmi z nejčastěji předepisovaných léčiv jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Během formulace NSAID je strategicky důležité vyřešit jejich problémy s rozpustností, které mohou vést ke snížení účinnosti léku a k nežádoucím vedlejším účinkům. Mezi hlavní vedlejší účinky patří gastrointestinální ulcerace a krvácení, hepato-renální dysfunkce a kožní reakce. Meloxikam (MEL), zvolený jako účinná látka v této práci, patří také mezi NSAID. MEL má protizánětlivé a analgetické terapeutické účinky a často se používá k léčbě revmatoidní artritidy, osteoartritidy a dalších kloubních onemocnění. Dále se také může využívat při léčbě Alzheimerovy choroby a rakoviny. ⁽⁷⁾

Rychlost rozpouštění meloxikamu lze obecně zvýšit použitím různých formulačních technik, například přípravou binárních systémů s hydrofilním nosičem, mícháním, tavením nebo modifikací velikosti částic. Aby se dosáhlo jednotné velikosti částic a zabránilo se jejich agregaci, je vhodné použít techniku sprejového sušení s nosiči. Často používanými nosiči jsou mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, mannitol, sorbitol, cyklodextrin, xylitol, glukóza, rafinóza a trehalóza. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

6. TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Meloxicam

Meloxicam je derivát oxikamu a jedná se o dlouhodobě působící nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) s protizánětlivými, antipyretickými a analgetickými účinky. Na rozdíl od tradičních neselektivních NSAID má meloxicam větší afinitu k indukovatelné izoformě cyklooxygenázy 2 (COX-2), která se podílí na zánětlivé odpovědi, než ke konstitutivní formě tohoto enzymu (COX-1), jejíž inhibice je spojena s žaludečními, ledvinovými a jinými nepříznivými účinky. Inhibice aktivity COX-2 vede ke snížení přeměny kyseliny arachidonové na prekurzory prostaglandinů. Výsledný pokles syntézy prostaglandinů je zodpovědný za terapeutické účinky meloxicamu. Tato preference COX-2, která se projevuje zejména v jeho nejnižší terapeutické dávce, také přispívá ke zmenšení rozsahu gastrointestinálního podráždění. ^{(10) (11) (12) (13)}

6.1.1 Farmaceutické použití

Meloxicam je dostupný pouze na lékařský předpis a je indikován k symptomatické léčbě chronické artritidy, osteoartritidy a ankylozující spondylitidy, stejně jako různých syndromů bolesti skeletomuskulárního původu (např. bolesti dolní části zad). Absolutní biologická dostupnost byla u 30 mg perorálních tobolek 89 % a maximální plazmatické koncentrace meloxicamu po perorálním podání (pacient nalačno) bylo dosaženo většinou po přibližně 10 hodinách kvůli jeho nízké rychlosti rozpouštění. Rovnovážných plazmatických koncentrací je dosaženo během 3–5 dní. Dále bylo použití meloxicamu studováno pro léčbu neuropatických bolestí a je off-label používán při bolesti zubů a po chirurgických zákrocích. Meloxicam by také mohl být podáván inhalačně k léčbě zánětů u cystické fibrózy nebo chronické obstrukční plicní nemoci. Případně také může být používán pro léčbu rakoviny, plicní fibrózy, zánětů a bolesti. ^{(10) (11) (14) (15)}

Meloxicam umožňuje snížit dávku opioidů přibližně o 40 %. Toto vylepšení, v kombinaci s rychlejším nástupem analgezie a dlouhou dobou působení, činí meloxicam atraktivní alternativou k tradičním NSAID během perioperačního období. V kyselém vodném prostředí však meloxicam vykazuje nízkou rozpustnost, a tedy i pomalý nástup účinku. Pro rychlejší nástup účinku a možnost použití pro akutní úlevu od bolesti je potřeba léková forma se zvýšenou rozpustností ve vodě. ^{(11) (16)}

6.1.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický poločas odbourávání meloxicamu je přibližně 20 hodin, což je ve srovnání s jinými oxikamy relativně krátká doba (srov. např. 53 hodin pro piroxicam nebo 65 hodin pro tenoxicam). Na druhou stranu, například běžně užívaný diklofenak (také NSAID) má poločas eliminace 1–2 hodiny, a proto pro zachování pohodlného užívání jednou denně vyžaduje na rozdíl od meloxicamu režim s prodlouženým uvolňováním, který navíc může být ovlivněn příjmem potravy. ⁽¹⁴⁾

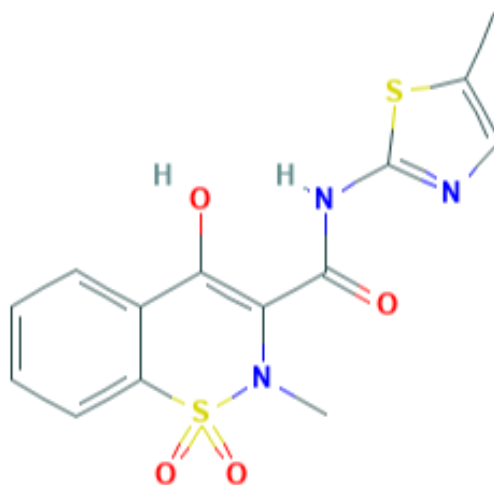
6.1.3 Existující formulace

Meloxicam se nejčastěji podává perorálně v podobě tablet nebo tobolek, ale je zde možnost i intramuskulárního a intravenózního podání. Především v posledních deseti letech byla pro zvládnání akutní bolesti vyvinuta nová intravenózní formulace koloidní disperze nanokrystalického meloxicamu. Dále jej lze také podávat rektálně v podobě čípků nebo transdermálně. Pro transdermální podání existuje vícero formulací, například gely, liposomy, náplasti a mikroemulze, případně lze využít elektroporace, iontoforézy a sonoforézy.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

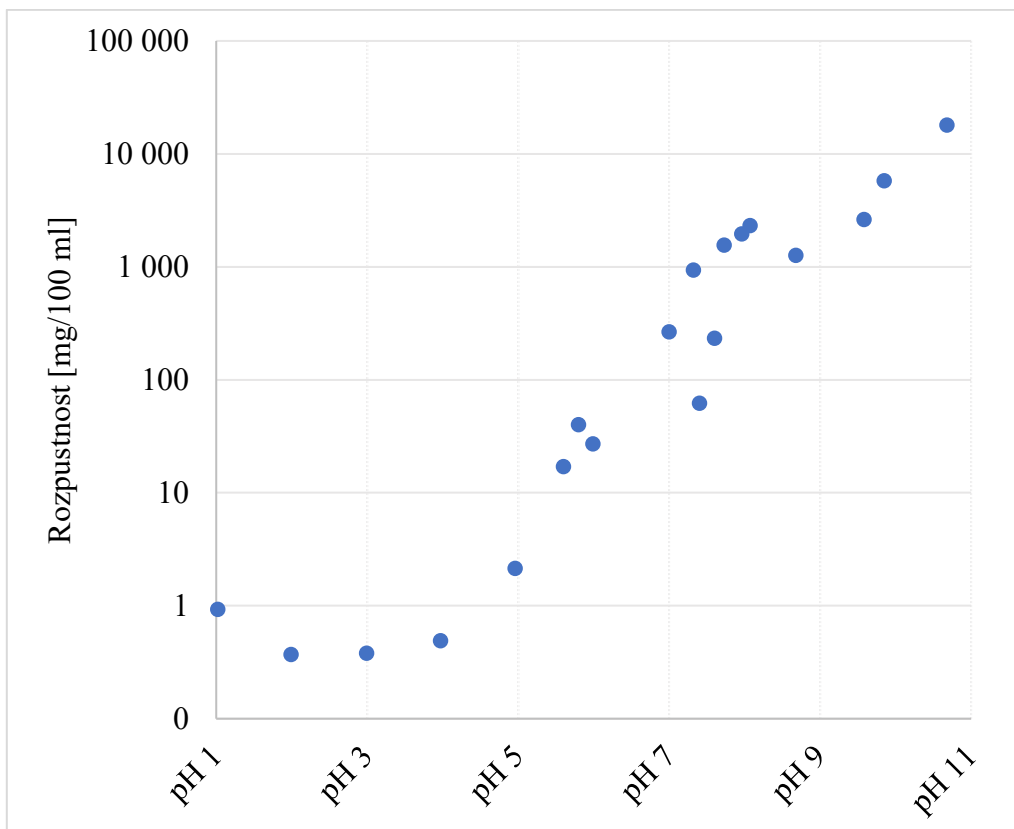
Meloxicam lze také podávat inhalačně. Ideální metodou přípravy formulace pro tento způsob podání je sprejové sušení. V případě meloxicamu sprejování probíhá z jeho vodného roztoku. Nejdůležitějšími parametry prášku pro inhalaci jsou velikost částic, distribuce velikosti částic, morfologie, krystalinita léčiva a rychlost rozpouštění. Při plicním podání meloxicamu nedochází k hypersenzitivní reakci, která NSAID někdy doprovází a projevuje se různými způsoby, od anafylaxe nebo těžkého bronchospazmu po několika minutách po požití, až po zpožděné reakce po dnech až týdnech užívání.⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾

6.1.4 Fyzikální vlastnosti

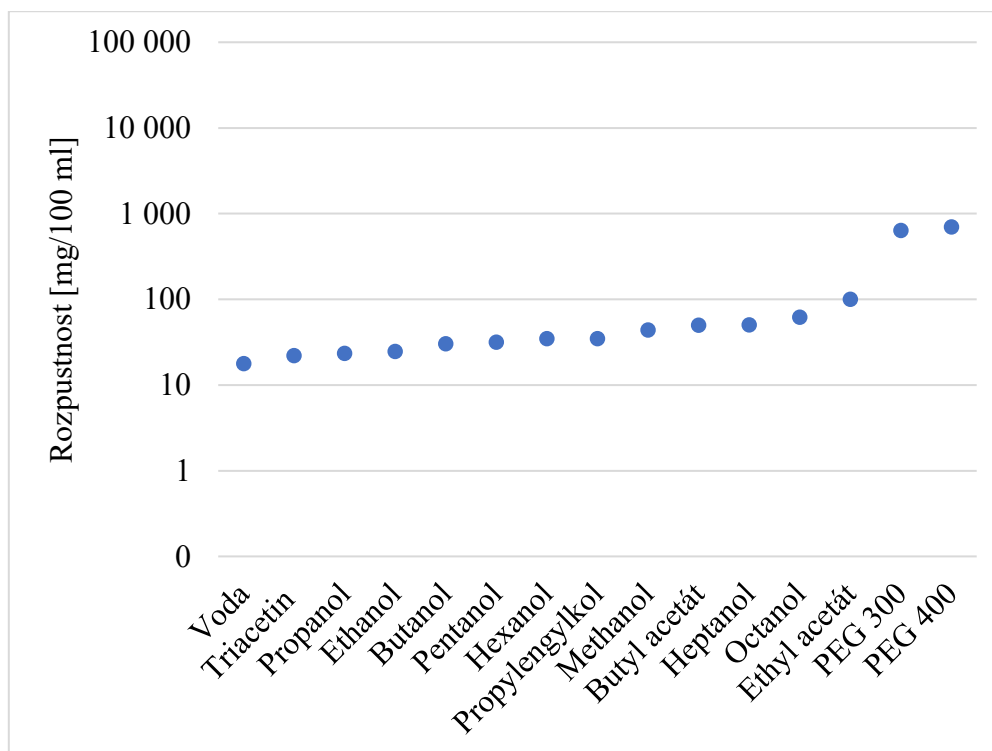
Meloxicam (Obr. 1) je žlutá pevná hydrofobní látka s teplotou tání okolo 250 °C. Meloxicam byl zařazen do třídy II biofarmaceutického klasifikačního systému (nízká rozpustnost ve vodě a rychlá absorpce z trávicího traktu). V molekule meloxicamu jsou přítomné jak kyselé funkční skupiny (enol), tak bazické funkční skupiny (thiazolový kruh), proto se meloxicam v kyselém prostředí chová jako slabá báze a v alkalickém prostředí jako slabá kyselina. Jeho rozpustnost je tedy pH závislá (nízká rozpustnost v kyselém prostředí) (Obr. 2). Zvýšení rozpustnosti může vést k rychlejší absorpci, např. z oblasti žaludku, a tím může být dosaženo lepšího analgetického účinku. V organických rozpouštědlech je rozpustnost meloxicamu oproti vodě vyšší, ale nijak výrazně (Obr. 3).⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾



Obr. 1: Strukturální vzorec meloxicamu.⁽¹⁰⁾



Obr. 2: Závislost rozpustnosti meloxicamu ve vodě na pH. ^{(18) (19) (21)}

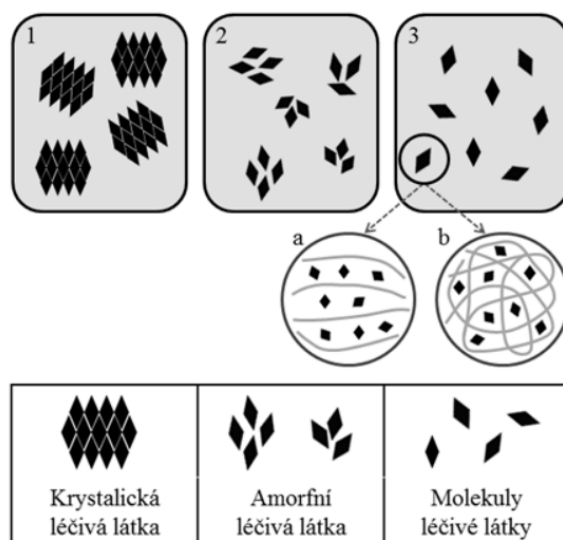


Obr. 3: Závislost rozpustnosti meloxicamu na použitém rozpouštědle. ^{(6) (22)}

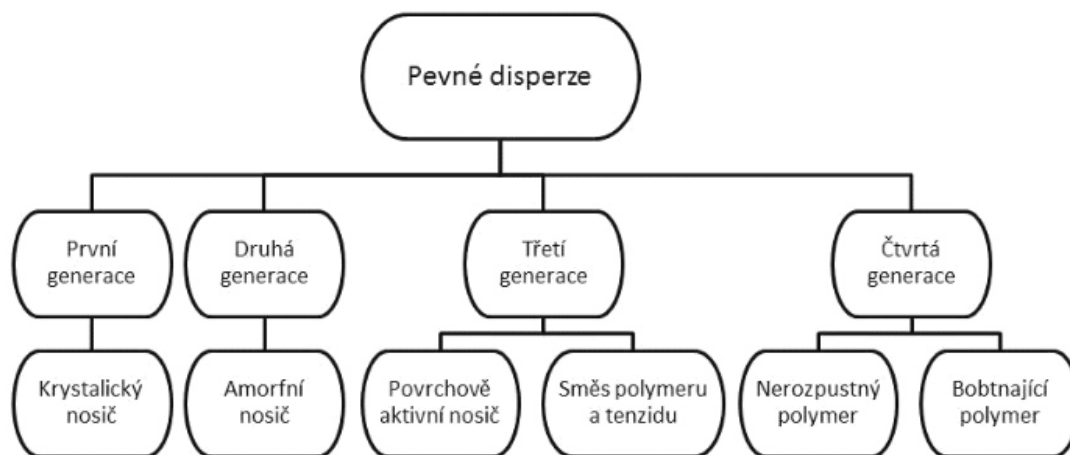
6.2 Pevné disperze a sprejové sušení

Odhaduje se, že 40–60 % vyvíjených léčiv je špatně biologicky dostupných kvůli nízké rozpustnosti ve vodě. Špatná biologická dostupnost má za následek snížení účinnosti a s tím i související nutnost podání vyšších dávek, které snižují compliance pacienta a zvyšují výrobní náklady. Nízká biologická dostupnost dále u pacientů způsobuje i zvýšenou variabilitu terapeutické odpovědi a vedlejších účinků. Schopnost zlepšit rozpustnost léčiva volbou vhodné formulace je tedy zásadní pro zlepšení účinnosti a bezpečnosti a pro snížení nákladů. Technologie pevné disperze, kdy se API disperguje na molekulární nebo nanočásticové úrovni jako amorfní materiál v pevné matici, je osvědčenou účinnou technikou pro zlepšení rozpustnosti léčiva. ⁽²³⁾

Pevné disperze jsou disperze jedné nebo více aktivních složek v nosiči (matrici). Jednotlivé složky disperze mohou být zcela amorfní nebo mohou tvořit krystalické domény rozptýlené v amorfní matici (Obr. 4), proto se mohou lišit fyzikálně-chemickými vlastnostmi a lze je rozdělit do několika generací (Obr. 5). Pevná disperze se obvykle skládá z léčiva a stabilizačního činidla (polymeru) a případně povrchově aktivní látky a dalších přísad. Úlohou polymeru je stabilizovat API v amorfním stavu tím, že fyzicky brání její reorganizaci do termodynamicky výhodnější krystalové mřížky, a proto jsou pevné disperze účinnou strategií pro zlepšení rozpouštění špatně rozpustných léčiv a zlepšení jejich biologické dostupnosti. ^{(23) (24) (25)}



Obr. 4: Detailní struktura pevných disperzí (nosič/polymer znázorněn šedě)
1 – heterogenní disperze krystalické účinné látky v nosiči; 2 – heterogenní disperze amorfni účinné látky v nosiči; 3 – homogenní disperze účinné látky v krystalickém (a) nebo amorfni nosiči (b). ⁽²⁵⁾

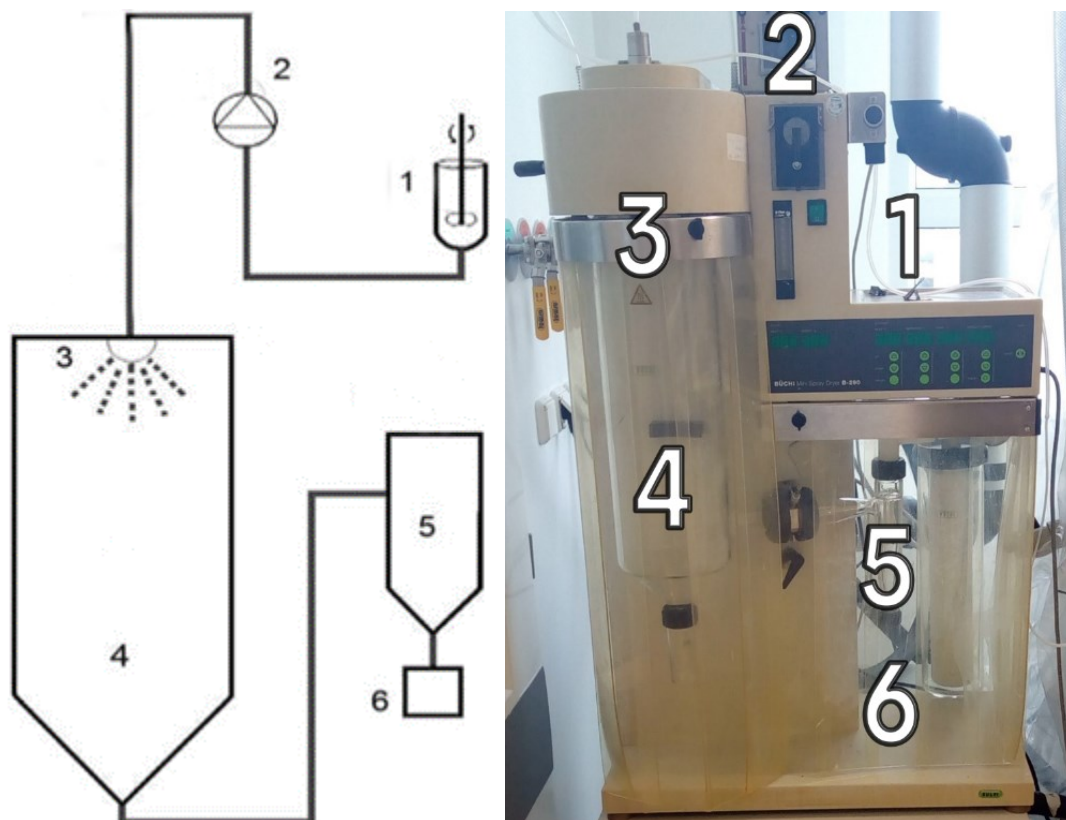


Obr. 5: Druhy pevných disperzí. ⁽²⁵⁾

Pevné disperze se dají připravit několika výrobními postupy, například extruzí taveniny, srážením nebo sprejovým sušením. Během sprejového sušení dochází k velmi rychlému odpařování rozpouštědel, proto roztok účinné látky nestihne zkrystalizovat a výsledný pevný produkt může být v amorfním stavu. ^{(23) (24) (25)}

Sprejové sušení je obecně použitelné v různých průmyslových odvětvích, od zpracování potravin a mléčných výrobků, keramiky, barev, hnojiv, detergentů až po farmaceutický průmysl. Ve farmaceutickém průmyslu se sprejové sušení používá k výrobě částic, které tvoří základ pro lékové formy pro perorální, parenterální, nazální nebo pulmonální podání. Částice jsou podávány ve formě suspenzí, prášků nebo aerosolů a musí být schopné stabilizovat aktivní farmaceutickou složku i při dlouhodobějším skladování. Dále musí mít adekvátní tokové vlastnosti pro vyrobitelnost dané lékové formy. V případě inhalačního podání musí mít také vhodné aerodynamické vlastnosti a v případě orálního podání vhodnou rychlost rozpouštění a smáčivost. ^{(26) (27)}

Mezi výhody sprejového sušení patří možnost použití organických rozpouštědel, v nichž může být daná účinná látka lépe rozpustná než ve vodě, a také možnost formulovat teplotně citlivé účinné látky. Nevýhodou jsou vyšší provozní náklady, které jsou také spojené s vysokou spotřebou organických rozpouštědel, a případná nutnost dodatečného sušení produktu pro odstranění zbytkových rozpouštědel. V závislosti na použitém rozpouštědle je už během samotného sprejového sušení možné dosáhnout koncentrace zbytkových rozpouštědel pod lékopisným limitem. V případě, že daného limitu nebylo dosaženo, je potřeba výsledný produkt dále dosušit, například ve vakuové sušárně. Proces sprejového sušení lze vidět na Obr. 6. ⁽²³⁾



Obr. 6: Procesní schéma sprejového sušení.^{(23) (28)}

1. Zásobní roztok API, polymerního nosiče a dalších pomocných látek ve vodě nebo v organickém rozpouštědle.
2. Peristaltická pumpa pro přívod zásobního roztoku.
3. Atomizér pro rozptášení roztoku na jemné kapičky.
4. Sušící válec, v němž dochází k odpaření rozpouštědla.
5. Cyklon, odděluující pevný produkt od nosného plynu.
6. Sběrná nádoba pro konečný produkt.
7. Aspirátor (kompresor, který pohání sušící plyn).¹

6.2.1 Sprejové sušení meloxikamu

Metoda sprejového sušení byla při formulaci meloxikamu použita jednak pro přípravu inhalační formy, jednak jako metoda zvýšení rychlosti rozpouštění meloxikamu, a tím i rychlosti nástupu účinku (Tabulka 1). V tomto ohledu byla úspěšná studie (29), v níž byl meloxikam sprejován s neionickými surfaktanty (polyethylen glykol, gelucir a další) ze směsi rozpouštědel MeOH/DCM. Výsledné tuhé roztoky dosahovaly mnohonásobně vyšší rychlostí rozpouštění meloxikamu (100% uvolnění během 10 min)², a dokonce také vyššího protizánětlivého účinku. Podobného výsledku dosáhli také autoři práce (8), kterým se podařilo sprejovým sušením vyrobit rychle se rozpouštějící a dobře smáčivou disperzi meloxikamu (100%

¹ Nachází se z druhé strany sprejové sušárny.

² Fosfátový pufr – pH 7,4; 900 ml – metoda s pádlem; 75 ot/min po dobu 60 min.

uvolnění během 5 min)³. V tomto případě sprejové sušení probíhalo z vodného roztoku. Studie (15) a (17) se zabývaly optimalizací podmínek sprejového sušení pro přípravu inhalovatelných suchých prášků s vhodnými aerodynamickými vlastnostmi (velké porézní vs. neporézní částice). V těchto případech byly také sprejovány vodné roztoky meloxicamu specifického pH.⁽¹⁵⁾

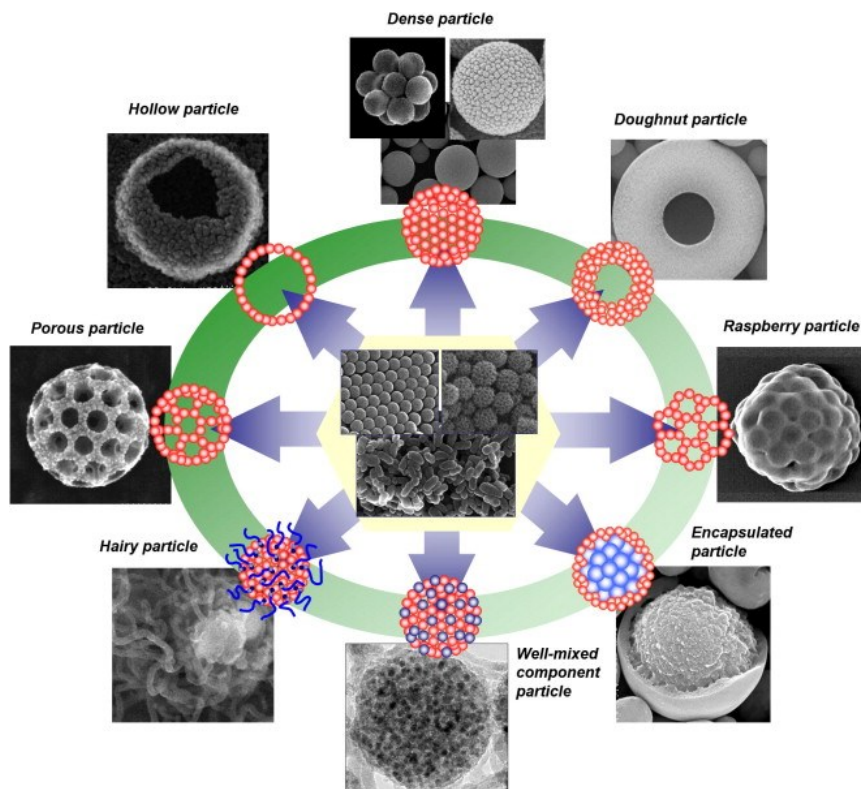
Tabulka 1: Složení sprejově sušených disperzí popsanych v literatuře.

Sprejovaný materiál	Rozpouštědlo	Zdroj
Meloxicam + Mannitol	H ₂ O	(8)
Meloxicam + Mannitol + Tween 80	H ₂ O	(8)
Meloxicam + Mannitol + PVP	H ₂ O	(8)
Meloxicam + Mannitol + Tween 80 + PVP	H ₂ O	(8)
Meloxicam + Leucin	H ₂ O/NaOH	(15)
Meloxicam + Leucin + Hyaluronát sodný	H ₂ O/NaOH	(15)
Meloxicam + Leucin + Hyaluronát sodný + NH ₄ HCO ₃	H ₂ O/NaOH	(15)
Meloxicam + Mannitol + PVP + Leucin	H ₂ O	(17)
Meloxicam + Mannitol + Tween + Leucin	H ₂ O	(17)
Meloxicam + Mannitol + PVA	H ₂ O	(17)
Meloxicam + Mannitol + PVA + Leucin	H ₂ O	(17)
Meloxicam + Gelucire 50/13	DCM/MeOH	(29)
Meloxicam + PEG 6000	DCM/MeOH	(29)
Meloxicam + Pluronic F68	DCM/MeOH	(29)
Meloxicam + Gelucire 50/13 + PEG 6000 + Pluronic F68	DCM/MeOH	(29)

³ Fosfátový pufr – pH 7,4; 100 ml – metoda s pádlem; 100 ot/min po dobu 120 min.

6.3 Morfologické typy částic

Velikost částic připravených sprejovým sušením a jejich morfologie (Obr. 7) z velké části záleží na zvoleném typu atomizéru (trysky) a druhu sprejovaného materiálu. Určitý vliv má také nastavení parametrů sprejové sušárny. Konkrétní podmínky, za jakých vznikají uvedené typy částic, jsou uvedeny níže.⁽³⁰⁾



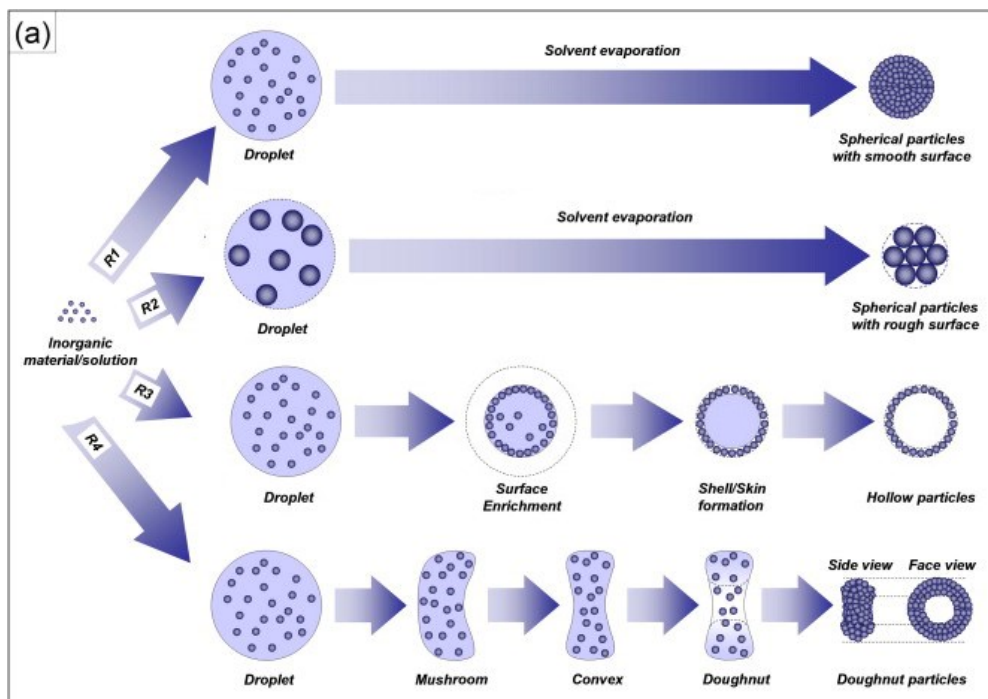
Obr. 7: Morfologické typy částic vznikajících při sprejovém sušení.⁽³⁰⁾

Plně sférické částice s hladkým povrchem vznikají hlavně sprejovým sušením nerozpustných částic, suspenzí nebo koloidních roztoků (větev R1 na Obr. 8).⁽³⁰⁾

Plně sférické částice s hrubým povrchem mohou vznikat sprejovým sušením suspenzí (R2) při použití větších nerozpustných částic (oproti variantě R1).⁽³⁰⁾

V případě sprejování roztoků rozpustných komponent lze úpravou parametrů souvisejících s přenosem tepla (teplotním gradientem – rozdílem vstupní a výstupní teploty, rychlostí procesu – dobou, kterou částice stráví ve sprejovém válci) vytvořit duté částice (R3).⁽³⁰⁾

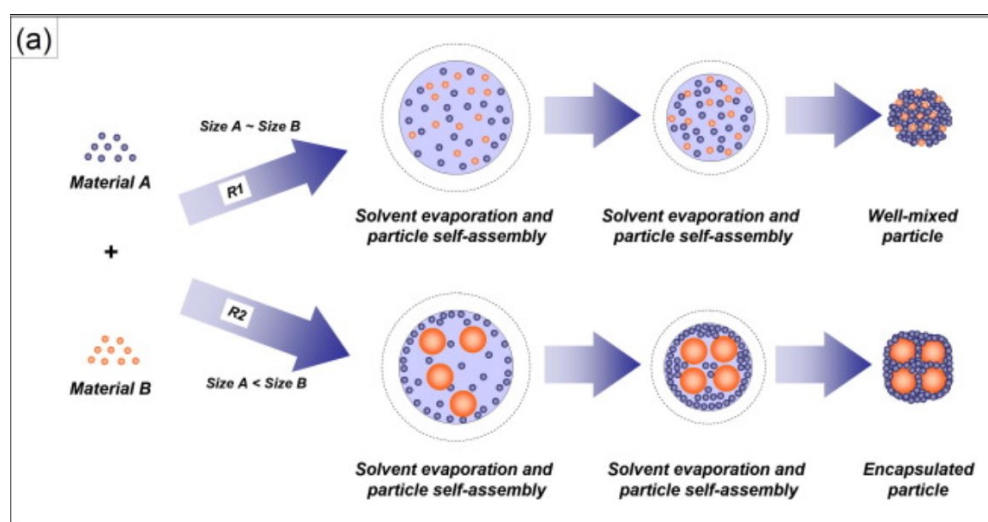
Použitím ultrazvukové trysky může dojít k deformaci tvaru kapek na houbovité a konvexní, a tím může dojít ke změně tvaru také výsledných pevných částic na „koblihovitý“. V tomto případě hraje velkou roli rychlost průtoku sušícího plynu a vstupní teplota (R4).⁽³⁰⁾



Obr. 8: Mechanismus vzniku sférických plných a dutých částic a „koblíhovitých“ částic.⁽³⁰⁾

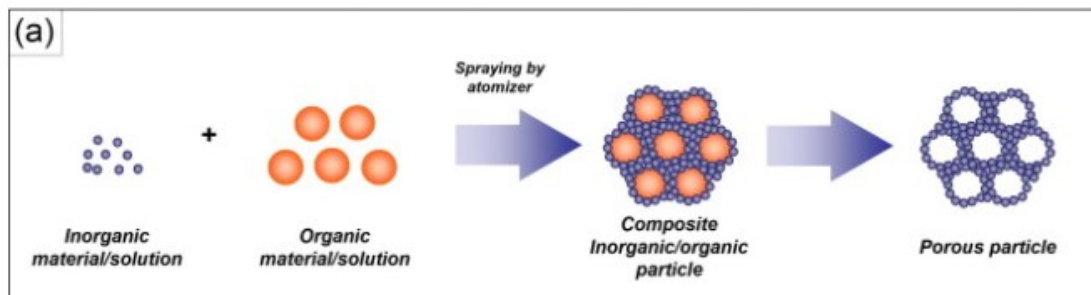
Další možností, jak ovlivnit tvar výsledných částic, je přidat ke sprejovanému materiálu další komponentu (Obr. 9). Obrázek se zaměřuje na vliv velikosti komponent na morfologii částic a předpokládá, že ostatní parametry jsou stejné.⁽³⁰⁾

V případě, že obě komponenty mají podobnou velikost, vznikají homogenní částice (R1). Naopak v případě, že jedna z komponent má výrazně větší částice, dochází k jejímu obalení druhou komponentou a vznikají zapouzdřené částice (R2).⁽³⁰⁾



Obr. 9: Schéma vzniku homogenních a heterogenních zapouzdřených částic.⁽³⁰⁾

V případě, že jednu z komponent lze z výsledných částic produktu snadno odstranit, mohou být připraveny porézní částice s různou velikostí pórů. Částice, které slouží jako šablona pro póry, lze odstraňovat buď tepelně, nebo rozpuštěním v některém organickém rozpouštědle. Porézní částice mohou být využitelné např. v inhalačních přípravcích, kdy samotné nanočástice s léčebným účinkem jsou příliš lehké a mohly by být zpět vydechnuty, zatímco nanočástice umístěné do porézní částice mají celkově větší hmotnost a vydechovány nejsou. Porézní částice mohou být také využity ve vysokokapacitních pamětech v elektronice. ^{(30) (31) (32)}



Obr. 10: Mechanismus vzniku porézních částic. ⁽³⁰⁾

6.4 Parametry ovlivňující výsledný produkt sprejového sušení roztoků

Vlastnosti produktu sprejového sušení závisí na vlastnostech zásobního roztoku a nastavení sprejové sušárny. Pomocí správného nastavení lze ovlivnit například pórovitost částic, jejich tvar, distribuci velikosti částic, hustotu, kohezní vlastnosti, smáčivost, vlhkost nebo obsah zbytkových rozpouštědel a výtěžek procesu. Tyto charakteristiky ovlivňují také vlastnosti směsí s dalšími excipienty, jako jsou tok prášku (např. Carrův index), objemová hmotnost, setřesná hustota, lisovatelnost a další. Na druhé straně také určují rychlost rozpouštění *in vitro* a *in vivo*, hygroskopicitu, či dlouhodobou fyzikální stabilitu. Mezi tyto ovlivnitelné parametry patří například výběr vhodného rozpouštědla, polymeru a jejich koncentrace v zásobním roztoku, rychlost průtoku tohoto zásobního roztoku a také vstupní a výstupní teplota. ⁽²³⁾ ⁽²⁷⁾

6.4.1 Rozpouštědlo

Pro přípravu zásobního roztoku pro sprejové sušení je nutné zvolit takové rozpouštědlo, v kterém je rozpustná jak účinná látka, tak polymerní nosič i případné další složky. Kritéria pro výběr rozpouštědla jsou: ⁽²⁷⁾

1. rozpustnost léčiva a nosiče alespoň 5 % (pro ekonomičnost procesu)
2. přijatelná viskozita roztoku
3. nízká toxicita
4. snadnost odpaření rozpouštědla během sprejového sušení
5. chemická stabilita složek roztoku ve zvoleném rozpouštědle
6. nehořlavost v prostředí sprejového sušení⁴

6.4.2 Nosič/polymer

Kritéria pro volbu polymerního nosiče jsou tato: ⁽²⁷⁾

1. teplota skelného přechodu (T_g)
2. hygroskopicitu
3. tepelná stabilita
4. mísitelnost s účinnou látkou

Polymorfni stabilitu pevné disperze lze zvýšit použitím polymeru s vyšší teplotou skelného přechodu, neboť platí, že výsledné T_g závisí na T_g jednotlivých komponent pevné disperze a jejich hmotnostním zlomku (Floryho-Foxova teorie). ⁽³³⁾

V některých případech zvyšují polymerní nosiče také rozpustnost účinné látky v zásobním roztoku a také při jejím uvolňování za podmínek *in vitro* a *in vivo*. Polymery mohou fungovat jako smáčedla a také mohou stabilizovat rozpuštěnou účinnou látku v roztoku v přesyceném stavu (tzn. ve vyšší koncentraci, než by

⁴ Sprejové sušení z hořlavých rozpouštědel je možné, ale z důvodu bezpečnosti je nutné použít inertní sušící plyn.

odpovídala rovnovážné koncentraci při rozpouštění krystalické látky). Obecně platí, že API bude mít vyšší mísitelnost s polymerem, s nímž může nevazebně interagovat (vodíkové můstky, elektrostatické, iontové nebo hydrofobní interakce).^{(24) (27) (34)}

6.4.3 Koncentrace roztoku

Použití koncentrovanějšího zásobního roztoku zpravidla vede ke vzniku větších částic produktu. Příčinou je atomizace zásobního roztoku na větší kapičky kvůli vyšší viskozitě koncentrovanějšího roztoku. Typická koncentrace roztoku používaná pro přípravu amorfního farmaceutického pevného disperzního přípravku se pohybuje od 10 do 20 %.^{(27) (35)}

6.4.4 Průtok roztoku

Pro efektivitu procesu je výhodné volit co nejvyšší průtok zásobního roztoku; na druhou stranu, příliš vysoká hodnota průtoku může mít negativní dopad na proces (např. nežádoucí nalepování produktu na stěny sprejové sušárny, potažmo vyšší obsah zbytkových rozpouštědel).^{(27) (36)}

6.4.5 Vstupní teplota

Teplota sušícího plynu, který je v kontaktu s atomizovaným roztokem, je považována za nejdůležitější parametr ovlivňující strukturu částic produktu (velikost částic, drsnost povrchu, hustotu, kohezní vlastnosti, zbytkové množství rozpouštědel a výtěžek produktu), protože určuje rychlost odpařování rozpouštědla z povrchu kapky.^{(27) (37)}

6.4.6 Výstupní teplota

Odpařováním rozpouštědel ve sprejovém válci dochází k rychlému poklesu teploty. Výsledná výstupní teplota dále závisí na průtoku sušícího plynu, průtoku zásobního roztoku a na zvoleném rozpouštědle.^{(27) (38)}

Sprejové sušení při teplotě pod bodem varu rozpouštědla vede k produktu s vyšším obsahem zbytkových rozpouštědel, což může vést k postupné krystalizaci původně amorfního produktu. Obsah zbytkových rozpouštědel v produktu sprejového sušení lze snížit sekundárním sušením produktu ve vakuové nebo horkovzdušné sušárně. Zároveň je tak možné dosáhnout lékopisného limitu pro obsah zbytkových rozpouštědel.^{(27) (39)}

6.4.7 Shrnutí parametrů, které se navzájem ovlivňují

Tabulka 2: Dopad vstupních parametrů na proces a vlastnosti produktu. ⁽²⁴⁾

rostoucí parametr \ závislost	účinnost aspirátoru	vlhkost sušícího plynu	vstupní teplota	průtok sušícího plynu	rychlost průtoku zásobního roztoku	viskozita roztoku	organické rozpouštědlo místo vody
výstupní teplota							
velikost částic							
velikost finálního produktu							
výtěžek							

Legenda		vysoké ovlivnění		bez vlivu
		střední ovlivnění		rostoucí proměnná
		malé ovlivnění		klesající proměnná

Tabulka 3: Dopad hodnot vstupních parametrů na vlastnosti procesu. (24)

Nastavení vstupního parametru	Dopad na proces
Vysoký výkon aspirátoru	Vzhledem k většímu výkonu sušení se může výstupní teplota zvýšit
	Zbytková vlhkost v konečném produktu se může snížit
	Umožňuje účinnější oddělení pevných částic od sušícího plynu v cyklónu
Vysoký obsah pevných částic (v případě sprejového sušení suspenzí) nebo vysoká viskozita zásobního roztoku	Zvýšení výstupní teploty (díky menšímu množství rozpouštědel k odpaření)
	Více pevných částic v kapce může vést k větším částicím produktu
	Větší částice produktu a vyšší výtěžek (díky lepšímu oddělování pevných částic v cyklónu)
	Snižuje obsah zbytkových rozpouštědel v konečném produktu
Vysoká vlhkost sušícího plynu (v případě použití vzduchu)	Vlhké částice mohou ulpívat v přístroji a snižovat tak výtěžek procesu
	Může zvýšit vlhkost v konečném produktu
Vysoká rychlost průtoku zásobního roztoku	Snižuje výstupní teplotu
	Zvyšuje velikost kapiček a následně velikost částic
	Zvyšuje obsah zbytkových rozpouštědel v konečném produktu
Vysoký průtok sušícího plynu	Snižuje výstupní teplotu
	Produkuje menší kapičky, a proto velikost výsledných částic klesá
Vysoká teplota na vstupu	Zvyšuje výstupní teplotu
	Zvyšuje výtěžnost (snižuje se obsah zbytkových rozpouštědel, což by jinak mohlo vést k nalepování produktu na zařízení)
Použití organického rozpouštědla	Použití organického rozpouštědla vytváří menší částice v důsledku nižšího povrchového napětí

6.4.8 Sprejové sušení s použitím superkritických kapalin

Speciálním druhem sprejového sušení je sprejové sušení s využitím superkritických kapalin (Supercritical-atomization spray drying – SASD), které je popsáno jako jedna z nejúčinnějších mikronizačních technik pro výrobu sférických a amorfních mikro- a nanočástic. Kromě API a polymeru se využívá superkritický CO₂, který slouží také jako antisolvent. Tato metodika je vhodná pro velmi málo rozpustné účinné látky, neboť pro rozpuštění API lze v tomto případě použít i polární aprotická rozpouštědla jako DMF nebo DMSO. ⁽⁴⁰⁾

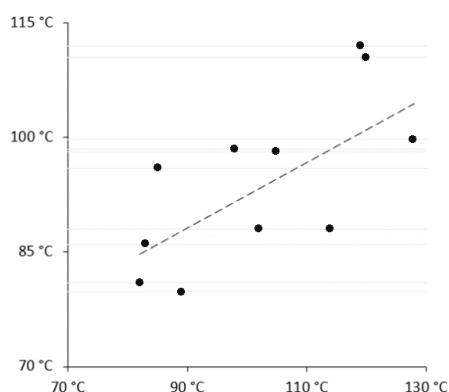
Díky superkritickému CO₂ získá roztok téměř nulové povrchové napětí a také nižší viskozitu, což umožňuje atomizovat zásobní roztok na kapky, které jsou o několik řádů menší než v případě klasického sprejového sušení. Takto lze efektivně odpařit i výše vroucí rozpouštědla. Pomocí SASD je tedy možné řídit distribuci velikosti částic a získat tak nanočástice a částice vhodné pro inhalaci. ⁽⁴⁰⁾

6.5 Design of experiments (DoE)

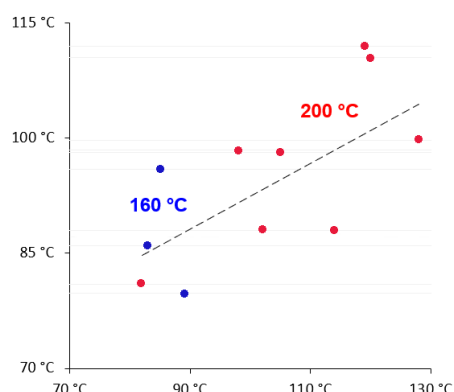
S ohledem na složitost procesu sprejového sušení je optimalizace všech jeho parametrů pro získání produktu požadovaných vlastností poměrně náročná. Proto se v technických oborech často používá Design of Experiments (DoE). Je to strukturovaná a organizovaná metoda pro určování vztahů mezi vstupními parametry (nezávislými proměnnými), které ovlivňují jeden nebo více výstupních parametrů (závislé proměnné). V rámci DoE se nastavované vstupní parametry systematicky mění, aby bylo možné samostatně určit vliv každého vstupního parametru na výstupní parametry. DoE objasňuje vzájemné interakce mezi jednotlivými vstupními faktory a umožňuje identifikaci těch nejdůležitějších, které se vyplatí dále optimalizovat. Významnou výhodou DoE je také jeho efektivnost, neboť oproti postupné optimalizaci procesu měněním vždy pouze jednoho parametru DoE poskytuje podobné, a případně i podrobnější výsledky s menším počtem experimentů. ^{(24) (41) (42)}

6.5.1 Použitý postup vyhodnocování DoE

V této kapitole je na ilustrativním příkladu popsán postup vyhodnocování DoE experimentů, který byl použit pro diskuzi výsledků. Vždy je vyhodnocována závislost jednoho výstupního parametru (viz Obr. 14), zde teploty skelného přechodu (na ose y), na druhém výstupním parametru, výstupní teplotě (na ose x). Černé body na Obr. 11 jsou záznamy všech 11 provedených experimentů. V prvním přiblížení jsou body proloženy spojnici trendu, která ukazuje, že mezi teplotou skelného přechodu a výstupní teplotou sušárny je přímá úměra. V detailnějším pohledu je následně vidět, jak velký vliv na tuto závislost má každý jednotlivý ze sledovaných vstupních parametrů (např. vstupní teplota nebo koncentrace roztoku).



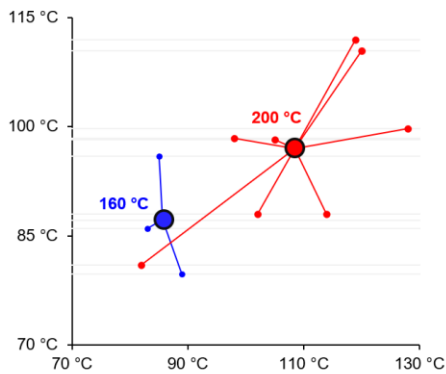
Obr. 11: Závislost teploty skelného přechodu na výstupní teplotě pro jednotlivé experimenty DoE.



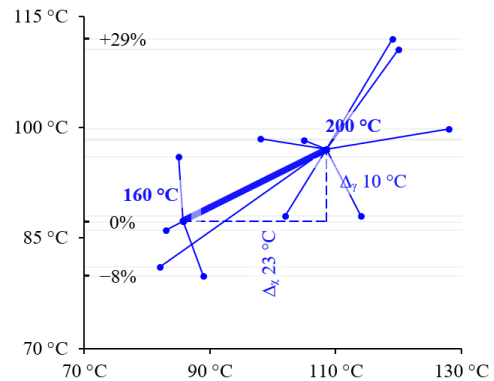
Obr. 12: Jednotlivé experimenty seskupené podle vstupní teploty (160 a 200 °C).

Pro zobrazení samotného vlivu vstupní teploty jsou seskupeny experimenty se stejnou hodnotou vstupní teploty (viz Obr. 12) – červeně označené experimenty byly provedeny za teploty 200 °C a modré při teplotě 160 °C. Pro experimenty se vstupní teplotou 200 °C byla spočítána průměrná hodnota vstupní teploty a teploty skelného přechodu a tento nový bod (černě ohraničený) byl také vyneseno do grafu (Obr. 13).

Cílem tohoto průměrování je omezit, nebo ideálně vyrušit vliv ostatních vstupních parametrů. Totéž bylo provedeno pro experimenty se vstupní teplotou 160 °C (Obr. 13). Výsledný graf je možné vidět na Obr. 14, kde je také nakreslena spojnice těchto průměrných bodů, která umožňuje snadno odečíst i velikost změny parametrů – tedy že zvýšení vstupní teploty o 40 °C (ze 160 na 200 °C) vedlo k průměrnému zvýšení výstupní teploty pouze o 23 °C a teploty skelného přechodu o 10 °C.

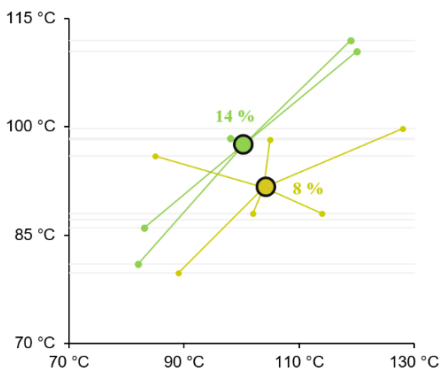


Obr. 13: Přidané průměry výstupní teploty (osa x) a teploty skelného přechodu (osa y) pro obě vstupní teploty (160 a 200 °C).

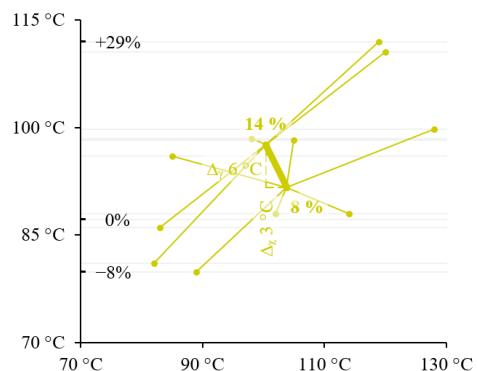


Obr. 14: Výsledná podoba grafu s vyjádřenou změnou výstupní teploty (Δ_x) a teploty skelného přechodu (Δ_y) odpovídající změně vstupní teploty (ze 160 na 200 °C).

Bude-li nás zajímat například koncentrace zásobního roztoku, lze opět seskupit jednotlivé experimenty DoE (Obr. 11), v tomto případě ty, pro něž byla použita stejná koncentrace zásobního roztoku. Pro zelené body (viz Obr. 15) byla koncentrace zásobního roztoku 14 % a pro body žluté 8 %. Analogicky předchozímu příkladu se vstupní teplotou vzniknou body průměrů a z konečného grafu (Obr. 16) lze odečíst závislost, že zvýšení koncentrace o 6 % vedlo k průměrnému zvýšení teploty skelného přechodu o 6 °C a poklesu teploty výstupní o průměrně 3 °C. Oproti výstupní teplotě má tedy změna koncentrace na teplotu skelného přechodu menší vliv. Podobně je možné sledovat jakékoliv další vstupní parametry, pokud jsou zahrnuty do návrhu experimentů a jsou pro ně vyrobeny příslušné šarže.



Obr. 15.



Obr. 16.

V této práci byl použit dvouúrovňový návrh, což znamená, že pro každý ze vstupních parametrů jsou zvoleny pouze dvě mezní hodnoty (úrovně), např. pro vstupní teplotu pouze 160 °C a 200 °C. Návrh může být buďto úplný (full factorial) a odpovídá mu 2^k experimentů (kde k je počet vstupních parametrů), nebo částečný (fractional factorial), který umožňuje celkový počet experimentů snížit, ale kvůli nejistotě jednotlivých experimentů se může stát, že celkový obraz nebude přesný. V rámci DoE existují i propracovanější typy návrhů a možnost vytvářet predikční modely.^{(41) (42)}

7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použité suroviny

Meloxicam (injectable grade), š. 010920

Ftalát hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP HP-55), š. 8012001

Dimethylformamid, p.a.

Toluen, p.a.

Bezvodý ethanol, p.a.

7.2 Použité přístroje

Sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290

Agilent Technologies, 708-DS Dissolution Apparatus, US12270408

Váhy Scaltec SBC 52

Magnetická míchačka s ohřevem VWR Advanced VMS-C10

7.3 Metody přípravy

7.3.1 *Obecný způsob přípravy zásobních roztoků pro sprejové sušení*

Pro přípravu zásobního roztoku bylo suspendováno odpovídající množství meloxicamu (viz Tabulka 4) v uvedených rozpouštědlech. Vzniklá suspenze byla zahřívána na uvedenou teplotu těsně pod bodem varu za míchání mechanickým míchadlem. Během zahřívání bylo k suspenzi přidáno uvedené množství HPMCP HP-55. Ve všech případech došlo k rozpuštění všech pevných podílů za méně než 30 minut. Zásobní roztoky byly zahřívány na uvedenou teplotu a míchány magnetickým míchadlem po celou dobu sprejového sušení, aby nedošlo k rekrystalizaci meloxicamu. V případě, že nebyl zásobní roztok spotřebován v den přípravy, byl roztok ochlazen na pokojovou teplotu a před sprejovým sušením bylo nutné jej opět zahřát na uvedenou teplotu (Tabulka 4), čímž došlo k opětovnému rozpuštění pevných částic. Opětovným rozpuštěním meloxicamu nedošlo k pozorovatelnému ovlivnění vlastností roztoku.

Pro přípravu šarže 021020 byly nejprve rozpuštěny 4 g meloxicamu v 50 ml DMF. Poté byl postupně přidáván ethanol po 20 ml až do bodu, kdy došlo k zakalení roztoku. Celkové množství přidaného ethanolu bylo 100 ml. Poté bylo přidáno dalších 50 ml DMF, 8 g meloxicamu a také 24 g HPMCPHP-55. Vznikla tak 18% suspenze. Následně byl postupně přidáván DMF až k celkovém množství 250 ml DMF, kdy došlo k opětovnému vzniku roztoku, který odpovídal koncentraci 10 %. Poté byl ještě přidáván EtOH, až bylo dosaženo optimální 8% koncentrace roztoku v poměru 250 ml DMF, 200 ml EtOH při zachování čirosti.

Pro přípravu šarže 041020 bylo použito 12,8 g meloxicamu a 25,6 g HPMCP HP-55. Tyto látky byly rozpuštěny ve směsi 100 ml DMF a 100 ml toluenu za teploty 100–110 °C. K výslednému čirému roztoku byl poté přidáván toluen až do bodu těsně

před sražením roztoku na suspenzi. Výsledné množství toluenu v roztoku bylo celkově 400 ml.

Pro přípravu šarží pro Design of Experiments byla použita stejná rozpouštědla jako pro šarži 041020, tedy DMF/toluen v poměru 100/400. Konkrétní navážky pro jednotlivé šarže jsou uvedeny v následující tabulce (Tabulka 4).

7.3.2 Sprejové sušení

Jednotlivé šarže byly sprejovány za použití parametrů uvedených v tabulce níže (Tabulka 5). Zásobní roztok byl do sprejové sušárny čerpán peristaltickým čerpadlem. Sušárna byla osazena vysoce výkonným cyklonem, chladicí smyčka byla nastavena na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produkt byl shromažďován v nádobě o objemu 1 l připojené k cyklonu.

Tabulka 4: Složení sprejovaných roztoků pro jednotlivé šarže.

Parametry \ šarže	021020	041020	071120 A-D	081120 A-D	091120	101120 A-B	101120 C-D
Meloxicam (g)	12	12,8	46	46	9,1	24	22
HPMC-P HP-55 (g)	24	25,6	100	100	19,9	52	47
PEG 6000 (g)	-	-	-	-	-	-	-
EtOH (ml)	200	-	-	-	-	-	-
DMF (ml)	250	100	400	200	60	200	100
Toluen (ml)	-	400	1600	800	240	800	400
Teplota zásobního roztoku (°C)	70-78	100-110	100-110	100-110	100-110	100-110	100-110
Koncentrace (%)	8	8	8	14	10	8	14

Tabulka 5: Parametry sprejového sušení pro jednotlivé šarže.

Parametry \ šarže	021020	041020	071120/A	071120/B	071120/C	071120/D	081120/A	081120/B	081120/C	081120/D	091120	101120/A	101120/B	101120/C	101120/D
Vstupní teplota (°C)	170	200	160	160	200	200	160	160	200	200	180	200	200	200	200
Výstupní teplota (°C)	90	114	88	89	105	102	83	82	98	82	115	128	114	119	120
Výkon pumpy (%)	20	20	20	60	20	60	20	60	20	60	40	20	60	20	60
Průtok dusíku (mm)	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Účinnost aspirátoru (%)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Průměr trysky (mm)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,4	1,4	1,4	1,4

7.3.3 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Pro měření byl použit přístroj Bruker Avance 400 WB Plus. Pro charakterizaci pevnofázového stavu byly vzorky měřeny v pevné fázi (¹³C CP Magic Angle Spinning), zbytková rozpouštědla byla stanovena pomocí kapalinového ¹H NMR v *d*₆-DMSO.

7.3.4 Disoluce

Nejprve byl připraven fosfátový pufr o pH 6,8 a koncentraci 50 mM. Požadovaného pH bylo dosaženo rozpuštěním 0,9 g NaOH a 6,81 g KH₂PO₄ v 1 litru čištěné vody. Následně byl roztok temperován na potřebnou teplotu 37 °C. Během zahřívání roztoku byly naváženy vzorky jednotlivých šarží meloxicamu, vždy 25 mg. Vzorky byly následně suspendovány ve 2 ml vody a protřepány na laboratorní třepačce. Poté byl roztok přeplněn do šesti nádob disolučního přístroje. Rychlost otáčení v prvních 45 minutách byla 50 ot. a v posledních 15 minutách byla zvýšena na 150 ot. Byly použity 5ml kyvety při nastavení spektrofotometru na vlnovou délku 350 nm. Pro odběr byly použity 10µm filtry.

7.3.5 Rastrovací elektronová mikroskopie (SEM)

Vzorky byly ve formě suchého prášku naneseny na oboustrannou lepicí pásku. Vodivost vzorků byla zvýšena pokovením platinou na naprašovačce Q150R ES Plus (Quorum, GB) s detekcí 5nm platinové vrstvy a vzorky byly měřeny pomocí MIRA II (Tescan, Czechia). Použita byla metoda zpětně odražených elektronů při urychlovacím napětí elektronů 7,00 kV a rozlišením 50 µm při přiblížení 1000x a 500 µm s přiblížením 120x.

7.3.6 mDSC – měření hodnoty skelného přechodu

Pro analýzu každého vzorku bylo odváženo 2–5 mg materiálu. Byl použit přístroj Discovery DSC a teplotní program 0 °C po dobu 5 min, gradient 5 °C/min do 300 °C, modulační amplituda 0,8 °C, perioda 60 s.

8. DISKUZE A VÝSLEDKY

Protože rozpustnost meloxicamu je velmi nízká, bylo třeba nejprve zjistit, v jakých rozpouštědlech a za jakých podmínek lze meloxicam s polymerem HPMCP HP-55 rozpustit, aby koncentrace výsledného roztoku byla alespoň 6 %, ale ideálně i vyšší, aby bylo možné v rámci DoE použít koncentraci zásobního roztoku jako jeden ze vstupních parametrů.

Z publikovaných dat vyplývá (viz Obr. 2), že meloxicam je dobře rozpustný ve vodě za alkalického pH, které ale není slučitelné s použitím HPMCP HP-55, který je kyselinou. Obvykle používaná organická rozpouštědla by nebyla dostatečně účinná, proto bylo jako nejvhodnější rozpouštědlo zvolen DMF, ve kterém je meloxicam za zvýšené teploty lépe rozpustný. Nebylo by však vhodné použít samotný DMF, neboť výsledný obsah zbytkových rozpouštědel by mohl být příliš vysoký. Proto byl jako kosolvent zvolen ethanol, protože bylo předpokládáno, že díky svému mnohem nižšímu bodu varu napomůže odpařování DMF. Bylo zjištěno, že pro přípravu 8% roztoku meloxicamu/HPMCP HP-55 (kdy cílem bylo použít co nejméně DMF) lze použít směs DMF/EtOH v poměru 250/200 za teploty těsně pod bodem varu (šarže 021020). Protože tato směs obsahovala stále velký podíl DMF, byla dále pro rozpuštění meloxicamu/HPMCP HP-55 použita směs DMF/toluen. Toluen byl zvolen proto, že má vyšší teplotu varu než ethanol, ale stále nižší než DMF. Možnost zahřát roztok v DMF/toluen až ke 100–110 °C se ukázala být prospěšná – pro roztok o stejné 8% koncentraci (jako v případě DMF/EtOH) bylo možné použít pouze sto dílů DMF a čtyři sta dílů toluenu (šarže 041020). Jako horní mez koncentrace zásobního roztoku při zachování tohoto poměru rozpouštědel byla zvolena hodnota 14 %.

Ještě před samotným DoE bylo připraveno několik šarží, které umožnily stanovit mezní hodnoty ostatních vstupních parametrů – vstupní teploty a průtoku roztoku. Bylo pozorováno, že při vstupní teplotě nižší než 160 °C nedochází k úplnému odpaření rozpouštědel a produkt se nalepuje na sprejový válec. Jako horní mez byla zvolena vstupní teplota 200 °C.

Zásobní roztok se do sprejové sušárny přivádí peristaltickým čerpadlem, přičemž průtok zásobního roztoku se nastavuje prostřednictvím výkonu peristaltického čerpadla v procentech. Pro DoE byl zvolen výkon čerpadla 20 a 60 % a bylo změřeno, že tyto hodnoty odpovídají průtoku 6,6 a 21,0 gramů roztoku za minutu.

Jako poslední vstupní parametr DoE byl zvolen průměr sprejové trysky. Byly použity trysky dodávané výrobcem o vnitřním průměru 0,7 a 1,4 mm. Zbývající vstupní parametry, které se nastavují na sušárně, jsou průtok sušícího plynu a teplota chladicí smyčky. Průtok sušícího plynu je do značné míry daný velikostí sprejové sušárny, proto bylo rozhodnuto nechat ho konstantní. Teplota chladicí smyčky nemá vliv na vlastnosti produktu, protože slouží pouze ke kondenzaci rozpouštědel.

Přehled konkrétních kombinací vstupních parametrů je pro každou šarži uveden v následující tabulce (Tabulka 6), „–1“ odpovídá minimální hodnotě daného

parametru a „+1“ maximální hodnotě. V rámci DoE se také vyrábějí šarže se středovými hodnotami všech parametrů značenými „0“ (průměr min. a max. hodnot). Tato šarže slouží ke zjištění, jestli jsou pro jednotlivé parametry pozorované závislosti lineární anebo nelineární, neboť poskytuje do sledovaných závislostí třetí bod („-1“, „0“, „1“). Ze tří bodů je již možné určit typ pozorované závislosti. V rámci tohoto DoE byla středová šarže připravena (š. 091120), ale nebyla pravým středem pro všechny čtyři vstupní parametry – pro průměr sprejové trysky středová hodnota vychází na 1,05 mm, ale výrobce takovou trysku nenabízí.

Jako výstupní parametry, pomocí nichž bylo DoE následně vyhodnoceno, se zvolily výstupní teplota, obsah zbytkových rozpouštědel, teplota skelného přechodu, disoluce, a především velikost částic produktu. Výtěžek je uveden pouze pro informaci, protože velikost každé šarže byla pouze 30 g a u malých šarží bývají větší ztráty.

Při výrobě šarže 081120/B se ukázalo, že daná kombinace vstupních parametrů – nízká vstupní teplota, vysoký průtok zásobního roztoku a nízká koncentrace roztoku neumožňuje dostatečné odpaření rozpouštědel. Docházelo tak k ucpávání sprejové sušárny a nebyl získán žádný použitelný produkt (proto také chybí fotografie na Obr. 18 a Obr. 19).

Tabulka 6: DoE – souhrn všech vstupních a výstupních parametrů.

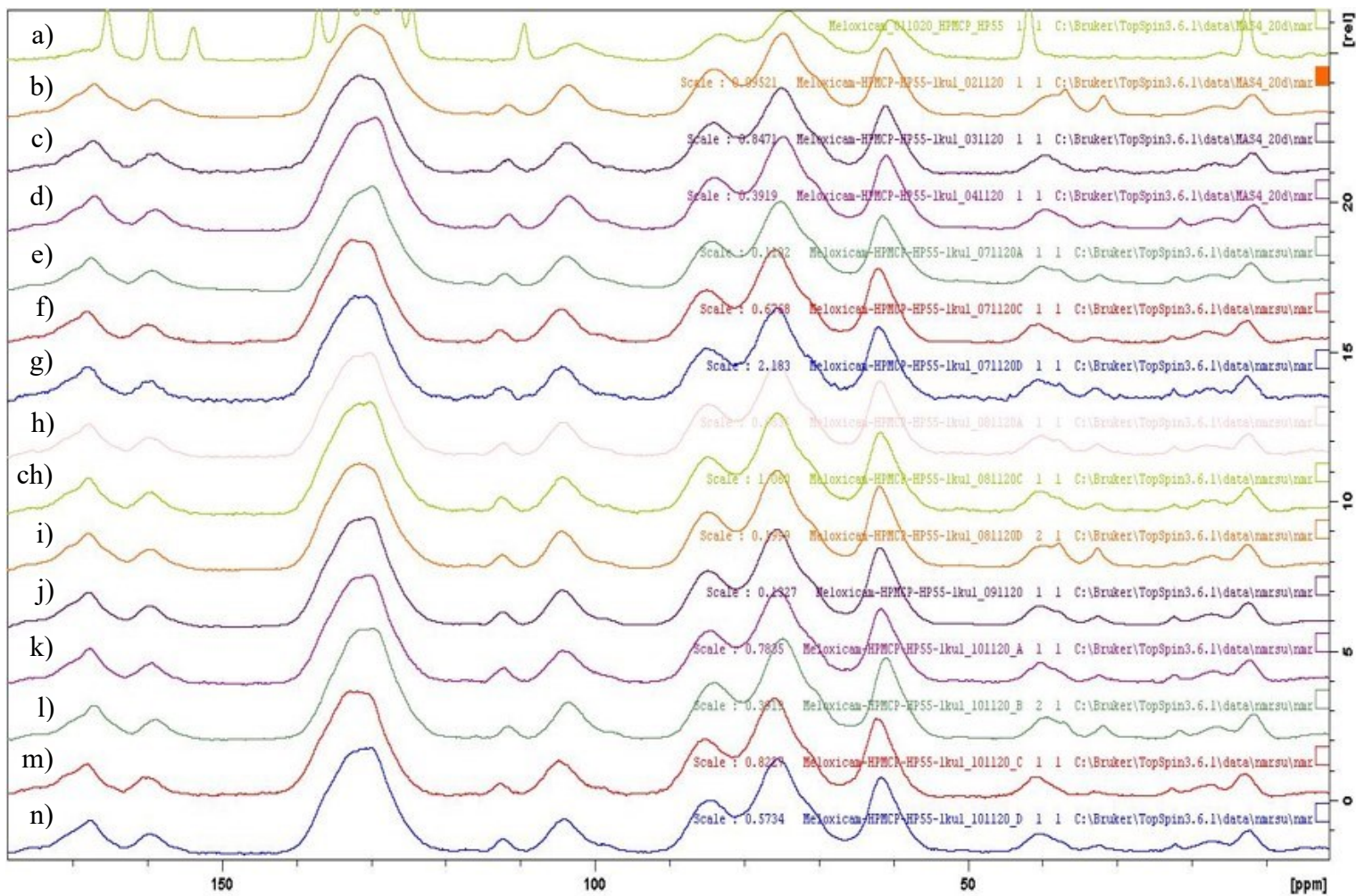
Parametry \ šarže		071120/A	071120/B	071120/C	071120/D	081120/A	081120/B	081120/C	081120/D	091120	101120/A	101120/B	101120/C	101120/D
DoE parametry	Vstupní teplota	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	0	+1	+1	+1	+1
	Výkon pumpy	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	0	-1	+1	-1	+1
	Koncentrace roztoku	-1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	0	-1	-1	+1	+1
	Průměr trysky	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	+1
Vstupní parametry	Poměr DMF/Toluen	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4
	Vstupní teplota (°C)	160	160	200	200	160	160	200	200	180	200	200	200	200
	Průtok roztoku (g/min)	6,6	21	6,6	21	6,6	21	6,6	21	14	6,6	21	6,6	21
	Koncentrace roztoku (%)	8	8	8	8	14	14	14	14	10	8	8	14	14
	Průměr trysky (mm)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,4	1,4	1,4	1,4
Výstupní parametry	Výstupní teplota (°C)	85	89	105	102	83	-	98	82	115	128	114	119	120
	Zbytková rozpouštědla (ekv.)	0,93	0,94	0,56	0,81	0,73	-	0,43	0,82	0,38	0,56	0,84	0,44	0,53
	Zbytkové DMF (ekv.)	0,58	0,78	0,35	0,58	0,43	-	0,23	0,74	0,26	0,31	0,53	0,21	0,31
	Zbytkový toluen (ekv.)	0,35	0,16	0,21	0,23	0,3	-	0,17	0,08	0,64	0,25	0,31	0,23	0,22
	T _g (°C)	96	79,8	98,2	88	86	-	98,5	81	87,2	99,8	88	112	110,5
	Disoluce o pH 6,8 ve 2 min. (%)	65,4	62,1	62,4	53,5	57,7	-	68,9	69,8	39,6	57,6	72,4	71,9	53,3
	d ₅₀ (μm)	10,2	15,7	15,7	41,2	19,2	-	40,6	19,2	19,2	41,2	54,5	40,6	40,6
	d ₁₀₀ (μm)	34,6	34	34	51	44	-	70,9	44	44	51	78,5	70,9	70,9
	Výtěžek (g)	19	26	12	25	11,5	-	13	15,7	12,5	18,7	12	13,3	10
	Výtěžek (%)	52	71	33	68	32	-	36	43	34	51	33	36	27

8.1 Ověření amorfního stavu API pomocí ss-NMR

V rámci sprejového sušení bylo důležité ověřit, zda jsou všechny připravené šarže amorfní. Nukleární magnetická rezonance je analytická metoda, která na základě radiofrekvenčního ozáření vzorku, který se nachází v magnetickém poli, poskytne informace o jeho struktuře. Ve výsledném NMR spektru jsou zřejmé signály, které ukazují polymorfní čistotu. Je to tedy jedna z možností, jak rozlišit krystalické a amorfní látky.

Krystalická forma se projeví píky relativně ostrými, zatímco signály amorfní formy jsou významně rozšířené (kvůli absenci krystalické mřížky se projevují lokální nehomogenity magnetického pole).

Na Obr. 17 lze vidět, že požadovaných amorfních forem bylo dosaženo. Jako první šarže je pro porovnání zobrazena disperze krystalického meloxikamu v amorfní matici HPMCP HP-55.



Obr. 17: a) Směs krystalického meloxicamu s amorfním HPMCP HP-55;
 b–n) amorfni sprejově sušené disperze meloxicamu/HPMCP HP-55.

8.2 Vliv vstupních parametrů na velikosti částic

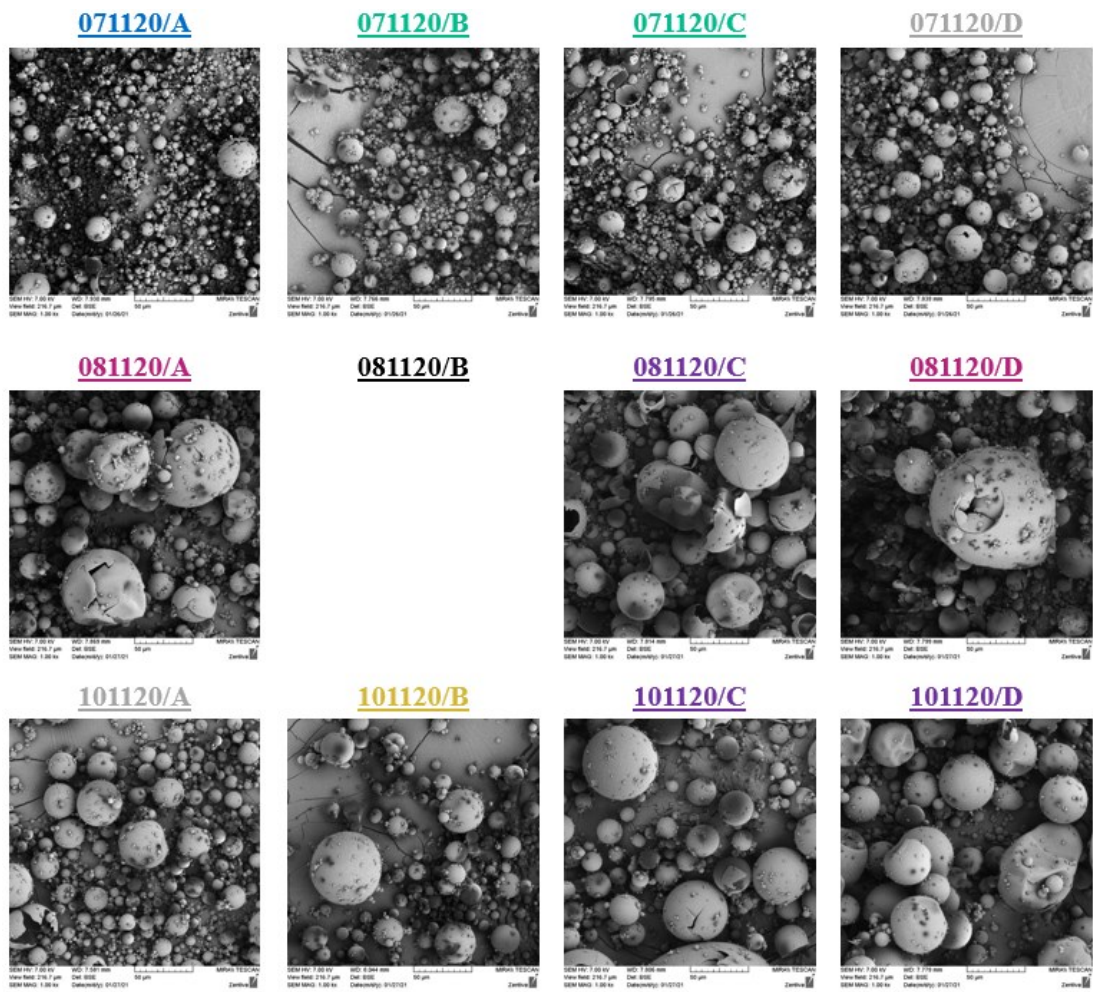
V rámci DoE bylo připraveno celkem 11 šarží. Vyhodnocování velikosti částic pomocí SEM je ale časově náročné, proto byla potřeba počet měření snížit. Byly porovnány SEM snímky jednotlivých šarží v přiblížení 120x a 1000x a bylo odhadnuto, které šarže jsou si velikostmi částic velmi podobné. Z těchto šarží byla následně vyhodnocena vždy jen jedna a ostatní šarže byly považovány za ekvivalentní.

Přehled všech šarží je uveden na Obr. 18 a Obr. 19. Šarže zvýrazněné stejnou barvou jsou považované za ekvivalentní, tedy 071120/B a 071120/C (zeleně), 071120/D a 101120/A (šedě), 081120/A a 081120/D (růžově), 081120/C, 101120/C a 101120/D (fialově), 071120/A (modře) a 101120/B (žlutě).

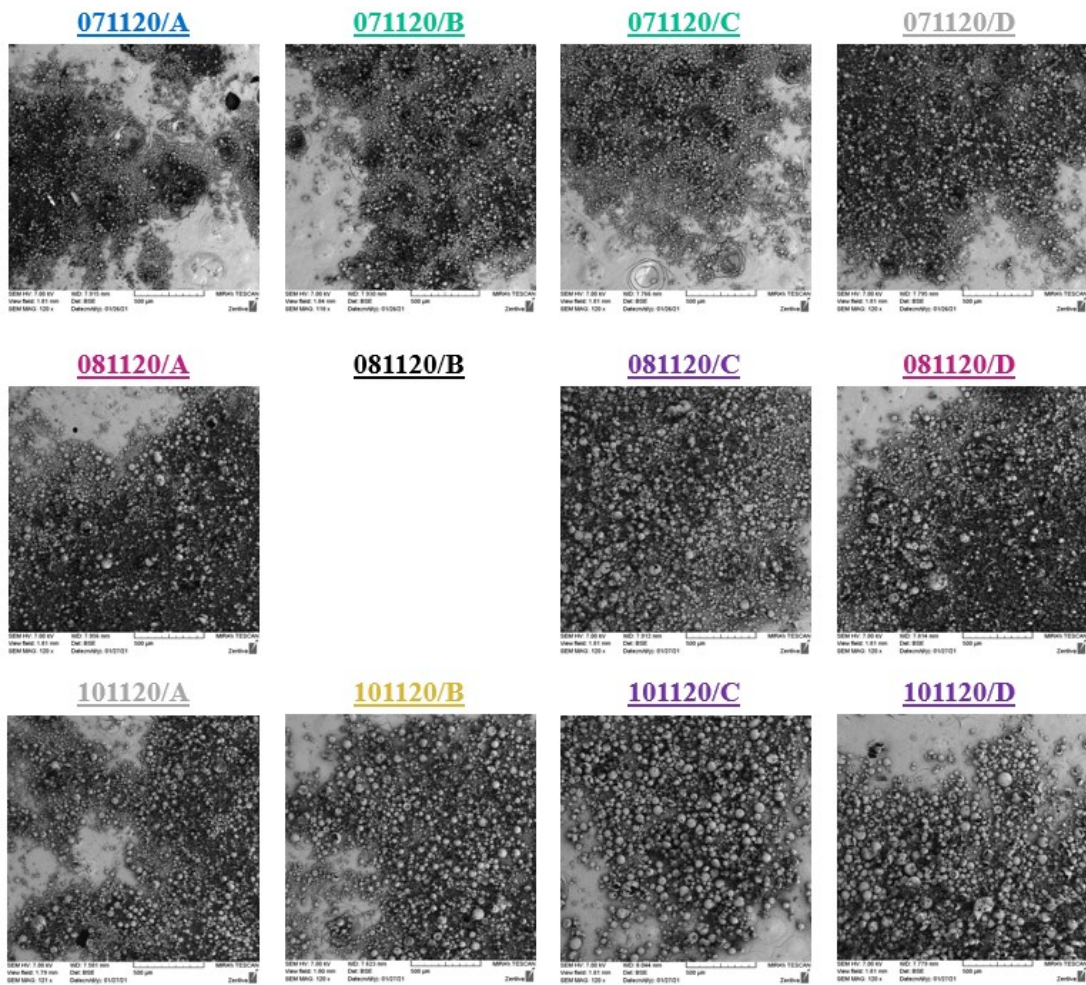
Celkem bylo tedy dle velikosti hodnoceno šest šarží, jejichž kumulativní distribuce dle velikosti a plochy je na Obr. 20 a Obr. 21. Pro každou šarží bylo vyhodnoceno mezi 99 a 102 částicemi. Pro snadnější orientaci je každý graf označen odpovídající barvou dané šarže, respektive skupiny ekvivalentních šarží. Grafy zobrazují početnosti částic (osa y) v závislosti na jejich průměru v μm (osa x). Obecně lze vidět, že ačkoliv počet větších částic je oproti menším částicím minimální, v plošném zastoupení je vliv větších částic výrazný. Například srovnáním Obr. 20 a Obr. 21 pro šarží 071120/A lze vidět, že 99 % částic je menších než 14 μm , ale přesto zbývající 1 % částic zaujímá 42 % celkové plochy všech částic. Měření větších částic je však obecně zatíženo větší chybou z důvodu výběru konkrétní měřené oblasti, která nemusí vždy 100% odrážet celkový vzorek.

Na Obr. 20 lze vidět, že šarže 071120/A obsahuje nejmenší částice a šarže 101120/B částice největší. Ve všech šaržích vzniklo mnoho velmi malých částic a malé množství výrazně větších částic. Grafy ukazují, že zatímco velikost nejmenších částic je pro všechny šarže stejná, přibližně 2 μm , velikost největších částic se liší, od 36 μm pro šarží 071120/A do 80 μm v šarží 101120/B. Na druhé sérii grafů (Obr. 21) jsou vyhodnocené šarže s ohledem na plošnou distribuci částic.

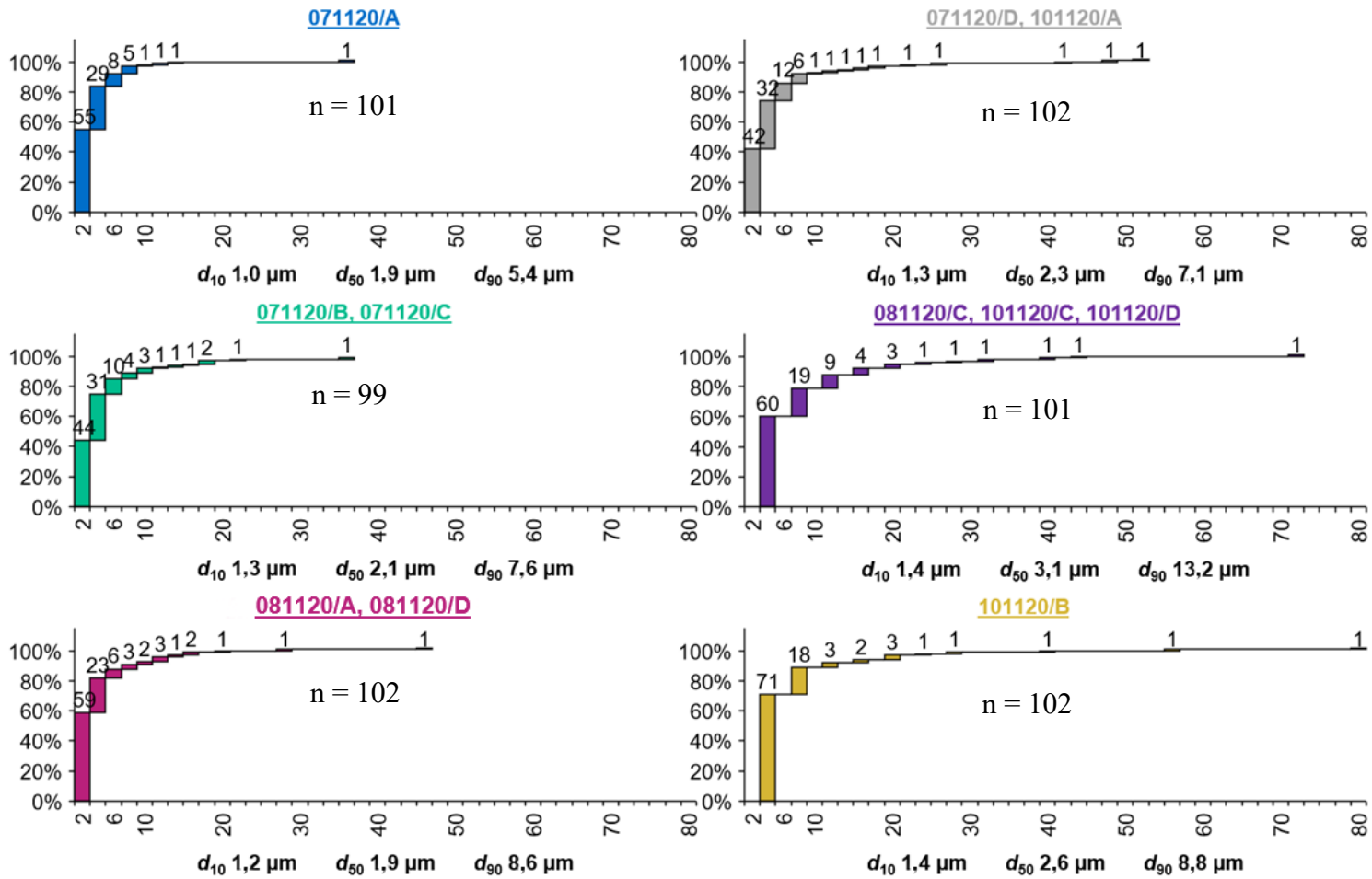
Obecně lze tedy vidět, že s klesajícím zastoupením velmi malých částic zároveň narůstá průměr největší frakce částic. Dalším vyhodnocováním byla snaha zjistit, které konkrétní vstupní parametry sprejového sušení vedou k větším a které k menším částicím. K tomu byly použity bodové grafy popsané v kapitole Design of Experiments (6.5). Protože lze očekávat, že vyhodnocované děje záleží spíše na ploše částic než na jejich počtu, byly pro vyhodnocování DoE použity grafy s plošnou distribucí částic.



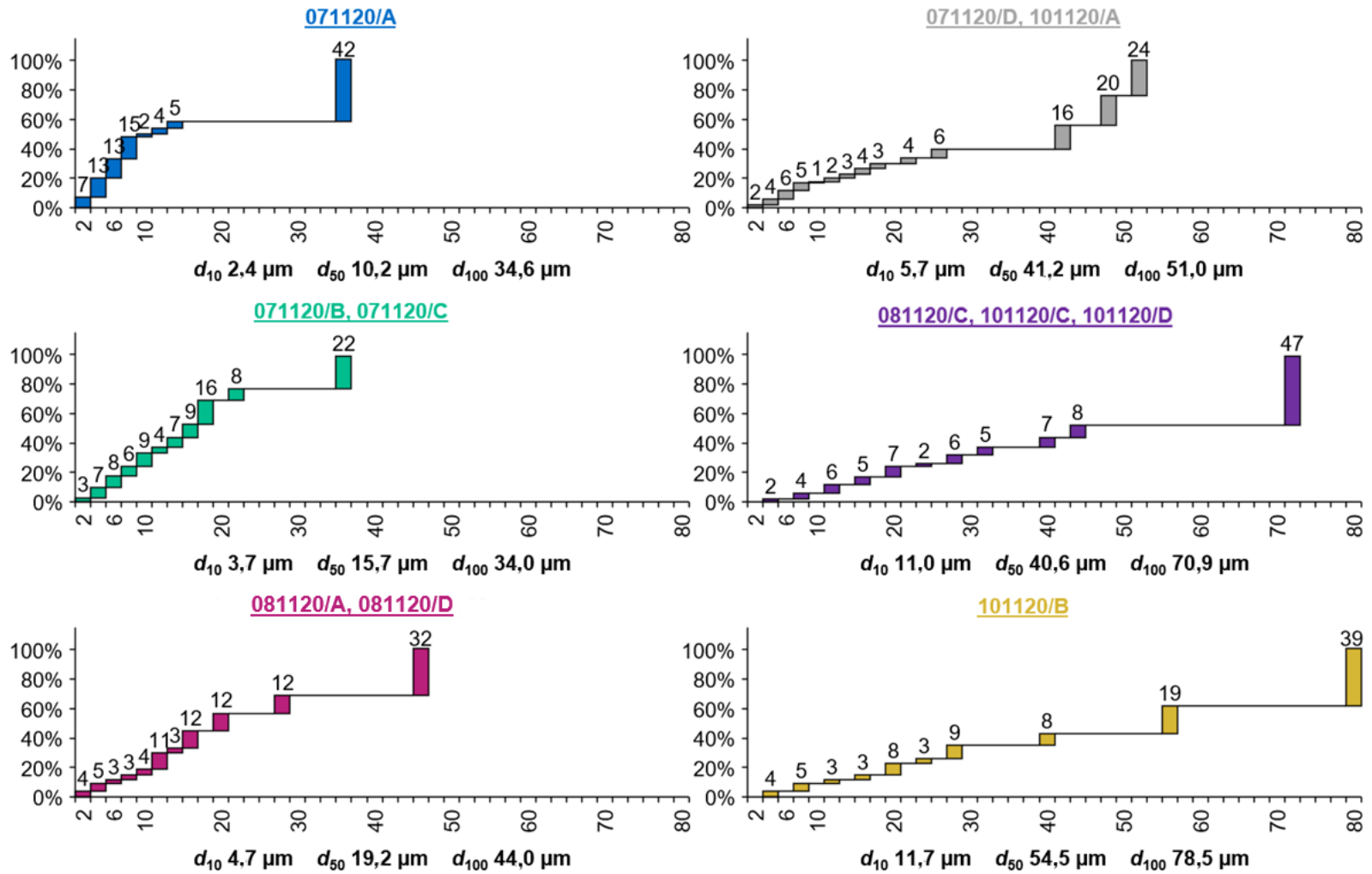
Obr. 18: Velikosti částic jednotlivých šarží (SEM, zvětšení 1000x).



Obr. 19: Velikosti částic jednotlivých šarží (SEM, zvětšení 120x).

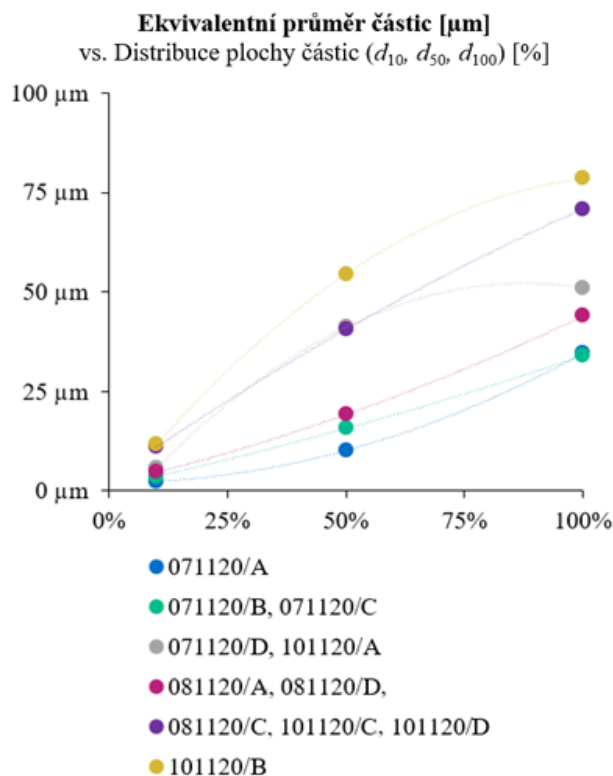


Obr. 20: Kumulativní zobrazení distribuce velikosti částic jednotlivých šarží (n – počet měřených částic).



Obr. 21: Kumulativní zobrazení distribuce plochy částic jednotlivých šarží.

Konkrétní plošná distribuce částic pro každý jeden vzorek byla převedena na hodnoty d_{10} , d_{50} a d_{100} (Obr. 22), s nimiž lze v DoE při vyhodnocování šarží jednodušeji pracovat. Hodnoty d_{10} jsou pro šarže velmi podobné, proto byly pro vyhodnocování závislosti mezi parametry sprejového sušení a velikostmi částí produktu použity pouze hodnoty d_{50} a d_{100} .

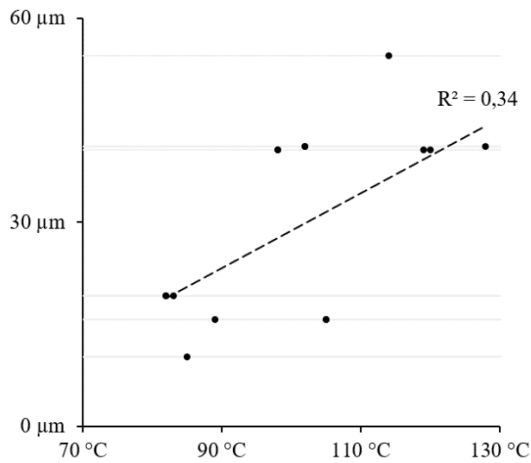


Obr. 22: Porovnání $d_{10,50,100}$ pro měřené šarže.

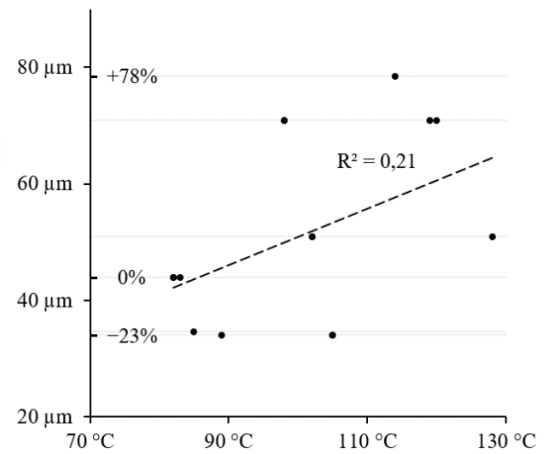
Tyto výsledky lze porovnat s údaji z literatury – pro sprejové sušení samotného mannitolu z vody bylo popsáno, že d_{50} se při přechodu z laboratorního měřítka na výrobní zvětšilo z 10,4 na 84,0 μm při zachování procesních podmínek z malé sušárny. V rámci sprejového sušení vývojového projektu v Zentivě bylo pozorováno zvětšení hodnoty d_{50} částic z 6–27 μm v laboratorním měřítku na 60 μm ve výrobním měřítku.⁽⁴³⁾

8.2.1 Vyhodnocení DoE

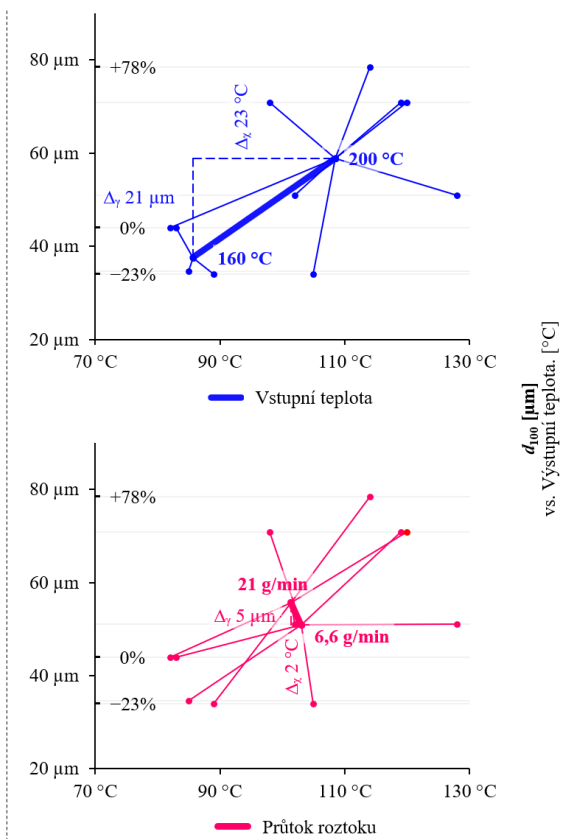
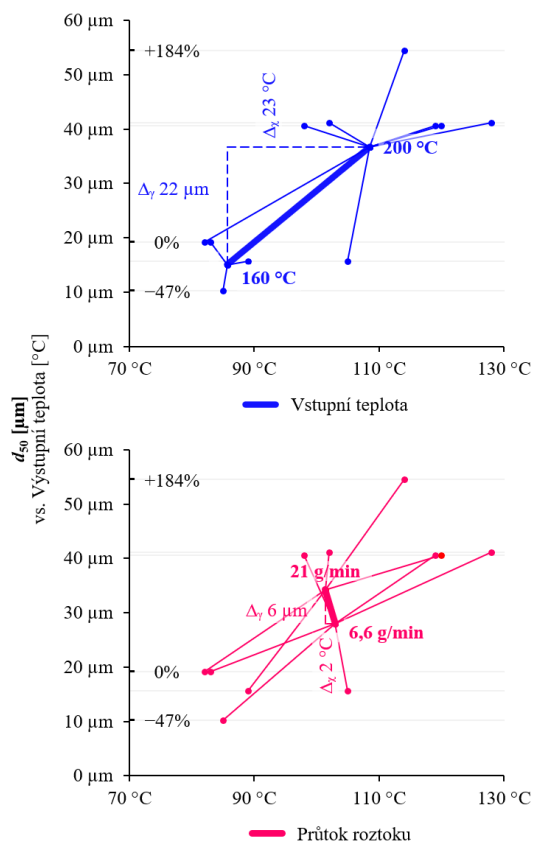
Obr. 23 a Obr. 24 znázorňují závislost velikosti částic (d_{50} , respektive d_{100} na osách y) na výstupní teplotě (osa x). Ukázalo se, že tato závislost je přímo úměrná. Každý z bodů v tomto grafu odpovídá jednomu experimentu, který byl proveden viz Tabulka 6. Obr. 25 a Obr. 26 pak znázorňují vliv konkrétních vstupních parametrů (vstupní teploty – graf zvýrazněný modře, průtoku zásobního roztoku – růžově, koncentrace zásobního roztoku – žlutě a průměru trysky – tyrkysově) na velikost částic.



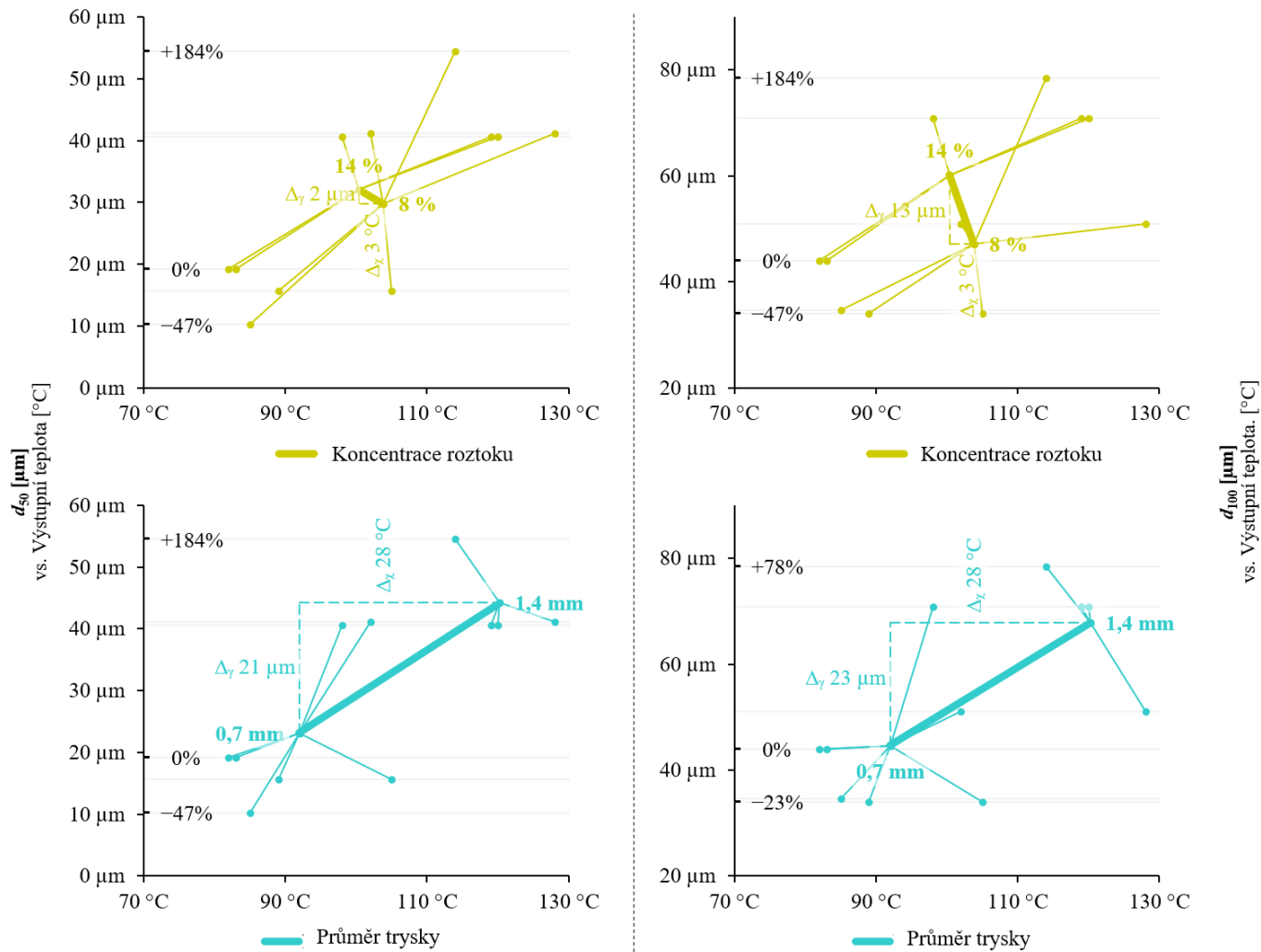
Obr. 23: Závislost hodnot d_{50} na výstupní teplotě pro jednotlivé experimenty DoE.



Obr. 24: Závislost hodnot d_{100} na výstupní teplotě pro jednotlivé experimenty DoE.



Obr. 25: Závislost velikosti částic (d_{50} , respektive d_{100}) na výstupní teplotě vyhodnocená pro jednotlivé vstupní parametry – vstupní teplotu a průtok zásobního roztoku.



Obr. 26: Závislost velikosti částic (d_{50} , respektive d_{100}) na výstupní teplotě vyhodnocená pro jednotlivé vstupní parametry – koncentraci zásobního roztoku a průměr trysky.

Cílem bylo nasprejovat částice co největšího rozmezí velikostí, aby bylo možné vyhodnotit, jestli se vlastnosti produktu s velikostí částic významně mění. Z Obr. 25 a Obr. 26 vyplývá, že největší vliv na velikost částic má průměr trysky a vstupní teplota. Bude-li tedy třeba nasprejovat co největší částice, je nejdůležitější zvolit velký průměr trysky a vyšší vstupní teplotu. Vyšší nastavení průtoku by vedlo také k větším částicím, ale ne už tak výrazně, stejně tak jako vyšší koncentrace roztoku. Naopak bude-li třeba nasprejovat co nejmenší částice při zachování výkonu peristaltického čerpadla (pro zachování stejné produktivity procesu), bude vhodné zvolit nižší teplotu, menší průměr trysky a optimálně i nižší koncentraci roztoku.

Grafy pro vstupní teplotu ukazují, že zvýšení vstupní teploty o 40 °C vedlo ke zvýšení výstupní teploty pouze o 20 °C. Jak pro d_{50} , tak pro d_{100} došlo ke zvětšení průměrné velikosti částic o více než 20 μm . U vyšší vstupní teploty může docházet k rychlejšímu odpařování rozpouštědla, které probíhá z povrchu kapek, respektive pevných částic. V případě vyšší teploty dochází k rychlejšímu odpařování rozpouštědla, což působí tlak na zvětšování kapky, a také na povrchu kapky vzniká krusta již pevného produktu. V případě pomalejšího odpařování rozpouštědla nevzniká pevná krusta, ale rozpuštěná účinná látka a další komponenty migrují z povrchu kapky, kde je jejich koncentrace vlivem odpařování vyšší, do středu kapky. Proto v takovém případě může vzniknout plná homogenní částice, která je menší.

Na grafech zobrazujících průtok zásobního roztoku lze vidět, že trojnásobné zvýšení průtoku sprejovaného roztoku vedlo shodně u d_{50} i d_{100} jen k nepatrnému zvýšení velikosti částic (průměrně o 5–6 μm) a zanedbatelnému poklesu výstupní teploty. U výstupní teploty by se dalo očekávat její snížení, neboť s vyšším průtokem roztoku je třeba odpařit více rozpouštědla a odpařování je endotermním dějem. Při daném průtoku sušícího plynu je ovšem změna průtoku sprejovaného roztoku malá a na výstupní teplotě se neprojevila.

Naopak u grafů zobrazujících vliv koncentrace zásobního roztoku se trendy pro d_{50} a d_{100} liší. Lze předpokládat, že koncentrovanější roztok může tvořit větší kapky, které by vedly k větším částicím produktu. V případě d_{100} vedlo přibližně dvojnásobné zvýšení koncentrace roztoku ke zvětšení velikosti částic průměrně o 13 μm , zatímco u d_{50} se změna koncentrace roztoku na velikosti částic téměř neprojevila. Vysvětlení této disproporce by mohlo poskytnout měření velikosti atomizovaných kapek po nástřiku do sprejového válce, ovšem takové měření nebylo z časových důvodů provedeno.

Se zvětšením průměru trysky došlo k nárůstu hodnot d_{50} a d_{100} v průměru o 21 a 23 μm . Lze předpokládat, že použitím trysky o větším průměru dochází k také k tvorbě kapek o větším průměru.

8.3 Vliv vstupních parametrů na teplotu skelného přechodu

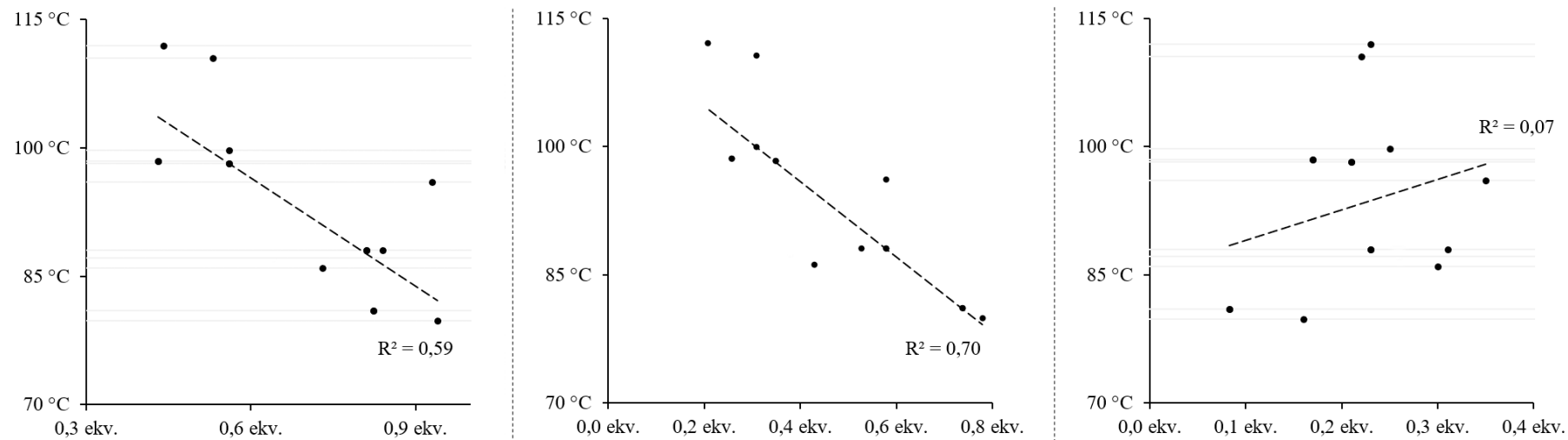
U teploty skelného přechodu lze předpokládat, že její hodnota klesá se zvyšujícím se celkovým obsahem zbytkových rozpouštědel. Tento předpoklad byl jasně potvrzen (Obr. 27).

Každý z bodů na Obr. 27 odpovídá jednomu experimentu. Obr. 28 a Obr. 29 pak znázorňují vliv konkrétního vstupního parametru (vstupní teploty – graf zvýrazněný modře, průtoku zásobního roztoku – růžově, koncentrace zásobního roztoku – žlutě a průměru trysky – tyrkysově).

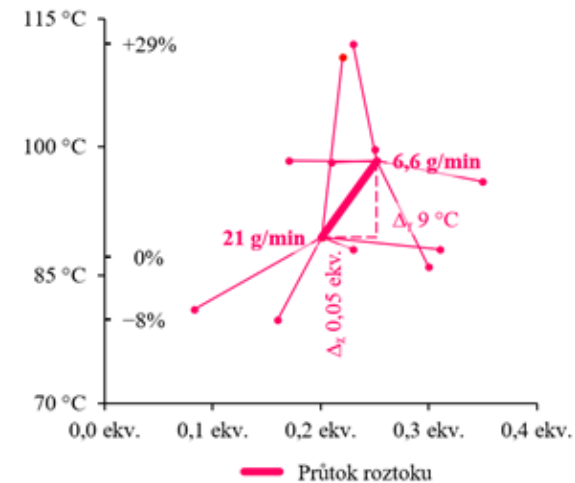
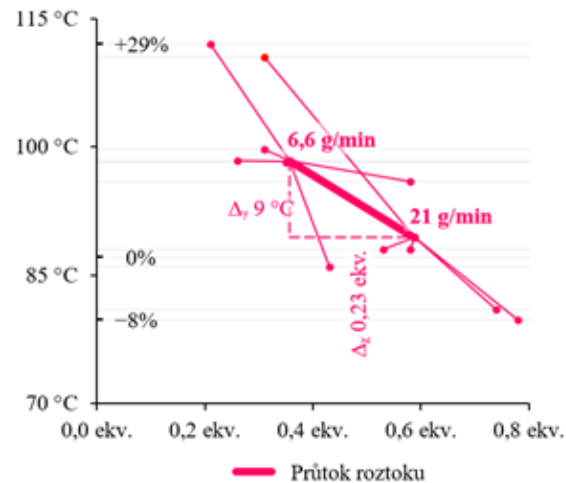
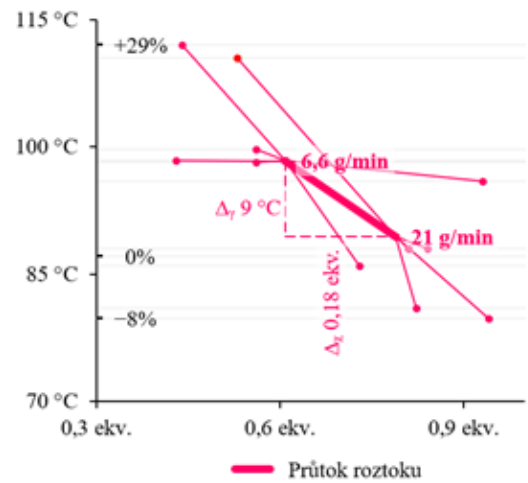
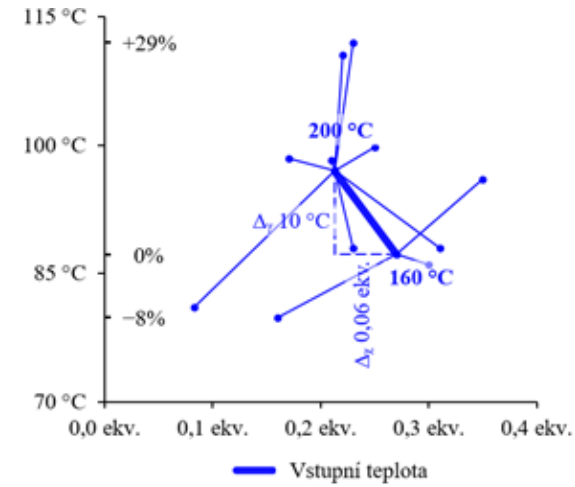
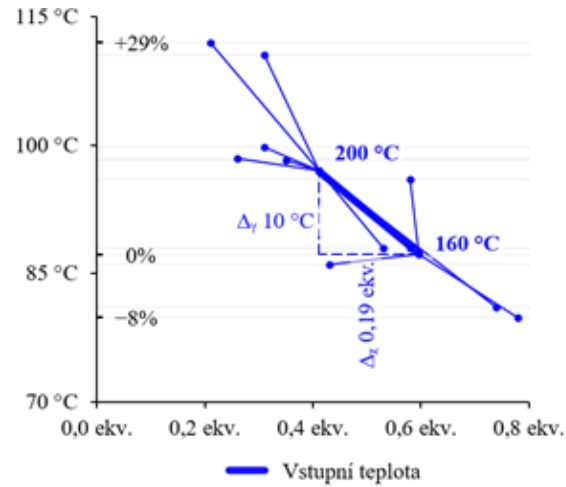
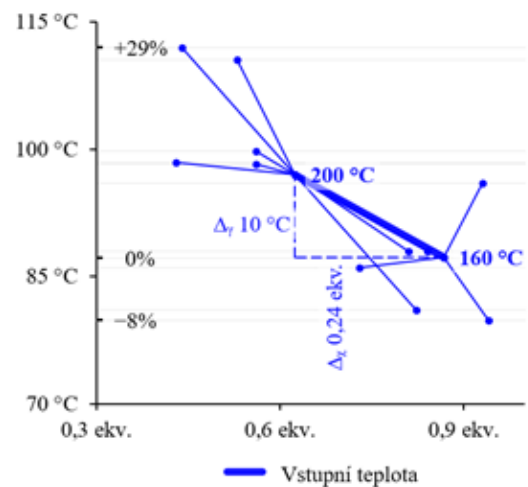
Z Obr. 28 a Obr. 29 dále vyplývá, že žádný z jednotlivých vstupních parametrů nemá na výslednou teplotu skelného přechodu rozhodující vliv. Pro výrobu materiálu s co nejvyšším T_g je vhodné zvolit vyšší vstupní teplotu (díky níž dochází k efektivnějšímu odpařování rozpouštědel), vyšší koncentraci zásobního roztoku (neboť tím klesá množství rozpouštědla, které je nutno odpařit), nižší průtok roztoku (menší množství rozpouštědel k odpaření za daný čas) a větší průměr trysky.

Protože pro sprejování meloxikamu byla použita směs dvou rozpouštědel, bylo zajímavé zjistit, jakou mírou přispívá k poklesu teploty skelného přechodu samotný obsah zbytkového DMF a zbytkového toluenu (Obr. 27, Obr. 28 a Obr. 29).

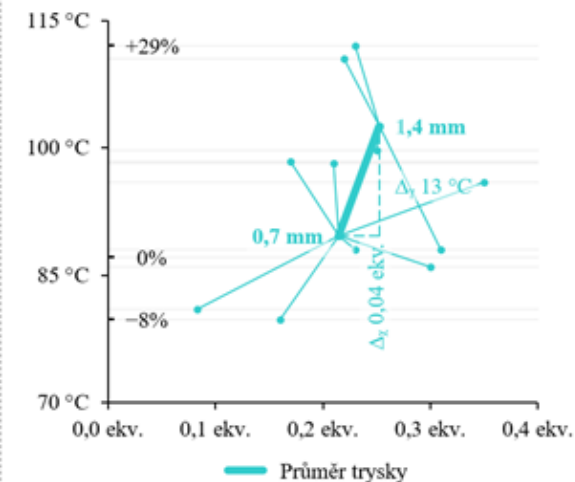
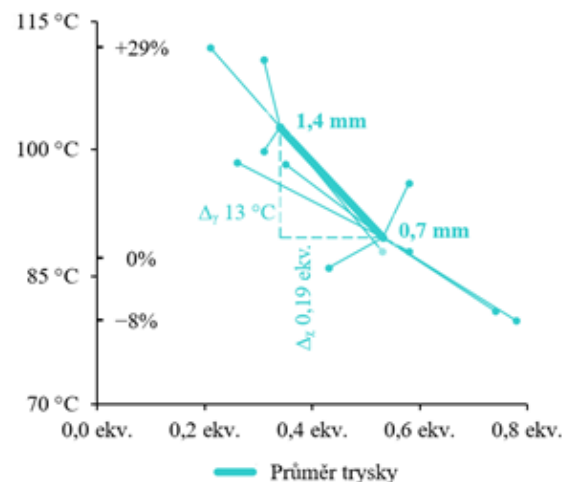
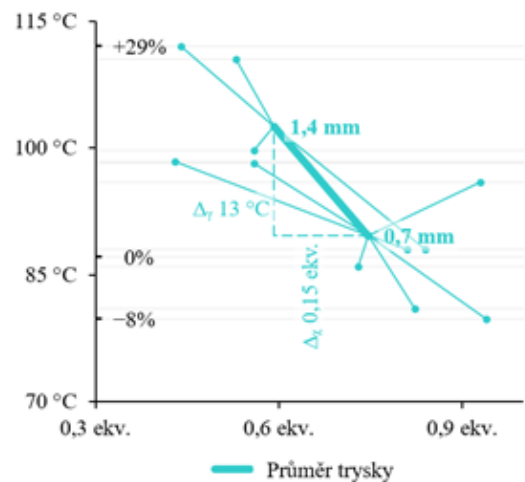
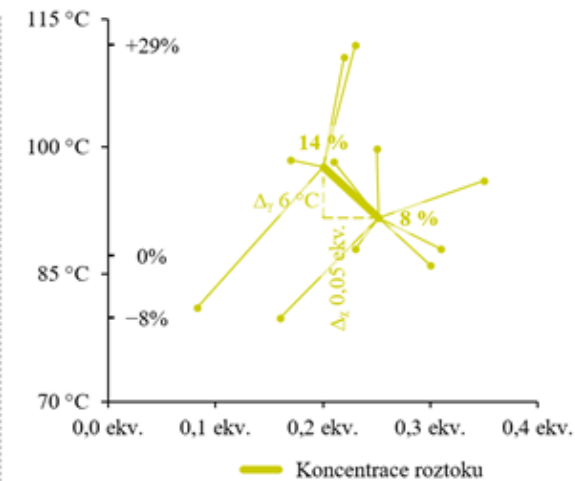
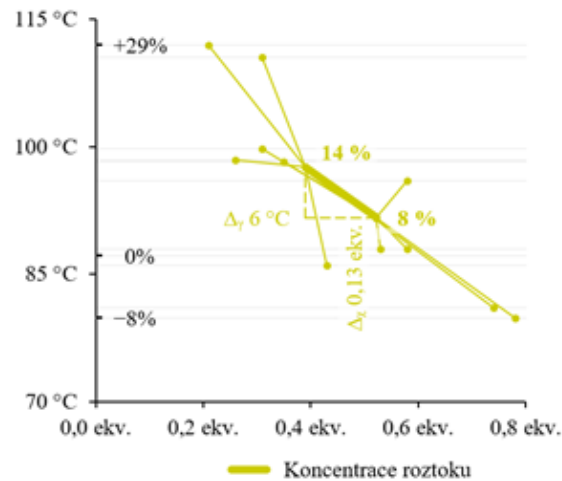
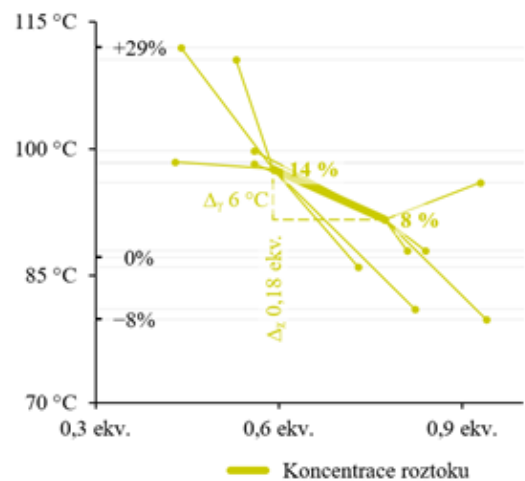
Zatímco pro samotné zbytkové DMF platí, že T_g úměrně klesá s rostoucím množstvím tohoto rozpouštědla, pro samotný zbytkový toluen není taková jasná úměra pozorována (Obr. 27). Příčinou může být to, že množství zbytkového toluenu je pouze asi třetinové oproti množství zbytkového DMF.



Obr. 27: Závislost teploty skelného přechodu na celkovém obsahu zbytkových rozpouštědel (vlevo), obsahu zbytkového DMF (uprostřed) a obsahu zbytkového toluenu (vpravo) pro jednotlivé experimenty DoE.



Obr. 28: Závislost teploty skelného přechodu na celkovém obsahu zbytkových rozpouštědel (vlevo), obsahu zbytkového DMF (uprostřed) a obsahu zbytkového toluenu (vpravo) pro jednotlivé vstupní parametry – vstupní teplotu a průtok zásobního roztoku.



Obr. 29: Závislost teploty skelného přechodu na celkovém obsahu zbytkových rozpouštědel (vlevo), obsahu zbytkového DMF (uprostřed) a obsahu zbytkového toluenu (vpravo) pro jednotlivé vstupní parametry – koncentraci zásobního roztoku a průměr trysky.

8.4 Disoluce

Test disoluce umožňuje předvídat absorpci léčiva *in vivo* v podmínkách *in vitro*. Sleduje se rychlost a množství uvolněné léčivé látky v předepsané kapalině v čase.

Na Obr. 30 lze pozorovat, že disoluční profily jednotlivých šarží se liší ve druhé minutě, kdy se množství rozpuštěného meloxicamu pohybuje v rozmezí 30 až 75 %. Již v páté minutě je ale uvolněné množství meloxicamu pro všechny šarže téměř stejné a zůstává konstantní až do konce měření (60 minut).

Sprejované disperze mají podobu velmi lehkých prášků (s hustotou přibližně 100 g/l), které se velmi neochotně a nereprodukovatelně smáčejí. Aby tímto způsobem nedošlo k ovlivnění měření disoluce, byly všechny šarže nejprve suspendovány v malém množství vody za pomoci ultrazvuku.

Pro srovnání byly za stejných podmínek změřeny disoluční profily také originálních lékových forem meloxicamu. Movalis je klasická 15mg tableta, zatímco Mel-forte je 15mg orodispergovatelná tableta, čemuž odpovídá rychlé uvolnění účinné látky.

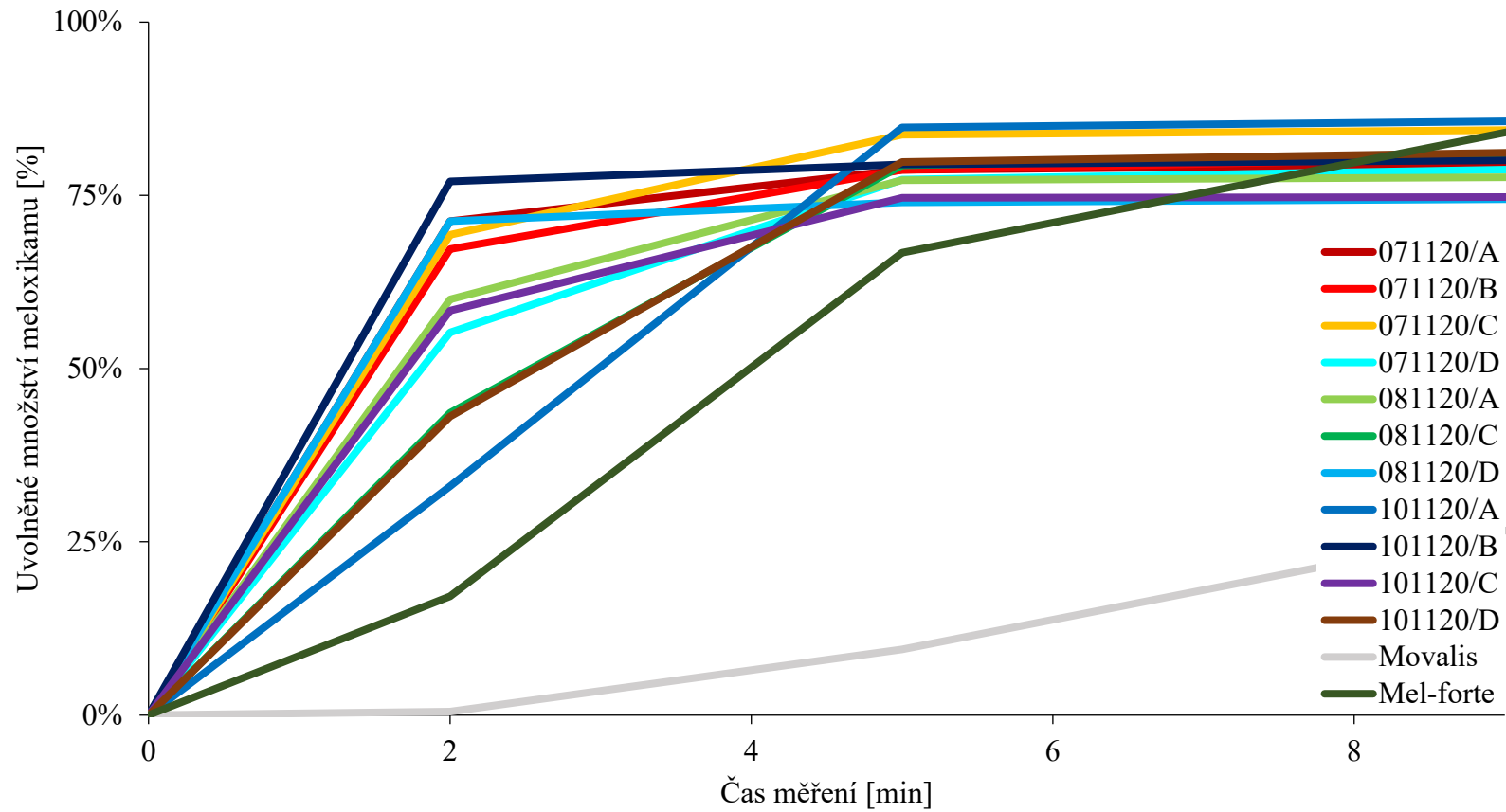
8.4.1 Vyhodnocení DoE

Cílem bylo zjistit, jestli se rozdíly ve velikosti částic jednotlivých šarží projeví i v disoluci.

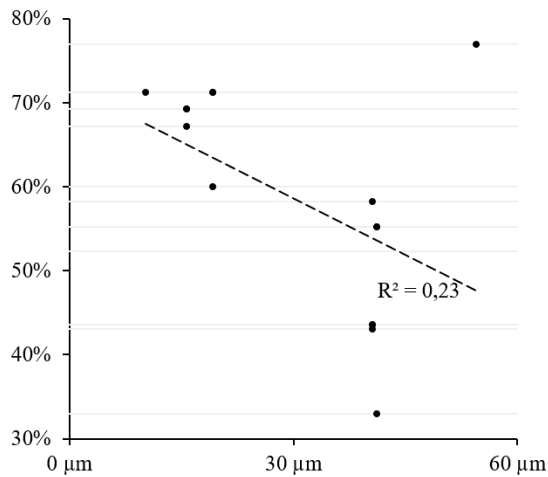
Každý z bodů v Obr. 31 odpovídá jednomu experimentu, který byl proveden viz Tabulka 6. Tento obrázek znázorňuje závislost disoluce ve druhé minutě (osa y) na velikosti částic d_{50} (osa x), která se ukázala být nepřímo úměrná. Rychlost rozpouštění je přímo úměrná velikosti povrchu částic (1. Fickův zákon), proto by se meloxicam měl rychleji uvolnit ze šarží s nejmenšími částicemi (071120/A, 071120/B a 071120/C).

Obr. 32 pak znázorňuje vliv jednotlivých vstupních parametrů. Z grafu vyplývá, že žádný z jednotlivých parametrů nemá na výslednou rychlost rozpouštění rozhodující vliv, a pro získání produktu s co nejvyšší rychlostí rozpouštění je tedy vhodné zvolit kombinaci nižší vstupní teploty, nižší koncentrace zásobního roztoku, vyššího průtoku zásobního roztoku a nižšího průměru sprejové trysky.

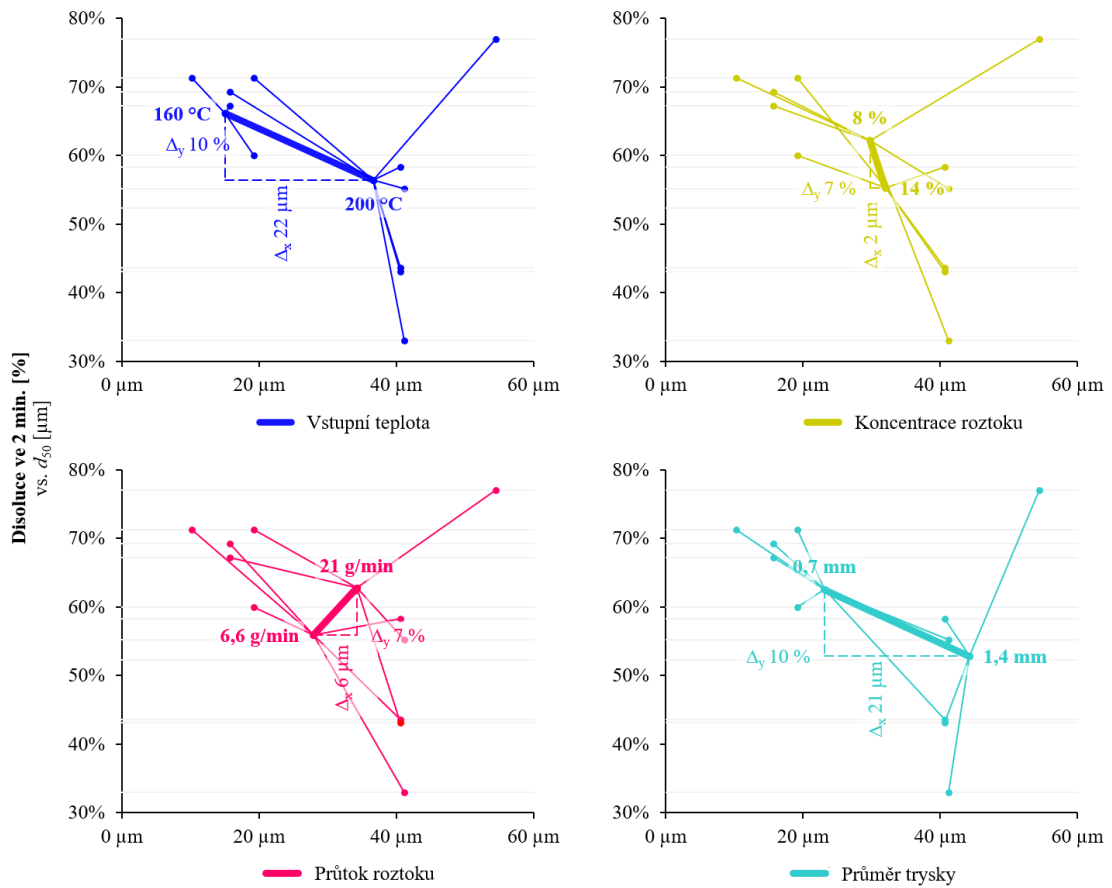
Fosfátový pufr (pH 6,8)
900 ml – metoda s pádlem
75 ot/min/45 min, 150 ot/min/15min



Obr. 30: Disoluce jednotlivých šarží sprejově sušeného meloxicamu/HPMCP HP-55 a originálních lékových forem meloxicamu.



Obr. 31: Závislost disoluce ve druhé minutě na velikosti částic d_{50} pro jednotlivé experimenty DoE.



Obr. 32: Závislost disoluce ve druhé minutě na velikosti částic d_{50} pro jednotlivé vstupní parametry.

9. ZÁVĚR

Hlavním cílem diplomové práce bylo zjistit, jestli je možné na malé laboratorní sprejové sušárně vyrobit disperze meloxicamu ve ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy s různou velikostí částic. Bylo zjištěno, že v závislosti na konkrétním nastavení vstupních parametrů sprejové sušárny je možné velikost částic produktů do určité míry ovlivnit. Podařilo se připravit šarže s částicemi pro $d_{10}/d_{50}/d_{100}$ od 2,4/10,2/34,6 μm až po 11,7/54,5/78,5 μm , což představuje rozdíl ve velikostech přibližně o půl řádu.

Bylo zjištěno, že nejvýznamnějšími vstupními parametry, které mají na výslednou velikost částic vliv, jsou vstupní teplota a průměr sprejové trysky. Pro oba tyto parametry platí přímá úměra, tedy že čím vyšší hodnota je nastavena, tím větší částice produktu vznikají. Další sledované vstupní parametry, kterými byla koncentrace zásobního roztoku a průtok sprejovaného roztoku, mají na velikost částic produktu menší vliv.

Ukázalo se, že rozdíly ve velikostech částic sprejově sušených disperzí mají také určitý vliv na jejich *in vitro* vlastnosti při měření disoluce. Bylo pozorováno, že šarže s menšími částicemi se rozpouštějí rychleji. Tyto rozdíly se projevovaly během prvních pěti minut měření. V dalších měřených bodech už nebyly mezi šaržemi významné rozdíly, protože rychlost rozpouštění amorfního meloxicamu je vysoká. Rychlost rozpouštění všech připravených šarží sprejově sušených disperzí meloxicamu byla mnohem vyšší než rychlost rozpouštění originálního léčiva (Movalis) a srovnatelná s orodisperzní formulací meloxicamu (Mel-forte). Amorfní disperze meloxicamu může být vhodná pro formulaci meloxicamu s rychlým uvolňováním.

Dále byly sledovány i další parametry, které jsou pro charakterizaci sprejovaných materiálů důležité, a to teplota skelného přechodu a obsah zbytkových rozpouštědel. Bylo pozorováno, že teplota skelného přechodu připravených pevných disperzí je podle očekávání nepřímo úměrná celkovému obsahu zbytkových rozpouštědel a celkový obsah zbytkových rozpouštědel je přímo úměrný výstupní teplotě sprejové sušárny.

Popsané trendy platí pro tento konkrétní studovaný případ sprejového sušení meloxicamu, ale lze předpokládat, že podobné závislosti platí obecně.

10. REFERENCE

1. **Krzysztof Sollohub, Krzysztof Cal.** Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. vol. 99, 575–586. ISSN: 0022-3549.
2. **M. Verschueren, J. Straatsma, M. Schutyser a kol.** New tools to optimise spray dryers. *New Food 2*. 2007. vol. 2, 20 - 24. ISSN 1461-4642.
3. **M. Amdadul Haque, Yakindra Prasad Timilsena, Benu Adhikari.** Book chapter Spray drying. *Drying Technologies for Foods: Fundamentals & Applications*. 2015. 79-106. ISBN: 9789383305841.
4. **R. P. Patel, M. P. Patel and A. M. Suthar.** Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology*. 2009. vol. 2, 44-47. ISSN: 0974-6846.
5. **Mark Davis, Gavin Walker.** Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2017. vol. 269, 110-127. ISSN: 0168-3659.
6. **R. Ambrus, P. Kocbek, J. Kristl a kol.** Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009. vol. 381, 153-159. ISSN 0378-5173.
7. **Rainsford, K.D.** Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *The American Journal of Medicine*. 1999. vol. 107, 27-35. ISSN: 0002-9343.
8. **Anita Pomázi, Rita Ambrus, Péter Sipos, Piroska Szabó-Révész.** Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline microcomposites. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011. vol. 56, 183-190. ISSN 0731-7085.
9. **Parya Reisi Nassab, Róbert Rajkó, Piroska Szabó-Révész.** Physicochemical characterization of meloxicam–mannitol binary systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006. vol. 41, 1191-1197. ISSN: 0731-7085.
10. **National Center for Biotechnology Information.** PubChem Compound Summary for CID 54677470, Meloxicam. *PubChem*. [Online] [Citace: 5. 2. 2021.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam>.
11. **Bekker A, Klopping C, Collingwood S.** Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2018. vol. 34, 450-457. ISSN: 0970-9185.
12. **Roy Fleischmann, Imran Iqbal, Gleb Slobodin.** Meloxicam. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2002. vol. 3, 1501-1512. ISSN: 1744-7666.
13. **Noble, S., Balfour, J.A.** Meloxicam. *Drugs*. 1996. vol. 51, 424–430.

14. **Türck, D. and Roth, W. and Busch, U.** A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam. *Rheumatology*. 1996. vol. 1, 35. ISSN: 1462-0324.
15. **Anita Chvatal, Rita Ambrus, Petra Party a kol.** Formulation and comparison of spray dried non-porous and large porous particles containing meloxicam for pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. vol. 559, 68-75. ISSN: 0378-5173.
16. **David R. Weyna, Miranda L. Cheney, Ning Shan a kol.** Improving Solubility and Pharmacokinetics of Meloxicam via Multiple-Component Crystal Formation. *Molecular Pharmaceutics*. 2012. vol. 9, 2094-2102. ISSN: 1543-8392.
17. **Anita Pomázi, Francesca Buttini, Rita Ambrus a kol.** Effect of polymers for aerolization properties of mannitol-based microcomposites containing meloxicam. *European Polymer Journal*. 2013. vol. 49, 2518-2527. ISSN: 0014-3057.
18. **Tamás Horváth, Rita Ambrus, Gergely Völgyi a kol.** Effect of solubility enhancement on nasal absorption of meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. vol. 95, 96-102. ISSN: 0928-0987.
19. **Peter Luger, Klaus Daneck, Wolfhard Engel a kol.** Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996. vol. 4, 3. ISSN: 0928-0987.
20. **P. R. Babu, C. V. Subrahmanyam, J. Thimmasetty a kol.** Solubility of Meloxicam in Mixed Solvent Systems. *Ethiopian Pharmaceutical Journal* . 2007. vol. 25, 23-28. ISSN: 1029-5933.
21. **Puvvadi, Satheshbabu, Subrahmanyam a kol.** Solubility Enhancement of Cox-II Inhibitors by Cosolvency Approach. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. vol. 7, 119-126. ISSN: 1816-1839.
22. **Neelam Seedher, Sonu Bhatia.** Solubility enhancement of COX-2 inhibitors using various solvent systems. *AAPS PharmSciTech*. 2003. vol. 4, 36-44. ISSN: 1530-9932.
23. **Timothy Bee, Mohammed Rahman.** Insolubility solved by spray drying. *Manufacturing Chemist*. [Online] [Citace: 10. 2. 2021.] https://manufacturingchemist.com/news/article_page/Insolubility_solved_by_spray_drying/46618.
24. **Bhavesh B. Patel, Jayvadan K. Patel, Subhashis Chakraborty, Dali Shukla.** Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015. vol. 23, 352-365. ISSN: 1319-0164.
25. **L. Gruberová, B. Kratochvíl.** Pevné disperze málo rozpustných léčiv. *Chemické listy*. 2019. vol. 383-390, 113. ISSN 1213-7103.

26. **Reinhard Vehring, Willard R. Foss, David Lechuga-Ballesteros.** Particle formation in spray drying. *Journal of Aerosol Scienc.* 2007. vol. 38, 728-746. ISSN: 0021-8502.
27. **Amrit Paudel, Zelalem Ayenew Worku, Joke Meeus a kol.** Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2013. vol. 453, 253-284. ISSN: 0378-5173.
28. **Hawach Scientific.** What Is Spray Drying Process? *hawachdryer.* [Online] [Citace: 18. 4 2021.] <https://www.hawachdryer.com/what-is-spray-drying-process/>.
29. **Shazly G, Badran M, Zoheir K, Alomrani A.** Utilization of spray drying technique for improvement of dissolution and anti-inflammatory effect of Meloxicam. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015. vol. 28, 103-111. ISSN: 1011-601X.
30. **Asep Bayu Dani Nandiyanto, Kikuo Okuyama.** Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges. *Advanced Powder Technology.* 2011. vol. 22, 1-19. ISSN: 0921-8831.
31. **Ferry Iskandar, Asep Bayu Dani Nandiyanto, W. Widiyastuti a kol.** Production of morphology-controllable porous hyaluronic acid particles using a spray-drying method. *Acta Biomaterialia.* 2009. vol. 5, 1027-1034. ISSN: 1742-7061.
32. **Kikuo Okuyama, Mikrajuddin Abdullah a kol.** Preparation of functional nanostructured particles by spray drying. *Advanced Powder Technology.* 2006. vol. 17, 587-611. ISSN: 0921-8831.
33. **Alison Stoddart, W. James Feasta, Steve P. Rannard.** Synthesis and thermal studies of aliphatic polyurethane dendrimers: a geometric approach to the Flory–Fox equation for dendrimer glass transition temperature. *Soft Matter.* 2012. vol. 8, 1096-1108. ISSN: 1744-6848.
34. **Krzysztof Sollohub, Krzysztof Cal.** Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. 2010. vol. 587-597, 99. ISSN: 0022-3549.
35. **Eva Maria Littringer, Axel Mescher, Susanna Eckhard a kol.** Spray Drying of Mannitol as a Drug Carrier—The Impact of Process Parameters on Product Properties. *Drying Technology.* 2012. vol. 30, 114-124. ISSN: 1532-2300.
36. **Dave A. Miller, Daniel Ellenberger, Marco Gil.** Spray-Drying Technology. *Formulating Poorly Water Soluble Drugs.* 12/ 2016. vol. 22, 437-525. ISBN: 978-3-319-42609-9.
37. **D. Chiou, T. A. G. Langrish a R. Braham.** Partial Crystallization Behavior during Spray Drying: Simulations and Experiments. *Drying Technology.* 2007. vol. 26, 27-38. ISSN: 1532-2300.

38. **Rodrigo M. Martins, Silvia Siqueira, Luciana A. Tacon a kol.** Microstructured ternary solid dispersions to improve carbamazepine solubility. *Powder Technology*. 2012. vol. 215-216, 156-165. ISSN: 0032-5910.
39. **Dan E. Dobry, Dana M. Settell, John M. Baumann a kol.** A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2009. vol. 4, 133–142. ISSN: 1939-8042.
40. **Oluwatomide Adeoye, Clarinda Costa, Teresa Casimiro a kol.** Preparation of ibuprofen/hydroxypropyl- γ -cyclodextrin inclusion complexes using supercritical CO₂-assisted spray drying. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2018. vol. 133, 479-485. ISSN: 0896-8446.
41. **Isa Martins Fukuda, Camila Francini Fidelis Pinto, Camila dos Santos Moreira a kol.** Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. vol. 54. ISSN: 2175-9790.
42. **Steven A. Weissman, Neal G. Anderson.** Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. *Organic Process Research & Development*. 2015. vol. 19, 1605-1633. ISSN: 1520-586X.
43. **E.M. Littringer, R. Paus, A. Mescher a kol.** The morphology of spray dried mannitol particles — The vital importance of droplet size. *Powder Technology*. 2013. vol. 239, 162-174. ISSN: 0032-5910.