

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické technologie



Diplomová práce

Sprejové sušení suspenze léčiva v roztoku laktózy

Spray drying of a drug suspension in lactose solution

Hradec Králové, 2022

Klára Vlková

„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 jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Klára Vlková

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu a také poskytnuté věcné připomínky a rady při zpracování této diplomové práce. Poděkování patří také PharmDr. Tereze Vařilové a paní Lence Svobodové za pomoc při získávání hodnot pro experimentální část práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	8
3	Zadání a cíle práce	10
4	Úvod.....	11
5	Teoretická část	12
5.1	Metoda sprejového sušení	12
5.2	Fáze sprejového sušení.....	12
5.2.1	Atomizace	12
5.2.2	Sušení.....	13
5.2.3	Tvorba částic.....	14
5.2.4	Separace	14
5.3	Ovlivnění rozpustnosti a biologické dostupnosti léčiva s využitím sprejového sušení	16
5.4	Sprejové sušení laktózy.....	23
5.4.1	Laktóza jako nosič pro inhalační podání léčiv.....	23
5.4.2	Sprejově sušená laktóza jako pomocná látka v tabletách	27
5.4.3	Sprejové sušení laktózy s dalšími léčivy	27
6	Experimentální část.....	29
6.1	Použité přístroje	29
6.2	Použité suroviny	30
6.3	Metody přípravy	30
6.3.1	Sprejové sušení	30
6.3.2	Mikroskopické hodnocení.....	32
6.3.3	Disoluce a spektrofotometrie	33

6.3.4	Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)	35
7	Diskuze a výsledky	36
7.1	Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům.....	36
7.2	Hodnocení vzhledu a geometrických charakteristik částic	37
7.3	Disoluce.....	56
7.4	Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).....	63
8	Závěr	74
9	Použitá literatura	76

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D

Posluchač: Klára Vlková

Název diplomové práce: Sprejové sušení suspenze léčiva v roztoku laktózy

Sprejové sušení může být využíváno pro zvýšení rozpustnosti a tím biologické dostupnosti léčiv, které jsou špatně rozpustná ve vodě. V této práci byly sprejovým sušením připravené částice ze suspenze meloxicamu v roztoku laktózy. Byl zkoumán vliv velikosti trysky 0,7 mm a 1,4 mm, vliv koncentrace léčiva 0,5 g/100 ml a 1 g/100 ml, a také vliv koncentrace laktózy na vlastnosti vzniklých částic. Použité roztoky laktózy měly koncentrace 15, 20 a 25 %.

Hodnocení vzhledu a velikosti vzniklých částic bylo provedeno s pomocí optické a skenovací elektronové mikroskopie (SEM). Za využití disoluce bylo zkoumáno množství uvolněného léčiva a tepelné charakteristiky částic byly hodnoceny pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC). Hodnocení pomocí SEM a DSC bylo poté provedeno znovu po 6 měsících od prvního měření.

Vzniklé částice byly kulovitěho tvaru bez povrchových nerovností. V některých z nich se nacházely shluky částic meloxicamu. Při druhém pozorování po 6 měsících byla patrná krystalizace sférických částic amorfnní laktózy. Velikostní rozmezí většiny částic se pohybovalo mezi 7,5–15 μm , kdy vzorky sušené pomocí větší trysky 1,4 mm obsahovaly větší výsledné částice.

Disoluční profil ukázal lepší uvolnění léčiva ze sušených prášků, ale také z fyzikálních směsí meloxicamu a laktózy v porovnání se samotným meloxicamem. Vyšší koncentrace meloxicamu, tedy 1 g/100 ml a také menší tryska 0,7 mm vykazovaly hladší průběh disoluce.

Na DSC termogramech byly viditelné píky dehydratace, teploty tání, krystalizace a také teploty skelného přechodu. Teplota skelného přechodu byla však u některých

vzorků zakryta píkem dehydratace a její přítomnost, a tedy i přítomnost amorfní formy, můžeme pouze předpokládat. Na termogramech části vzorků, především vzorků sušených tryskou 0,7 mm, byla teplota skelného přechodu zaznamenána i při měření po 6 měsících, což může značit větší stabilitu těchto částic.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Klára Vlková

Title of Thesis: Spray drying of a drug suspension in lactose solution

Spray drying can be used to increase the solubility and thus bioavailability of drugs that are poorly soluble in water. In the present work, particles from a suspension of meloxicam in lactose solution were prepared by spray drying. The effect of the nozzle size of 0.7 mm and 1.4 mm, the effect of drug concentration of 0.5 g/100 ml and 1 g/100 ml, and the effect of lactose concentration on the properties of the resulting particles were investigated. The lactose solutions used had concentrations of 15, 20 and 25 %.

The appearance and size of the formed particles were evaluated using optical and scanning electron microscopy (SEM). The amount of drug released was investigated using dissolution and the thermal characteristics of the particles were evaluated using differential scanning calorimetry (DSC). The evaluation by SEM and DSC was then performed again 6 months after the first measurement.

The resulting particles were spherical in shape with no surface irregularities. Some of them contained clusters of meloxicam particles. At the second observation after 6 months, crystallization of spherical amorphous lactose particles was evident. The size range of most particles was between 7.5–15 μm , with samples dried using the larger 1.4 mm nozzle containing larger resulting particles.

The dissolution profile showed better drug release from the dried powders, but also from the physical mixtures of meloxicam and lactose compared to meloxicam alone. Higher concentration of meloxicam 1 g/100 ml and also smaller nozzle of 0.7 mm showed smoother dissolution process.

Peaks of dehydration, melting and crystallization temperatures as well as glass transition temperatures are visible in the DSC thermograms. However, the glass transition temperature in some samples was obscured by the dehydration peak and its presence, and therefore the presence of the amorphous form, can only be assumed. In the thermograms of some samples, especially those dried with the 0.7 mm nozzle, the glass transition temperature was also recorded when measured after 6 months, which may indicate a greater stability of these particles.

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem diplomové práce je příprava sprejově sušeného prášku s obsahem laktózy a meloxicamu a jeho následné hodnocení v souvislosti se zvýšením rozpustnosti a uvolňování ve vodě špatně rozpustného léčiva. Experimentální část bude zaměřena na přípravu sprejově sušených částic a hodnocení vybraných vlastností.

Částice budou připraveny ze suspenze léčiva v roztoku laktózy o různé koncentraci pomocí trysek o různém průměru. Hodnocen bude vliv koncentrace léčiva, laktózy a velikosti trysky na vlastnosti připravených částic. Vzhled a velikost částic budou hodnoceny mikroskopicky, termální charakteristiky pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie a uvolňování léčiva pomocí disoluční zkoušky.

Získané výsledky budou sloužit především jako podklad pro další experimenty a možné kombinace s jinými pomocnými látkami, které by mohly sloužit pro zvýšení rozpustnosti ve vodě špatně rozpustných léčiv.

4 ÚVOD

Sprejové sušení je proces odstraňování vlhkosti z roztoku, suspenze nebo emulze, při kterém dochází k tvorbě suchého prášku. Tato metoda může být využívána například pro zvýšení rozpustnosti a biologické dostupnosti ve vodě špatně rozpustných léčiv. Díky použití vhodné pomocné látky, jakožto nosiče, může vzniknout ve vodě rozpustnější forma léčiva, a tím se může zvýšit i jeho biologická dostupnost. [1]

Meloxikam je léčivo, které se vyznačuje sníženou rozpustností ve vodě. Meloxikam se řadí do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv, známých pod zkratkou NSAID. Využití meloxikamu můžeme nalézt například při léčbě osteoartritidy nebo také revmatoidní artritidy. [2]

Laktóza je mléčný cukr, který se komerčně získává ze syrovátky kravského mléka. Lze ji považovat za jednu z nejrozšířenějších pomocných látek používaných při výrobě farmaceutických přípravků. Laktóza upravená sprejovým sušením se využívá jako nosič v inhalátorech suchých prášků, ale také jako pomocná látka pro lisování tablet. [3]

V této diplomové práci byly pomocí sprejového sušení připraveny a následně hodnoceny částice s obsahem laktózy a meloxikamu jako kombinace pro potenciální zvýšení rozpustnosti léčiva.

5 TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Metoda sprejového sušení

Sprejové sušení je proces transformace roztoku, suspenze nebo emulze do podoby suchého prášku odpařením rozpouštědla a tím odstranění vlhkosti z původní kapalné formy. Proces sprejového sušení probíhá ve sprejových sušárnách (Obrázek 1). Produktem samotného sušení může být nejen prášek, ale také granulát či aglomerovaný prášek. [4][5][6]

Sprejové sušení je dlouho používaná metoda, která se zprvu používala pouze v potravinářství, až později se začala používat také ve farmaceutickém a jiném průmyslu. První zmínky o této metodě pocházejí již z roku 1860, ale až roku 1872 byl ve Spojených státech amerických registrován první patent týkající se sprejového sušení, za jehož objevitele je považován Samuel Percy. Původní sprejové sušárny nebyly velmi efektivní ani bezpečné, avšak potřeba převozu velkého množství potravy, a tedy jeho zmenšení a snížení hmotnosti, pomohlo k rozvoji metody sprejového sušení v průběhu druhé světové války a inovuje se dodnes. [4][5][7]

5.2 Fáze sprejového sušení

Proces sprejového sušení můžeme rozdělit na čtyři hlavní fáze, kterými jsou atomizace, sušení, tvorba částic a separace suchých částic. [4][5]

5.2.1 Atomizace

V první klíčové fázi sprejového sušení dochází k přívodu kapalné výchozí suroviny pomocí čerpadel do atomizéru a poté k jejímu rozprašování na jemné kapičky. Atomizér musí být schopen vytvářet správnou velikost kapek. Moc velké kapky se nedokážou dokonale vysušit, naopak moc malé se mohou spálit. Atomizovat lze pomocí několika typů zařízení jako jsou rotační atomizéry, tryskové atomizéry nebo dvě kapalinové trysky. [6][8]

Rotační atomizéry

Rotační atomizéry mají horizontální disk, nebo kolo, do jehož středu je pod tlakem přiváděna kapalná výchozí surovina. Atomizace je docílena odstředivou silou,

která vzniká rotací kola, nebo disku velkou rychlostí a z výchozí suroviny se na okraji disku, nebo kola stávají malé kapky. [6][8]

Dvě kapalinové trysky

Atomizace kapalinovými tryskami probíhá díky kinetické energii. Během procesu dochází ke smísení kapalné výchozí látky a stlačeného nosného plynu v trysce, nebo mimo ni. Vysoká rychlost plynu způsobí velkou třecí sílu na povrchu kapaliny výchozí suroviny, a tím dochází k vytvoření kapek. [4][6][8]

Tryskové atomizéry

Princip tohoto atomizéru spočívá ve vedení kapalné výchozí suroviny pod tlakem v trubičce se zmenšujícím se průměrem za vysoké rychlosti. Poté co kapalná výchozí surovina projde malým otvorem trysky, klesne tlak natolik, že se kapalina rozdělí na jednotlivé kapky. [4][6]

5.2.2 Sušení

Díky velkému povrchu atomizovaných kapek, které jsou vystaveny sušicímu plynu, probíhá sušení, tedy přeměna kapek na částice. V této fázi jsou atomizované kapky vystaveny horkému plynu, což má za následek odpaření vlhkosti. Sušicím plynem může být atmosférický vzduch, nebo v některých případech i inertní plyny. Sušení probíhá v sušicí komoře. Sušicí komory mohou být různě velké a většinou mají válcovitý tvar.

Na základě proudění vzduchu a sušené látky v sušicí komoře rozlišujeme tři typy sušáren. První typ je souproudá sušárna, kde atomizované kapky i ohřátý plyn vstupují do horní části sušicí komory a proudí stejným směrem. Tento typ je vhodný např. pro termolabilní látky. Druhý typ je označován jako protiproudá sušárna, ve které jsou atomizované kapky zavedeny na opačném konci komory, než je zaveden vstup horkého plynu. Atomizér je umístěn navrchu a vzduch je do komory přiváděn zespodu. Třetí typ konstrukce je kombinace souběžného a protiproudého režimu. [6][9]

5.2.3 Tvorba částic

V sušící komoře se díky nelaminárnímu proudění jednotlivé kapky pohybují v různých prouděch vzduchu. Tento jev způsobuje, že každá kapka je vystavena různým podmínkám vlhkosti i teploty vzduchu a může tak vytvořit specifický druh částice. Nejmenší kapičky, menší než 5 μm , se suší ihned při kontaktu se sušícím plynem, středně velké kapičky, s velikostí 5–30 μm , spadávají do zpětného víru plynu nad vstupem sušícího plynu a největší kapky s největší hybností unikají vzdušnému víru a směřují ke stěnám komory, kde tvoří usazeniny. Výsledkem odpaření rozpouštědla jsou suché částice, které padají ke dnu komory. [4]

5.2.4 Separace

Suché částice unášené sušícím plynem musí být od sušícího plynu odděleny a shromážděny. Částice se oddělují nejčastěji pomocí filtrace, odstředivé síly v cyklónu, nebo pomocí elektrostatické síly. [6][8]

Separace v cyklónu

Mechanismus cyklonu spočívá v odstředivé síle. Cyklon se skládá z válcovité vrchní části, kam je přiváděn proud vzduchu obsahující sušené částice, a kuželovité spodní části. Sestupný tok vzduchu obsahující suché částice vytváří vnější vír, který díky své rychlosti vytváří odstředivou sílu. Ta odděluje plyn a sušené částice. Když plyn dosáhne kuželovité části, vytváří se vnitřní vír, který směřuje zpět k vrcholu cyklonu, zatímco částice se usazují do sběrné komory na dně cyklonu. [6][8]

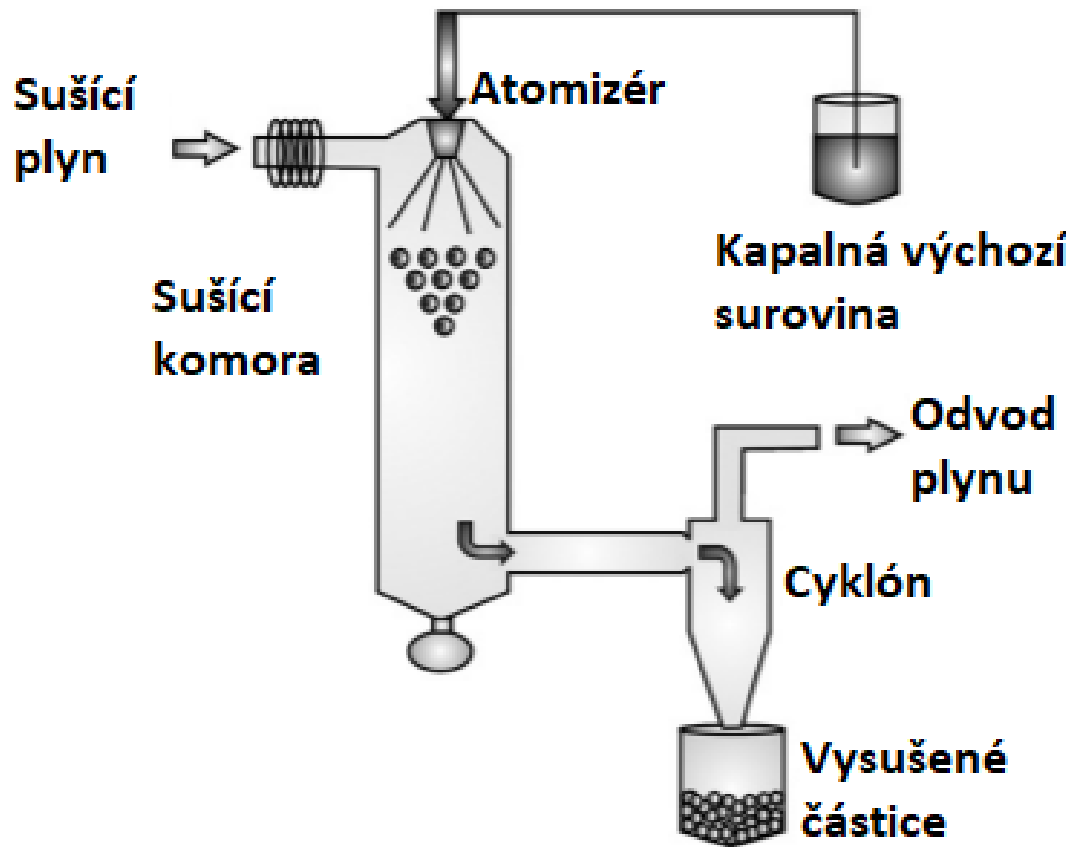
Sáčkový filtr

Filtrace je velmi často používaná metoda v procesu sprejového sušení. Proud vzduchu obsahující sušené částice vstupuje pod tlakem do filtru, kterým se částice zadržují, a z druhé části vychází pouze čistý vzduch. Částice, které se nahromadí na povrchu, jsou poté díky impulsům stlačeného protiprouděho vzduchu shromažďovány uvnitř sáčků. [6]

Elektrostatický odlučovač

Tato metoda je založena na principu elektrostatických sil. Elektrostatický odlučovač vytváří elektrické pole, kterým procházejí usušené částice. V prostoru elektrického

pole je ionizovaný plyn a kolem proudící částice se nabíjí a následně přiléhají na opačně nabitou desku. [6][8]



Obrázek 1: Schéma sprejové sušárny. Upraveno podle [10]

5.3 Ovlivnění rozpustnosti a biologické dostupnosti léčiva s využitím sprejového sušení

Velké množství léčiv se špatně rozpouští ve vodě, což může způsobit horší biologickou dostupnost po perorálním podání. Zlepšit rozpustnost ve vodě můžeme například zmenšením velikosti částic, amorfizací, tvorbou polymorfu, ko-kryystalu nebo tvorbou samoemulgujícího systému. Jednou z možností zvýšení rozpustnosti ve vodě může být právě sprejové sušení. Při procesu sprejového sušení může docházet k tvorbě amorfní formy, zmenšení velikosti částic, případně se může zvýšit rozpustnost ve vodě pomocí různých pomocných látek a jejich kombinací. Samotný proces sušení a výsledný produkt může být ovlivněn celou řadou parametrů, jako je typ sušící komory, vstupní a výstupní teplota, rychlost přívodu kapaliny a její koncentrace, či viskozita a rychlost sušícího plynu.

Jak bylo zmíněno výše, během sprejového sušení může docházet k tvorbě amorfní formy léčiva. Amorfní forma léčiva je ve srovnání s krystalickou formou ve vodě rozpustnější a tím i biologicky dostupnější, avšak její problém může být nižší stabilita. Každé léčivo je jiné, proto je důležité vybrat pomocnou látku, která bude amorfní formu nejlépe stabilizovat, nejčastěji pomocí vodíkových můstků. Stabilita amorfní formy je dána teplotou skelného přechodu, při které se mění fyzikální vlastnosti dané látky. Správný výběr pomocné látky může zkomplikovat některá z vlastností konkrétních látek. Velmi často se používají např. polymery. Polymer však může být hygroskopický, špatně mísitelný s některými léčivy, inkompatibilní nebo může být doprovázen dalšími problémy. Z tohoto důvodu se občas můžeme setkat se snahou vyhnout se použití polymerů. Ke stabilizaci amorfní formy lze využít i disperze zvané ko-amorfni formulace. V těchto disperzích se místo polymerů používají sloučeniny s nízkou molekulovou hmotností a vzniká tak amorfni homogenní jednofázová směs s větší stabilitou. Některá léčiva, jako je například naproxen, však po usušení žádnou amorfni formu nevykazují. [1][11][12]

Sprejové sušení může také zvyšovat rozpustnost díky ovlivnění velikosti částic. Zmenšení velikosti částic, a tím zvětšení jejich povrchu, může pomoci zvýšit rozpustnost ve vodě špatně rozpustného léčiva. [1][13]

Pro sprejové sušení léčiv, především těch, která jsou potřebná pouze v malém množství, se k ovlivnění rozpustnosti používají nosiče. Na přípravu sušené disperze je potřeba dle chemické struktury léčiva zvolit správný nosič. Tento nosič bývá většinou hydrofilní polymerní sloučenina, která je stejně jako léčivo rozpustná v daném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Mezi používané nosiče patří např.:

Deriváty celulózy

Celulózové deriváty jsou fyzikálně i chemicky různorodá skupina polymerů. Jedná se především o deriváty substituované alkylem, hydroxyalkylem, nebo estery těchto derivátů. Nejpoužívanější derivát celulózy je hypromelóza (hydroxypropylmethylcelulóza). [1]

Hydroxypropylmethylcelulóza acetát sukcinát je velmi vhodný polymer pro zvýšení rozpustnosti a biologické dostupnosti špatně rozpustného léčiva za pomoci sprejového sušení. Je vysoce rozpustný v těkavých organických rozpouštědlech, má amfifilní povahu a vysokou teplotu skelného přechodu. Hydrofobní části amfifilního polymeru interagují s nerozpustnými molekulami, zatímco hydrofilní části udržují stabilitu koloidů ve vodném prostředí. Bylo zjištěno, že produkt sprejového sušení hydroxypropylmethylcelulózy acetátu sukcinátu, jakožto pomocné látky, rychle poskytuje koncentraci volného léčiva a vytváří ve střevním lumen stabilní amorfní nanostruktury, což je důvodem zvýšené biologické dostupnosti. Pokud se jedná o stabilitu, sprejově sušený produkt je stabilní a umožňuje dlouhodobé skladování až po dobu dvou let. [14][15]

Vinylové polymery

Tyto polymery jsou tvořeny monomerní vinylovou jednotkou a jsou substituovány postranními řetězci, které jim dávají odlišné vlastnosti. Často užívaný je polyvinylpyrrolidon známý pod zkratkou PVP. PVP může mít rozdílné molekulové hmotnosti, což ovlivňuje jeho viskozitu a tím i obtížnost sprejového sušení. [1]

Využití PVP můžeme najít při zlepšování rozpustnosti raloxifenu pomocí sprejového sušení. Raloxifen je selektivní modulátor estrogenového receptoru a je účinný v prevenci osteoporózy. Výsledky ukázaly přibližně 2,6násobné zvýšení biologické dostupnosti sprejově sušeného raloxifenu s PVP v porovnání s čistou látkou.

Důvodem zvýšení rozpustnosti je pravděpodobně amorfizace raloxifenu v nosiči, kterým je hydrofilní polymer. [16]

Panizzon a spol. [17] ve své práci zkoušeli pomocí sprejového sušení s PVP zvýšit rozpustnost daidzenu, což je polyfenolická sloučenina špatně rozpustná ve vodě. Jeho použití zahrnuje prevenci osteoporózy a karcinomu prsu, má také neuroprotektivní a kardioprotektivní účinek a snižuje hyperglykémii. Bylo prokázáno zvýšení rozpustnosti a tím biologické dostupnosti přidáním PVP. Produkt byl amorfního charakteru, měl vysoký obsah daidzenu, žádnou zjištěnou krystalinitu a zároveň vykazoval zvýšenou rychlost rozpouštění.

Polymethylakrylátové polymery

Polymery obsahující různý poměr dvou a tří methylakrylátových monomerů se nazývají polymethylakrylátové polymery, obchodním názvem také Eudragit. Tyto polymery jsou získávány z esterů kyseliny akrylové a methakrylové za pomoci radikálové polymerizace. Různé druhy Eudragitů mají rozdílné vlastnosti. Eudragit L a Eudragit S se rozpouští ve vodě v závislosti na pH, čehož se dá využít u cíleného uvolňování. Tyto Eudragity se používají především v enterosolventních lékových formách. Eudragit E je určen pro okamžité uvolňování, především v žaludku. Eudragity jsou k dispozici ve formě granulí, prášků, vodných disperzí a také organických roztoků. [1][18]

V praxi lze Eudragit využít například ke zvýšení rozpustnosti a stability trans-resveratrolu, což je látka získávaná z hroznů, arašídů a bobulí. Trans-resveratrol má antioxidační vlastnosti a zkoumají se jeho účinky na rakovinu, neurologické poruchy, diabetes, kardiovaskulární onemocnění a onemocnění jater. Eudragit E je kationtový kopolymer, který byl ve studii Ha Eun-Sol a spol. [19] neutralizován kyselinou chlorovodíkovou kvůli maximalizaci rozpustnosti trans-resveratrolu. Amorfni pevná disperze byla získána sprejovým sušením. Při poměru 10:90, kde 10 odpovídá trans-resveratrolu a 90 Eudragitu E s kyselinou chlorovodíkovou, byl trans-resveratrol zcela rozpuštěn již za 30 minut, což z této kombinace dělá nejučinnější pevnou disperzi pro rozpouštění trans-resveratrolu.

Polyethylenoxidové polymery

Polyethylenoxidové polymery jsou tvořené z ethylenoxidových monomerů a jsou vysoce hydrofilní. Nejpoužívanějším nosičem pro sprejové sušení z této skupiny je polyethylenglykol (PEG). [1]

Altamimi a spol. [20] ve své práci zkoušeli zvýšit rozpustnost apigeninu ve vodě. Apigenin je biflavonoid, nacházející se v ovoci a zelenině, má protizánětlivé, antibiotické, antivirové, antikancerogenní, antioxidační a antidiabetické účinky. Pomocnou látkou pro zvýšení rozpustnosti byl zvolen Poloxamer 407. Poloxamer 407 neboli Pluronic F-127 je syntetický amfifilní kopolymer ethylenoxidu a propylenoxidu, který vytváří vodíkové vazby mezi etherovou skupinou a molekulami vody, a také je schopen vytvářet micely po překročení kritické micelární koncentrace. Pomocí sprejového sušení byla vytvořena amorfní forma apigeninu, přičemž přidaný polymer významně zvyšoval jeho rychlost rozpouštění.

Polyethylenoxidové polymery mohou ovlivnit rozpustnost také dalších léčiv, jedním z nich je COX-2 inhibitor BMS-347070, neboli (3Z)-3-((4-bromofenyl)[4-(methylsulfonyl)fenyl]methylidin}dihydro-2(3H)-furanon. Stejně jako apigenin v předchozím příkladu byl COX-2 inhibitor sprejově sušen s Poloxamerem, Nejprve se COX-2 inhibitor s Poloxamerem rozpustily v organickém rozpouštědle, konkrétně methylenchloridu, poté se přešlo k samotnému sprejovému sušení. Produktem sprejového sušení byly mikročástice, obsahující převážně nanokrystalické léčivo, které ve srovnání se samotným mikronizovaným léčivem vykazovalo zlepšenou míru rozpouštění ve vodě a také zvýšenou biologickou dostupnost. [21]

Sacharidy

Sacharidy jsou látky rozpustné ve vodě, avšak špatně rozpustné v organických rozpouštědlech. Z celé řady sacharidů se pro sprejové sušení používá například laktóza, mannitol, sacharóza a trehalóza. [1][22]

Kumar a spol. [23] se snažili zvýšit perorální biologickou dostupnost itrakonazolu za pomoci tvorby nanoamorfní formy sprejovým sušením za použití vhodných pomocných látek. Výsledná velikost částic se odvíjela od koncentrace itrakonazolu, čím menší byla koncentrace výchozího roztoku, tím menší byly výsledné částice.

Pro sprejové sušení byly použity různé pomocné látky ze skupiny nízkomolekulárních sacharidů, například sacharóza a laktóza, které dokážou pokrýt částice itrakonazolu a zabraňují agregaci a rekrystalizaci. Mimo nízkomolekulární cukry byly použity také maltodextriny. Všechny produkty obsahující mannitol nebo cukry s vysokou molekulární hmotností nebyly stabilní a krystalizovaly během sprejového sušení. Nízkomolekulární sacharidy naopak zlepšily vlastnosti itrakonazolu a zvýšily rozpustnost ve vodě.

Peptidy, kolagen a želatina

Problémem použití peptidů je jejich termolabilita, ale i přes to jsou to nosiče, které dobře zvyšují rozpustnost ve vodě. [1]

Příkladem může být zapouzdření kurkuminu v mikročásticích syrovátkového proteinu, které vznikly díky sprejovému sušení. Kurkumin je sloučenina vykazující mnoho biologických a farmakologických vlastností, avšak je velmi špatně rozpustná ve vodě. Spolu s proteiny ze syrovátky ve vodném roztoku vytváří prostřednictvím hydrofobních interakcí rozpustné komplexy a poté zůstává v amorfním stavu. Během sprejového sušení se roztok kumarinu s proteiny mění na stejnoměrné mikročástice, se zvýšenou rozpustností ve vodě. [24]

Rozpustnost ve vodě může být zvýšena také pomocí želatinových mikrotobolek s obsahem ethanolu a natrium-lauryl-sulfátu, připravených sprejovým sušením. Například to může být ve vodě špatně rozpustné léčivo ibuprofen, kde želatinové mikrotobolky zvyšují rychlost rozpouštění a tím i jeho absorpci a biologickou dostupnost. Výzkum Li Dong Xuna a spol. [25] zkoumal sprejové sušení želatiny s ethanolem, ibuprofenem a natrium-lauryl-sulfátem. Ethanol díky svému kosolventnímu účinku zvyšuje biologickou dostupnost ve vodě špatně rozpustných látek. Problémem může být zapouzdření ethanolu, při kterém dochází ke zvýšené potřebě želatiny, a tedy ke zvětšení velikosti tobolek. Natrium-lauryl-sulfát, aniontová povrchově aktivní látka, byl použit pro zlepšení vlastností sušených mikrotobolek. Bylo prokázáno, že kombinace těchto látek pro sprejové sušení zvyšuje biologickou dostupnost ibuprofenu.

Sprejově sušené lipidové formulace

Nejpoužívanější lipidový nosič je Gelucire®, což jsou polyglykolizované glyceridy, ze kterých se léčivo může uvolňovat více způsoby. Polyglykolizované glyceridy Gelucire® zlepšují smáčivost ve vodě špatně rozpustného léčiva, čímž zvyšují jeho rozpustnost. Lipidové nosiče jsou lepivé, špatně sypké, proto se jako nosiče používají v kombinaci s kluznými látkami. [1][26]

Fosfolipidy jsou biokompatibilní a biodegradabilní látky, které mají amfifilní charakter. Umožňují vyšší rozpustnost ve vodě a zároveň mohou zvyšovat fyzikální a chemickou stabilitu při skladování. Fong a spol. [27] sušili roztok fosfolipidů spolu s celekoxibem ve vodě smísené s ethanolem. Celekoxib je látka špatně rozpustná ve vodě. Jako vysušený produkt vznikly kuličky velikosti několik mikrometrů až nanometrů a vznikla také amorfní forma, která při pokojové teplotě vydržela stabilní až po dobu 60 dní, poté začala rekrystalizovat. V porovnání pak sprejově sušený produkt jevil lepší vlastnosti než produkt sušený mrazem.

Ko-amorfní nosiče

Stabilizace amorfního stavu může být dosaženo tvorbou ko-kryystalu použitím více stabilizátorů, jako jsou povrchově aktivní látky, kluzné látky nebo rozvolňovadla. Při výběru dvou nosičů je nutné zvážit riziko vytváření různorodého produktu. [1]

Jako příklad lze zmínit zvýšení rozpustnosti a tím i biologické dostupnosti celekoxibu. Celekoxib je lék proti bolesti a zánětu, který má lepší žaludeční snášenlivost než ostatní nesteroidní protizánětlivé léky. Fouad a spol. [28] se snažili jeho rozpustnost zvýšit přidáním kopolymeru polyvinylalkoholu, jako filmotvorné látky, a polyethylenglykolu jako změkčovadla. Tyto pomocné látky zvýšily rozpustnost léku zvýšením smáčivosti částic léčiva, díky významnému snížení velikosti částic během procesu sprejového sušení. Dalším důvodem zvýšené rychlosti rozpouštění mohla být změna celekoxibu z jeho krystalické formy na formu amorfní, pravděpodobně díky tvorbě vodíkových vazeb mezi celekoxibem a polymery. Výsledné sušené částice byly téměř kulovité s pórovitým povrchem.

Ternární systémy

Při přípravě ternárních systémů je k polymernímu nosiči, či stabilizátoru za účelem zlepšení vlastností, přidán další jeden nebo více komponentů. Nejpoužívanější komponenty jsou povrchově aktivní látky, kluzné látky, modifikátory pH, rozvolňovačla a komplexotvorná činidla. [1]

Ternární léková forma obsahující trihydrát vápenaté soli atorvastatinu, hydrofilní polymer hydroxypropylmethylcelulózu a povrchově aktivní látku natrium-lauryl-sulfát, která zabraňuje rekrystalizaci léčiva při skladování, zlepšila rozpustnost atorvastatinu ve vodě na osmnáctinásobek ve srovnání s čistou látkou. Hmotnostní poměry jednotlivých látek byly 1:1:0,1 kde 0,1 odpovídá natrium-lauryl-sulfátu. Hydrofilní polymer pomocí sprejového sušení úspěšně zapouzdřil hydrofobní léčivo atorvastatin, přičemž došlo ke zvýšení rozpustnosti ve vodě a také biologické dostupnosti. [29]

Samoemulgující systémy

Samoemulgující systémy jsou velmi finančně nákladné a nejsou kompatibilní s měkkými želatinovými tobolkami. Při jejich přípravě se nevyužívá sprejového sušení, ale jsou vhodnou formulací pro zvýšení rozpustnosti a biologické dostupnosti. Princip samoemulgujících systémů spočívá v tvorbě jemné nanoemulze ve složení olej ve vodě. Samulgující systémy jsou složeny ze špatně rozpustného léčiva ve vodě, povrchově aktivní látky nebo směsi povrchově aktivních látek, dále oleje a rozpouštědla. Samotná emulze se tvoří díky motilitě v gastrointestinálním traktu. Jejich dalším problémem je i stabilita, protože mají tendenci se srážet. Výhodou samoemulgujících systémů je schopnost obejít primární jaterní metabolismus a podpora lymfatického transportu lipofilních léků. Dále samoemulgující systémy ve střevních enterocytech snižují metabolismus zde přítomných enzymů a některé formy dokonce inhibují eflux P-glykoproteinu. [1][30]

5.4 Sprejové sušení laktózy

Sprejově sušená laktóza jako pomocná látka byla představena na farmaceutickém trhu již v 60. letech 20. století a dodnes je používána pro přípravu různých lékových forem. Vzhledem ke své fyzikální i chemické inertnosti, cenové dostupnosti a dalším vlastnostem, je laktóza nejrozšířenější farmaceutickou pomocnou látkou. Její využití můžeme najít především při inhalačním podávání léčiv nebo při výrobě tablet. [31][32]

Laktóza může mít dvě formy s rozdílnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, tedy formu krystalickou a amorfní. Existují dvě izomerní formy krystalické laktózy. Alfa, která je stabilnější a méně hygroskopická, a méně stabilní beta. Sprejovým sušením laktózy vzniká amorfní forma laktózy, která je nestabilní a velmi citlivá na vlhkost. Vlhkost přítomná v amorfní formě laktózy způsobuje její rekrystalizaci. Z koncentrované suspenze monohydrátu laktózy vzniká po usušení prášek s 15–20% obsahem amorfní formy. Sprejově sušená laktóza dostupná na trhu je složená z 15–20 % amorfní laktózy a 80–85 % monohydrátu α -laktózy. Stlačitelnost sprejově sušené laktózy je dána množstvím amorfní formy a primární velikostí částic monohydrátu α -laktózy. Amorfní laktóza se deformuje plastickou deformací a zvyšuje pevnost tablet. [31][32][33]

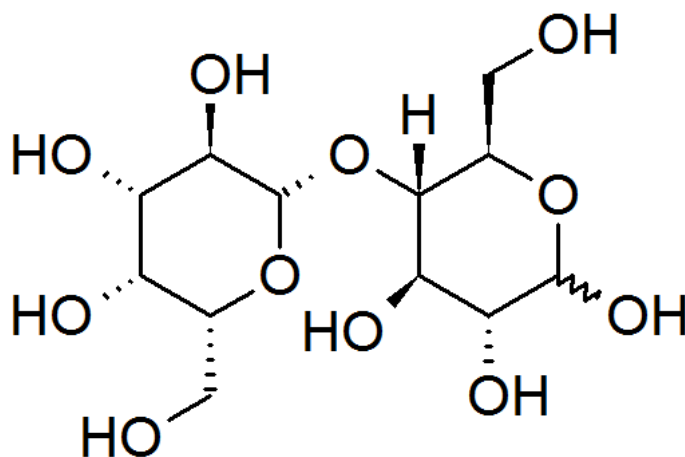
5.4.1 Laktóza jako nosič pro inhalační podání léčiv

Inhalátory suchého prášku se běžně používají k léčbě systémových a plicních, tedy lokálních, onemocnění, jako jsou infekce, cystická fibróza anebo například astma a CHOPN. Pro systémový účinek jsou plíce výhodné z důvodu menší metabolizace účinné látky, zvýšenému průtoku krve a velké ploše sklípků. Inhalátory suchého prášku mají mnoho výhod, mezi které patří snadná manipulace a lepší stabilita lékové formy. Tyto inhalátory jsou založeny na nosiči, ve kterém jsou rozděleny částice léčiva. Účinnost podávání léku inhalátory suchého prášku je závislá na proti sobě působících silách, tedy takových, které částice oddělují (například tahové síly tvořené proudem vzduchu) a silách, které drží částice pohromadě (například Van der Waalsovy síly). Adhezní síla mezi částicemi nosiče, tedy např. laktózy, a částicemi léčiva záleží na střední velikosti částic nosiče laktózy a také na množství jemných částic laktózy. *In vitro* studie prokázala, že snižující se velikost částic laktózy,

jakožto nosiče, a zvyšující se podíl jejich jemných nosných částic, zvyšuje biologickou dostupnost léčiva. Hrubost povrchu nosných částic má velký vliv na třecí sílu a na přilnavost mezi částicemi léčiva a nosiče. Přilnavost částic léčiva se snižuje spolu se zvýšeným vlněním povrchu nosiče, proto zvýšení hladkosti povrchu laktózy má za následek zlepšení účinnosti inhalátorů suchého prášku. [3]

Sprejové sušení se velmi často využívá pro přípravu prášků pro inhalaci. Umožňuje kontrolu nejen nad velikostí částic, ale také nad jejich tvarem. Optimální aerodynamický průměr částic k inhalaci do plic je přibližně 1–5 μm . Další výhodou sprejového sušení je možnost začlenění pomocných látek, které vedou ke zlepšení vlastností léčiva, ať už stability při skladování, nebo ke zvýšení absorpce léčiva v plicích.

Jednou z nejběžněji používaných pomocných látek pro aplikaci suchého prášku do plic je právě laktóza, která není toxická, má dostatečně vysokou teplotu skelného přechodu, snadno se rozpouští ve vodě a je fyzikálně stabilní a kompatibilní s mnoha druhy léčiv, kromě aminů. Laktóza (Obrázek 2) neboli 4-O- β -D-galaktopyranosyl-D-glukóza je mléčný cukr komerčně získávaný ze syrovátky kravského mléka, která se deproteinuje za pomoci tepla nebo kyselé indukce a poté ochlazuje. Vzniká syrová laktóza, která se znovu rozpouští a ošetřuje dřevěným uhlím a poté znovu krystalizuje. [3][34][35][36][37]



Obrázek 2: Strukturní vzorec molekuly laktózy [38]

Problémem laktózy může být rekrystalizace amorfní složky z důvodu absorpce vlhkosti. Tato rekrystalizace laktózy není žádoucí, protože se mění fyzikální vlastnosti

produktu. Pro zmenšení rizika absorpce vlhkosti se dají použít ochranné obaly, či pomocné látky na ochranu proti vlhkosti, například hydrofobní aminokyseliny jako je methionin, leucin, nebo valin. Tyto aminokyseliny mají tendenci srážet se dříve na povrchu kapiček během odpařování, díky čemuž na povrchu vytváří slupku. [35]

Hodnocení stability nosičů pro inhalaci suchých prášků bylo provedeno ve studii Linna Wu a kol. [39]. Výsledkem byly kulovité částice laktózy s hladkým povrchem a průměrem v rozmezí 24–35 μm . Bylo zjištěno, že sprejově sušená laktóza by se měla skladovat za přísně kontrolované vlhkosti, nejlépe pod 30 % relativní vlhkosti, aby se zachoval její amorfní charakter.

Dalším příkladem výzkumu stability sprejově sušené laktózy může být studie Ke a spol. [35], kteří použili dvě ve vodě špatně rozpustná, v organických rozpouštědlech dobře rozpustná léčiva, konkrétně rifampicin a budesonid. Rifampicin je inhalační antibiotikum, používané k léčbě tuberkulózy. Roztok byl připraven rozpuštěním 3,39 mg/ml rifampicinu a laktózy v koncentraci 49,57 mg/ml v isopropanolu smíšeného s vodou v poměru 50:50. Budesonid je kortikoid, běžně užívaný k inhalaci při léčbě astmatu. Stejně jako předchozí případ rifampicinu byl budesonid připraven rozpuštěním 3,39 mg/ml budesonidu a 49,57 mg/ml laktózy v isopropanolu a vodě. Rifampicin má větší molekulovou hmotnost nežli budesonid, což se pravděpodobně projevilo na vzhledu sušených částic. Během procesu sprejového sušení měl roztok s větší molekulovou hmotností tendenci se pomaleji rozptylovat a na povrchu kapek vznikala tenká vrstva, která nebyla schopna odolávat tlaku vznikajícímu v důsledku odpařování rozpouštědla, čímž vznikaly vlnité částice. Stabilita jednotlivých produktů byla nízká, produkty rekrystalizovaly při teplotě 25 °C a 60 % relativní vlhkosti již po jednom týdnu. Při porovnání vzorků roztoků se vzorky suspenzí, které obsahovaly jako rozpouštědlo pouze isopropanol, vykazovaly sprejově sušené produkty suspendované laktózy lepší stabilitu při uchování. Suspendovaná laktóza, na rozdíl od roztoku laktózy, vydržela stabilní po dobu až 6 měsíců.

V současné době je snaha o modifikaci fyzikálně-chemických vlastností nosičů léčivých látek pro inhalaci suchých prášků. Zlepšení vlastností může být nejen z hlediska stability, ale také za účelem průniku částic do hlubších oblastí plic.

Jak již bylo výše zmíněno, aminokyseliny mohou přispět k ochraně částic proti vlhkosti. Leucin se chová jako povrchově aktivní látka, která snižuje adhezivní síly mezi částicemi i samotnou velikost aerodynamických částic léčivé látky. Molina a spol. [40] zkoumali vliv sprejově sušené laktózy s leucinem na vlastnosti suchého prášku s obsahem salbutamol-sulfátu pro plicní aplikaci. Zjistili, že přidání leucinu zvýšilo stabilitu amorfnní laktózy a také aerolizační účinek. Další studie zabývající se účinky leucinu na sprejové sušení laktózy zjistila, že leucin zvyšuje drsnost povrchu kulovitých částic sprejově sušené laktózy a snižuje jejich agregaci. Možný mechanismus snížení agregace sušených částic je právě působení leucinu jako povrchově aktivní látky. Bylo prokázáno, že leucin může významně zvýšit dispergovatelnost sprejově sušených částic. [41]

Salbutamol je látka široce používaná v inhalátorech suchého prášku. Corrigan a spol. [42] sprejově sušili salbutamol s 5, 20 a 40% roztokem laktózy. Sušený vzorek vykazoval amorfnní charakter a při zkoumání vzorku pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie nebyly zjištěny známky rekrystalizace. Na rozdíl od nesušené fyzikální směsi, byly při zahřívání u sprejově sušeného vzorku pozorovány známky degradace salbutamol-sulfátu. Pomocí mikroskopie bylo zjištěno, že vytvořené částice rychle absorbují vlhkost a spojují se dohromady, přičemž čím větší koncentrace laktózy byla použita, tím se tvořily větší částice.

Stabilita produktu byla zkoumána i pro formulace, které nejsou určeny pro podání do plic. Stabilita sprejově sušených částic byla hodnocena v porovnání částic připravených z roztoku laktózy a dvou suspenzí laktózy v isopropanolu s různou velikostí suspendovaných částic. Byla zkoumána stabilita produktů při změnách teploty a vlhkosti. Produkt sprejového sušení roztoku laktózy obsahoval hladké a kulovité částice tvořené amorfnní laktózou, které vykazovaly velmi nízkou stabilitu, kde při teplotě 25 °C a relativní vlhkosti 60 % rekrystalizovala amorfnní laktóza již po jednom dni. Produkty sprejově sušených suspenzí tvořily stabilnější laktózové krystaly, přičemž produkt suspenze z mikronizovaných částic laktózy své vlastnosti v průběhu času zhoršoval. Prášek vytvořený ze suspenze s většími částicemi laktózy byl více stabilní a své vlastnosti zhoršoval až po 90 dnech ve ztížených podmínkách 40 °C a 75 % relativní vlhkosti. [33]

5.4.2 Sprejově sušená laktóza jako pomocná látka v tabletách

Laktóza připravená sprejovým sušením se pro její kladné vlastnosti používá také jako pomocná látka pro výrobu tablet. Při porovnávání sprejově sušené laktózy s krystalickou laktózou bylo zjištěno, že sušená laktóza produkuje méně drobivé, pevnější tablety, které jsou ale náchylnější k teplotním podmínkám prostředí. Tyto tablety lze na rozdíl od tablet z konvenční laktózy vyrobit bez vlhkého granulování. Samotný objem amorfního podílu laktózy v tabletách ovlivňuje jejich fyzikálně-chemické vlastnosti jako je pevnost tablety, ale i doba rozpadu a rozpuštění. Kompaktnost tablet se zvyšuje až do 20% obsahu amorfní laktózy, poté klesá. [43][44]

Na trhu můžeme najít sprejově sušenou laktózu určenou pro tabletování například pod názvem FlowLac[®] (Meggler), u které je výrobcem deklarováno, že amorfní obsah je v produktu udržován na stabilní úrovni. FlowLac[®] má kulovitý tvar, složený z α -laktózových krystalů vázaných amorfní laktózou. FlowLac[®] je dostupný ve více formách s různými vlastnostmi, které ovlivňují například výslednou pevnost tablet. FlowLac[®] 90 je tedy kompaktnější než FlowLac[®] 100 a zároveň je jeho předností skoro úplná bezprašnost. [45]

Dalším příkladem sprejově sušené laktózy určené pro tabletování na trhu je Lactopress[®] od společnosti DFE pharma, která by podle výrobce měla mít dobrou sypnost a měla by být celistvá. Na rozdíl od společnosti Meggler, tato společnost nabízí pouze jediný druh sprejově sušené laktózy Lactopress[®]. [46]

5.4.3 Sprejové sušení laktózy s dalšími léčivy

Ibuprofen je léčivo špatně rozpustné ve vodě, což snižuje jeho biologickou dostupnost. Z tohoto důvodu se vyrábějí amorfní nanočástice, které jsou samy o sobě velmi nestabilní. Pro zvýšení stability těchto částic je nutné přidat matricový materiál, kterým může být právě laktóza. Melzig S. a spol. [47] pomocí sprejového sušení porovnávali sušený ibuprofen s laktózou a také sušený ibuprofen s oxidem křemičitým. Produktem sušení byly granule s obsahem léčiva a pomocné látky. Zvýšený poměr hmotnosti laktózy k hmotnosti ibuprofenu zapříčinil nárůst velikosti granulí a lepší oddělení nanočástic ibuprofenu uvnitř granulí. Pokud byl tento poměr

větší nebo roven 4, šlo nanočástice ibuprofenu téměř či kompletně oddělit. Při menším poměru hmotnosti laktózy k ibuprofenu byly elektronovým mikroskopem pozorovány ne zcela zapuštěné částice, což se u vyšší koncentrace laktózy nevyskytovalo. Uvolňování ibuprofenu se ukázalo mnohem rychlejší z granulí laktózy než ze samostatného krystalického ibuprofenu, přičemž se rychlost zvyšovala s poměrem laktózy, i přes to, že větší poměr laktózy vykazoval menší podíl amorfní formy ibuprofenu. Předpokládá se, že pro uvolňování léčiva je mnohem důležitější separace nanočástic než poměr amorfní formy. V porovnání s granulemi oxidu křemičitého se však ibuprofen uvolňoval z laktózy pomaleji.

Léčivo bosetan působí na endotelinové receptory, má vasodilatační účinky užitečné u pacientů s plicní hypertenzí. Bosetan má však nízkou biologickou dostupnost, a navíc také vykazuje nežádoucí účinky. Plicní podání snižuje nežádoucí účinky díky omezení systémové cirkulace a zajištění vyšší koncentrace léčiva v oblasti, kde se vyskytuje daná nemoc. Zároveň se také plicní podání z části vyhýbá prvnímu metabolismu jater. Sprejově sušená směs s bosetanem má úzké rozdělení velikost částic a částice bosetanu jsou silně přichyceny na povrch laktózy, což brání jejich aglomeraci a zlepšují se tím tokové vlastnosti směsi. [48]

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité přístroje

Sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švýcarsko)

Mikroskop Olympus BX 51 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)

PC s programem analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)

DSC 200 F3 NETZSCH Maia (Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Německo)

Hliníkové kelímky Netzsch 100 DSC (Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Německo)

PC s programem DSC 200 F3 NETZSCH Proteus (Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Německo)

Ruční lis pro víčkování hliníkových kelímků (Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Německo)

Magnetická míchačka s ohřevem VWR Advanced VMS-C10

Bomba s plynným dusíkem (Linde Gas a.s., Praha)

Disoluční systém Sotax AT7 Smart, Autosampler Sotax CH-4123 (Sotax AG, Švýcarsko)

UV/VIS Spektrofotometr Analytik Jena Specord 205 (Analytik Jena, Německo)

Váhy CAHN 26 (Cahn instruments Inc, USA)

Váhy Kern 573 (Kern&Sohn GmbH, Německo)

Sušicí váhy Kern MLB50-3 (Kern&Sohn GmbH, Německo)

Ultrazvuk Kvaintek (Kvaintek s.r.o., Slovensko)

Mísící zařízení Turbula T2F (WAB-GROUP, Německo)

Skenovací elektronový mikroskop Phenom Pro (Phenom-World B. V., Nizozemsko)

6.2 Použité suroviny

Čištěná voda

Laktóza monohdrát (Lactochem, DFE pharma, š. E13454)

Meloxicam (šarže není k dispozici, poskytnuto společností Zentiva, Česká republika)

Tekutý parafín (Míča a Hašta s.r.o., š: 133693)

Fosforečnanový pufr o pH 6,8 (Dihydrogenfosforečnan draselný, Dr. Kulich Pharma s.r.o., příprava: rozpuštěno 6,8 g KH_2PO_4 ve 250 ml vodě a doplněno na 1000 ml, pH pufru se následně upravovalo pomocí roztoku NaOH o koncentraci 0,2 mol/l)

6.3 Metody přípravy

6.3.1 Sprejové sušení

Prvním krokem bylo navážení potřebného množství monohdrátu laktózy a poté příprava roztoků určených koncentrací monohdrátu laktózy v čištěné vodě. Za mírného zahřívání byly připraveny roztoky o objemu 250 ml s koncentrací laktózy 15 %, 20 % a 25 %. Do těchto roztoků byl přidán meloxicam, nejprve v koncentraci 1 g/100 ml, následně také v koncentraci 0,5 g/100 ml. Složení jednotlivých roztoků je popsáno v tabulce 1. V dalším kroku byla připravena sprejová sušárna a byly nastaveny její parametry, které jsou shrnuty v tabulce 2. Na sprejové sušení byly použity trysky o dvou různých průměrech, nejprve tryska o velikosti 1,4 mm, poté tryska o velikosti 0,7 mm. Po nahřátí sprejové sušárny na určenou teplotu se spustila pumpa, která z kádinky nasávala suspenzi meloxicamu v roztoku laktózy. Tuto suspenzi poté tryska rozptylovala do prostoru sušící komory. Po celou dobu nasávání suspenze z kádinky byla suspenze míchána, aby nedocházelo k jejímu usazování. Výsledný produkt byl zachycen ve sběrné nádobě. Než se začal sušit další vzorek, bylo nutné sprejovou sušárnu nechat vychladnout, následně rozebrat, umýt a znova nahřát.

Tabulka 1: Složení roztoků pro sprejové sušení

1,4 mm		
Vzorek	Laktóza (%)	Meloxicam (g/100ml)
1. vzorek	15	1
2. vzorek	20	1
3. vzorek	25	1
4. vzorek	15	0,5
5. vzorek	20	0,5
6. vzorek	25	0,5
0,7 mm		
7. vzorek	15	1
8. vzorek	20	1
9. vzorek	25	1
10. vzorek	15	0,5
11. vzorek	20	0,5
12. vzorek	25	0,5

Tabulka 2: Parametry sprejového sušení

Parametry procesu	Experimentální podmínky
Průměr trysky	1,4 mm; 0,7 mm
Vstupní teplota	190 °C
Výstupní teplota	129–154 °C
Účinnost aspirátoru	100 %
Výkon pumpy	3–5 %
Průtok vzduchu	30 mm ~ 439,11 l/h
Čistič trysek	5

6.3.2 Mikroskopické hodnocení

6.3.2.1 Optická mikroskopie

Z každého sušeného vzorku bylo odebráno malé množství, které bylo v lékovkách smíseno s tekutým parafinem. Za pomoci ultrazvukové lázně byly vytvořeny suspenze jednotlivých vzorků v parafinu. Tyto suspenze byly nanесeny na podložní sklíčko, překryty krycím sklíčkem a pod mikroskopem byly pozorovány jednotlivé částice. Analýza obrazu byla provedena v programu analySIS auto 5,1, ve kterém se z každého vzorku změřila velikost alespoň 200 částic. Parametry, při kterých bylo provedeno měření mikroskopem Olympus BX 51 jsou uvedeny v tabulce 3. Pro následné vyhodnocení byly použity zjištěné parametry, kterými jsou Ferretův průměr minimální, Max Y, tvarový faktor a sféricita.

Tabulka 3: Parametry měření

Zvětšení	20x
Rozlišení kamery	1360x1024 px
Rozlišení fotoaparátu	4140x3096 px
Velikost jednoho pixelu	0,2164 μm

6.3.2.2 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM)

Skenovací elektronová mikroskopie byla provedena za účelem zjištění tvaru a povrchu připravených částic. Zjištění tvaru částic proběhlo díky detekci zpětně odraženého pohyblivého toku elektronů elektromagnetickými čočkami. Mikroskopování bylo provedeno za pomoci skenovacího elektronového mikroskopu Phenom Pro. Na oboustrannou uhlíkovou lepicí pásku byly nanесeny vzorky a páska byla připevněna k hliníkovému terčíku. Zvýšení vodivosti povrchu a odvodu přebytečného náboje bylo dosaženo malou vrstvou zlata, která byla široká přibližně 10 nm. Parametry mikroskopie jsou uvedeny v tabulce 4. Snímky z mikroskopování byly pořízeny celkem dvakrát, druhá skenovací elektronová mikroskopie byla provedena po 6 měsících od té první. Snímky ve spolupráci na Povodí Labe v Hradci Králové pořídila PharmDr. Tereza Vařilová.

Tabulka 4: Parametry skenovací elektronové mikroskopie

Urychlovač napětí	5kV
Zvětšení	500x, 2000x

6.3.3 Disoluce a spektrofotometrie

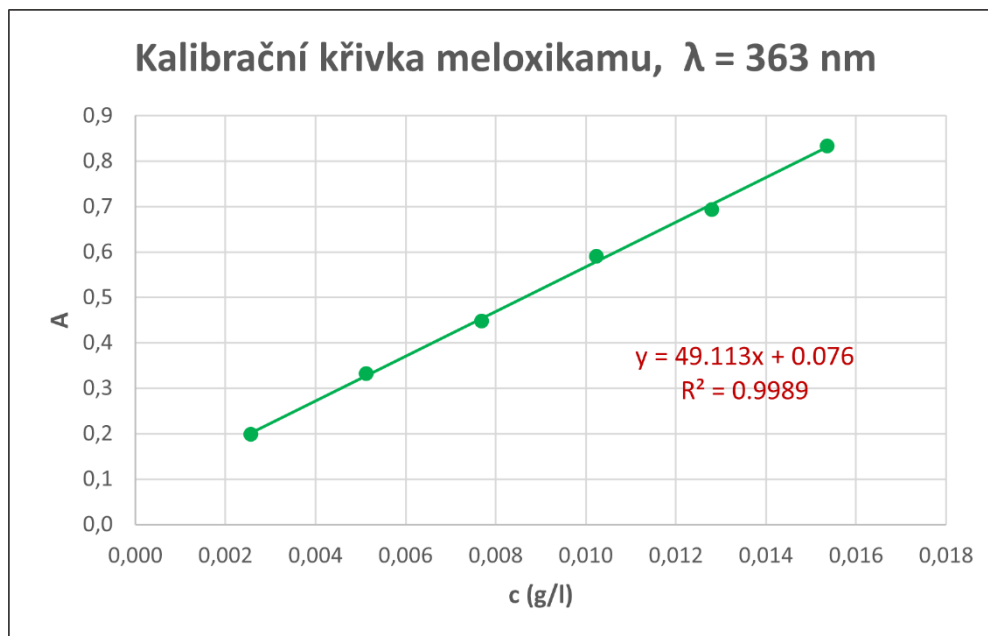
Pro ověření koncentrace meloxikamu v sušených vzorcích byly z každého sušeného materiálu připraveny tři vzorky. Bylo naváženo 100 mg, toto množství se rozpustilo za pomoci ultrazvukové lázně v 10 ml, případně 20 ml methanolu. Absorbance byla měřena v UV/VIS spektrofotometru při vlnové délce 363 nm tak, že do kyvet bylo odebráno 0,05 ml vzorku a přidáno 1,95 ml pufru. Ze změřené absorbance bylo poté pomocí kalibrační křivky (Obrázek 3) dopočítáno množství léčiva, které sušené směsi obsahují. Hodnoty byly využity při výpočtu množství uvolněného léčiva.

Pro hodnocení uvolňování léčiva bylo nejprve z každého z dvanácti vzorků sušených prášků naváženo třikrát 500 mg a byly vylisovány vždy tři tablety. Pro porovnání byly připraveny fyzikální směsi meloxikamu a laktózy ve stejných poměrech, jako sušené vzorky. Tyto nesusušené směsi byly míseny při rychlosti 34 otáček za minutu po dobu pěti minut na mísícím zařízení Turbula. Z každé nesusušené směsi se opět navážilo třikrát 500 mg a z nich se vylisovalo znovu po třech tabletách, jako u sušených vzorků. Nakonec byl do třech tablet vylisován i čistý meloxikam. Lisování proběhlo při síle 4 kN a průměr lisovaných tablet byl 9 mm.

Samotná disoluce proběhla v přístroji s pádly, automatickým odběrem vzorků a automatickým doplněním pufru, tedy disolučního média. V každé z nádob bylo předebráno 500 ml fosforečnanového pufru o pH 6,8 na teplotu 37 °C. Bylo nastaveno 100 otáček za minutu a každých pět minut se z každé nádoby odebralo za pomoci autosampleru 5 ml vzorku. Po každém odebrání 5 ml vzorku se do nádob s probíhající disolucí doplnil automaticky stejný objem čistého pufru, jaký byl odebrán. Vzorky byly odebrány po dobu jedné hodiny.

Odebrané vzorky se poté postupně vložily do UV/VIS spektrofotometru a oproti slepému vzorku, tedy fosforečnanovému pufru o pH 6,8, se měřila absorbance při vlnové délce 363 nm. Z naměřené absorbance byla následně dopočítána

koncentrace uvolněného léčiva za pomoci kalibrační křivky meloxicamu (Obrázek 3). Další hodnoty týkající se uvolněného léčiva byly dopočítány pomocí vzorců uvedených v tabulce 5.



Obrázek 3: Kalibrační křivka meloxicamu

Tabulka 5: Tabulka vzorců pro výpočty

Symbol	Jednotka	Název	Vzorec
c	mg/ml	Koncentrace	$c = (A - 0.076) / 49.113$
m_{vessel}	mg	Množství vzorku uvolněného léčiva v nádobě	$c * V$
m_{sample}	mg	Množství léčiva ve vzorku	$c * V_{\text{sample}}$
$m_{\text{c.sam.}}$	mg	Kumulované množství léčiva odebrané ve vzorcích	$\sum m_{\text{sample}}$
m_{corr}	mg	Korigované množství uvolněného léčiva	$m_{\text{vessel}} + \sum m_{\text{sample}}$
m_{rel}	%	Množství uvolněného léčiva vzhledem k deklarované dávce	$\frac{m_{\text{corr}}}{\text{deklarovaná dávka}} * 100$

6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Pro hodnocení diferenciální skenovací kalorimetrie bylo nutné nejprve zvážít hliníkové kelímky s víčky, do kterých se předem udělal malý otvor. Do těchto kelímků se postupně navážily vzorky o hmotnosti 3 až 10 mg, které se překryly víčkem a v ručním lisu uzavřely. Díky předchozímu navážení samotných kelímků s víčky, bylo přesně známo, kolik miligramů vzorku se v kelímcích pro hodnocení DSC nachází. Připravené vzorky byly vloženy do DSC přístroje, ve kterém byl jako referenční vzorek použit prázdný kelímek. Do měřicího programu DSC 200 byly zadány údaje jako je hmotnost vzorku, hmotnost prázdného kelímku včetně víčka, tedy hmotnost slepého neboli referenčního vzorku, dále měření s korekcí nebo bez korekce, název vzorku a také teplotní program. Parametry měření jsou uvedeny v následující tabulce 6. Měření bylo provedeno celkem dvakrát, druhé měření bylo provedeno po půl roce od prvního měření. Změny vzorku závislé na změnách teplot byly zaznamenány jako píky, charakterizované plochou a teplotami, v termogramech. K vyhodnocení výsledků vzniklých termogramů každého vzorku byl použit program Netzsch Proteus Thermal analysis.

Tabulka 6: Parametry diferenciální skenovací kalorimetrie

Fáze programu	Teplota	Rychlost teplotních změn
Start	20 °C	-
Chlazení	- 20 °C	10 °C/min
Izoterma	- 20 °C	5 min
Ohřev	280 °C	4 °C/min
Chlazení	- 20 °C	10 °C/min
Izoterma	- 20 °C	2 min
Ohřev	280 °C	4 °C/min

7 DISKUZE A VÝSLEDKY

7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

Max Y – Maximální délka všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici (μm)

Feret min – Feretův průměr minimální, tedy nejmenší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice (μm)

Sféricita – Popisuje zakulacení nebo zaoblení částice, rozmezí odpovídá 0 až 1

Tvarový faktor – Popisuje povrchové nerovnosti částic, pohybuje se v rozmezí 0 až 1

s – Směrodatná odchylka

x – Průměr

LAC – Laktóza

α -LAC – α -laktóza

β -LAC – β -laktóza

MLX – Meloxicam

c – Koncentrace

SEM – Skenovací elektronová mikroskopie

DSC – Diferenciální skenovací kalorimetrie

Tg – Teplota skelného přechodu ($^{\circ}\text{C}$)

Td – Teplota dehydratace ($^{\circ}\text{C}$)

Tk – Teplota krystalizace ($^{\circ}\text{C}$)

Tt – Teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)

7.2 Hodnocení vzhledu a geometrických charakteristik částic

Pro hodnocení vzhledu a velikosti částic byla použita skenovací elektronová mikroskopie a optická mikroskopie. Byl sledován vliv výchozí koncentrace roztoku laktózy, tedy 15 %, 20 % a 25 %. Dále také vliv koncentrace meloxikamu 1 g/100 ml a 0,5 g/100 ml a velikosti trysky použité při sprejovém sušení (1,4 mm a 0,7 mm).

Samotná laktóza jako výchozí surovina má nepravidelné krystalické částice (Obrázek 5 a 10) a během sprejového sušení došlo ke změně jejich tvaru. Menší, ale také nepravidelné částice má i meloxikam. Ten byl v původním roztoku suspendován, a tak zde nepředpokládáme výraznou změnu vzhledu a velikosti částic (Obrázek 4 a 11). Na obrázcích 6–9 jsou znázorněny pod optickým mikroskopem snímky čtyř rozdílných vzorků. Jako příklady byly vybrány vzorky obsahující 15 % laktózy, obě koncentrace meloxikamu a obě použité velikosti trysky. Na těchto snímcích můžeme pozorovat různě velké sférické částice. Některé tyto částice jsou „prázdné“, ty odpovídají samotné laktóze. V jiných částicích můžeme pozorovat tmavé menší částice, které odpovídají meloxikamu (např. Obrázek 6). Detailnější zobrazení částic umožnil skenovací elektronový mikroskop (Obrázky 10–13). Pro ukázkou SEM zobrazení byl vybrán vzorek sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxikamu ve 20% roztoku laktózy (Obrázek 12), který byl sušen při použití trysky 0,7 mm. Také u SEM byly pozorovány rozdíly ve tvaru částic u výchozí suroviny (Obrázek 10) a sprejově sušených vzorků. Na rozdíl od obrázku 10, můžeme na obrázku 12 vidět kulaté částice laktózy, které vznikly sprejovým sušením. Z pozorování částic na optickém mikroskopu lze předpokládat, že v těchto částicích se nachází částice meloxikamu, které na povrchu nejsou vidět. Sférický tvar částic sprejově sušených vzorků byl také potvrzen při hodnocení sféricity (Tabulky 7–18), která vyjadřuje zaoblení částic. Její hodnoty se pohybují v rozmezí 0 až 1 a čím více se hodnota přibližuje k 1, tím více sférické částice jsou. U všech sprejově sušených vzorků byla zjištěna hodnota sféricity 1. Tvarový faktor popisující povrchové nerovnosti částic se také rovná 1, což znamená, že vzniklé částice nemají povrchové nerovnosti. Obrázek 13 znázorňuje snímek SEM sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxikamu ve 20% roztoku laktózy,

sušené při použití trysky 1,4 mm, který byl pořízen po 6 měsících od prvního měření. Na snímku se již nenacházejí žádné sférické částice laktózy, ale jsou zde naopak vidět krystaly. Z důvodu nízké stability amorfni laktózy došlo k rekrystalizaci a na snímku lze pozorovat krystalickou laktózu. Při porovnání jednotlivých vzorků lišících se koncentrací laktózy, léčiva a průměrem trysky pod optickým mikroskopem nejsou zřejmé rozdíly ve tvaru částic, pouze malé rozdíly v jejich velikosti.

Jak již bylo v teoretické části zmíněno, Linna Wu a kol. [39] ve své studii zkoumali, za jakých podmínek by se měla skladovat sprejově sušená laktóza. Stejně jako v našem případě sprejovým sušením vznikly kulovité částice amorfni laktózy s hladkým povrchem. Tyto částice byly však nestabilní a měly tendenci krystalizovat již při relativní vlhkosti nad 32 %. Také Saino a spol. [49] zjišťovali stabilitu sprejově sušené laktózy. Sprejově sušené částice měly tvar téměř ideální koule, avšak již po 30minutové expozici 75% relativní vlhkosti začala amorfni laktóza krystalizovat.

Geometrické vlastnosti částic byly měřeny s pomocí optického mikroskopu. Tabulky 7–18 znázorňují rozdělení částic ve vzorcích do osmi velikostních tříd a jsou zde uvedeny také hodnocené parametry. Částice byly do velikostních tříd rozděleny na základě parametru Max Y. Obrázky 14–25 znázorňují distribuci velikosti částic a kumulativní četnost. Tabulka 19 popisuje souhrnné geometrické vlastnosti jednotlivých vzorků.

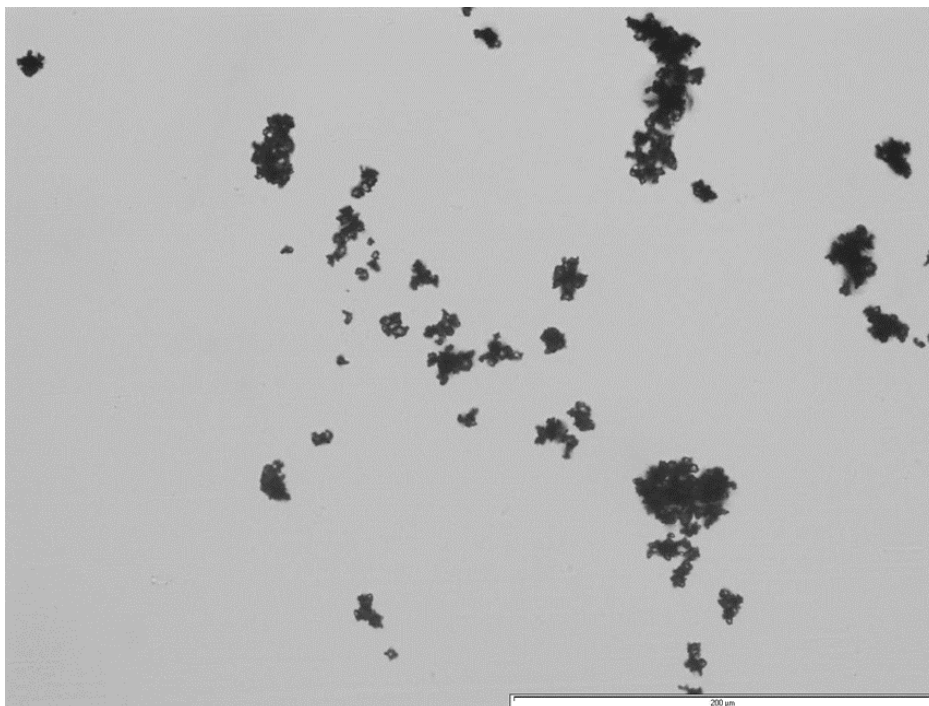
Vliv velikosti trysky na velikost připravených částic nebyl příliš výrazný. I přesto můžeme pozorovat větší částice u materiálů připravených tryskou o průměru 1,4 mm. V tomto případě se průměrné hodnoty pro různé koncentrace léčiva a laktózy pohybují v rozmezí 8,02–11,19 μm . U trysky o průměru 0,7 mm je to 7,77–9,83 μm (Tabulka 19). Je to způsobeno tím, že díky většímu průměru se během atomizace vytváří větší kapičky a tím i sušené částice. Změna velikosti částic byla pozorována u porovnání různých koncentrací léčiva. Ve vzorcích se velikost snižuje s nižší koncentrací meloxicamu a to u obou velikostí trysek použitých při sušení. Velikost většiny částic tvořených ze suspenze obsahující 1 g/100 ml meloxicamu se pohybuje ve velikostních třídách 7,5–10 μm a 10–15 μm , naopak velká část částic vytvořených ze suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu se pohybuje v rozmezí 7,5–10 μm a 5–7,5 μm . Větší částice u vyšší koncentrace léčiva jsou pravděpodobně dány tím,

že během sušení dochází k obalení částic meloxicamu laktózou. Meloxicam má ale malé částice tvořící shluky (Obrázek 4), které nejspíš nejsou během procesu úplně rozprášené a s vyšší koncentrací je pak vyšší pravděpodobnost, že dojde k obalení právě těchto shluků a k tvorbě větších částic. Vliv koncentrace laktózy na velikost částic je minimální. Postupné zvětšení částic s rostoucí koncentrací se projevilo především u vzorků s obsahem meloxicamu 1 g/100 ml u obou velikostí trysek.

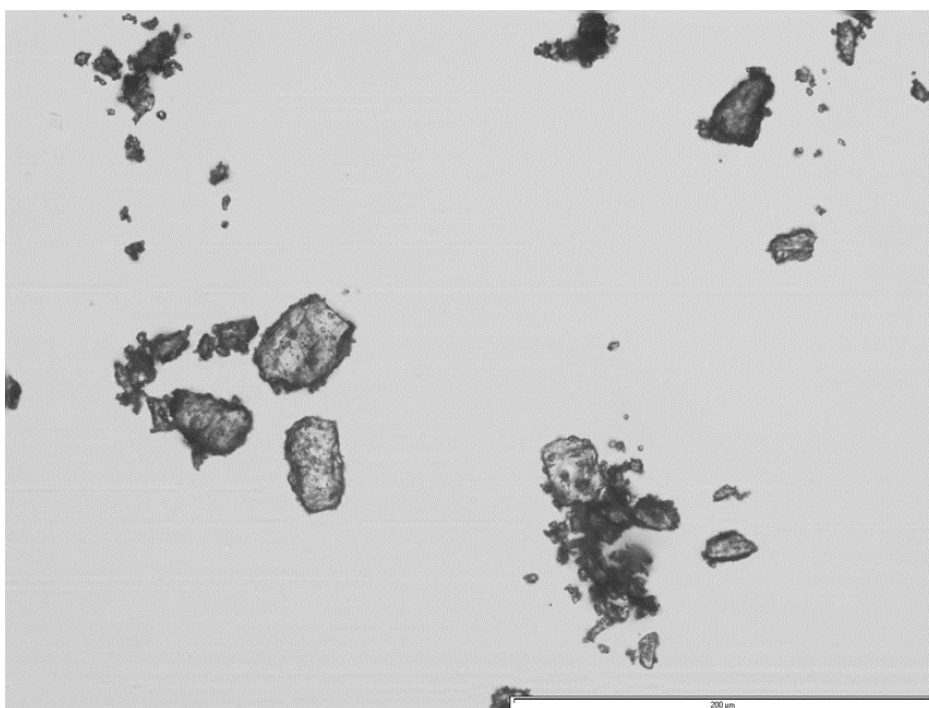
Elversson a spol. [50] sprejově sušili různě koncentrované roztoky za pomoci dvou velikostí trysek (1,5 mm a 2,0 mm). Bylo zjištěno, že velikost výsledných částic ovlivňuje nejen velikost trysky použité při sprejovém sušení, ale i koncentrace výchozího roztoku. Částice, které vznikly při použití větší trysky byly v průměru o 35–55 % větší než ty, které vznikly za použití menší trysky. Částice tvořené z více koncentrovaných roztoků byly o 25–50 % větší než částice tvořené z roztoků zředěnějších, avšak při koncentracích vyšších než 5 % hmotnosti velikost částic téměř nezávisela na koncentraci výchozího roztoku a vztah byl nelineární.

Nejnižší průměrná hodnota Feret min (nejmenší vzdálenost rovnoběžných hranic částice) byla naměřena u vzorku suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15 % laktózy sušené 0,7 mm tryskou, tedy 7,77 μm . Nejvyšší hodnota pak byla naměřena u vzorku s koncentrací 1 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy za použití trysky o velikosti 1,4 mm.

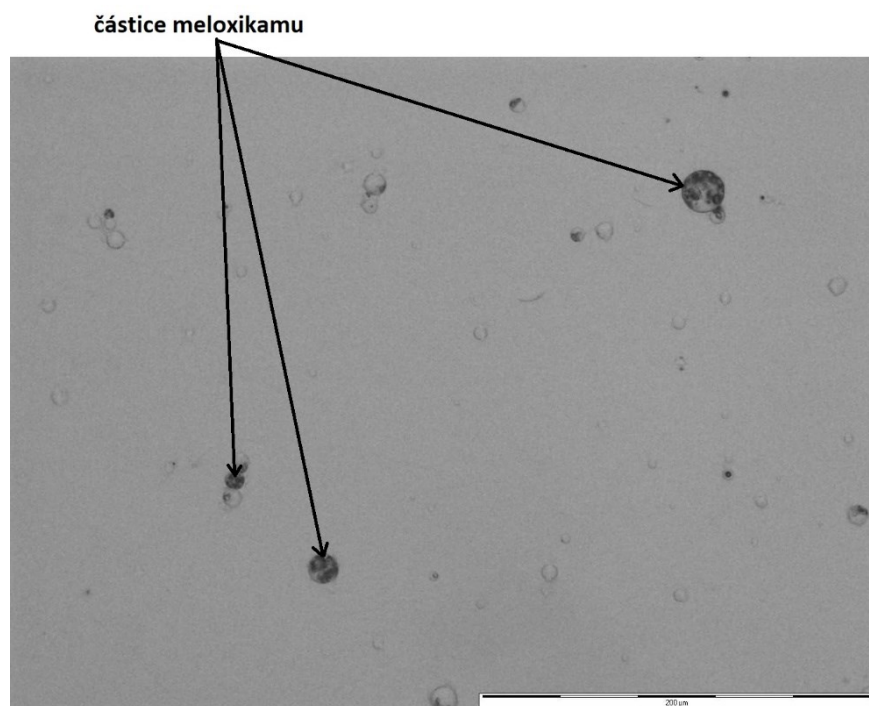
Celkově se průměrná velikost připravených částic pohybuje v rozmezí 4,37–27,53 μm a nebyly zjištěny částice menší než 2,5 μm (Tabulky 7–18). Většina připravených částic se nachází ve velikostním rozmezí 7,5–15 μm (Obrázky 14–25).



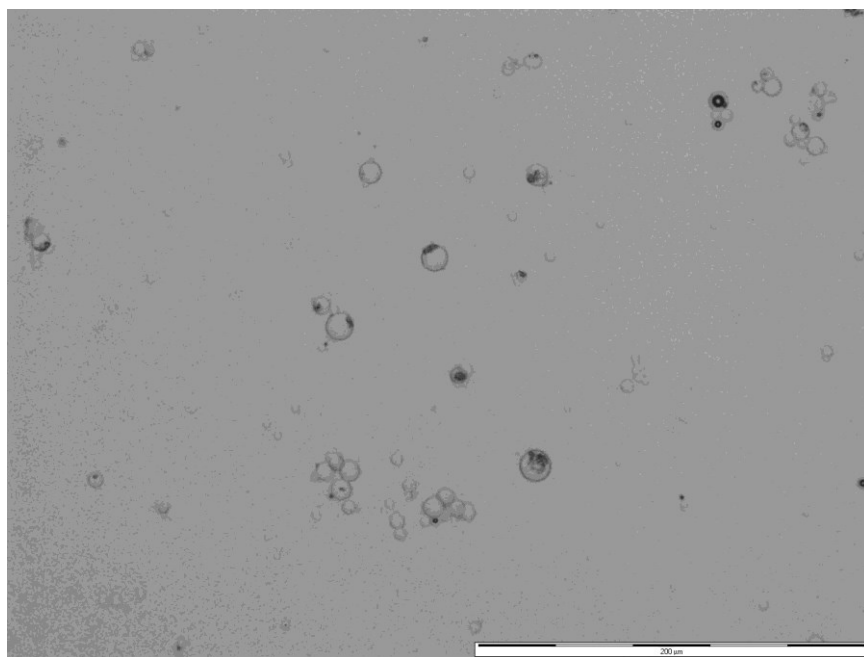
Obrázek 4: Snímek samotného meloxicamu



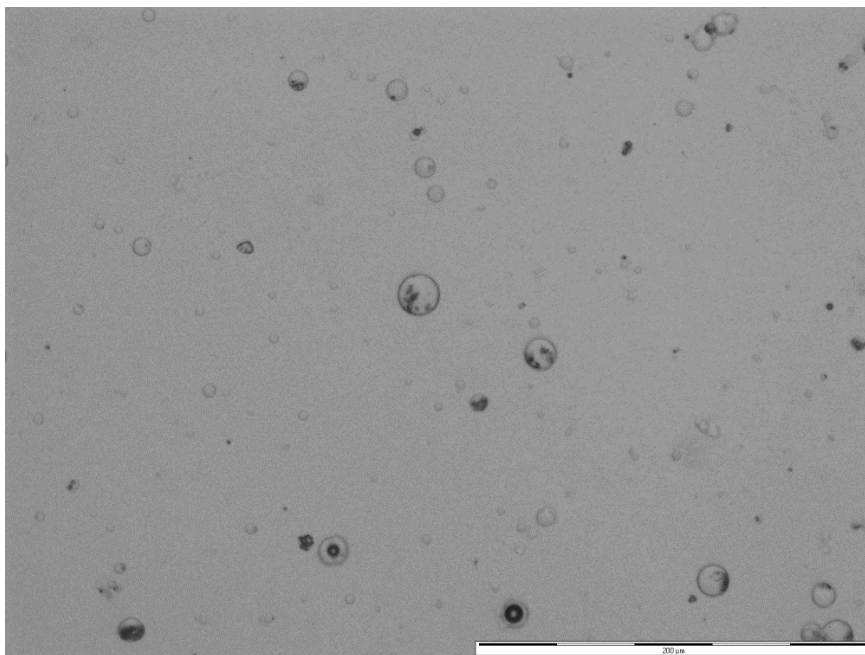
Obrázek 5: Snímek nesusšené laktózy



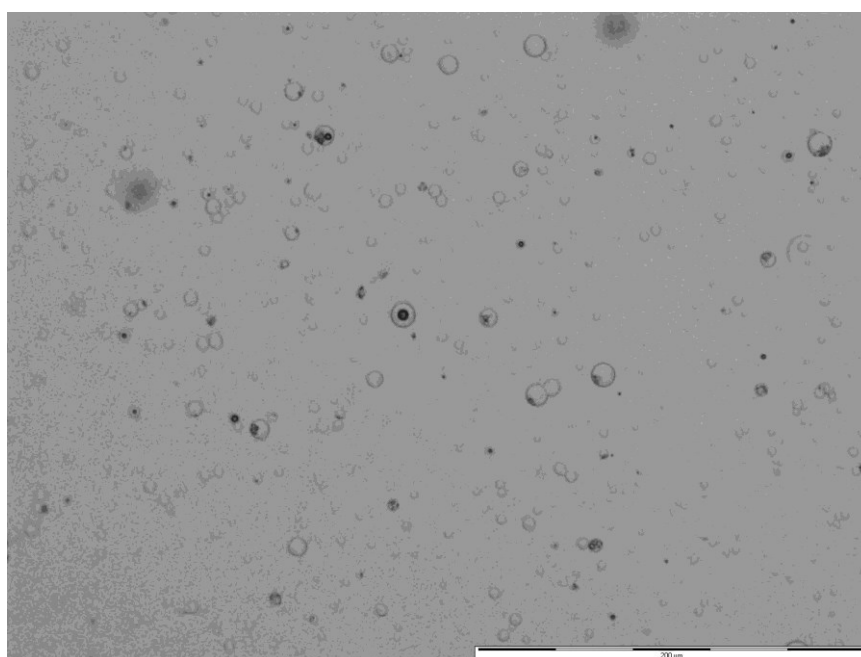
Obrázek 6: Snímek sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



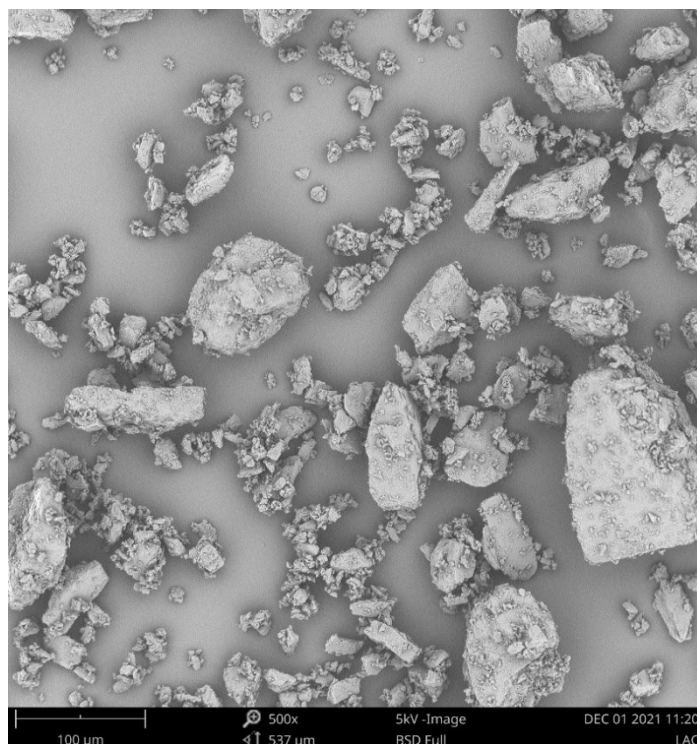
Obrázek 7: Snímek sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



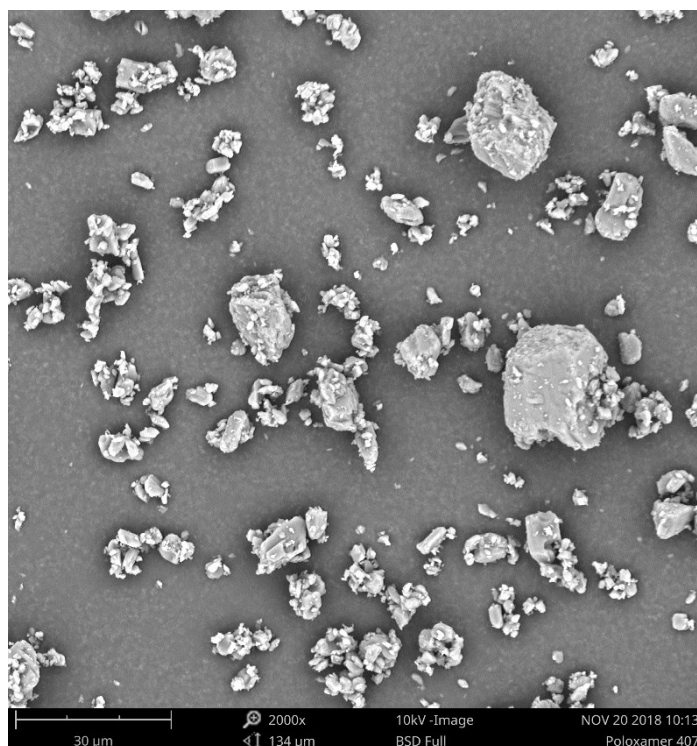
Obrázek 8: Snímek sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



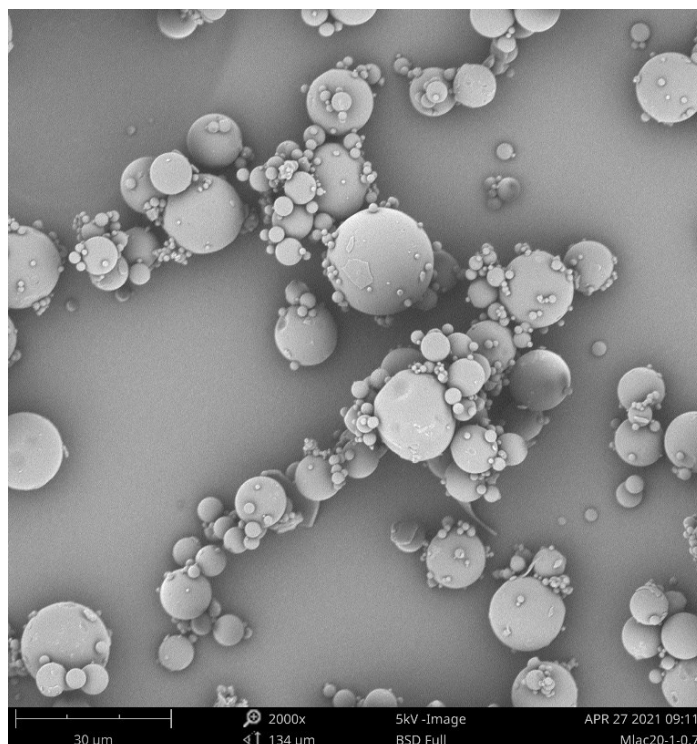
Obrázek 9: Snímek sprejově sušené suspenze 0,5g /100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



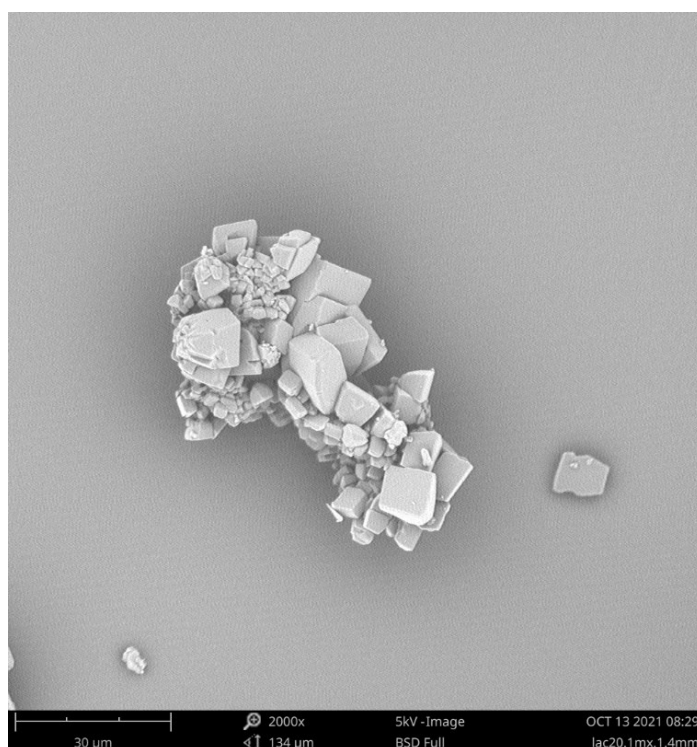
Obrázek 10: SEM snímek laktózy, zvětšení 500x



Obrázek 11: SEM snímek meloxicamu, zvětšení 2000x



Obrázek 12: SEM snímek sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu ve 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm, zvětšení 2000x



Obrázek 13: SEM snímek sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu ve 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm po 6 měsících od prvního měření, zvětšení 2000x

Tabulka 7: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxikamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,71	0,29	1,00	0,00	1,00	0,00	4,69	0,33
5–7,5	6,51	0,43	1,00	0,00	1,00	0,00	6,51	0,43
7,5–10	8,58	0,77	1,00	0,00	1,00	0,00	8,58	0,77
10–15	11,53	1,44	1,00	0,00	1,00	0,00	11,53	1,44
15–20	17,16	1,33	1,00	0,00	1,00	0,00	17,16	1,33
20–25	21,74	0,64	1,00	0,00	1,00	0,00	21,75	0,64
>25	27,53	1,23	1,00	0,00	1,00	0,00	27,54	1,23

Tabulka 8: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxikamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,66	0,50	1,00	0,00	1,00	0,00	4,66	0,50
5–7,5	6,39	0,51	1,00	0,00	1,00	0,00	6,39	0,51
7,5–10	8,55	0,70	1,00	0,00	1,00	0,00	8,55	0,70
10–15	11,73	1,30	1,00	0,00	1,00	0,00	11,73	1,30
15–20	16,62	1,21	1,00	0,00	1,00	0,00	16,62	1,21
20–25	22,20	1,50	1,00	0,00	1,00	0,00	22,20	1,50
>25	25,14	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	25,14	0,00

Tabulka 9: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxikamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,52	0,48	1,00	0,00	1,00	0,00	4,51	0,49
5–7,5	6,25	0,44	1,00	0,00	1,00	0,00	6,25	0,44
7,5–10	8,72	0,79	1,00	0,00	1,00	0,00	8,73	0,79
10–15	12,29	1,42	1,00	0,00	1,00	0,00	12,29	1,42
15–20	16,80	1,47	1,00	0,00	1,00	0,00	16,80	1,47
20–25	22,01	1,33	1,00	0,00	1,00	0,00	22,01	1,33
>25	26,97	1,33	1,00	0,00	1,00	0,00	26,97	1,33

Tabulka 10: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,65	0,56	1,00	0,00	1,00	0,00	4,65	0,56
5–7,5	6,36	0,49	1,00	0,00	1,00	0,00	6,36	0,49
7,5–10	8,59	0,66	1,00	0,00	1,00	0,00	8,59	0,66
10–15	11,57	1,23	1,00	0,00	1,00	0,00	11,58	1,23
15–20	16,24	0,73	1,00	0,00	1,00	0,00	16,25	0,73
20–25	21,22	0,65	1,00	0,00	1,00	0,00	21,22	0,65
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 11: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,76	0,36	1,00	0,00	1,00	0,00	4,75	0,37
5–7,5	6,31	0,54	1,00	0,00	1,00	0,00	6,31	0,54
7,5–10	8,70	0,72	1,00	0,00	1,00	0,00	8,70	0,72
10–15	11,94	1,41	1,00	0,00	1,00	0,00	11,94	1,41
15–20	15,75	0,45	1,00	0,00	1,00	0,00	15,76	0,45
20–25	21,55	0,98	1,00	0,00	1,00	0,00	21,55	0,98
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 12: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,73	0,38	1,00	0,00	1,00	0,00	4,73	0,39
5–7,5	6,17	0,52	1,00	0,00	1,00	0,00	6,18	0,52
7,5–10	8,30	0,69	1,00	0,00	1,00	0,00	8,30	0,69
10–15	11,86	1,33	1,00	0,00	1,00	0,00	11,86	1,33
15–20	16,11	0,59	1,00	0,00	1,00	0,00	16,11	0,59
20–25	22,53	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	22,53	0,00
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 13: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,66	0,47	1,00	0,00	1,00	0,00	4,65	0,48
5–7,5	6,47	0,40	1,00	0,00	1,00	0,00	6,48	0,40
7,5–10	8,39	0,73	1,00	0,00	1,00	0,00	8,40	0,73
10–15	11,63	1,34	1,00	0,00	1,00	0,00	11,63	1,34
15–20	16,95	1,37	1,00	0,00	1,00	0,00	16,95	1,37
20–25	21,88	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	21,88	0,00
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 14: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,82	0,22	1,00	0,00	1,00	0,00	4,81	0,24
5–7,5	6,49	0,43	1,00	0,00	1,00	0,00	6,49	0,43
7,5–10	8,58	0,66	1,00	0,00	1,00	0,00	8,58	0,66
10–15	11,70	1,43	1,00	0,00	1,00	0,00	11,70	1,43
15–20	17,41	1,43	1,00	0,00	1,00	0,00	17,42	1,43
20–25	21,22	0,65	1,00	0,00	1,00	0,00	21,22	0,65
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 15 Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)		x	s	x	s	(μm)	
	x	s					x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,68	0,49	1,00	0,00	1,00	0,00	4,68	0,49
5–7,5	6,42	0,40	1,00	0,00	1,00	0,00	6,42	0,40
7,5–10	8,36	0,74	1,00	0,00	1,00	0,00	8,36	0,74
10–15	11,75	1,22	1,00	0,00	1,00	0,00	11,75	1,22
15–20	16,69	1,19	1,00	0,00	1,00	0,00	16,69	1,19
20–25	21,77	1,48	1,00	0,00	1,00	0,00	21,77	1,48
>25	25,14	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	25,14	0,00

Tabulka 16: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

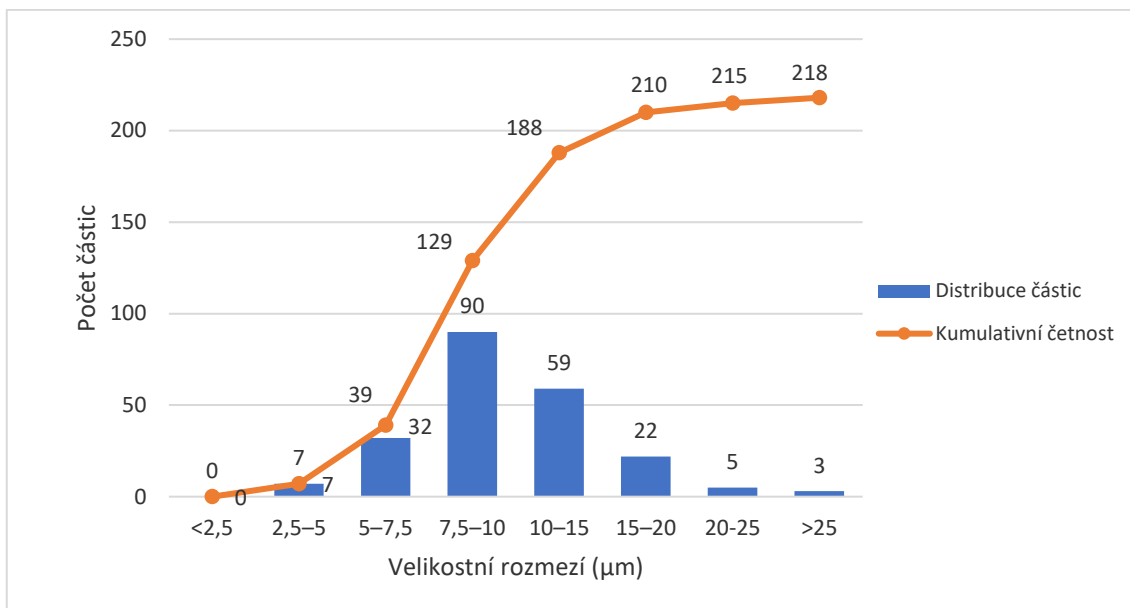
Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,64	0,52	1,00	0,00	1,00	0,00	4,62	0,53
5–7,5	6,39	0,46	1,00	0,00	1,00	0,00	6,40	0,46
7,5–10	8,34	0,63	1,00	0,00	1,00	0,00	8,34	0,63
10–15	11,63	1,46	1,00	0,00	1,00	0,00	11,63	1,46
15–20	16,87	1,11	1,00	0,00	1,00	0,00	16,87	1,11
20–25	22,53	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	22,53	0,00
>25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 17: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

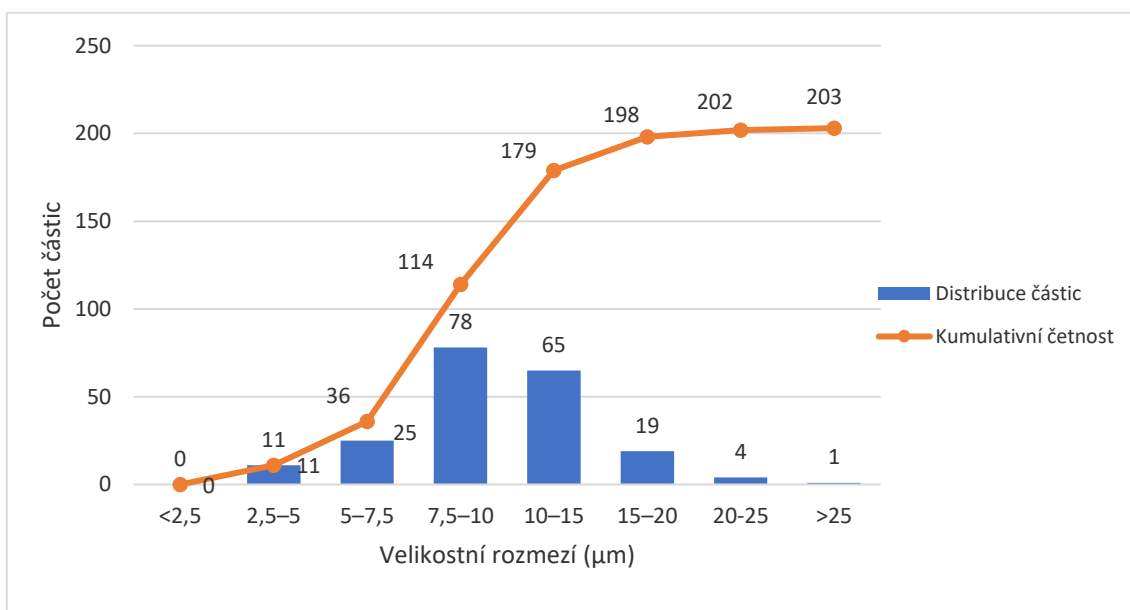
Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,75	0,44	1,00	0,00	1,00	0,00	4,75	0,44
5–7,5	6,45	0,42	1,00	0,00	1,00	0,00	6,46	0,42
7,5–10	8,29	0,65	1,00	0,00	1,00	0,00	8,29	0,65
10–15	11,52	1,33	1,00	0,00	1,00	0,00	11,52	1,33
15–20	16,39	0,93	1,00	0,00	1,00	0,00	16,39	0,93
20–25	24,49	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	24,49	0,00
>25	26,12	0,33	1,00	0,00	1,00	0,00	26,12	0,33

Tabulka 18: Geometrické vlastnosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

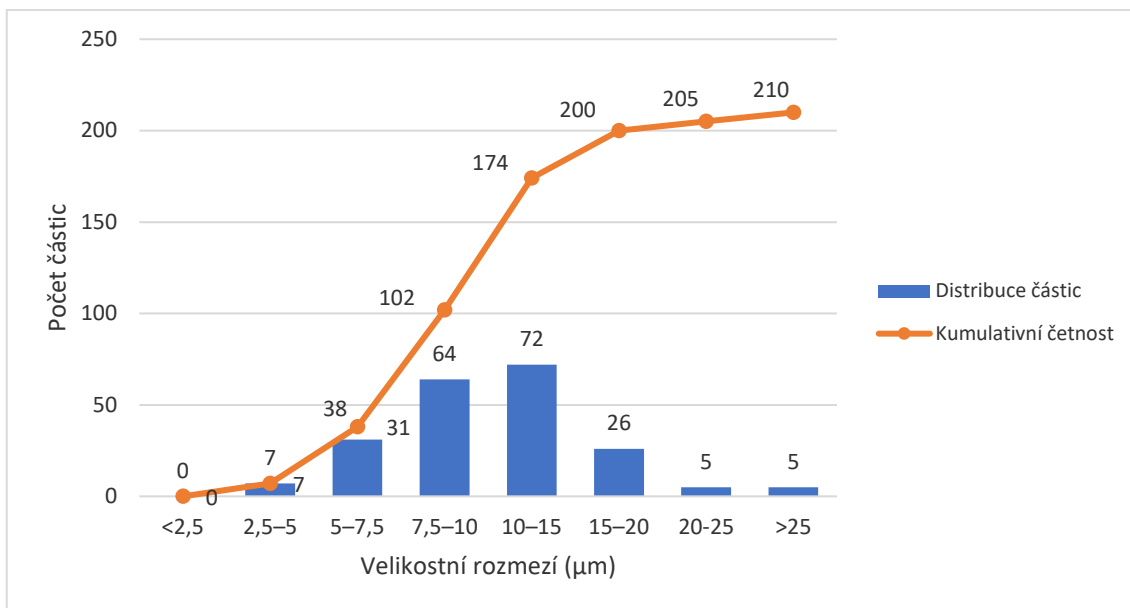
Velikostní třída (μm)	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
	(μm)						(μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5–5	4,37	0,63	1,00	0,00	1,00	0,00	4,35	0,63
5–7,5	6,10	0,54	1,00	0,00	1,00	0,00	6,10	0,54
7,5–10	8,26	0,80	1,00	0,00	1,00	0,00	8,27	0,80
10–15	12,08	1,51	1,00	0,00	1,00	0,00	12,08	1,51
15–20	17,22	1,44	1,00	0,00	1,00	0,00	17,22	1,44
20–25	22,37	1,41	1,00	0,00	1,00	0,00	22,37	1,41
>25	-	-	-	-	-	-	-	-



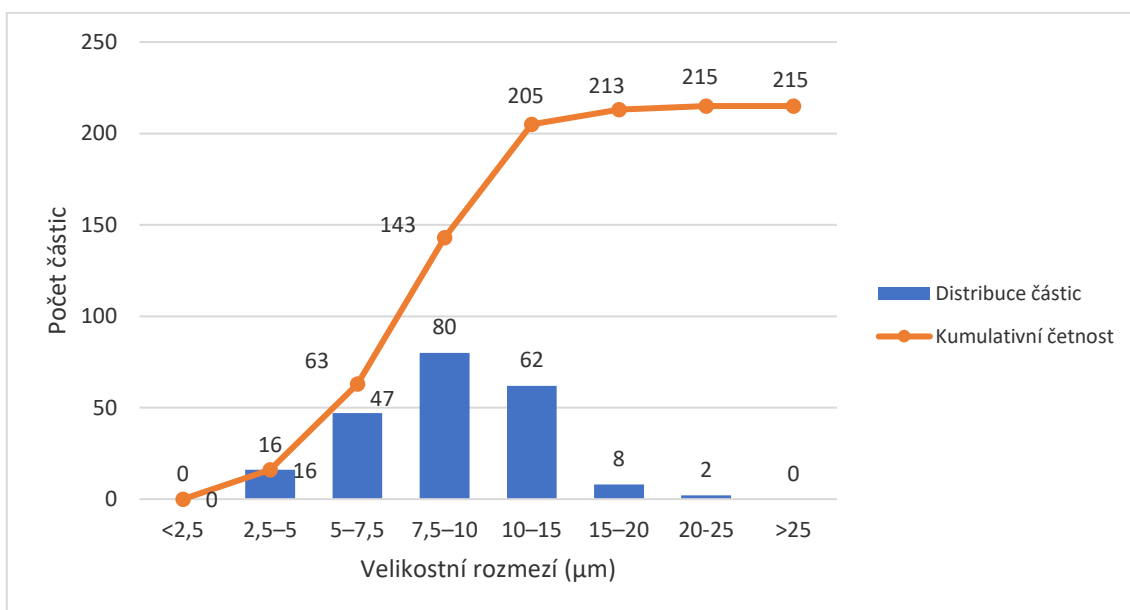
Obrázek 14: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



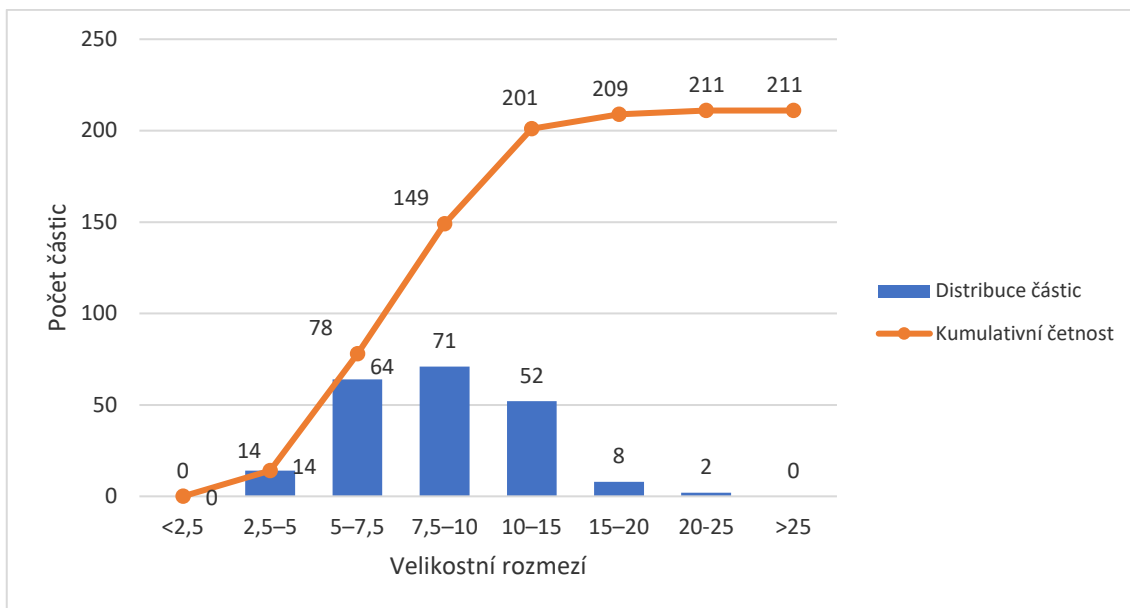
Obrázek 15: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



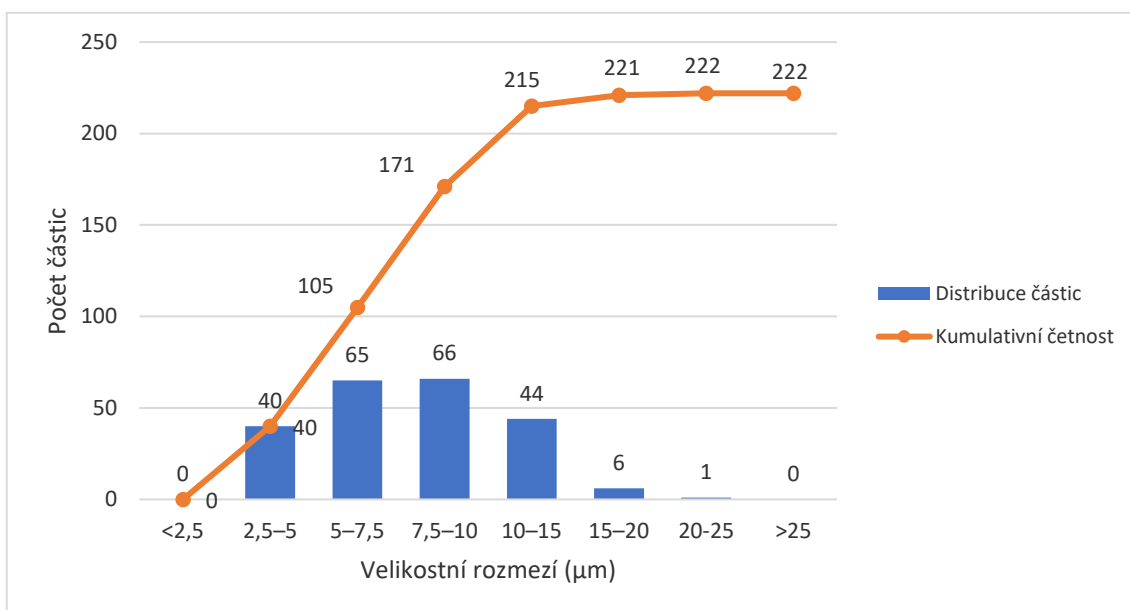
Obrázek 16: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



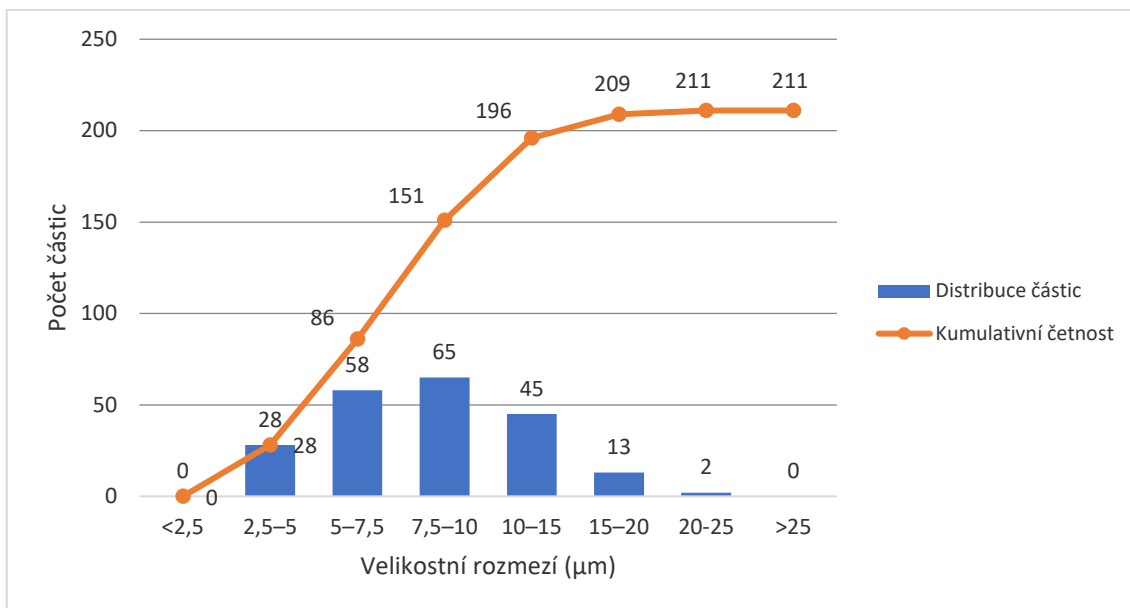
Obrázek 17: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



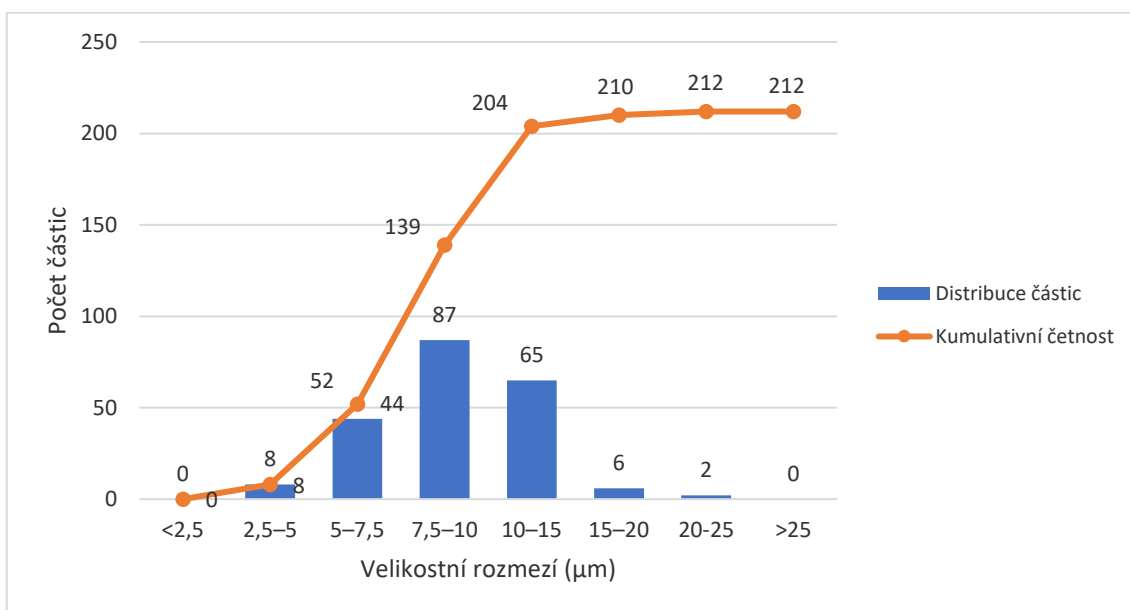
Obrázek 18: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



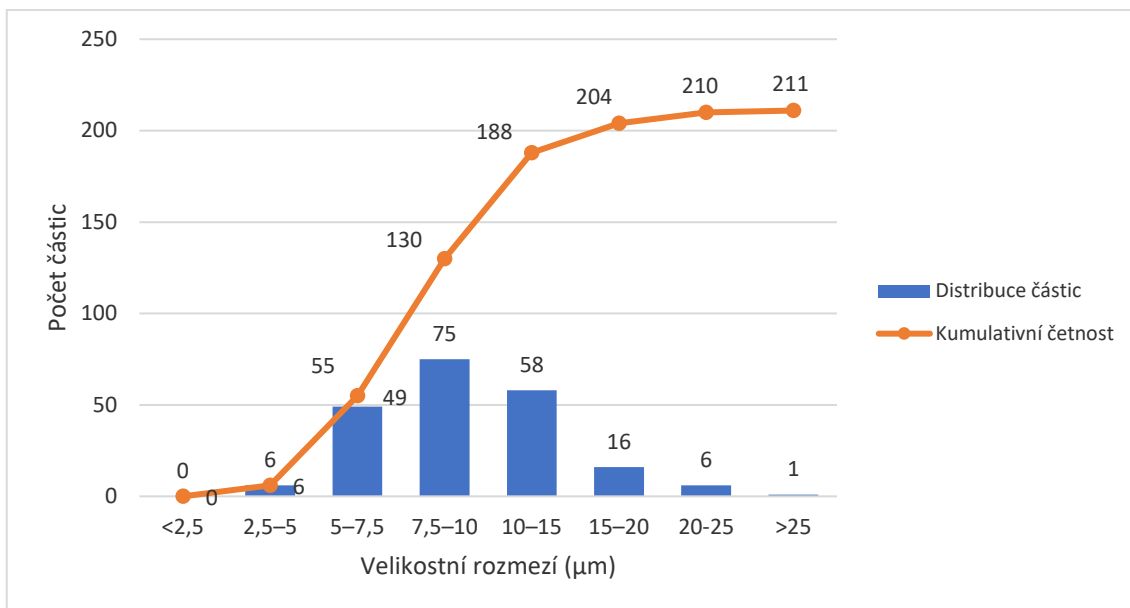
Obrázek 19: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



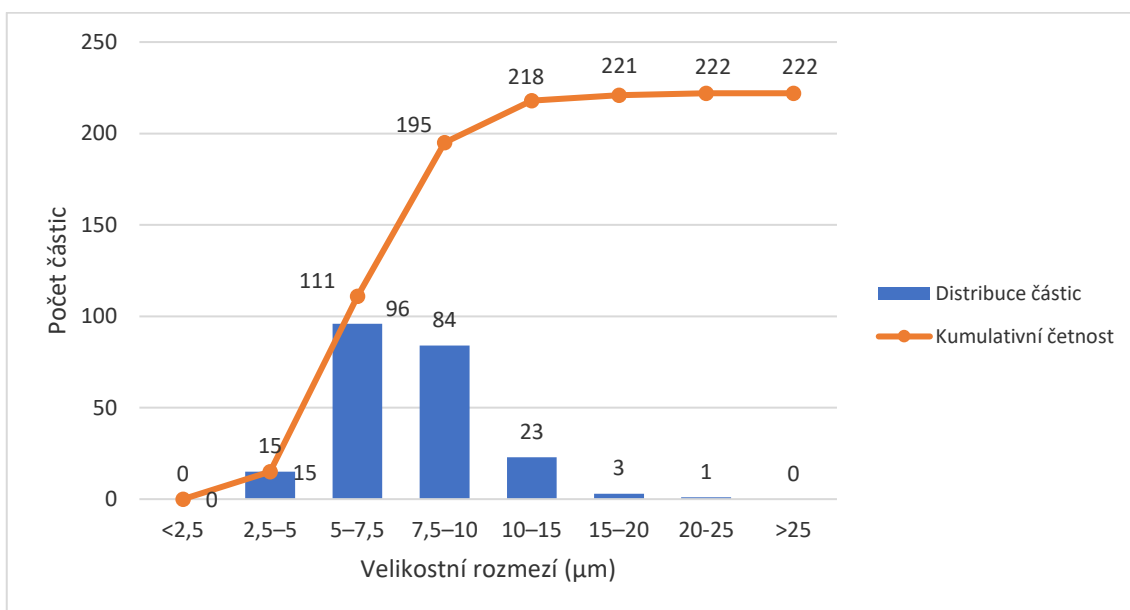
Obrázek 20: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



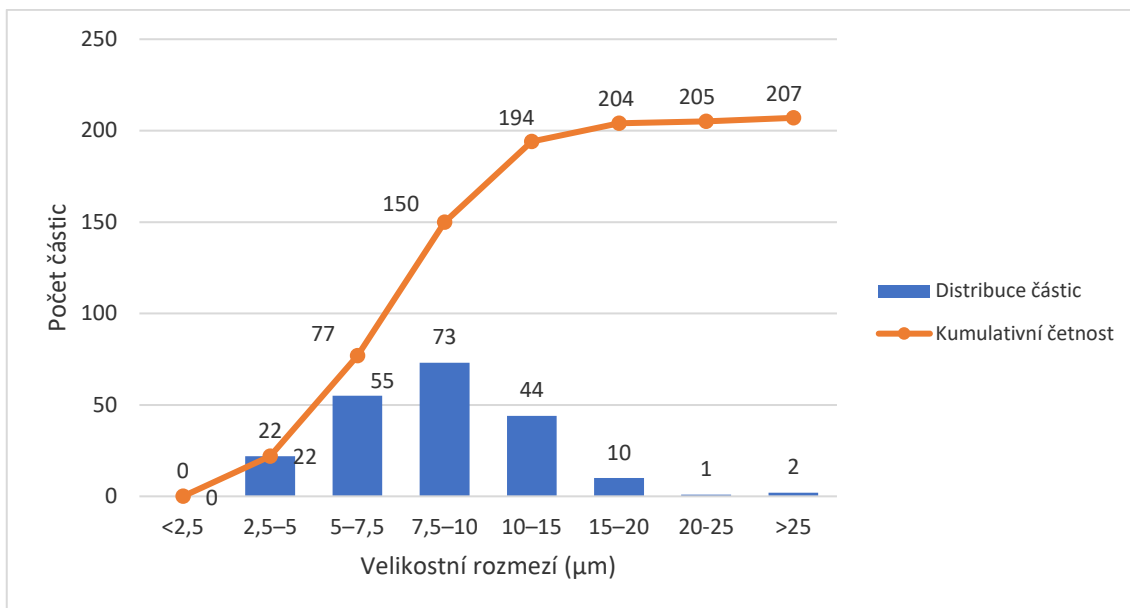
Obrázek 21: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



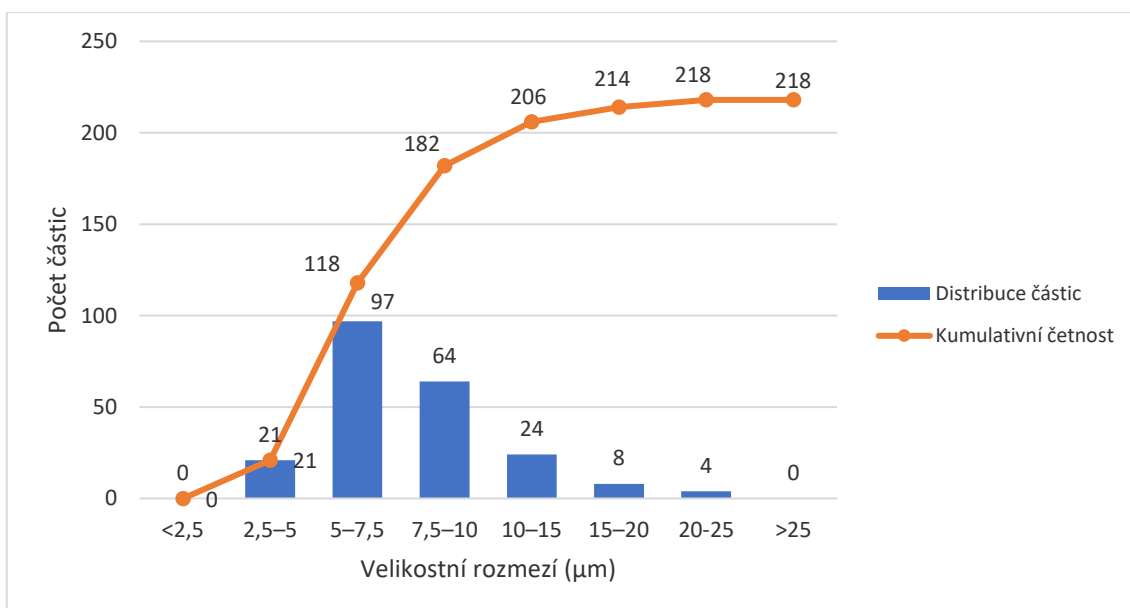
Obrázek 22: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



Obrázek 23: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



Obrázek 24: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



Obrázek 25: Graf kumulativní četnosti a distribuce velikosti částic vytvořených ze sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm

Tabulka 19: Souhrnná tabulka geometrických vlastností částic

Tryska	Meloxikam	Laktosa	Max Y		Sféricita		Tvarový faktor		Feret min	
			(μm)						(μm)	
(mm)	(g/100 ml)	(%)	x	s	x	s	x	s	x	s
1,4	1	15	10,38	4,20	1,00	0,00	1,00	0,00	10,38	4,20
		20	10,20	3,74	1,00	0,00	1,00	0,00	10,20	3,74
		25	11,19	4,61	1,00	0,00	1,00	0,00	11,19	4,61
	0,5	15	9,07	2,99	1,00	0,00	1,00	0,00	9,07	2,99
		20	8,86	3,14	1,00	0,00	1,00	0,00	8,86	3,14
		25	8,02	3,03	1,00	0,00	1,00	0,00	8,02	3,04
0,7	1	15	8,72	3,46	1,00	0,00	1,00	0,00	8,72	3,46
		20	9,33	2,91	1,00	0,00	1,00	0,00	9,33	2,91
		25	9,83	3,85	1,00	0,00	1,00	0,00	9,83	3,85
	0,5	15	7,77	2,40	1,00	0,00	1,00	0,00	7,77	2,40
		20	8,75	3,52	1,00	0,00	1,00	0,00	8,75	3,52
		25	7,93	3,52	1,00	0,00	1,00	0,00	7,93	3,52

7.3 Disoluce

Díky sledování množství uvolněné látky v čase pomocí disoluce lze předvídat chování léčiva a jeho absorpci *in vivo*. V tabulce 20 jsou uvedeny hodnoty teoretického množství meloxicamu ve vzorku, skutečně změřené hodnoty léčiva obsažené ve sprejově sušených vzorcích a procentuální obsah léčiva v porovnání s teoretickým množstvím. Největší ztráty byly zaznamenány u vzorků obsahujících 0,5 g/100 ml meloxicamu a 25 % laktózy, přičemž vzorek sušený tryskou o velikosti 1,4 mm dosáhl hodnoty pouze 0,77 % obsahu léčiva. U druhého vzorku stejného složení, sušeného za pomoci menší trysky o průměru 0,7 mm, byly hodnoty absorbance pod hladinou detekovatelnosti a výsledný obsah léčiva tak nemohl být spolehlivě určen. Nízké absorbance byly u těchto vzorků změřeny také během disoluce, množství léčiva uvolněné ze sušené směsi bylo velmi malé a pomocí spektrofotometrického hodnocení ho tak nebylo možné přesně určit. Proto nejsou tyto vzorky zahrnuty do vyhodnocení (Obrázky 26–32). Velmi malé množství uvolněného meloxicamu z těchto vzorků je nejspíše způsobeno vysokým obsahem laktózy v poměru k léčivu a také tím, že léčivo zůstává v krystalické formě, a navíc je obaleno laktózou, která uvolňování zpomalí. Lepší výtěžnost byla u vzorků obsahujících 1 g/100 ml meloxicamu. Velké ztráty při sušení jsou způsobeny zachytáváním částic při procesu sprejového sušení na stěnách sušící komory.

Hodnota změřeného množství léčiva ve sprejově sušených vzorcích byla použita pro výpočty a hodnocení množství a rychlosti uvolněného léčiva. Na obrázcích 26–30 jsou grafy porovnávající množství uvolněného léčiva v čase. Jsou zde zobrazeny sprejově sušené vzorky při použití obou trysek, fyzikální směsi původních látek a také samotný meloxicam. V případě vzorků s vyšším obsahem meloxicamu (1 g/100 ml) se zvýšila rychlost uvolňování léčiva u sprejově sušených vzorků oproti samotnému meloxicamu a také oproti fyzikální směsi látek u všech použitých koncentrací laktózy. U fyzikálních směsí a sprejově sušených vzorků došlo k rychlému uvolnění léčiva během prvních 10 minut, poté došlo ještě k mírnému zvýšení během následujících 5 minut a po 15 minutách se množství uvolněného léčiva ustálilo. Nejméně meloxicamu se z tablet po 60 minutách uvolnilo u čistého meloxicamu a to pouze 1,08 %. U fyzikálních směsí se množství uvolněného léčiva zvýšilo

na 2,92 % a 3,01 % u koncentrací 15 a 20 % laktózy a 4,72 % u koncentrace laktózy 25 %. Ze sprejově sušených vzorků se u koncentrace laktózy 15 % po 60 minutách uvolnilo 9,41 % (tryska 0,7 mm) a 7,34 % (tryska 1,4 mm, nejvyšší hodnota byla dosažena po 55 minutách a to 10,38 %) léčiva. U vyšších koncentrací laktózy nebyly mezi různě velkými tryskami výrazné rozdíly a množství uvolněného meloxikamu se pohybovalo u trysky 1,4 mm v rozmezí 6,73 % (20 % laktózy) a 8,98 % (25 % laktózy) a u trysky 0,7 mm 6,22 % (25 % laktózy) a 6,75 % (20 % laktózy). Velikost trysky obecně neměla zásadní vliv na množství uvolněného léčiva, ale u velikosti 0,7 mm můžeme pozorovat hladší průběh disolučního profilu bez výrazných výkyvů naměřených hodnot. To může být dáno např. homogenitou připravených směsí.

Pro hodnocení vzorků s obsahem meloxikamu 0,5 g/ 100 ml byly použity pouze dvě koncentrace laktózy a to 15 % a 20 %. Jak bylo zmíněno výše, u koncentrace 25 % bylo množství uvolněného léčiva pod hranicí detekovatelnosti.

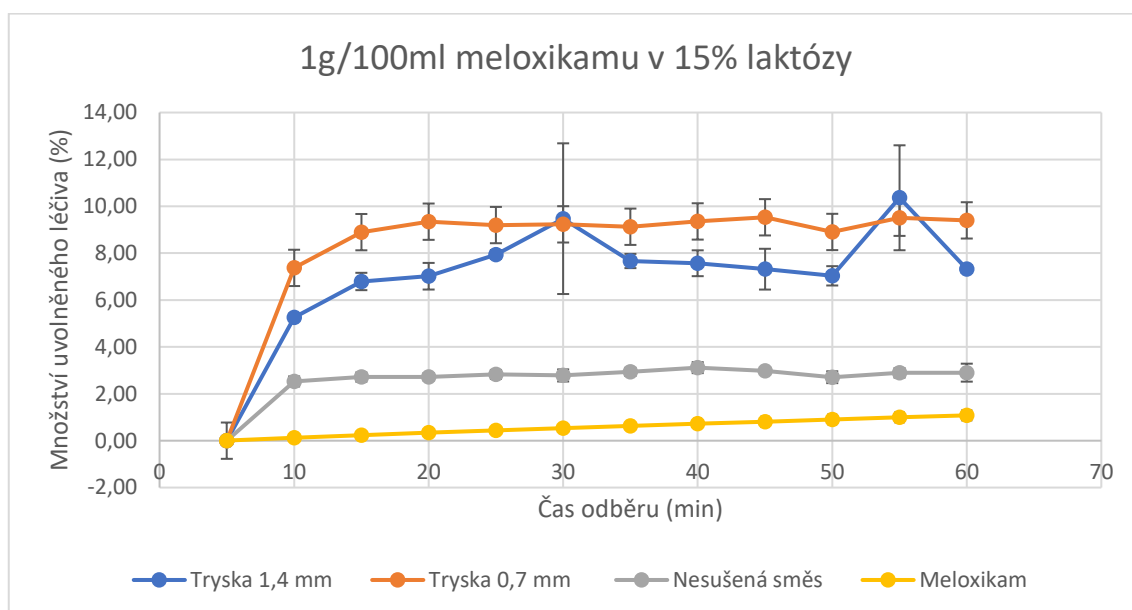
Také u těchto směsí došlo ke zvýšení množství uvolněného léčiva v porovnání se samotným meloxikamem a u 15% koncentrace laktózy také v porovnání s fyzikální směsí. Graf vzorku obsahujícího 0,5 g/100 ml meloxikamu a 20 % laktózy (Obrázek 30) ukazuje vyšší množství uvolněného léčiva u fyzikální směsi než u sprejově sušených vzorků. V případě sprejově sušených vzorků s nižším obsahem meloxikamu (0,5 g/100 ml) byly zaznamenány mírně vyšší hodnoty množství uvolněného léčiva u trysky o průměru 0,7 mm a u koncentrace laktózy 15 %. Průběh disolučních profilů u směsí s nižším obsahem léčiva však není pozvolný jako u vyšší koncentrace, ale spíše nepravidelný s vyššími odchylkami. To může být dáno tím, že menší obsah léčiva je nerovnoměrně rozprostřen v poměrně vysokém množství laktózy a během rozpadu tablety a rozpouštěním laktózy se v různých časech uvolní větší či menší množství léčiva. Celkově se hodnoty uvolněného meloxikamu po 60 minutách pro tyto vzorky pohybují v rozmezí 3,39 % (20 % laktózy, tryska 1,4 mm, nejvyšší hodnota však byla zaznamenána po 55. minutě a to 16,11 %) a 7,49 % (15 % laktózy, tryska 0,7 mm, zde byla nejvyšší hodnota v 45 minutě a to 12,64 %).

Na obrázcích 31 a 32 jsou vzorky rozděleny na základně obsahu meloxicamu. Obrázek 31 znázorňuje graf množství uvolněného léčiva v čase u vzorků s obsahem 0,5 g/100 ml meloxicamu. Závislost množství uvolněného léčiva na koncentraci laktózy není v tomto případě zřejmá, což je způsobeno převážně poměrně výraznými odchylkami v hodnotách. Malé množství léčiva, které je navíc obaleno laktózou, není ve vzorcích nejspíš úplně homogenně rozprostřeno. Můžeme zde sice pozorovat vyšší uvolnění v prvních 10 minutách, ale následně nedojde k ustálení a výkyvy hodnoty se projevují během celé disoluce. U vzorků s vyšší koncentrací (Obrázek 32) jsou průběhy plynulejší a můžeme zde pozorovat vyšší množství uvolněného léčiva u koncentrace laktózy 15 % především u trysky o průměru 0,7 mm. Mezi zbylými dvěma koncentracemi rozdíly nejsou. Nižší koncentrace laktózy umožní nejspíše rovnoměrnější rozptýlení léčiva ve směsi, které také může být obsaženo ve více částicích a lépe se dostane do kontaktu s disolučním médiem. Následně není potřeba, aby se například nejdříve rozpustila samotná laktóza nebo se během rozpadu tablety nejdříve uvolnily částice, které léčivo neobsahují. Souhrnně lze říci, že vzorky obsahující větší koncentraci meloxicamu, tedy 1 g/100 ml, se při uvolňování léčiva v čase chovaly stabilněji.

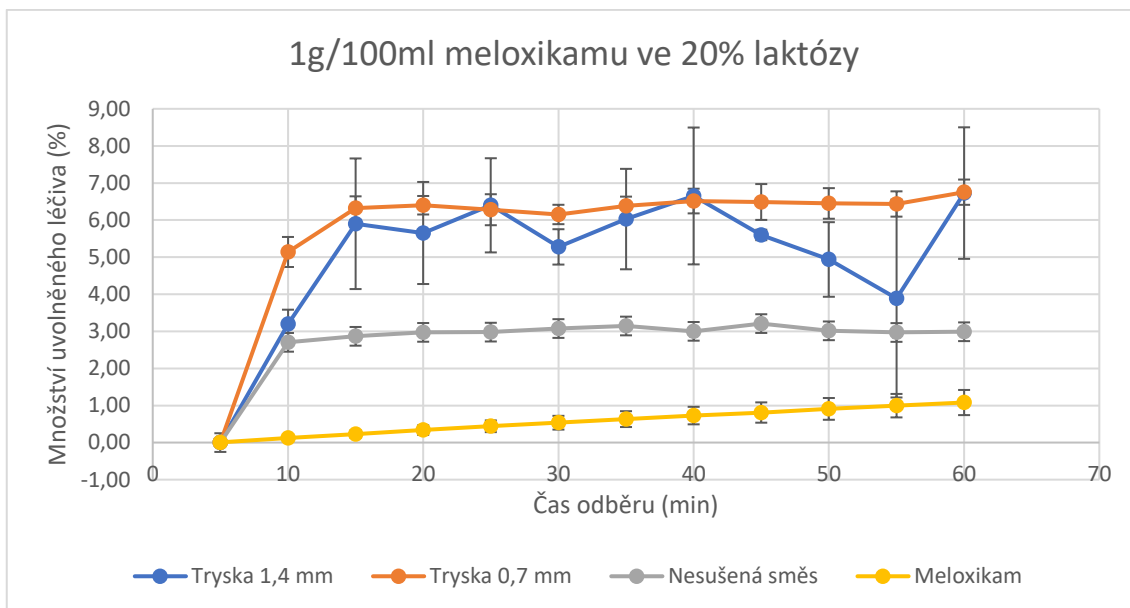
Vogt a spol. [51] ve své studii použili sprejové sušení s pomocí laktózy pro zvýšení rozpustnosti špatně rozpustného léčiva fenofibrátu. Výsledky byly porovnány s fyzikální směsí jednotlivých látek, tedy laktózy a fenofibrátu. I v jejich případě se sprejově sušený vzorek rozpustil rychleji než fyzikální směs, avšak samotná fyzikální směs léčiva a laktózy také zvýšila rozpustnost ve vodě špatně rozpustného léčiva. Stejně tak flutamid je léčivo špatně rozpustné ve vodě, což ovlivňuje jeho biologickou dostupnost. Sprejové sušení s laktózou zvýšilo rozpustnost léčiva, a i v tomto případě byla zvýšena rozpustnost oproti samotnému léčivu při použití fyzikální směsi laktózy a flutamidu, však méně než u sprejově sušeného vzorku. [52]

Tabulka 20: Porovnání změřeného a teoretického množství meloxicamu ve vzorcích

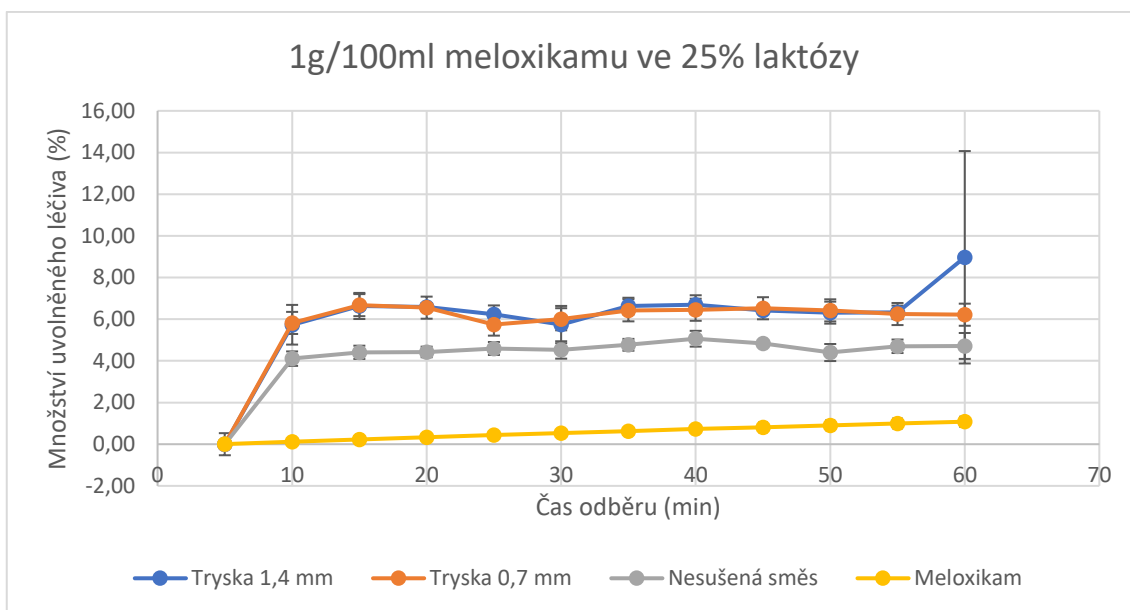
Tryska	Meloxicam (g/100 ml)	Laktosa (%)	Teoreticky léčiva (mg)	Změřeno léčiva (mg)	Změřeno léčiva (mg)
0,7	1	15	31,25	17,26	55,22
	1	20	23,9	13,72	57,41
	1	25	19,25	12,45	64,67
	0,5	15	16,45	2,82	17,15
	0,5	20	12,4	2,22	17,92
	0,5	25	9,9	-1,04	-10,46
1,4	1	15	31,25	23,00	73,59
	1	20	23,9	12,81	53,59
	1	25	19,25	11,80	61,28
	0,5	15	16,45	10,31	62,66
	0,5	20	12,4	7,35	59,30
	0,5	25	9,9	0,08	0,77



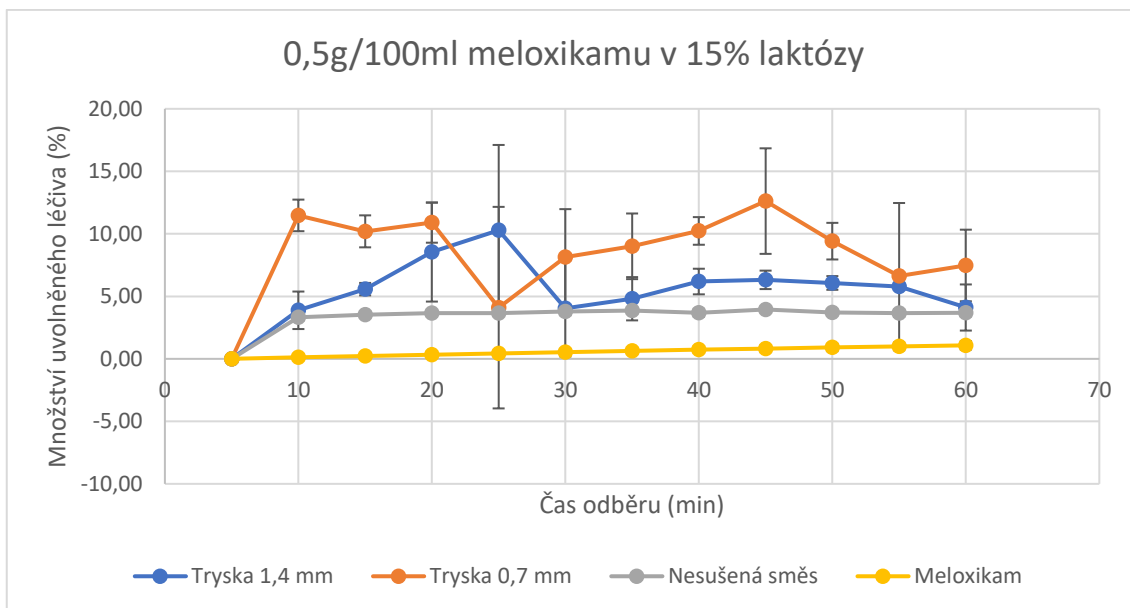
Obrázek 26: Množství uvolněného léčiva v čase vzorku sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v roztoku 15% laktózy



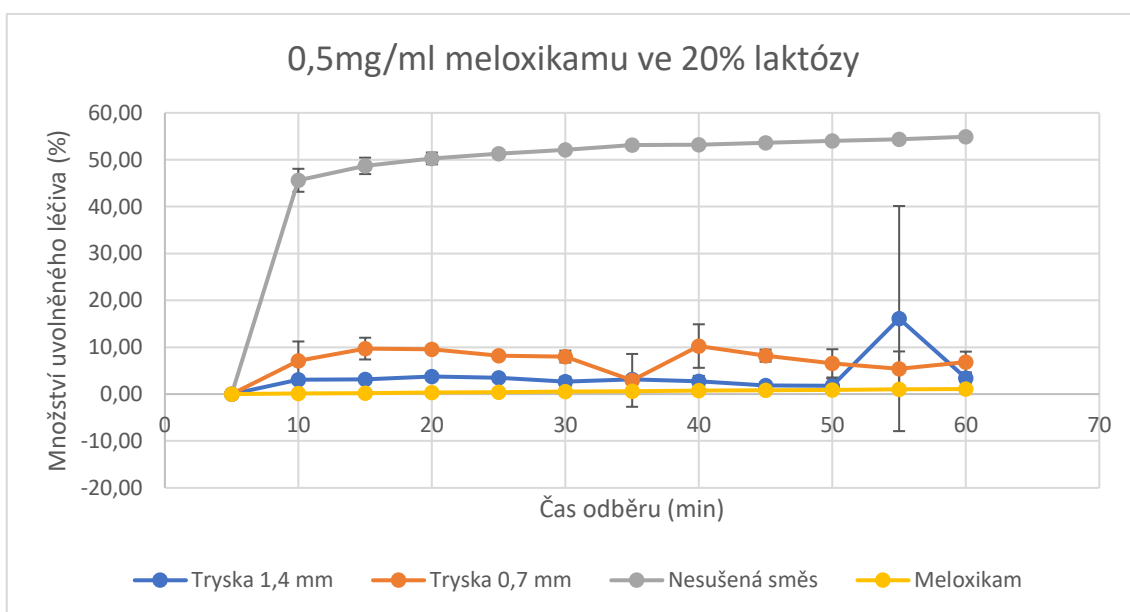
Obrázek 27: Množství uvolněného léčiva v čase vzorku sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v roztoku 20% laktózy



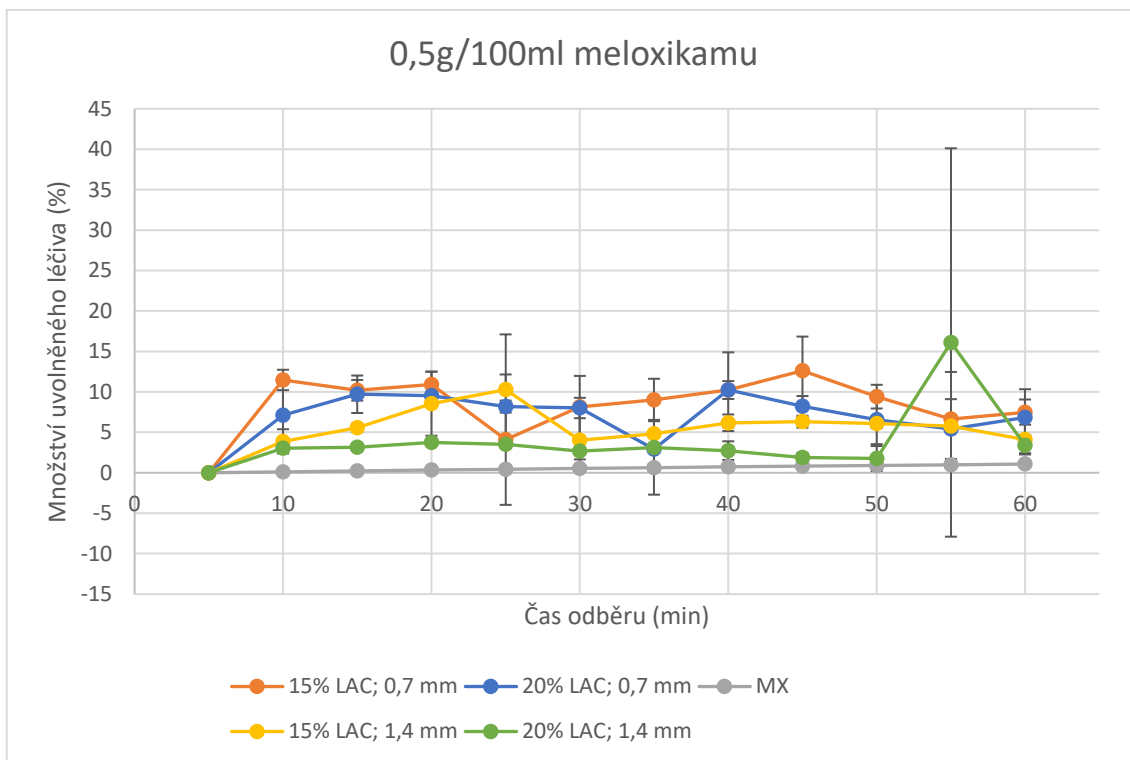
Obrázek 28: Množství uvolněného léčiva v čase vzorku sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v roztoku 25% laktózy



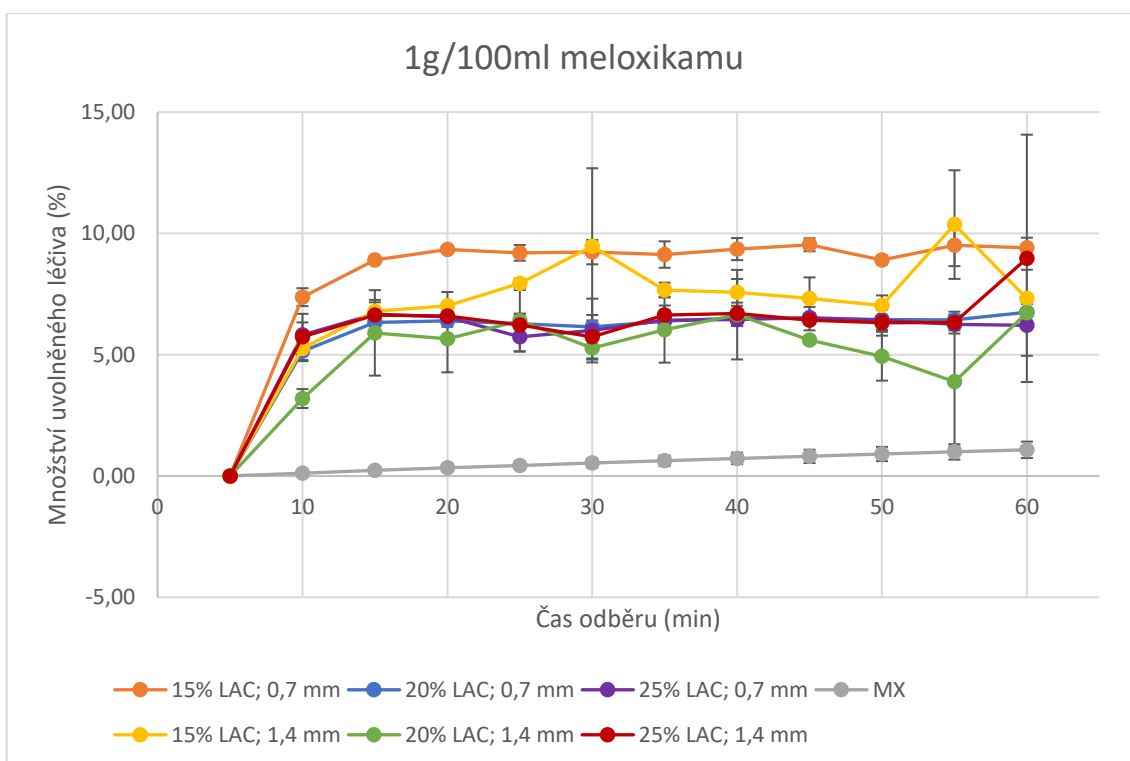
Obrázek 29: Množství uvolněného léčiva v čase vzorku sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v roztoku 15% laktózy



Obrázek 30: Množství uvolněného léčiva v čase vzorku sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v roztoku 20% laktózy



Obrázek 31: Sprejově sušené vzorky s obsahem 0,5 g/100 ml meloxicamu



Obrázek 32: Sprejově sušené vzorky s obsahem 1 g/100 ml meloxicamu

7.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Pro hodnocení vzniklých částic byla použita také diferenciální skenovací kalorimetrie. Tepelné změny probíhající ve vzorcích jsou zaznamenány na následujících termogramech (Obrázky 37–44). Termogramy samotných výchozích látek a jejich fyzikálních směsí, jsou zaznamenány na obrázcích 33–36. Píky, které se vyskytují na termogramech naznačují dehydrataci, krystalizaci, teplotu tání a teplotu skelného přechodu, což je hranice mezi pevným a kaučukovitým stavem látky. Na termogramech jsou viditelné exotermní píky, při kterých dochází k uvolňování energie ve formě tepla a také endotermní píky, u nichž je naopak nutné energii dodat.

Termogramy fyzikálních směsí s obsahem 1 g a 0,5 g meloxikamu a 15 g laktózy jsou zobrazeny na obrázcích 35 a 36. První pík při teplotě 145,0 °C u směsi s 1 g meloxikamu a 143,1 °C u směsi s 0,5g meloxikamu odpovídá dehydrataci laktózy. Teplotu dehydratace mezi 140 a 150 °C zaznamenali také Garnier a kol. [53] nebo Drapier-Beche a kol. [54] Oproti čisté laktóze (Obrázek 34) došlo ke snížení teploty, což může být způsobeno například různým způsobem přípravy vzorků. Další výrazný endotermní pík na termogramech fyzikálních směsí odpovídá teplotám 214 °C a je následován menším píkem při teplotě 227,5 °C (Obrázek 35) a 225,6 °C (Obrázek 36). Tyto hodnoty odpovídají teplotě tání α -laktózy, respektive β -laktózy a jsou v souladu s hodnotami na termogramu laktózy monohydrátu. Podobné teploty tání byly změřeny u krystalické laktózy ve studii zabývající se kvantitativním hodnocením krystalinity laktózy nebo stabilitou α -laktózy monohydrátu. Pokud však byla laktóza monohydrát kombinována s flukonazolem došlo k poklesu teploty tání laktózy na 205,4°C. [55][56][57][58]

Na obrázcích 37–44 jsou zachyceny termogramy sprejově sušených vzorků. Jako příklady byly vybrány vzorky sušené za použití 1,4 mm trysky suspenze 1 g/100 ml meloxikamu ve 20% roztoku laktózy a 0,5 g/100 ml meloxikamu v roztoku 25% laktózy. Dále byly vybrány vzorky sušené za pomoci trysky průměru 0,7 mm suspenze 1 g/100 ml meloxikamu v 15% roztoku laktózy a 0,5 g/100 ml meloxikamu ve 20% roztoku laktózy. U ostatních vzorků jsou záznamy velmi podobné a jednotlivé hodnoty teplotních charakteristik všech vzorků jsou shrnuty v tabulce 21.

Obrázek 37 zobrazuje termogram vzorku sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu ve 20% roztoku laktózy, při použití trysky 1,4 mm. Na tomto termogramu lze při teplotě 61,5 °C vidět nejspíše teplotu skelného přechodu, díky čemuž můžeme předpokládat přítomnost amorfni formy laktózy v tomto vzorku. Následující pík je široký a vyskytuje se v nízkých teplotách, což znázorňuje dehydrataci laktózy. Při porovnání s teplotou maxima dehydratace fyzikální směsi, je tato teplota maxima nižší, pravděpodobně z důvodu různého obsahu vlhkosti ve vzorku a jiné formy laktózy (předpokládáme zde amorfni formu). Exotermní pík při teplotě 166,7 °C znázorňuje krystalizaci laktózy a následné endotermické píky její teplotu tání. V porovnání se samotnou laktózou a fyzikálními směsmi zde došlo k mírnému snížení teploty tání na 212,4 °C, což může být způsobeno právě procesem sprejového sušení a tím rozdílnou metodou přípravy vzorku podobně jako u teploty dehydratace. Píky při teplotách maxima 223,5 °C a 232,3 °C odpovídají teplotám tání β -laktózy. V rámci odchylek způsobených různou metodou přípravy vzorků, odpovídají teploty rekrystalizace a tání hodnotám dostupným v literatuře. [54][59] Obrázek 38 zobrazuje termogram stejného vzorku jako obrázek 37, avšak je měřen po 6 měsících od prvního měření. Na tomto termogramu se nevyskytuje teplota skelného přechodu, pravděpodobně z důvodu krystalizace amorfni formy během skladování vzorku. Pík při maximu teploty 143,0 °C odpovídá dehydrataci krystalicky vázané vody. Malý exotermický pík s maximem při teplotě 169,7 °C značí přechod mezi laktózou monohydrátem a bezvodou formou. [55] U teplot tání při 215,3 °C a 229,1 °C nedošlo k výrazným změnám, píky jsou při porovnání s prvním měřením posunuté pouze mírně v rámci jednotek stupňů celsia.

Obrázky 39 a 40 znázorňují vzorek sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu ve 25% roztoku laktózy, sušeného tryskou velikosti 1,4 mm. Stejně jako u předchozího vzorku se na termogramu prvního měření (Obrázek 39) vyskytuje pravděpodobně teplota skelného přechodu, značící přítomnost amorfni formy, pík dehydratace, krystalizace a tání. Hodnoty jednotlivých teplotních maxim v porovnání s předchozím vzorkem se liší maximálně v jednotkách stupňů celsia, nejsou zde zřejmé velké rozdíly (Tabulka 21). Při teplotě 52,8 °C se pravděpodobně nachází teplota skelného přechodu a následující široký pík při teplotě maxima 70,5 °C odpovídá dehydrataci laktózy. Krystalizace laktózy je znázorněna exotermním píkem

při 167,4 °C a teplota tání α -laktózy píkem endotermním při 213,9 °C. Teplota tání β -laktózy se nachází při teplotě 227,9 °C a je oproti předchozímu vzorku (Obrázek 37) zobrazena pouze jedním píkem. Na obrázku 40, který zobrazuje termogram téhož vzorku po 6 měsících, je pík dehydratace při 144,4 °C. Nevyskytuje se zde teplota skelného přechodu a píky tání jsou oproti prvnímu měření vzorku posunuté pouze o jednotky stupňů celsia (Tabulka 21).

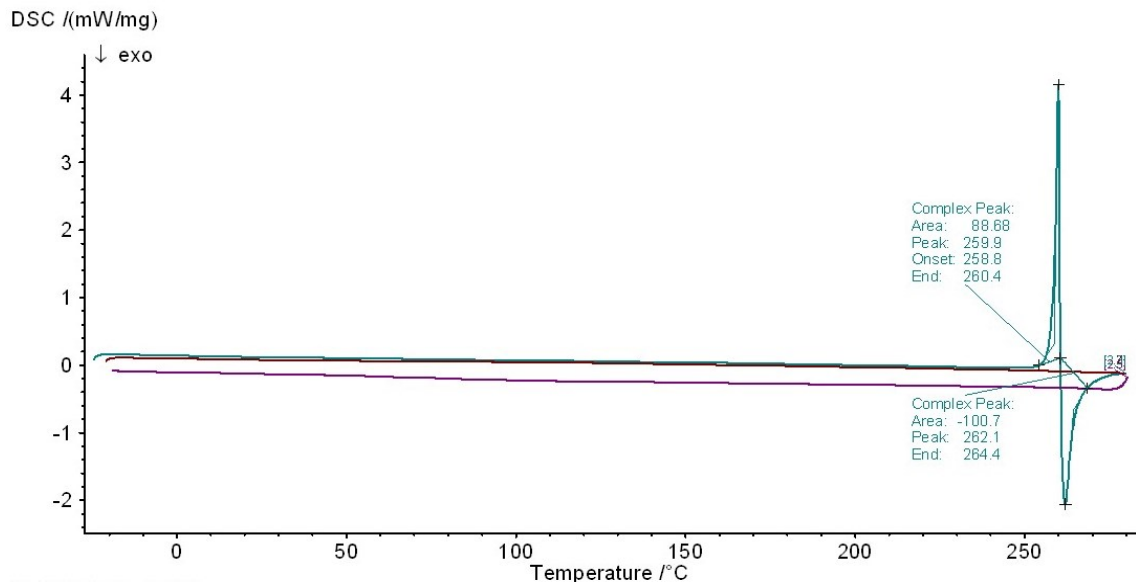
Termogramy vzorku sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeného při použití trysky 0,7 mm, jsou zobrazeny na obrázcích 41 a 42. Na obrázku 41 není vyobrazena teplota skelného přechodu, což může být způsobeno nejen možnou nepřítomností amorfni formy laktózy ve vzorku, ale také možným překrytím teploty skelného přechodu širokým píkem dehydratace laktózy při teplotě 74,7 °C. Teplota krystalizace laktózy odpovídá 170,9 °C a následují teploty tání α -laktózy při 212,6 °C a β -laktózy při 219,6 °C a 230,3 °C. Obrázek 42 znázorňující termogram vzorku po 6 měsících má pík dehydratace v maximu teploty 141,6 °C, podobně jako vzorky na obrázcích 38 a 40. Patrný rozdíl oproti ostatním vzorkům je v nepřítomnosti exotermického píku, který by znamenal přechod laktózy monohydrátu do bezvodé formy. [55]

Na obrázcích 43 a 44 jsou zobrazeny termogramy vzorku sprejově sušené suspenze 0,5g/100ml meloxicamu ve 25% roztoku laktózy, sušeného velikostí trysky 0,7 mm. Termogram na obrázku 43 zobrazuje při teplotě maxima 82,5 °C široký pík odpovídající dehydrataci laktózy. Na termogramu není zobrazena teplota skelného přechodu, což může být stejně jako v předchozím případě (Obrázek 41) způsobeno zastíněním píkem dehydratace. Rozdíl oproti předchozím vzorkům je patrný na termogramu po 6 měsících. Je zde zobrazena teplota skelného přechodu při teplotě 49,1 °C, což může značit přítomnost amorfni formy i po 6 měsících, a tím i možnou větší stabilitu vzorku. Dále je zobrazen široký pík při teplotě maxima 88,4 °C, který odpovídá dehydrataci a pík krystalizace při teplotě maxima 159,1 °C. Teploty tání laktózy obou vzorků jsou stejně jako zbylé vzorky posunuté pouze v rámci jednotek stupňů celsia (Tabulka 21).

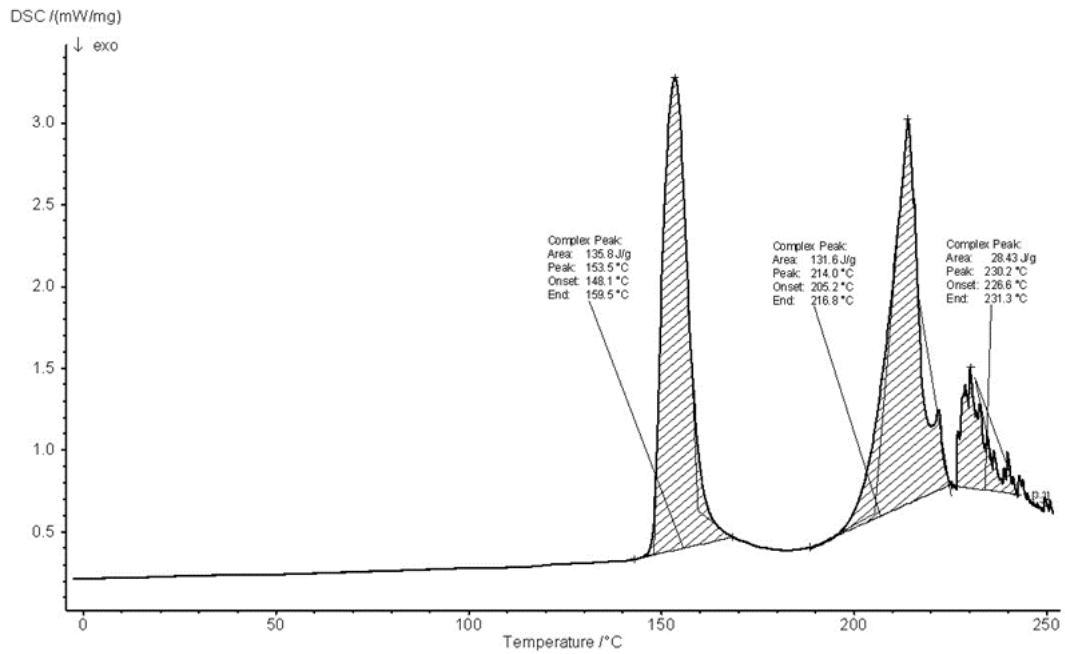
Na termogramech sprejově sušených vzorků a fyzikálních směsí nebyl při měření zaznamenán pík v oblasti okolo 260 °C, který by odpovídal teplotě tání

meloxicamu (Obrázek 33). Posunutí nebo vymizení píku teploty může být způsobeno buď inkompatibilitami mezi léčivem a laktózou, nebo tím, že dojde k rozpuštění léčiva v laktóze. To je způsobeno tím, že laktóza má nižší teplotu tání, roztaje dřív a krystalky léčiva se v ní rozpustí. V tom případě se potom na záznamu neobjeví pík teploty tání léčiva. [60]

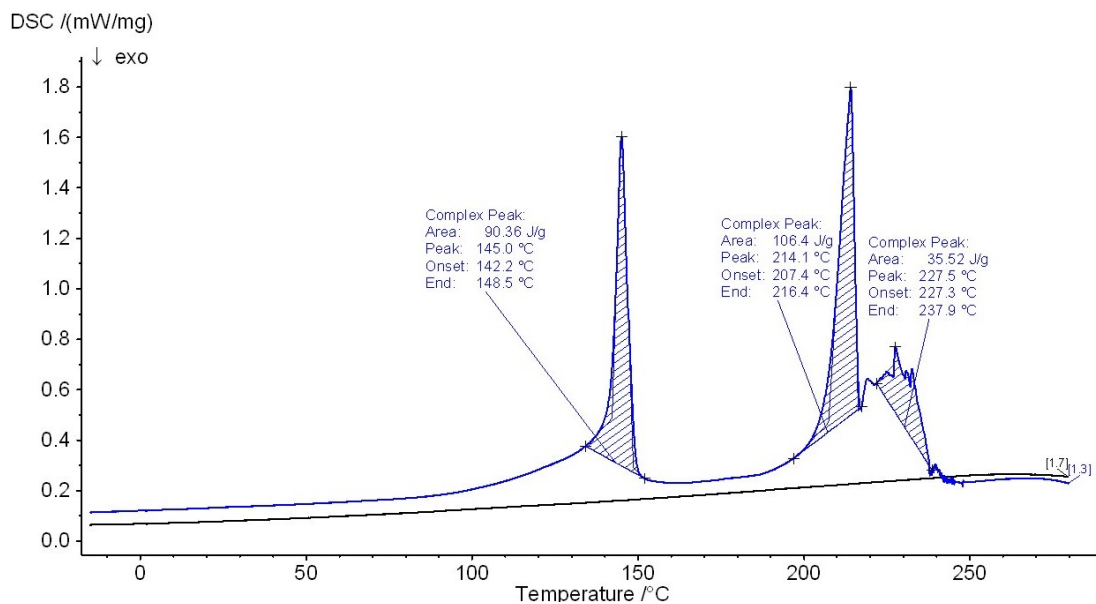
V tabulce 21 jsou uvedeny hodnoty získané z DSC záznamů všech hodnocených vzorků. Stejně jako na obrázcích 41 a 43 je pravděpodobné, že některé hodnoty teploty skelného přechodu jsou zakryty píky dehydratace, a proto je i přes pravděpodobnou amorfní formu nelze určit. To platí především u prvního měření vzorků. Naopak jsou v tabulce popsány hodnoty teplot skelných přechodů naměřené i po 6 měsících, především při použití menší trysky při sušení. To by mohlo znamenat větší stabilitu těchto vzorků než v případě použití větší trysky. Koncentrace laktózy a meloxicamu nemají na termální vlastnosti připravených směsí vliv. Některé vzorky při měření po 6 měsících mají teplotní maxima píků dehydratace nacházející se v mnohem vyšších teplotách (141–145 °C) než vzorky ostatní, což by mohlo odpovídat uvolňování krystalicky vázané vody. [53][54] Pro detailnější hodnocení změn v krystalické struktuře by ale bylo vhodné použít další metody hodnocení, jako např. XRPD (X-Ray Powder Diffraction).



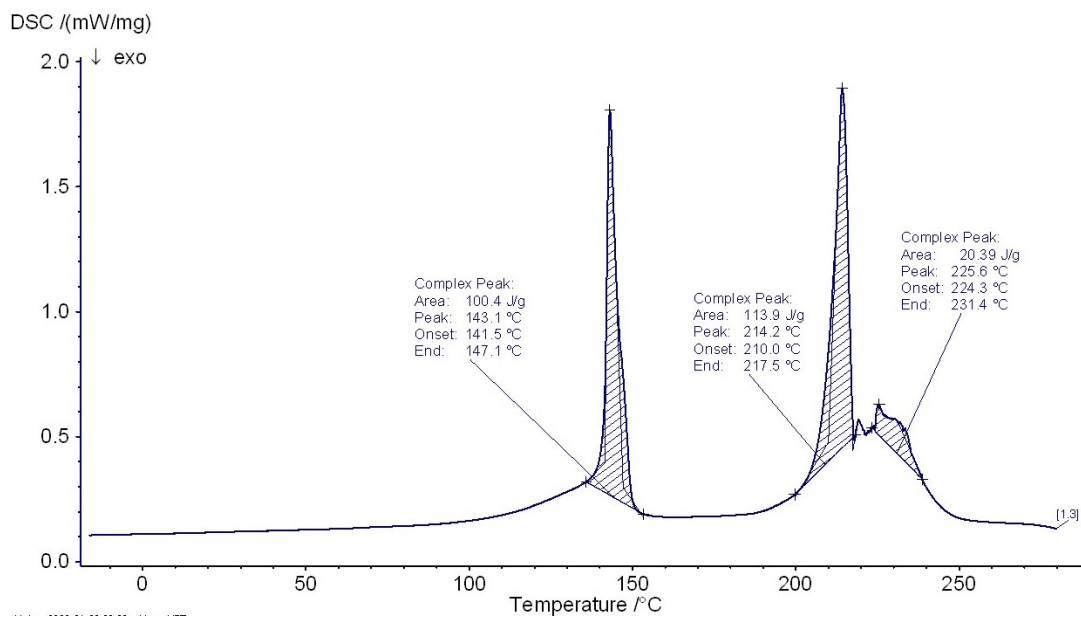
Obrázek 33: Termogram meloxicamu



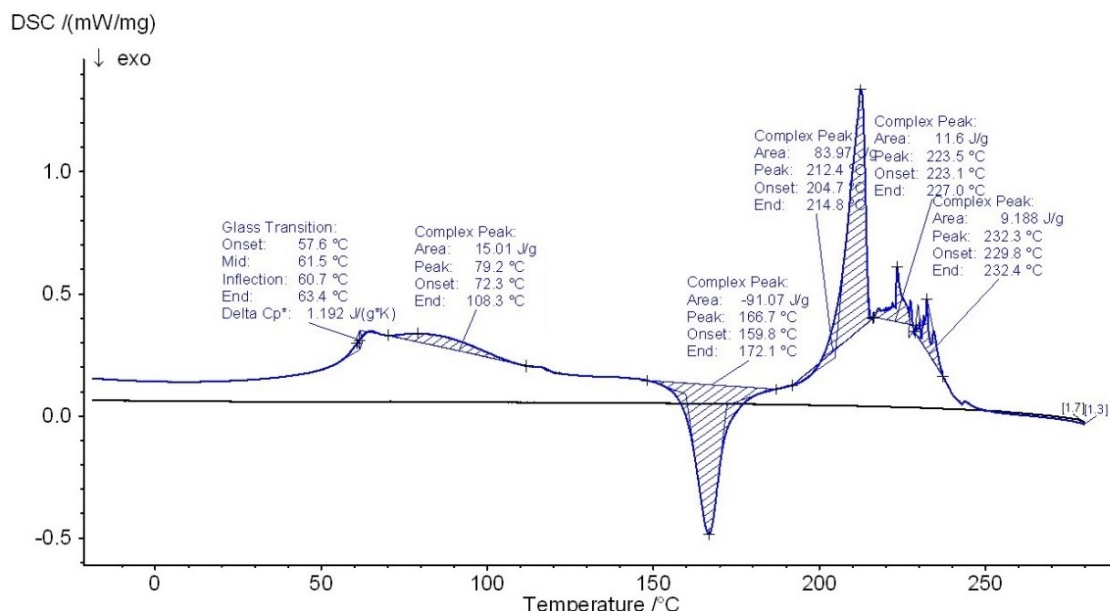
Obrázek 34: Termogram laktózy monohydrátu



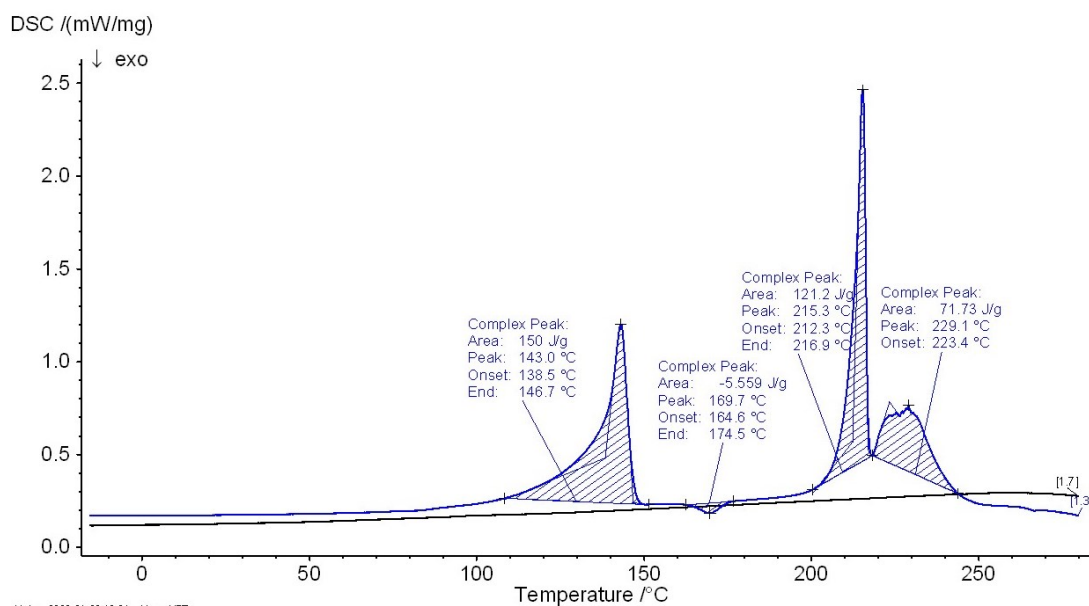
Obrázek 35: Termogram fyzikální směsi 15 g laktózy a 1 g meloxicamu



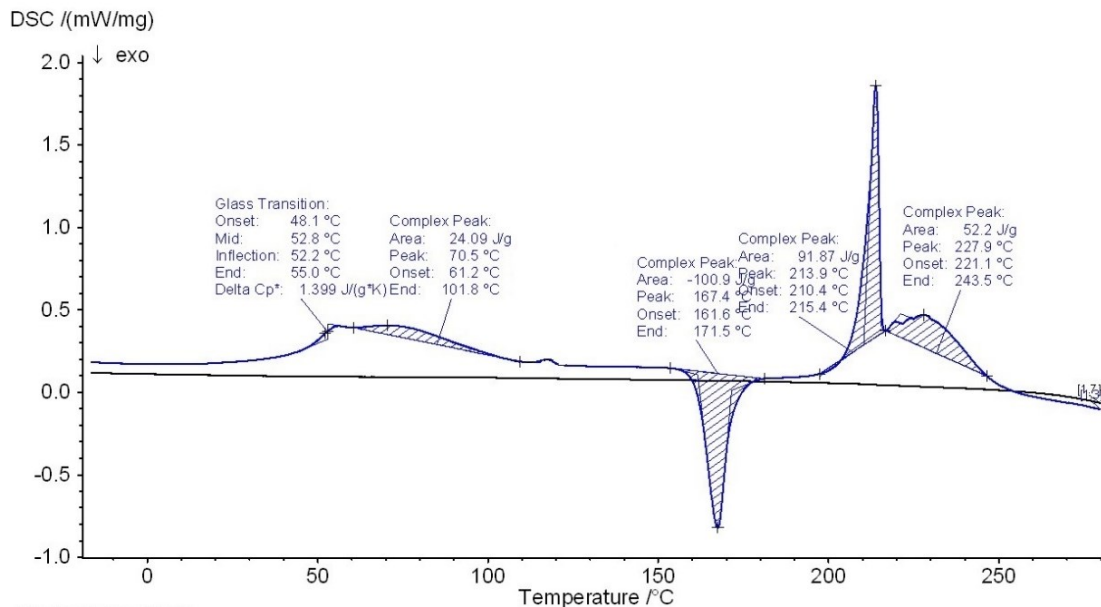
Obrázek 36: Termogram fyzikální směsi 15 g laktózy a 0,5 g meloxicamu



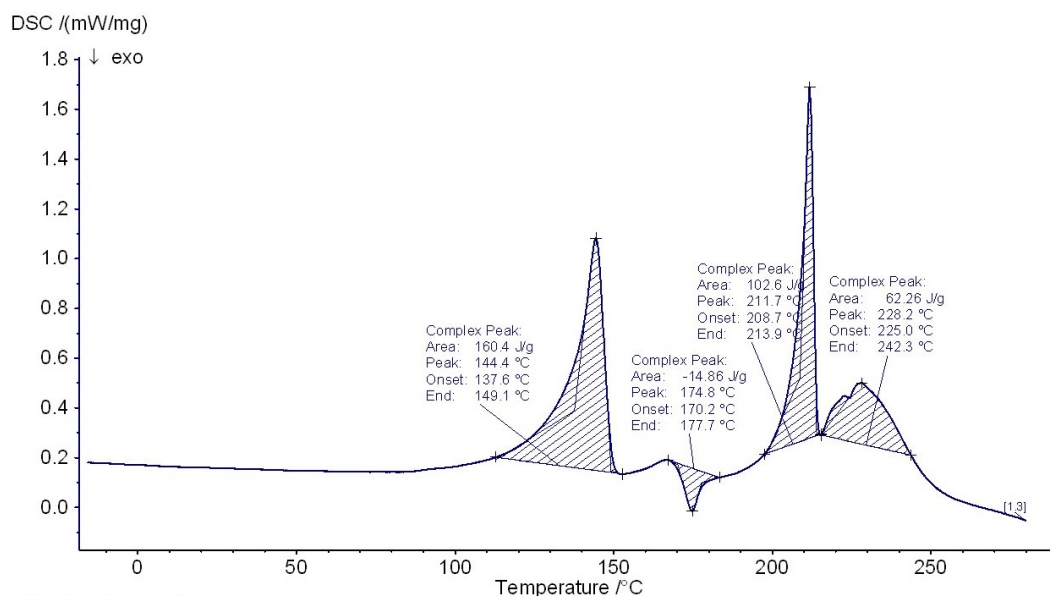
Obrázek 37: Termogram sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu ve 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



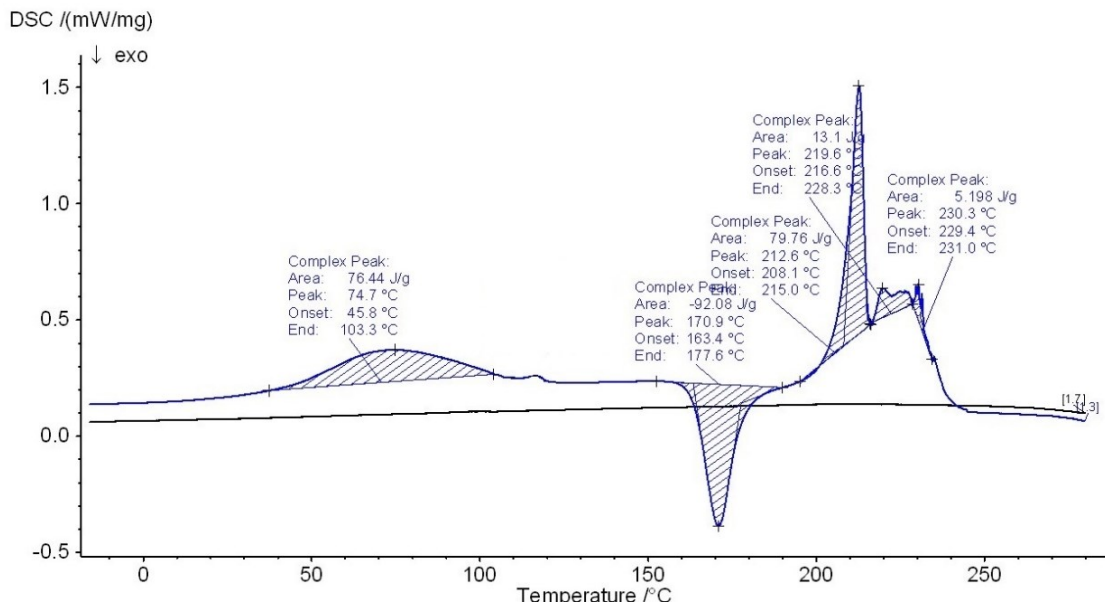
Obrázek 38: Termogram sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm po 6 měsících



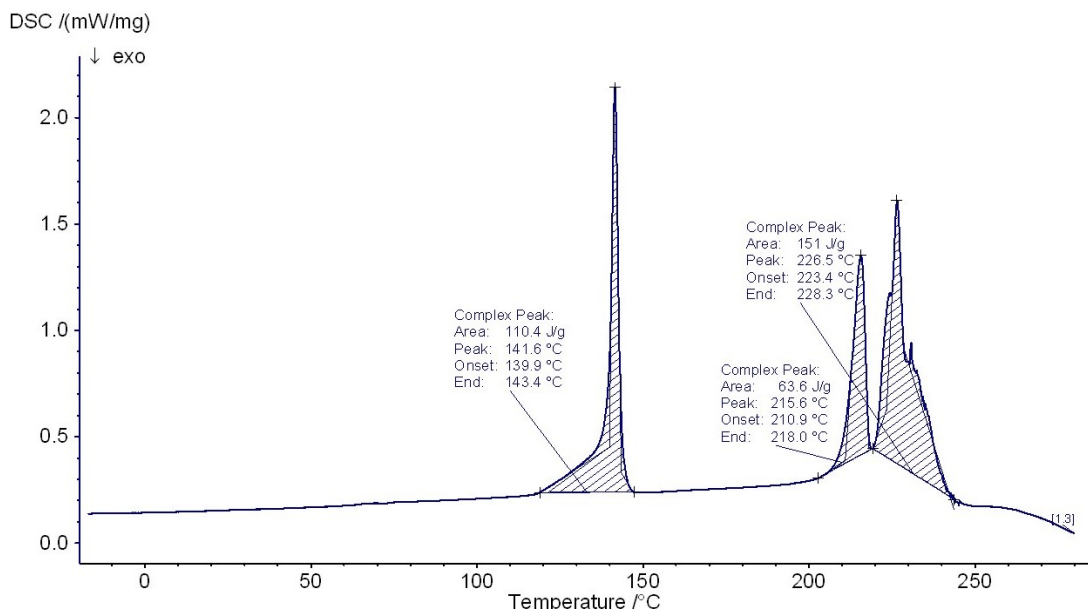
Obrázek 39: Termogram sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm



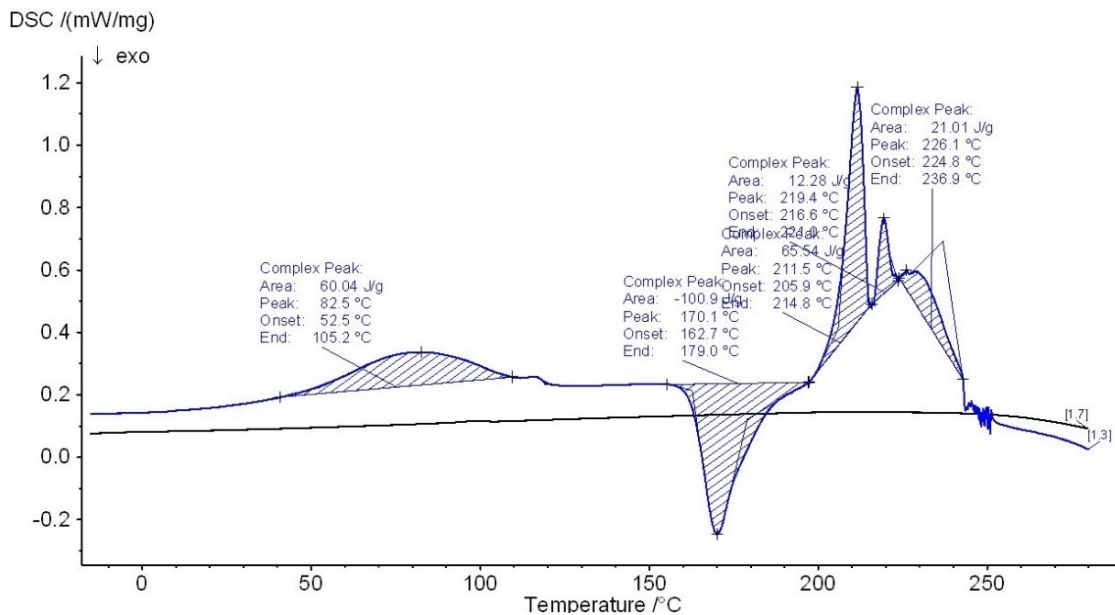
Obrázek 40: Termogram sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 25% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 1,4 mm po 6 měsících



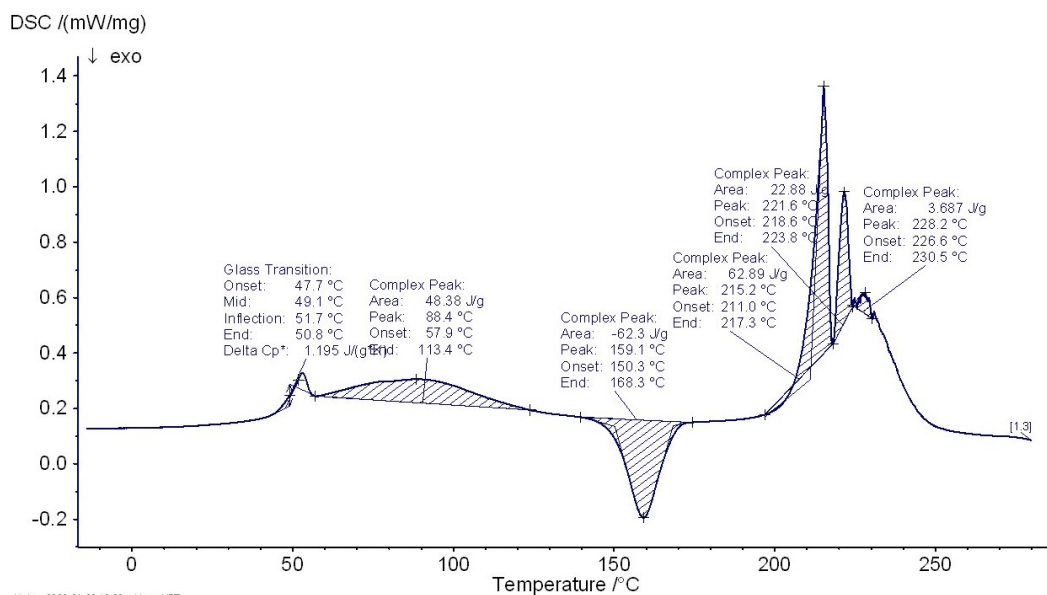
Obrázek 41: Termogram sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



Obrázek 42: Termogram sprejově sušené suspenze 1 g/100 ml meloxicamu v 15% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm po 6 měsících



Obrázek 43: Termogram sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm



Obrázek 44: Termogram sprejově sušené suspenze 0,5 g/100 ml meloxicamu v 20% roztoku laktózy, sušeno při použití trysky 0,7 mm po 6 měsících

Tabulka 21: Hodnoty teplot maxima vzorků při hodnocení DSC

c LAC (%)	Tryska (mm)	c MLX (g/100ml)	Tg (°C)	Tg (°C) Po 6 měsících	Td (°C)	Td (°C) Po 6 měsících	Tk (°C)	Tk (°C) Po 6 měsících	Tt α-LAC (°C)	Tt α-LAC (°C) Po 6 měsících	Tt β-LAC (°C)	Tt β-LAC (°C) Po 6 měsících
15	1,4	1	-	-	93,1	71,5	170,7	168,0	215,1	215,0	227,0	226,8
20	1,4	1	61,5	-	79,2	143,0	166,7	169,7	212,4	215,3	233,5 232,3	229,1
25	1,4	1	59,6	-	79,1	69,2	166,7	165,9	213,6	213,2	228,4	227,1
15	1,4	0,5	54,4	29,3	73,6	77,1	167,9	-	212,9	218,4	219,9 227,5	223,8
20	1,4	0,5	53,5	-	81,8	143,4	168,9	-	212,8	216,4	227,4	228,1
25	1,4	0,5	52,8	-	70,5	144,4	167,4	174,8	213,9	211,7	227,9	228,2
15	0,7	1	-	-	74,7	141,6	170,9	-	212,6	215,6	219,6 230,3	226,5
20	0,7	1	-	44,2	78,9	81,3	169,7	159,9	211,8	215,3	218,8 229,7	220,6 229,5
25	0,7	1	-	49,1	81,8	78,7	169,1	163,4	212,8	214,5	219,6 229,8	219,8 232,3
15	0,7	0,5	-	53,1	77,3	77,6	174,0	172,7	211,2	211,9	244,0	226,3
20	0,7	0,5	-	49,1	82,5	88,4	170,1	159,1	211,5	215,2	219,4 226,1	221,6 228,2
25	0,7	0,5	-	-	76,0	141,3	168,9	-	212,0	214,8	220,8 229,1	228,6

8 ZÁVĚR

Cílem diplomové práce byla příprava sprejově sušeného prášku s obsahem laktózy a ve vodě špatně rozpustného léčiva meloxicamu a jeho následné hodnocení. Byly sušeny suspenze 0,5 g/100 ml a 1 g/100 ml meloxicamu v roztocích 15, 20 a 25% laktózy za použití dvou trysek o velikostech 0,7 mm a 1,4 mm. Byl hodnocen vliv koncentrace léčiva, koncentrace laktózy a velikosti trysky na vlastnostech částic připravených sprejovým sušením. Vzhled a velikost vzniklých částic byly hodnoceny pomocí optické a skenovací elektronové mikroskopie (SEM), termální charakteristiky pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC). Dále byly také vzniklé částice hodnoceny z pohledu uvolňování léčiva pomocí disoluce. Druhé hodnocení částic proběhlo po 6 měsících od prvního hodnocení, a to pomocí SEM a DSC.

Při sprejovém sušení vznikly sférické částice bez povrchových nerovností, přičemž v některých z nich byly patrné menší tmavé částice meloxicamu. Při pozorování vzorků po 6 měsících byly místo sférických částic laktózy viditelné krystaly laktózy, kde došlo k rekrystalizaci méně stabilní amorfni laktózy.

Velikost většiny částic se pohybovala v rozmezí 7,5–15 μm a žádná částice nebyla menší než 2,5 μm . Větší částice byly pozorovány u vzorků připravených tryskou o velikosti 1,4 mm, což bylo způsobeno tvorbou větších kapek a tím i větších částic při procesu sprejového sušení. Stejně tak větší částice byly patrné při vyšší koncentraci meloxicamu, tedy 1 g/100 ml, což bylo pravděpodobně způsobeno větším výskytem shluků meloxicamu, u kterých došlo k obalení laktózou. Vzorky s obsahem 1 g/100 ml meloxicamu vykazovaly minimální vliv zvětšení velikosti částic se zvětšující se koncentrací laktózy.

Disoluční zkoušky prokázaly zvýšené uvolňování léčiva ze sprejově sušeného prášku, ale také z fyzikálních směsí látek v porovnání se samotným meloxicamem, u kterého se po 60 minutách uvolnilo přibližně pouze 1 %. U sprejově sušených vzorků a fyzikálních směsí látek došlo k rychlému uvolnění léčiva během prvních 10 minut, dále k mírnému zvýšení následujících 5 minut a poté se množství uvolněného léčiva ustálilo. Největší ztráty během sušení vykazoval vzorek obsahující 0,5 g/100 ml meloxicamu a 25% laktózy, pravděpodobně z důvodu vysokého obsahu

laktózy oproti malému množství léčiva. Velikost trysky neměla zásadní vliv na množství uvolněného léčiva, avšak menší ztráty a hladší průběh disolučního profilu byly patrné při použití trysky o velikosti 0,7 mm. Vzorky, které obsahovaly nižší obsah meloxicamu (0,5 g/100 ml) měly oproti vzorkům s vyšším obsahem meloxicamu více nepravidelný disoluční profil, pravděpodobně z důvodu nerovnoměrného rozprostření malého množství léčiva ve velkém množství laktózy. Celkové hodnoty uvolněného meloxicamu po 60 minutách se pohybovaly v rozmezí mezi 3,39 % (20 % laktózy, tryska 1,4 mm, nejvyšší hodnota však byla zaznamenána po 55 minutě a to 16,11 %) a 7,49 % (15 % laktózy, tryska 0,7 mm, zde byla nejvyšší hodnota v 45 minutě a to 12,64 %).

Na termogramech jednotlivých vzorků byly patrné píky naznačující dehydrataci, krystalizaci, teplotu tání a teplotu skelného přechodu. Koncentrace laktózy ani koncentrace meloxicamu nemají zásadní vliv na tepelné vlastnosti připravených částic. Některé hodnoty teplot skelného přechodu nebylo možné i přes pravděpodobnou amorfnní formu určit, a to z důvodu zastíněním širokými píky dehydratace. U některých vzorků se ve vyšších teplotách (141–145 °C) vyskytly píky dehydratace při měření po 6 měsících, což pravděpodobně znamenalo uvolnění krystalicky vázané vody. Hodnocení tepelných vlastností vzorků po 6 měsících u některých vzorků také ukázalo přítomnost teploty skelného přechodu, a to především při použití menší trysky 0,7 mm při sprejovém sušení, což mohlo znamenat větší stabilitu těchto vzorků, avšak pro detailnější hodnocení změn v krystalické struktuře těchto vzorků by bylo vhodné použít například rentgenovou difrakci (XRPD).

9 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] PAUDEL, Amrit, Zelalem Ayenew WORKU, Joke MEEUS, Sandra GUNS a Guy VAN DEN MOOTER. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013, 453(1), 253–284. ISSN 03785173.
- [2] NOBLE, Stuart a Julia A. BALFOUR. Meloxicam. *Drugs*. 1996, 51(3), 424–430. ISSN 0012-6667.
- [3] KOU, Xiang, Lai Wah CHAN, Hartwig STECKEL a Paul W.S. HENG. Physico-chemical aspects of lactose for inhalation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012, 64(3), 220–232. ISSN 0169409X.
- [4] CAL, Krzysztof a Krzysztof SOLLOHUB. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 99(2), 575–586. ISSN 00223549.
- [5] PATEL, Rakesh. Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology*. 2009, 2(10), 44–47. ISSN 0974-6846.
- [6] SANTOS, Daniel, Ana Colette MAURÍCIO, Vitor SENCADAS, José Domingos SANTOS, Maria H. FERNANDES a Pedro S. GOMES. Spray Drying: An Overview. In: *Biomaterials - Physics and Chemistry - New Edition*. B.m.: InTech, 2018. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.72247
- [7] History of Food Processing: The invention of spray drying [online]. 2017 [vid. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://foodprocessinghistory.blogspot.com/2013/05/the-invention-of-spray-drying.html>
- [8] MILLER, Dave A., Daniel ELLENBERGER a Marco GIL. *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*. Cham: Springer International Publishing, 2016. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. ISBN 978-3-319-42607-5.
- [9] JAIN, Manu S., Pradeep SAHU, Swati CHATURVEDI, Ravindra DHAR DUBEY, Shweta PAROHA, Shilpi CHATTERJEE a Tanushree

- CHATTERJEE. Spray drying in pharmaceutical industry: A review. *Research Journal of pharmaceutical dosage forms and technology*. Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology [online]. 2011, 3(2), 33–41. Dostupné z: www.niro.com
- [10] SOSNIK, Alejandro a Katia P. SEREMETA. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2015, 223, 40–54. ISSN 00018686.
- [11] DAVIS, Mark a Gavin WALKER. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018, 269, 110–127. ISSN 01683659.
- [12] OJARINTA, Rami, Louise LERMINIAUX a Riikka LAITINEN. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017, 532(1), 289–298. ISSN 03785173.
- [13] SOLLOHUB, Krzysztof a Krzysztof CAL. Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 99(2), 587–597. ISSN 00223549.
- [14] KANIKKANNAN, Narayan. Technologies to Improve the Solubility, Dissolution and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*. 2018, 7(1). ISSN 24730831.
- [15] FRIESEN, Dwayne T., Ravi SHANKER, Marshall CREW, Daniel T. SMITHEY, W. J. CURATOLO a J. A. S. NIGHTINGALE. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview. *Molecular Pharmaceutics*. 2008, 5(6), 1003–1019. ISSN 1543-8384.
- [16] TRAN, Tuan Hiep, Bijay Kumar POUDEL, Nirmal MARASINI, Jong Soo WOO, Han-Gon CHOI, Chul Soon YONG a Jong Oh KIM. Development of raloxifene-solid dispersion with improved oral bioavailability via spray-drying technique. *Archives of Pharmacal Research*. 2013, 36(1), 86–93. ISSN 0253-6269.

- [17] PANIZZON, Gean Pier, Fernanda GIACOMINI BUENO, Tânia UEDA-NAKAMURA, Celso Vataru NAKAMURA a Benedito Prado DIAS FILHO. Manufacturing Different Types of Solid Dispersions of BCS Class IV Polyphenol (Daidzein) by Spray Drying: Formulation and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2019, 11(10), 492. ISSN 1999-4923.
- [18] NAISEROVÁ, M., K. KUBOVÁ, J. VYSLOUŽIL, J. BERNATONIENE, I. BROKALAKIS a D. VETCHÝ. (Meth) acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology. *Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti*. 2019, 183–197. ISSN 68.5:183-197.
- [19] HA, Eun-Sol, Du Hyung CHOI, In-hwan BAEK, Heejun PARK a Min-Soo KIM. Enhanced Oral Bioavailability of Resveratrol by Using Neutralized Eudragit E Solid Dispersion Prepared via Spray Drying. *Antioxidants*. 2021, 10(1), 90. ISSN 2076-3921.
- [20] ALTAMIMI, Mohammad A., Ehab M. ELZAYAT, Sultan M. ALSHEHRI, Kazi MOHSIN, Mohamed A. IBRAHIM, Osaid T. AL MEANAZEL, Faiyaz SHAKEEL, Fars K. ALANAZI a Ibrahim A. ALSARRA. Utilizing spray drying technique to improve oral bioavailability of apigenin. *Advanced Powder Technology*. 2018, 29(7), 1676–1684. ISSN 09218831.
- [21] YIN, Shawn X., Miriam FRANCHINI, Jinling CHEN, Alice HSIEH, Sandy JEN, Tu LEE, Munir HUSSAIN a Ronald SMITH. Bioavailability enhancement of a COX-2 inhibitor, BMS-347070, from a nanocrystalline dispersion prepared by spray-drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005, 94(7), 1598–1607. ISSN 00223549.
- [22] NAINI, Venkatesh, Peter R. BYRON a Elaine M. PHILLIPS. Physicochemical Stability of Crystalline Sugars and Their Spray-Dried Forms: Dependence upon Relative Humidity and Suitability for Use in Powder Inhalers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1998, 24(10), 895–909. ISSN 0363-9045.
- [23] KUMAR, Sumit, Jie SHEN a Diane J. BURGESS. Nano-amorphous spray

- dried powder to improve oral bioavailability of itraconazole. *Journal of Controlled Release*. 2014, 192, 95–102. ISSN 01683659.
- [24] LIU, Wenjie, Xiao Dong CHEN, Zeneng CHENG a Cordelia SELOMULYA. On enhancing the solubility of curcumin by microencapsulation in whey protein isolate via spray drying. *Journal of Food Engineering*. 2016, 169, 189–195. ISSN 02608774.
- [25] LI, Dong Xun, Yu-Kyuong OH, Soo-Jeong LIM, Jong Oh KIM, Ho Joon YANG, Jung Hoon SUNG, Chul Soon YONG a Han-Gon CHOI. Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, 355(1–2), 277–284. ISSN 03785173.
- [26] YASSIN, Alaa Edeen B., Fars K. ALANAZI, Mahmoud EL-BADRY, Ibrahim A. ALSARRA, Nahla S. BARAKAT a Fars K. ALANAZI. Preparation and Characterization of Spironolactone-Loaded Gelucire Microparticles Using Spray-Drying Technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009, 35(3), 297–304. ISSN 0363-9045.
- [27] FONG, Sophia Yui Kau, Asiye IBISOGLY a Annette BAUER-BRANDL. Solubility enhancement of BCS Class II drug by solid phospholipid dispersions: Spray drying versus freeze-drying. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015, 496(2), 382–391. ISSN 03785173.
- [28] FOUAD, Ehab A., Mahmoud EL-BADRY, Gamal M. MAHROUS, Fars K. ALANAZI, Steven H. NEAU a Ibrahim A. ALSARRA. The use of spray-drying to enhance celecoxib solubility. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011, 37(12), 1463–1472. ISSN 0363-9045.
- [29] KWON, GIRI, SONG, BAE, LEE a KIM. Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2019, 11(9), 461. ISSN 1999-4923.
- [30] FAGIR, Wael, Rania M HATHOUT, Omaira A SAMMOUR a Ahmed H ELSHAFFEEY. Self-microemulsifying systems of Finasteride with enhanced oral bioavailability: multivariate statistical evaluation, characterization, spray-

- drying and in vivo studies in human volunteers. *Nanomedicine*. 2015, 10(22), 3373–3389. ISSN 1743-5889.
- [31] BOLHUIS, Gerard, Klaas KUSSENDERGER a John LANGRIDGE. New Developments in Spray-Dried Lactose. *Pharmaceutical Technology EXCIPIENTS & SOLID DOSAGE FORMS* [online]. 2004, 26–31. Dostupné z: www.pharmtech.com
- [32] RASSU, G., A.C. EISSENS a G.K. BOLHUIS. Tableting properties of an improved spray-dried lactose. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2006, 16(6), 455–459. ISSN 17732247.
- [33] KE, Wei-Ren, Rachel Yoon Kyung CHANG, Philip Chi Lip KWOK, Donghao CHEN a Hak-Kim CHAN. Spray drying lactose from organic solvent suspensions for aerosol delivery to the lungs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020, 591, 119984. ISSN 03785173.
- [34] MEURI, Marco, Cordin ARPAGAUSS a Nina SCHAFROTH. Laboratory scale spray-drying of lactose: A review LABORATORY SCALE SPRAY DRYING OF LACTOSE: A REVIEW [online]. 2010. [vid. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/267830231>
- [35] KE, Wei-Ren, Philip Chi Lip KWOK, Dipesh KHANAL, Rachel Yoon Kyung CHANG a Hak-Kim CHAN. Co-spray dried hydrophobic drug formulations with crystalline lactose for inhalation aerosol delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021, 602, 120608. ISSN 03785173.
- [36] BOSQUILLON, Cynthia, Catherine LOMBRY, Véronique PRÉAT a Rita VANBEVER. Influence of formulation excipients and physical characteristics of inhalation dry powders on their aerosolization performance. *Journal of Controlled Release*. 2001, 70(3), 329–339. ISSN 01683659.
- [37] XU, En-Yu, Jing GUO, Ying XU, Hao-Ying LI a Peter C. SEVILLE. Influence of excipients on spray-dried powders for inhalation. *Powder Technology*. 2014, 256, 217–223. ISSN 00325910.
- [38] GATE2BIOTECH - VŠE O ČESKÝCH BIOTECHNOLOGIÍCH NA

- JEDNOM MÍSTĚ. Biotech dictionary - Gate2Biotech.cz [online]. [vid. 2022-04-22]. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/dictionary.php?word=389>
- [39] WU, Linna, Xu MIAO, Ziyun SHAN, Ying HUANG, Lu LI, Xin PAN, Qinghe YAO, Ge LI a Chuanbin WU. Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, 9(6), 336–341. ISSN 18180876.
- [40] MOLINA, Carlos, Waseem KAIALY, Qiao CHEN, Daniel COMMANDEUR a Ali NOKHODCHI. Agglomerated novel spray-dried lactose-leucine tailored as a carrier to enhance the aerosolization performance of salbutamol sulfate from DPI formulations. *Drug Delivery and Translational Research*. 2018, 8(6), 1769–1780. ISSN 2190-393X.
- [41] LI, Hao-Ying, Helen NEILL, Rebecca INNOCENT, Peter SEVILLE, Ian WILLIAMSON a James C. BIRCHALL. Enhanced Dispersibility and Deposition of Spray-dried Powders for Pulmonary Gene Therapy. *Journal of Drug Targeting*. 2003, 11(7), 425–432. ISSN 1061-186X.
- [42] CORRIGAN, D. Predicting the physical state of spray dried composites: salbutamol sulphate/lactose and salbutamol sulphate/polyethylene glycol co-spray dried systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004, 273(1–2), 171–182. ISSN 03785173.
- [43] GUNSEL, William C. a Leon LACHMAN. Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared from Conventionally-Processed and Spray-Dried Lactose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1963, 52(2), 178–182. ISSN 00223549.
- [44] RUANGCHAYAJATUPORN, J., T. AMORNSAKCHAI, N. SINCHAIPANID a A. MITREVEJ. Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2011, 21(2), 175–181. ISSN 17732247.
- [45] MEGGLE PHARMA. FlowLac® 90 Product Detail . Excipients & Technology [online]. [vid. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/9-flowlac-90.html>

- [46] DFE PHARMA. Lactopress, Spray dried [online]. 6. duben 2022 [vid. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://dfepharma.com/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Spray-dried/Lactopress-Spray-Dried>
- [47] MELZIG, S., D. NIEDBALKA, C. SCHILDE a A. KWADÉ. Spray drying of amorphous ibuprofen nanoparticles for the production of granules with enhanced drug release. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2018, 536, 133–141. ISSN 09277757.
- [48] LEE, Hyo-Jung, Hong-Goo LEE, Yong-Bin KWON, Ju-Young KIM, Yun-Seok RHEE, Jinmann CHON, Eun-Soek PARK, Dong-Wook KIM a Chun-Woong PARK. The role of lactose carrier on the powder behavior and aerodynamic performance of bosentan microparticles for dry powder inhalation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, 117, 279–289. ISSN 09280987.
- [49] SAITO, Zenichi. Lactose Crystallization in Commercial Whey Powders and in Spray-Dried Lactose [online]. 1988. Dostupné z: <https://digitalcommons.usu.edu/foodmicrostructure> Available at: <https://digitalcommons.usu.edu/foodmicrostructure/vol17/iss1/9>
- [50] ELVERSSON, Jessica a Anna MILLQVIST-FUREBY. Particle Size and Density in Spray Drying—Effects of Carbohydrate Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005, 94(9), 2049–2060. ISSN 00223549.
- [51] VOGT, Markus, Klaus KUNATH a Jennifer B. DRESSMAN. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, 68(2), 283–288. ISSN 09396411.
- [52] SAMY, Wael. Class II drugs; a dissolution / bioavailability challenge: Flutamide-loaded spray dried lactose for dissolution control. *International Journal of Drug Development and Research*. 2012, 4, 195–204.
- [53] GARNIER, S., S. PETIT, F. MALLET, M.-N. PETIT, D. LEMARCHAND, S. COSTE, J. LEFEBVRE a G. COQUEREL. Influence of ageing, grinding and preheating on the thermal behaviour of α -lactose monohydrate. *International*

- Journal of Pharmaceutics. 2008, 361(1–2), 131–140. ISSN 03785173.
- [54] DRAPIER-BECHE, N., J. FANNI, M. PARMENTIER a M. VILASI. Evaluation of Lactose Crystalline Forms by Nondestructive Analysis. Journal of Dairy Science. 1997, 80(3), 457–463. ISSN 00220302.
- [55] GARNIER, S, S PETIT a G COQUEREL. Dehydration mechanism and crystallisation behaviour of lactose. Journal of thermal analysis and calorimetry. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2002, 68, 489–502. ISSN 68.2: 489-502.
- [56] GOMBÁS, Á, P SZABÓ-RÉVÉSZ, M KATA, G REGDON a I ERŐS. Quantitative determination of crystallinity of α -lactose monohydrate by DSC. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2002, 68, 503–510.
- [57] ALZOUBI, Thamer, Gary P. MARTIN, David J. BARLOW a Paul G. ROYALL. Stability of α -lactose monohydrate: The discovery of dehydration triggered solid-state epimerization. International Journal of Pharmaceutics. 2021, 604, 120715. ISSN 03785173.
- [58] TELEGINSKI, Lilian Klein, Aline Biggi MACIEL, Cassiana MENDES, Marcos Antônio Segatto SILVA, Larissa Sakis BERNARDI a Paulo Renato DE OLIVEIRA. Fluconazole-excipient compatibility studies as the first step in the development of a formulation candidate for biowaiver. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2015, 120(1), 771–781. ISSN 15882926.
- [59] ISLAM, M.I.U. a T.A.G. LANGRISH. An investigation into lactose crystallization under high temperature conditions during spray drying. Food Research International. 2010, 43(1), 46–56. ISSN 09639969.
- [60] DA SILVEIRA, Lucas Melo, Ariadne Botto FIOROT, Thiago Padovani XAVIER, Maria Irene YOSHIDA a Marcelo Antonio DE OLIVEIRA. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018, 112, 146–151. ISSN 09280987.