

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie



Využití technologických postupů
mletí a komletí v přípravě interaktivních směsí

Utilization of technological procedures
of milling and co-milling in the preparation of interactive mixtures

Disertační práce

Hradec Králové 2023

Mgr. Jana Jezerská
rodné příjmení: Brokešová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením své školitelky. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně ocitovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala především své školitelce doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení mého doktorského studia, za její cenné rady a připomínky při sepisování odborných publikací a také disertační práce. Děkuji jí za čas, který mi během celého studia věnovala, za trpělivost a předané zkušenosti. Dále bych ráda poděkovala svému konzultantovi Ing. Jakubu Koktanovi, Ph.D. Chtěla bych poděkovat i prof. Dr. Martinu Kuentzovi za odborné vedení během zahraniční stáže. Také bych moc ráda poděkovala členům Katedry farmaceutické technologie za spolupráci, a za jejich ochotu pomoci nebo poradit. Děkuji své kamarádce a kolegyni Mgr. Chiazor Ugo Ogadah, která se mnou sdílela radosti i náročné chvíle během doktorského studia. Děkuji i svému manželovi a rodičům, kteří mě během studia podporovali a byli mi oporou.

Disertační práce vznikla za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy (projekty č. 1286218/2018 a 268120/2020), Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 260 547, programu rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově PROGRES a Centra aplikovaného farmaceutického výzkumu The Parc.

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Kandidát: Mgr. Jana Jezerská

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Konzultant: Ing. Jakub Koktan, Ph.D.

Název disertační práce: Využití technologických postupů mletí a komletí
v přípravě interaktivních směsí

Disertační práce představuje komentovaný přehled publikační a výzkumné činnosti autorky Mgr. Jany Jezerské (roz. Brokešové). Práce je zaměřena na přípravu binárních interaktivních práškových směsí, které jsou tvořeny mikronizovanými částicemi léčiva adherovanými na větší částice pomocné látky (nosiče). Binární práškové směsi byly připraveny mísením anebo společným mletím (komletím) a charakterizovány granulometrickými metodami; byla rovněž hodnocena krystalinita složek (termální analýza, rentgenová prášková difraktometrie), tokové vlastnosti (smyková cela, lavinové chování) a povrchová energie částic. Rychlost rozpouštění modelových léčiv byla hodnocena pomocí průtokové práškové cely (USP-4).

Použitý statistický model (central composite design) umožnil optimalizovat podmínky mletí v kulovém mlýnu (rychlost mletí, čas mletí, velikost mlecích koulí) pěti práškových nosičů a z generované kvadratické závislosti predikovat závisle proměnnou x_{90} odpovídající velikosti částic pro 90% kumulativní četnost částic. Studium povrchové kohezivní binárních interaktivních směsí kohezivního modelového léčiva meloxikamu a kyseliny alginové nebo alginátu vápenatého, připravených mísením a komletím, byla detekována lineární závislost mezi kohezí a energií nutnou ke spuštění laviny, a kohezí a specifickým povrchem částic ve směsi. Byl prokázán vliv acido-bazických vlastností nosiče a schopnosti omezeně rozpustného léčiva tvořit stabilní amorfní strukturu na dosažené zvýšení rychlosti rozpouštění. Povrchová aktivace léčiva komletím byla spojena s vyšší specifickou povrchovou energií. Díky rovnoměrné adhezi na povrch nosičových částic chitosanu

bylo dosaženo až 50násobného zvýšení rychlosti rozpouštění meloxikamu. Ve všech připravených směsích bylo zvýšení rychlosti rozpouštění léčiva přímo úměrné hmotnostnímu poměru léčiva a nosiče v binární směsi.

Měření povrchové energie metodou inverzní plynové chromatografie a analýza heterogenity povrchu při různém stupni nominálního pokrytí n/n_m jsou vhodnými metodami k charakterizaci binárních interaktivních směsí a mezičásticových interakcí. Navržený rozdíl mezi experimentálně zjištěnou kohezní prací a teoretickou adhezní prací, stejně jako poměr adhezní a kohezní práce jsou slibnými ukazateli demonstrujícími preferenční adhezi částic léčiva k částicím nosiče, případně fyzikální stability vzniklé interaktivní směsi.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Candidate: Mgr. Jana Jezerská

Supervisor: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Consultant: Ing. Jakub Koktan, Ph.D.

Title of Doctoral Thesis: Utilization of technological procedures of milling and co-milling in the preparation of interactive mixtures

The dissertation thesis is an annotated summary of the publication and research activities of the author, Mgr. Jana Jezerská (maiden name Brokešová). The thesis is focused on the preparation of binary interactive powder mixtures which consist of the micronized drug particles adhered onto the larger particles of an excipient (a carrier). The binary powder mixtures were prepared by mixing and/or co-milling and characterized by granulometric methods; crystallinity (thermal analysis, X-ray powder diffractometry), the flow properties (shear cell, avalanche properties) and the surface energy were evaluated as well. The dissolution rate of model drugs was estimated using a flow-through powder dissolution cell (USP-4).

The used statistical model (central composite design) enabled to establish optimal milling conditions in a ball mill (the milling speed, the milling time, the size of milling balls) for five powder carriers. Based on quadratic response surface, the prediction the response variable x_{90} representing the particle size for 90% of the cumulative distribution curve was possible. A linear relationship was detected between the cohesion and energy to break an avalanche and the cohesion and specific surface area of powders by the theoretical investigation of cohesive surface properties of the binary interactive mixtures containing a cohesive model drug meloxicam and alginic acid or calcium alginate. The influence of acid-base properties of a carrier and the glass forming ability of a poorly soluble drug on the dissolution rate enhancement was demonstrated. The surface activation due to co-milling pronounced by the higher specific surface energy. Almost 50 times higher

dissolution rate of meloxicam was achieved due to the adhesion of meloxicam particles on the surface of chitosan carrier particles. In all binary mixtures prepared, the dissolution rate improvement was directly proportional to the drug/excipient mass ratio.

The measurement of surface energy by the inverse gas chromatography and the analysis of surface heterogeneity at a various nominal surface coverage n/n_m are suitable methods to characterize the binary interactive powder mixtures and the interparticle interactions. The proposed difference between the experimentally detected work of cohesion and the theoretical estimation of work of adhesion as well as the work of adhesion and the work of cohesion ratio are promising indicators demonstrating the preference of drug particles adhesion to the host carrier particles and the physical stability of the prepared interactive mixture, respectively.

Obsah

1	Úvod.....	12
2	Cíle práce	14
3	Teoretická část	16
3.1	Metody pro zvyšování rozpustnosti léčiv	18
3.1.1	Redukce velikosti částic.....	19
3.1.2	Interaktivní práškové směsi	27
3.2	Charakterizace částic a interakcí mezi částicemi	28
3.2.1	Granulometrické charakteristiky částic	29
3.2.2	Povrchová energie částic	30
3.2.3	Smykové testování	36
3.2.4	Lavinové testování	37
4	Podíl předkladatelky na jednotlivých publikacích.....	40
5	Komentáře k předkládaným pracím.....	42
5.1	Komentář č. 1	42
5.2	Komentář č. 2	46
5.3	Komentář č. 3	51
5.4	Komentář č. 4	55
6	Závěry	60
7	Prezentace výsledků.....	62
7.1	Publikace zahrnuté v disertační práci.....	62
7.2	Ostatní publikace nezahrnuté v disertační práci.....	63
7.3	Přednášky	63
7.4	Plakátová sdělení.....	65
8	Účast na projektech a stážích.....	72
9	Seznam použité literatury	73

Seznam zkratek

Symbol	Jednotka	Název
a	m^2	povrch molekulární sondy
A200	-	Avicel 200
AA	-	kyselina alginová
AC	-	alginát vápenatý
AE	mJ/kg	energie laviny (<i>avalanche energy</i>)
AIF	$^\circ$	úhel vnitřního tření (<i>angle of internal friction</i>)
AT	s	lavinový čas (<i>avalanche time</i>)
AvA	$^\circ$	lavinový úhel (<i>avalanche angle</i>)
BCS	-	Biofarmaceutický klasifikační systém
bD_F	-	fraktální dimenze prášku (<i>bulk fractal dimension</i>)
BE	mJ/kg	energie nutná ke spuštění laviny (<i>break energy</i>)
C	kPa	koheze
C_L	kg	koncentrace rozpouštěné látky v celkovém objemu roztoku
C_s	kg	koncentrace nasyceného roztoku rozpouštěné látky na mezifázovém rozhraní
CAR	-	karagenan
CCD	-	central composite design
CM	-	komleté směsi
D	m/s	difuzní koeficient rozpouštěné látky v použitém rozpouštědle
δ	m	tloušťka difuzní vrstvy
ΔW	-	rozdíl mezi kohezní prací a teoretickou adhezní prací
DoE	-	plánování experimentů
FTIR	-	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
γ^D	mJ/m^2	disperzní složka povrchové energie
γ_L^D	mJ/m^2	disperzní složka povrchové energie molekulární sondy
γ_S^D	mJ/m^2	disperzní složka povrchové energie pevné látky
γ^{SP}	mJ/m^2	specifická složka povrchové energie
γ_S^+	mJ/m^2	parametr kyselosti (<i>acid parameter</i>)

γ_s^-	mJ/m ²	parametr zásaditosti (<i>base parameter</i>)
γ_{TOTAL}	mJ	celková povrchová energie
GF	-	tvořící amorfni strukturu (<i>glass forming</i>)
GFA	-	schopnost tvořit amorf (<i>glass-forming ability</i>)
HPK	-	HPMC K15M
CH	-	chitosan
IGC	-	inverzní plynová chromatografie
IND	-	indometacin
K_A	-	kyselá složka povrchu (<i>acid number</i>)
K_B	-	bazická složka povrchu (<i>base number</i>)
K_B/K_A	-	poměr bazické a kyselé složky povrchu
LSS	-	liquisolid systémy
μ	min ⁻¹	specifická rychlost rozpouštění
m	kg	množství rozpouštěné látky
m_{nav}	g	hmotnost naváženého vzorku
m_{rel}	%	množství rozpuštěného léčiva
M	-	meloxicam
MA	-	kyselina mefenamová
MCS	kPa	větší hlavní napětí (<i>major principal stress</i>)
n	mol	množství vstříkované sondy
N_A	mol ⁻¹	Avogadrova konstanta
n_m	mol	množství sondy potřebné k vytvoření teoretického monovrstevného pokrytí povrchu
n/n_m	-	nominální povrchové pokrytí
nGF	-	netvořící amorfni strukturu (<i>non-glass forming</i>)
NSAID	-	nesteroidní antiflogistika
PCA	-	analýza hlavních komponent
PM	-	mísené směsi
R	J/K×mol	univerzální plynová konstanta
R^2	-	koeficient determinace

RFI	-	relativní index toku
r_{MAX}	min^{-1}	maximální hodnota rychlosti rozpouštění
r_{rel}	min^{-1}	relativní rychlost rozpouštění
σ	kPa	normálové napětí
S	m^2	celková plocha mezifázového rozhraní mezi rozpouštěnou látkou a roztokem
S_{BET}	m^2/g	specifický povrch
S_{TOTAL}	m^2	celkový povrch směsi
SEM	-	skenovací elektronová mikroskopie
$span$	-	šířka distribuce velikosti částic
τ	kPa	smykové napětí
t	s	čas
T	$^{\circ}\text{C}$	teplota
T_g	$^{\circ}\text{C}$	teplota skelného přechodu
T_m	$^{\circ}\text{C}$	teplota tání
t_R	s	retenční čas
UYS	kPa	tlaková pevnost (<i>unconfined yield strength</i>)
V_N	m^3	redukovaný retenční objem
w	%	celkové množství rozpuštěného léčiva
W_{adh}	mJ/m^2	adhezní práce
W_{adh}/W_{coh}	-	poměr adhezní práce/kohezní práce
W_{coh}	mJ/m^2	kohezní práce
W^D	mJ/m^2	disperzní příspěvek adhezní/kohezní práce
w_M	-	relativní hmotnostní frakce meloxicamu
W^{SP}	mJ/m^2	specifický příspěvek adhezní/kohezní práce
x_{10}	μm	rozměr částic odpovídající 10 % kumulativní četnosti
x_{50}	μm	střední rozměr částic (medián)
x_{90}	μm	rozměr částic odpovídající 90 % kumulativní četnosti
X_{sect}	m^2	plocha příčného průřezu molekuly sondy
XRPD	-	rentgenová prášková difraktometrie

1 Úvod

V současnosti je známo, že velké množství nových léčiv je omezeně rozpustné ve vodě (Ting et al., 2018). Zvyšování jejich rozpustnosti a tím i jejich biologické dostupnosti se proto stalo jedním z trendů moderní farmaceutické technologie (Vraníková a Gajdziok, 2015b). Metody používané ve farmaceutické technologii k tomuto účelu zahrnují např. zprostředkované rozpouštění, úpravu velikosti částic (mletí, sprejové sušení), tvorbu komplexů s cyklodextriny, přípravu pevných disperzí, samoemulgujících systémů či systémů kapalina v pevné fázi (liquisolid systémy, LSS) a jsou podrobně popsány v řadě přehledových i experimentálních pracích, např. Allahham a Stewart, 2007, Vasconcelos et al., 2007, Gajdziok a Vraníková, 2015, Meinguet et al, 2015, Vraníková a Gajdziok, 2015b, Descamps a Willart, 2016, Singh a Mooter 2016, Lam et al, 2020, Jain et al., 2022, Salunke et al., 2022.

Jednou z relativně jednoduchých metod je i příprava interaktivních práškových směsí. Částice léčiva jsou na začátku procesu zpracování převážně mikronizované a tím vysoce kohezivní, což způsobuje jejich aglomeraci. Pro tyto nevhodné vlastnosti je zpracování léčiva do finální lékové formy obtížné. Přídavek vhodného nosiče situaci zlepšuje, neboť společné mísení nebo společné mletí (komletí) vede k deaglomeraci částic léčiva za vzniku interaktivní práškových směsí, ve kterých jsou částice léčiva navázány na povrch nosiče. Přestože jsou interaktivní práškové směsi již delší čas využívány v práškových inhalátorech k doručení léčiva do plic (Allahham a Stewart, 2007, Lohrmann et al., 2007, Lau et al., 2017), detailní pochopení interakcí mezi částicemi léčiva a nosiče, a vlivu těchto interakcí na vlastnosti a chování připravených směsí, chybí. Mezi jednotlivými částicemi v interaktivní binární práškové směsi rozlišujeme tři typy vazeb: adhezivní mezi léčivem (hostem) a nosičem (hostitelem), kohezivní mezi částicemi léčiva a kohezivní mezi částicemi nosiče. Pro úspěšnou přípravu interaktivní práškové směsi je nezbytné, aby adhezní síly byly energeticky preferenční oproti kohezním silám, avšak zároveň musí být vazba léčivo-nosič po aplikaci dostatečně rozvolnitelná pro oddělení léčiva od nosiče a zajištění jeho účinku v organismu. Interaktivní práškové

směsi jsou ale také vhodné pro zvyšování rychlosti rozpouštění léčiv. K tomu přispívá nejen deaglomerace léčiva, ale také hydrofilní povaha nosiče, další rozdrobnění částic nebo případná amorfizace léčiva během přípravy společným mletím (Loh et al., 2015).

2 Cíle práce

Disertační práce si klade za cíl přinést nové poznatky do oblasti přípravy interaktivních práškových směsí, včetně mechanismu jejich tvorby studiem interpartikulárních interakcí.

Hlavní náplní je příprava binárních interaktivních práškových směsí technologickými metodami prostého mísení a komletí s využitím hydrofilních pomocných látek (nosičů). Příprava interaktivních směsí bude směřovat ke zvýšení rychlosti rozpouštění modelových léčiv, omezeně rozpustných ve vodě.

Z toho vyplývají dílčí cíle, které lze shrnout následovně:

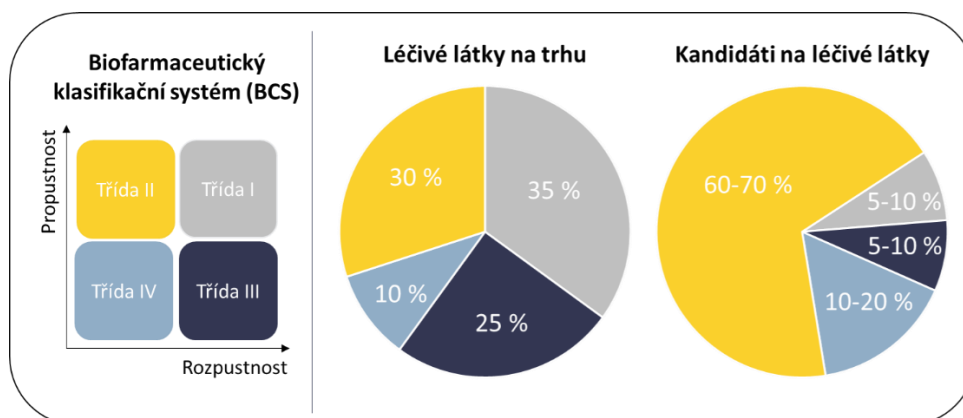
- Výběr pomocných látek, které podléhají redukci částic mletím a zároveň si udržují úzkou distribuci velikosti částic bez negativní agregace. Bude studován vliv parametrů ovlivňujících proces mletí v kulovém mlýnu na zvolené granulometrické charakteristiky se zaměřením na rychlost (frekvenci) mletí, čas mletí a velikost mlecích koulí a možnost optimalizace procesu pro vybrané nosiče pomocí statistického modelu.
- Studium vlivu vybraného nosiče, obsahu mikronizovaného léčiva a metody přípravy na kohezivitu směsi. To bude zahrnovat studium koheze a povrchových interakcí ve statickém (konsolidované práškové lože, *smykové testování*) a dynamickém (nekonsolidované práškové lože, *lavinové testování*) režimu. Budou hledány souvislosti mezi kohezivitou částic, energií nutnou ke spuštění laviny a povrchovou energií. Vzájemné kohezivní a adhezivní interakce mezi částicemi a jejich kvalitativní i kvantitativní hodnocení bude sledováno ve vztahu k heterogenitě povrchu připravených interaktivních směsí.
- Bude studován vliv mísení a komletí nosiče s modelovými omezeně rozpustnými léčivými látkami s cílem přípravy interaktivních směsí se zvýšenou rychlostí rozpouštění. Budou využita léčiva a nosiče s různými vlastnostmi. Dílčím úkolem této části je studium mechanismu vzniku interaktivních směsí pomocí hodnocení interakcí mezi nosičem a léčivem na partikulární úrovni.

Ve všech dílčích cílech budou využity potřebné metody charakterizující morfologické a granulometrické vlastnosti surovin a připravených interaktivních směsí a metody charakterizující krystalinitu složek, jako je termální analýza, prášková rentgenová difraktoetrie, případně jiné vhodné. Charakterizace interpartikulárních interakcí mezi nosičem a léčivem bude zkoumána pomocí analýzy povrchové energie.

3 Teoretická část

V minulosti byl farmaceutický výzkum léčiv zaměřen především na účinek léčiv bez ohledu na jejich další vlastnosti, což způsobilo, že výzkum byl poměrně nákladný a málo efektivní (Di et al., 2009). V současné době je známo, že kandidáti na úspěšná léčiva musí mít kromě farmakologických vlastností také vhodnou rozpustnost, propustnost přes membrány, metabolickou stabilitu nebo transportérový efekt (Lipinski, 2000, Di et al., 2009, Shultz, 2019, Wei et al., 2020). Situace ve vývoji nových látek se významně zlepšila po zavedení pokročilých metod screeningu, tzv. *high-throughput screening*, při kterém je možné za pomoci robotiky, citlivých detektorů a softwaru pro zpracování dat provádět rychlé automatizované testování velkého počtu sloučenin (Mayr a Fuerst, 2008, Hertzberg a Pope, 2020). Využívá se k identifikaci biologicky relevantních sloučenin pro léčbu, přičemž výsledky tohoto screeningu poskytují výchozí body pro návrh léčiva.

Užitečným nástrojem při vývoji nových léčiv je Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS), který řadí léčiva dle jejich rozpustnosti ve vodě a gastrointestinální propustnosti do čtyř základních tříd I – IV, jak je znázorněno na Obrázku 1 (Ting et al., 2018).



Obrázek 1: Rozdělení léčiv na trhu a kandidátů na nová léčiva dle BCS systému (upraveno podle Ting et al., 2018)

Rozpustnost léčiva ve vodě a gastrointestinální propustnost jsou základními parametry ovlivňujícími rychlost a rozsah absorpce léčiva a následně dosažení jeho požadované koncentrace v systémové cirkulaci (Amidon et al, 1995, Ku, 2008, Di et al., 2009, Vraníková a Gajdziok, 2015a). Léčivo je považováno za vysoce rozpustné, pokud je jeho nejvyšší dávka rozpustná v ≤ 250 ml vodného média o rozsahu pH 1 – 6,8 při 37 ± 1 °C, a za vysoce propustné, pokud je rozsah jeho absorpce ≥ 85 % (CDER, Guidance for industry, 2017). Tsume et al., 2014, relativně nedávno rozšířili třídy II a IV navíc o podtřídy na základě dalších ukazatelů: kyselé (a), zásadité (b) a neutrální (c) léčiva, které jsou stěžejními pro predikci chování léčiva v gastrointestinálním traktu kvůli jeho proměnlivému prostředí (např. různé pH).

Mezi léčivé látky s vysokou rozpustností a vysokou propustností přes membrány (Třída I) se řadí např. metoprolol, propranolol nebo theofylin, mezi látky s vysokou rozpustností, avšak nízkou propustností přes membrány (Třída III) patří např. atenolol, cimetidin nebo metformin (Kawabata et al., 2011, Khadka et al., 2014). Vysoká propustnost přes membrány, avšak nízká rozpustnost ve vodě, jsou typické pro Třidu II, kam patří např. meloxicam, karbamazepin, glibenklamid, ketokonazol anebo nifedipin; nízká propustnost a nízká rozpustnost jsou typické pro léčiva Třídy IV, jako je např. cyklosporin, ritonavir nebo furosemid (Chavda et al., 2010, Tsume et al., 2014). U léčivých látek Třídy II se nižší biologická dostupnost projevuje zejména pozdním nástupem účinku nebo nedostačující koncentrací v biologických tekutinách a menším terapeutickým efektem (Duque et al., 2017). Léčivé látky spadající do poslední zmiňované Třídy IV jsou z hlediska formulace léčivého přípravku nejproblematictější, jelikož jejich absorpce je limitována oběma parametry.

Jak je zřejmé z Obrázku 1 (Ting et al., 2018), je velké množství nových léčiv omezeně rozpustných ve vodě. Mnoho slibných kandidátů na léčiva je totiž hydrofobních, což je podmíněno žádoucí hydrofobní interakcí léčivo-receptor v organismu, zároveň to však limituje jejich dostupnost po perorálním podání (Lipinski, 2000, Sarkar a Kellog, 2010, Kalepu a Nekkanti 2015). Protože nedostatečná rozpustnost léčiv ve vodě vede k pomalé absorpci a omezené

biodostupnosti, stalo se zvyšování rozpustnosti omezeně rozpustných léčiv jedním z hlavních cílů moderní farmaceutické technologie (Allam et al., 2011, Vraníková a Gajdziok, 2015b) a vhodná technologická formulace těchto léčiv je jedním z prostředků vedoucích ke zvýšení jejich biodostupnosti (Fridgeirsdottir et al., 2016).

3.1 Metody pro zvyšování rozpustnosti léčiv

Ke zvyšování rozpustnosti léčiv omezeně rozpustných ve vodě existuje velké množství různých metod (Vraníková a Gajdziok, 2015b, Fridgeirsdottir et al., 2016). Jednoduchým příkladem může být přidání kosolventu, tj. s vodou mísitelného méně polárního rozpouštědla, nebo metoda micelární solubilizace, což je proces, při kterém je léčivá látka uzavřena v micelách povrchově aktivní látky (Danish and Lubhan, 2016). Jiným používaným způsobem je tvorba tzv. inkluzních komplexů za využití cyklodextrinů, což jsou oligosacharidy, jejichž uspořádaná struktura tvoří hydrofobní centrální kavitu a hydrofilní vnější vrstvu (Kawabata et al., 2011). Zajímavou metodou je příprava samoemulgujících systémů, které jsou složeny z léčiva, oleje, povrchově aktivní látky a případně hydrofilních kosolventů nebo dalších emulgátorů. Vysoký obsah tenzidů však může po aplikaci dráždit (Mu et al., 2013, Vraníková a Gajdziok, 2015b). Lze využít také tvorby pevných disperzí, které jsou charakterizovány jako disperze jedné nebo více účinných látek v inertním nosiči nebo pevné matici, připravené např. tavením nebo odpařováním rozpouštědla (Saharan et al., 2009, Allam et al., 2011).

Mezi moderní přístupy zvyšování rozpustnosti léčiv patří příprava tzv. liquisolid systémů (LSS), tedy systémů kapalina v pevné fázi. Připravují se rozpuštěním nebo dispergací léčiva v rozpouštědle a jeho následným nasorbováním na porézní nosič. Pro další zpracování do pevné lékové formy se částice nosiče obalují vhodným obalovacím materiálem, který má obvykle jemné částice s velkým povrchem a dodává materiálu lepší vlastnosti pro další zpracování (např. lepší tokové vlastnosti) (Javadzadeh et al., 2005, Gajdziok a Vraníková, 2015, Vraníková et al., 2020, Vraníková et al., 2021). Zvýšení rozpustnosti léčiva je u liquisolid systémů způsobeno 1. rozptýlením roztoku/disperze léčiva na celém povrchu nosiče, díky čemuž se léčivo snáze uvolní z lékové formy; 2. přítomností hydrofilního

rozpouštědla, které zvyšuje smáčivost přípravku disolučním médiem; a 3. přítomností léčiva v kapalně podobě (Javadzadeh et al., 2005, Kulkarni et al., 2010, Nokhodchi et al., 2011, Gajdziok a Vraníková, 2015).

Významnými faktory ovlivňujícími míru zvýšení rychlosti rozpouštění a zpracování do finální lékové formy u liquisolid systémů je tedy stav, ve kterém je léčivo přítomno (roztok nebo disperze), volba použitého rozpouštědla, typ nosiče a volba obalového materiálu (Anzilago et al., 2019, Vraníková et al., 2021). Vzhledem k velkému množství ovlivňujících faktorů je snahou vědeckých týmů soustavy charakterizovat. K tomu pomáhají převážně empirické parametry. Jedním z nich je tzv. R hodnota vyjadřující poměr nosiče ku obalovému materiálu (Javadzadeh et al., 2005, Vraníková et al., 2021), případně tzv. absorpční faktor, který popisuje poměr mezi hmotností zadržené kapalně fáze a hmotností nosiče (Javadzadeh et al., 2005, Gajdziok a Vraníková, 2015). Tokový (lisovací) retenční potenciál vyjadřuje schopnost prášku zadržovat ve své struktuře určité množství kapaliny při současném zachování vhodných tokových (lisovacích) vlastností prášku (Gajdziok a Vraníková, 2015). Vlivem různého poměru nosiče magnezium aluminometasilikátu k obalovému materiálu (čtyři typy koloidního oxidu křemičitého) a mechanismu jejich adheze se zabývala práce Vraníková a kol., 2021, kde je autorka této disertace spoluautorkou. Bylo zjištěno, že použití magnezium aluminometasilikátu jako nosiče nevyžaduje přidavek obalovacího materiálu, což zjednodušuje přípravu LSS.

3.1.1 Redukce velikosti částic

Jednou z nejčastějších metod využívanou ke zvýšení rychlosti rozpouštění léčiv je zmenšení velikosti jejich částic vhodnou metodou mletí (Colombo et al., 2009, Khadka et al., 2014, Leleux et al., 2014). Mletím je částicím dodávána mechanická energie, dochází k jejich rozdrobnění (Loh et al., 2015), zvětšuje se jejich povrch dostupný pro kapalně médium, což vede ke zvýšení rychlosti rozpouštění. Tento fakt dokládá i tradiční rovnice Noyes-Whitneyho (Noyes a Whitney, 1897, Dokoumetzidis a Macheras, 2006, Saharan et al., 2009, Liu et al., 2015).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DS}{\delta} (C_s - C_L), \quad (1)$$

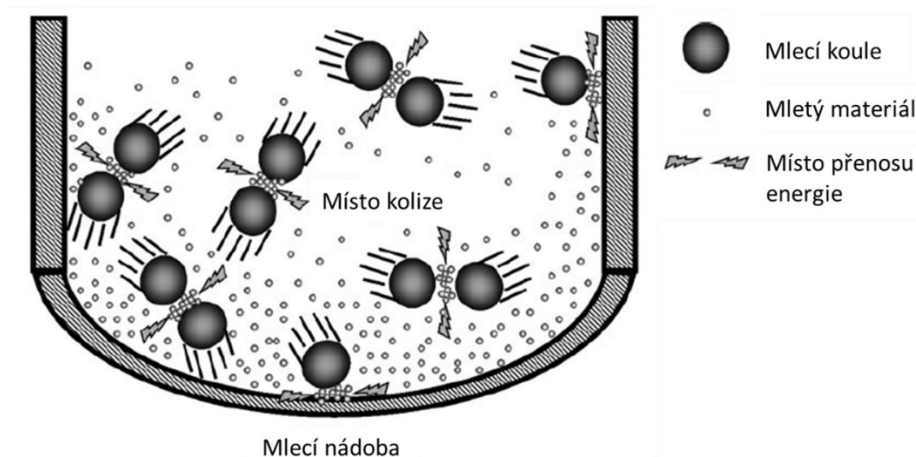
kde dm/dt vyjadřuje rychlost rozpouštění (kg/s), m je množství rozpouštěné látky (kg), t je čas (s), D je difuzní koeficient rozpouštěné látky v použitém rozpouštědle (m²/s), S je celková plocha mezifázového rozhraní mezi rozpouštěnou látkou a roztokem (m²), δ je tloušťka difuzní vrstvy (m), C_s je koncentrace nasyceného roztoku rozpouštěné látky na mezifázovém rozhraní a C_L je koncentrace rozpouštěné látky v celkovém objemu roztoku (kg nebo mol/l).

Díky své jednoduchosti, dobré opakovatelnosti a relativně jednoduchému převodu z laboratorního do průmyslového měřítka (scale-up) se mletí stalo ve farmaceutickém průmyslu široce využívanou metodou (Peltonen, 2018). Nevýhodou mletí je naopak omezená možnost kontroly výstupních vlastností léčivé látky (velikosti, tvaru, morfologie, povrchových vlastností, krystalické struktury atd.) a obtížná predikce procesu (Brodka-Pfeiffer et al., 2003, Vraníková a Gajdziok, 2015b, Balázs et al., 2021). Pro optimalizaci mletí, porovnání průběhu experimentů a hodnocení vlivu zmíněných parametrů na sledované granulometrické veličiny a okamžitou rychlost rozpouštění léčiva lze využít moderní statistické přístupy jako je plánování experimentů (DoE) nebo analýza hlavních komponent (PCA). Tyto nástroje patří v současnosti k oblíbeným přístupům ve farmaceutické výzkumné i výrobní praxi, protože časově i ekonomicky zefektivňují práci (Nekkanti et al., 2015, Perissutti et al., 2017, Metta et al., 2018), a byly proto využity i v této práci (viz komentář č. 1 k prvoautorské (sdílené prvoautorství) publikaci Marushka et al., 2022).

Existují různé typy mlýnů, např. kladivové, kulové nebo tryskové (Vraníková a Gajdziok, 2015b, Li et al., 2016), ve kterých jsou částice rozdrobňovány především působením nárazu a oděru (Naik a Chaudhuri, 2015, Kumar et al., 2021). Volba vhodného typu mlýnu je založena především na požadované velikosti částic a rovněž na požadavcích na kvalitu finálního produktu, především s ohledem na riziko kontaminace částicemi uvolněnými z povrchu zařízení. Kladivový mlýn umožňuje

mletí prášků do velikosti částic přibližně v rozsahu 50–1 000 μm , tryskový a kulový mlýn až do velikosti 1–50 μm , v případě planetárního kulového mlýnu i do velikosti částic menších než 1 μm , zejména v přítomnosti kapalné fáze (mokrý mletí) (Naik a Chaudhuri, 2015, Kumar et al., 2021). Nejběžnějšími mlýny používanými ve farmaceutickém průmyslu pro mikronizaci jsou kulové a tryskové mlýny (Kumar et al., 2021). Tryskové mlýny umožňují mikronizaci částic do velikosti jednotek mikrometrů a jsou často využívány pro produkci částic určených k inhalaci, jelikož požadovaná velikost částic k inhalaci do plic je přibližně 1-5 μm (Brodka-Pfeiffer et al., 2003, Carvalho et al., 2011, Qiao et al., 2014, Lau et al., 2017). Mezi výhody tryskových mlýnů patří vznik částic s úzkou velikostní distribucí, nízká částicová kontaminace produktu částicemi uvolněnými z povrchu zařízení a možnost využití pro tepelně-senzitivní materiály (Midoux et al., 1999, Bnà et al., 2020). V této disertační práci byl experimentálně využit kulový mlýn, kterému je věnován následující text.

Kulové mlýny jsou složeny z mlecí nádoby naplněné mlecími koulemi. Materiál je umístěn do mlecí nádoby, která se uzavře, a následně rotačním či vibračním pohybem o dané rychlosti dochází k mletí materiálu (Colombo et al., 2009, Loh et al., 2015) jak ilustruje Obrázek 2. Zmenšení velikosti částic je způsobeno přenosem mechanické energie mletému materiálu díky nárazu anebo tření během vzájemného kontaktu koulí, případně koulí se stěnou mlecí nádoby (Colombo et al., 2009, Loh et al., 2015, Lau et al., 2017).

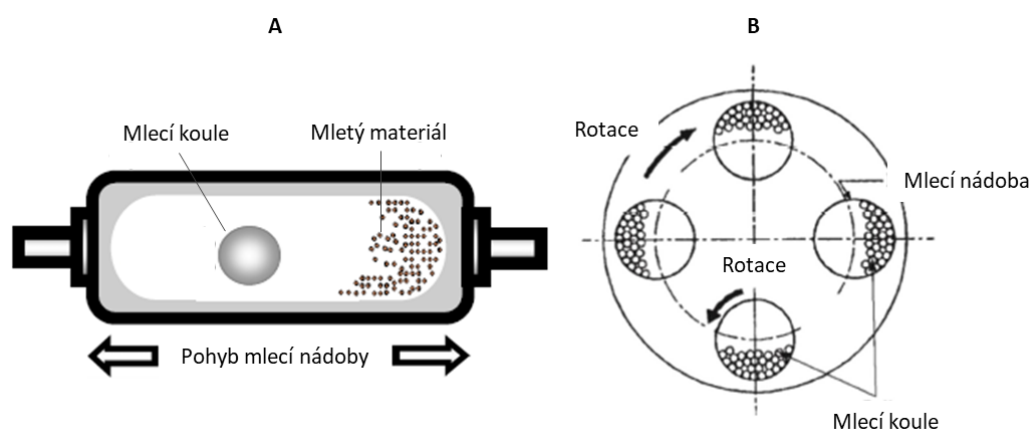


Obrázek 2: Schéma znázorňující mletí materiálu uvnitř mlecí nádoby (upraveno podle Colombo et al., 2009)

K parametrům mletí, kterými lze ovlivnit vlastnosti získaného produktu patří čas mletí, rychlost (frekvence) mletí ($1 \text{ Hz} = 60 \text{ rpm}$), velikost mlecích koulí a jejich množství, velikost mlecí nádoby nebo množství/objem naplněného materiálu (Colombo et al., 2009, Rosenkranz et al., 2011, Loh et al., 2015, Peltonen, 2018). Výhodou kulových mlýnů je možnost mletí bez média anebo s kapalným médiem. Při mletí suchou cestou lze získat částice o velikosti jednotek mikrometrů, zatímco při mokřém mletí lze dosáhnout až submikronových částic (Möschwitzer, 2013, Loh et al., 2015, Li et al., 2016, Al-Kassas, 2017, Kumar et al., 2021). Kryogenní mletí (např. v atmosféře tekutého dusíku) je užitečné v případě mletí elastických materiálů, jelikož nízká teplota způsobí jejich zkrhčení a umožní jejich rozdrobnění; vhodné je i v případě potřeby kompenzace vznikajícího tepla, které by mohlo mít negativní vliv na kvalitu mletého materiálu při dlouhodobém mletí (Goswami a Singh 2003, Colombo et al., 2009, Loh et al., 2015).

Kulové mlýny mohou mít různá uspořádání a liší se typem pohybu, jak znázorňuje Obrázek 3. Pohyb mlecí nádoby v případě oscilačního mlýnu znázorněného na Obrázku 3a je pouze kmitavý (horizontálně), v případě mlecí nádoby planetárního kulového mlýnu na Obrázku 3b se jedná o pohyb rotační, a to jak kolem své osy, tak kolem osy v prostoru (Kwan et al 2005, Chauruka et al., 2015). Planetární kulové mlýny umožňují získat až nanometrové částice díky vysoké

produkované energii, které dosahují díky vysokému zrychlení (Mio et al., 2004, Burmeister a Kwade 2013, Kumar et al., 2021). Dalšími benefity kulových mlýnů jsou jednoduché sestavení přístroje, snadné čištění nebo přiměřené náklady (Burmeister a Kwade 2013).



Obrázek 3: Schéma znázorňující mletí materiálu uvnitř mlecí nádoby **A**) oscilačního a **B**) planetárního (pohled shora) kulového mlýnu (upraveno podle Kwan et al., 2005 a Neikov et al., 2009)

Důležitou charakteristikou práškových materiálů, která ovlivňuje jejich chování a mezičásticové interakce, je velikost částic. Větší částice jsou méně kohezivní a mají lepší tokové vlastnosti. Zmenšování velikosti částic v důsledku mletí může tokové vlastnosti zhoršovat, protože menší částice mají větší povrch, kontaktní plochu a v důsledku také vyšší soudržnost – kohezivitu (Fitzpatrick et al., 2004). Příkladem sil působících mezi částicemi jsou van der Waalsovy, kapilární nebo elektrostatické síly; van der Waalsovy interaktivní síly dominují v případě suchých nenabitých prášků (De Kruif et al., 2013, Capece et al., 2015, Kaialy, 2016, Ghadiri et al., 2020). Mezičásticové kohezivní síly se stávají významnými, pokud je velikost částic menší než přibližně 100 μm (Sandler a Wilson, 2010, Zhou et al., 2011, Hoppentocht et al., 2014, Lau et al., 2017, Shimada et al., 2018, Kumar et al., 2021). Působením mezičásticových sil dochází často k aglomeraci mletých částic, což následně vede ke snížení velikosti jejich povrchu a paradoxně může vést ke

snížení rychlosti rozpouštění (Knieke et al., 2009); zhoršená sypnost prášků pak vede ke komplikacím při vývoji a formulaci pevných lékových forem (Tomas, 2004, Qiu et al., 2008).

Kromě tendence aglomerovat nebo dokonce agregovat (Li et al., 2016, Lau et al., 2017) může také mletím docházet ke změnám krystalické struktury, může vznikat jiný polymorf, případně může léčivo částečně nebo zcela přecházet na amorfní formu. Amorfní forma léčiva vykazuje sice zvýšenou rychlost rozpouštění, není však termodynamicky stabilní a může samovolně přecházet zpět do stabilnější formy, čímž je ohroženo zachování vlastností přípravku (Boldyrev, 2004, Colombo et al., 2009, Hussain et al., 2018). Na základě schopnosti léčiv tvořit amorfní formu a setrvávat v amorfizovaném stavu (tzv. glass-forming ability, GFA), případně zpětně krystalizovat, můžeme léčiva rozdělit do tří tříd (Alhalaweh et al., 2015, Wyttenbach a Kuentz 2017, Edueng et al., 2019). Charakterizace vychází z poměru mezi teplotou skelného přechodu T_g a teplotou tání T_m ($GFA = T_g/T_m$). Podle Bairda a kol. (Baird et al., 2010) látky Třídy I zpětně krystalizují okamžitě během chlazení taveniny, látky Třídy 2 během chlazení taveniny zůstávají amorfní, ale krystalizují v druhém cyklu ohřevu, a látky Třídy III jsou stabilní, setrávají v amorfním stavu i po ochlazení a v následujícím cyklu ohřevu vykazují skelný přechod (Alhalaweh et al., 2015). Za hraniční hodnotu je považována hodnota GFA 0,7; přitom Bhende a Jadhav (Bhende a Jadhav, 2012) považují léčiva s $GFA \geq 0,7$ za ochotné tvořit amorfy a látky s hodnotou $GFA \leq 0,7$ za méně ochotné tvořit amorfy.

K prevenci negativních důsledků mletí jsou využívány pomocné látky (nosiče), které minimalizují aglomeraci částic a zlepšují vlastnosti výsledné směsi (Nyström a Westerberg, 1986, Colombo et al., 2009, Li et al., 2016, Lau et al., 2017). Tyto látky interagují s léčivem pomocí van der Waalsových nebo vodíkových vazeb (Boldyrev, 2004). Vhodné je především využití hydrofilních pomocných látek, v jejichž přítomnosti dochází k hydrofilizaci povrchu léčiva v důsledku zvyšování polární povrchové energie léčiva, změně orientace povrchových funkčních skupin, zlepšení smáčení a tím zvýšení rychlosti rozpouštění ve vodě (Knieke et al., 2009, Loh et al., 2015, Varghese a Ghoroi, 2017). Vlastnosti pomocných látek (molekulová hmotnost,

acido-bazické vlastnosti, náboj, hydrofobicita), ale i rozdíl povrchových energií mezi léčivem a pomocnou látkou ovlivňují chování nosičů v dané směsi, proto jejich správná volba nebývá jednoduchá (Peltonen a Hirvonen, 2010, Liu et al., 2015, Li et al., 2016).

Nepostradatelnou skupinou pomocných látek využívaných pro stabilizaci produktů při mletí jsou polymery (Liu et al., 2015). Patří k nim polyetylenglykol, methyl celuloza, hyprolosa, hypromelosa, povidon, polyvinylalkohol atd. (Colombo et al., 2009, Saharan et al., 2009, Liu et al., 2015). Další rozsáhlou skupinou jsou sacharidy: laktosa, mikrokryсталická celuloza, mannitol, chitosan, maltosa a další (Saharan et al., 2009), anorganické pomocné látky, jako např. magnezium aluminometasilikát nebo mastek (Colombo et al., 2009, Vraníková et al., 2021), případně surfaktanty, kam patří poloxamery a sorbitany (Saharan et al., 2009). Přehled pomocných látek využitých ve studiích zaměřených na zvyšování biodostupnosti léčiv pomocí mísení nebo mletí je uveden v Tabulce 1.

Tabulka 1: Příklady pomocných látek využitých pro zvyšování biodostupnosti léčiv

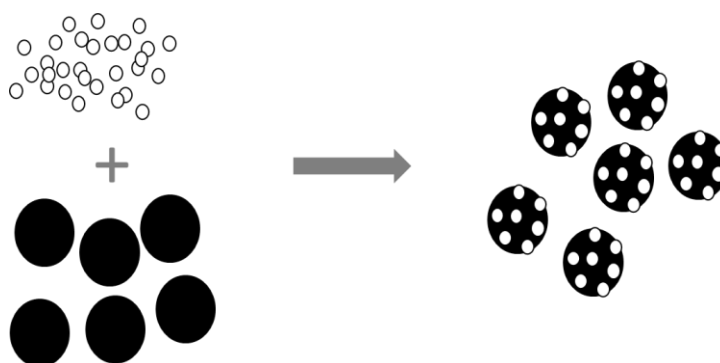
Studie	Léčivo	Pomocná látka	Zařízení
Alway et al., 1996	diazepam	laktosa, povidon	ručně třepáním ve vialce
Anzilaggo et al., 2019	simvastatin	Tween [®] 80, Kollidon [®] CL, povidon	liquisolid tablety
Bahl and Bogner, 2006	indometacin	magnezium aluminometasilikát	mlýn s válci (rolling jar mill)
Bolhuis et al., 1997	nifedipin, methylprednisolon, fenylobutazon	sodný škrob glykolát, sodná sůl kroskarmelosy	mísič Turbula
Bolourchian et al., 2019	karvedilol	povidon, lauryl sulfát sodný	planetární kulový mlýn
Brokešová et al., 2022b	meloxikam	chitosan	planetární kulový mlýn
Fukami et al., 2006	glibenklamid	větvený cykloklodextrin	kulový mlýn
Isaac et al., 2016	telmisartan	polyvinylalkohol	planetární mikro mlýn
Itoh et al., 2003	griseofulvin,	povidon, dodecyl sulfát	vibrační tyčový

	glibenklamid, nifedipin	sodný	mlýn
Javadzadeh et al., 2005	piroxikam	mikrokrytalická celuloza, oxid křemičitý, sodný škrob glykolát, Tween 80	liquisolid tablety
Jinno et al., 2006	cilostazol	hyprolosa, dokusát sodný	kladivový mlýn, tryskový mlýn, NanoCrystal® Technology
Krupa et al., 2016	tadalafil	Soluplus	planetární kulový mlýn
Li et al., 2017	probucol	Kollidon VA64, Soluplus, mikrokrytalická celuloza	planetární kulový mlýn
Miro et al., 2004	gliquidon	β-cyklodextrin, hydroxypropyl-β- cyklodextrin	ručně ve třence
Patera et al., 2022	meloxicam	lauryl sulfát sodný	planetární kulový mlýn
Shankhtshneider et al., 1997	ibuprofen, sulfathiazol, piroxikam	mastek, polyethylenglykol 4000, povidon	planetární mlýn
Slámová et al., 2021	indometacin, kyselina mefenamová	meglumin, povidon	planetární kulový mlýn
Sugimoto et al., 1998	nifedipin, griseofulvin, indometacin	polyethylenglykol 6000, hypromelosa	vibrační kulový mlýn
Takatsuka et al., 2009	fenytoin, indometacin, nifedipin, danazol, naproxen	methylcelulosový roztok	mísič
Varghese a Ghoroi, 2017	ibuprofen	mikrokrytalická celuloza	planetární kulový mlýn
Vraníková et al., 2020	celecoxib	polysorbát 20, polyethylenglykol, mezoporézní silikát Syloid®	liquisolid tobolky
Yang et al., 2012	dipfluzin	povidon K30, poloxamer 188	vibrační diskový mlýn

Studiem vlivu vybraných nosičů s rozdílnými acido-bazickými vlastnostmi na rychlost rozpouštění dvou modelových léčiv s rozdílnou schopností tvořit amorfní se zabývala práce Slámová a kol., 2021, kde je autorka této disertace spoluautorkou. Detaily jsou uvedeny v komentáři č. 3.

3.1.2 Interaktivní práškové směsi

Již bylo zmíněno, že jednou z možností, jak dosáhnout zvýšení rychlosti rozpouštění léčivých látek, představují interaktivní práškové směsi. Jsou tvořeny mikronizovanými částicemi léčiva a většími částicemi pomocné látky (nosiče) ve vzájemné interakci, kdy menší částice léčiva adherují na povrch větších částic nosiče (Hersey, 1975, Vraníková a Gajdziok, 2015b, Hagen et al, 2016). Schéma binární interaktivní práškové směsi je znázorněno na Obrázku 4.



Obrázek 4: Schéma interaktivní práškové směsi

Interaktivní práškové směsi se připravují mísením anebo společným mletím (komletím), při kterém je léčivo mleto zároveň s pomocnými látkami (Loh et al., 2015, Varghese a Ghoroi, 2017, Školáková a Zámotný, 2020). Při přípravě interaktivní práškové směsi dochází k deaglomeraci částic léčiva a k adhezi jednotlivých uvolněných částic na povrch nosiče. Kromě prevence aglomerace/agregace umožňují interaktivní práškové směsi také zlepšení tokových vlastností směsi, zejména v případě volně sypného nosiče (Li et al., 2017, Varghese a Ghoroi, 2017). Mají proto velký význam i při zlepšování přesnosti dávkování léčivých látek (Hagen et al, 2016). Hlavním benefitem je ale zrychlené rozpouštění

léčiva v důsledku zlepšení smáčení částic léčiva a zvýšení plochy pro kontakt s disolučním médiem (Nyström a Westerberg, 1986, Allahham a Stewart, 2007).

Pro vznik binárních interaktivních práškových směsí je důležitá rovnováha mezi kohezí a adhezí (Nassab et al., 2007, Školáková et al., 2019). V binárních směsích léčiva s nosičem rozlišujeme tři typy interakcí, a to vzájemně mezi částicemi léčiva, mezi částicemi nosiče, a také mezi částicemi léčiva a nosiče. Vazba léčivo-nosič (adheze) musí být energeticky preferenční oproti kohezivním vazbám léčivo-léčivo nebo nosič-nosič, dostatečně pevná v dalších procesech technologického zpracování (např. mísení s dalšími pomocnými látkami), ale přitom také rozvolnitelná v místě účinku léčiva (Healy et al., 2014). Důležitým parametrem pro vytvoření interaktivní směsi je koncentrace léčiva ve směsi a vytvoření monovrstvy na povrchu nosiče (Alway et al., 1996). Vyšší koncentrace léčiva totiž mohou vést opět k jejich aglomeraci, což vlastnosti směsi zhoršuje snížením velikosti jejich volného povrchu (Alway et al., 1996, Saharan et al., 2009). Při správně zvoleném nosiči a jeho množství (poměru vůči léčivu) pak vzniká mezi kohezními a adhezními silami ve směsi rovnováha, která zajišťuje nejen adhezi, ale je také předpokladem uvolnění léčiva z povrchu nosiče v čase potřeby. Adhezní síly mezi částicemi závisí na morfologických vlastnostech jejich povrchu a jejich chemické struktuře. Oboje ovlivňuje rozsah oblasti kontaktu částic (Hooton et al., 2006, Lohrmann et al., 2007, Školáková et al., 2019). Vliv adhezních a kohezních sil na vznik interaktivní práškové směsi o různém poměru léčiva a nosiče byl studován v předkládané práci Brokešová et al., 2022a, a jsou součástí komentáře č.2.

3.2 Charakterizace částic a interakcí mezi částicemi

Koheze prášků je závislá na jejich vnitřních vlastnostech (např. povrchové funkční skupiny, povrchová energie), vlastnostech částic (např. velikost částic, distribuce velikosti částic, tvar a nerovnost povrchu částic) a podmínkách zpracování (např. typ metody zpracování, teplota, vlhkost) (Li et al., 2004, Lapčík et al., 2016, Lumay et al., 2016). Má zásadní vliv na tokové vlastnosti prášků (Feeley et al., 1998, Castellanos, 2005, Capece et al., 2016, Leung et al., 2017), které jsou stěžejní pro úspěšnou výrobu pevných lékových forem. Jelikož jsou koheze a tokové chování

komplexní vlastností prášků, k jejich porozumění nestačí použití pouze jedné metody měření (Qiu et al., 2008). Protože tokové chování závisí na působení vnějších sil, jsou k jeho hodnocení využívány statické i dynamické metody (Krantz et al., 2009).

3.2.1 Granulometrické charakteristiky částic

Základními faktory ovlivňujícími kohezi částic je jejich velikost a tvar, důležitá je také struktura povrchu. Pro tvar částic platí, že pravidelné částice mají lepší tokové vlastnosti než nepravidelné, protože je mezi nimi méně kontaktních míst. Přítomnost většího množství malých částic ve směsi, zejména částic pod 100 μm , tokové vlastnosti zhorší (Sandler a Wilson, 2010, Zhou et al., 2011, Goh et al., 2018).

Velikost částic lze charakterizovat středním rozměrem částic x_{50} (medián), důležitá je ale i širší distribuce velikosti částic, charakterizovaná distribuční křivkou. Z ní se určují rozměry částic x_{10} a x_{90} odpovídající 10 % a 90 % kumulativní četnosti, které umožňují charakterizovat šířku distribuce velikosti částic pomocí tzv. *spanu* (rovnice 2).

$$\text{span} = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad (2)$$

Pro hodnocení velikosti částic lze využít metodu laserové difrakce. Principem metody je statický rozptyl světla na částicích. Pro měření velikosti částic je třeba znát refrakční index (index lomu světla) a absorpční index (pohlčené množství světla) zkoumaného materiálu. Jedná se o rychlou metodu, díky které lze změřit částice v rozsahu 0,01–3500 μm . Analyzovaný materiál lze měřit v proudu vzduchu anebo dispergovaný v kapalném médiu, které částici nerozpouští. Údaje o distribuci velikosti částic se uvádějí jako frekvenční nebo jako kumulativní distribuční křivka. Frekvenční křivka vyjadřuje závislost velikosti částic na jejich četnosti, kumulativní četnost vyjadřuje součet všech předcházejících absolutních četností.

Dynamická analýza (*dynamic image analysis*) je metoda, která je vhodná pro hodnocení velikosti a tvaru větších partikulárních materiálů, např. granulátů.

Stanovení velikosti a tvaru granulí probíhá prostřednictvím série fotografií padajících částic a následné digitalizace 3D obrazu. Vlivem tvarových faktorů granulátů připravených z obtížně lisovatelného léčiva paracetamolu na jejich sypané vlastnosti a lisovatelnost se zabýval článek Macho et al., 2021, kde je autorka této disertace spoluautorkou. Byla zjištěna přímá úměra ($R^2 = 0,85$) mezi *spanem* a specifickou energií tabletoviny (Freemanův práškový reometr), která charakterizuje tokové vlastnosti při nízké zátěži, jako je např. plnění do matrice lisu.

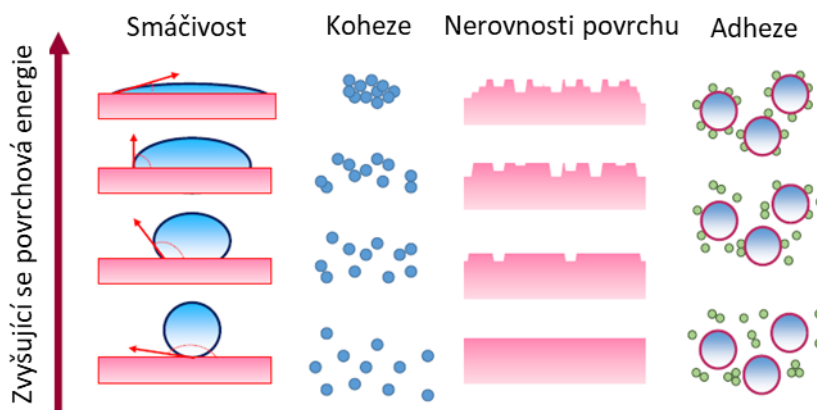
Pro hodnocení tvaru a vzhledu povrchu částic je vhodné využít skenovacího elektronového mikroskopu. Součástí mikroskopu je zdroj elektronů, elektromagnetické čočky a detektor zpětně odražených elektronů. Pro uchycení vzorku se využívá uhlíkový terčík. Pro zajištění vodivosti povrchu a eliminaci nabíjení povrchu se pro nevodivé materiály využívá pokovení vzorku tenkou vrstvou zlata. Prostor mikroskopu musí být vakuovaný, aby se předešlo kontaminaci vzorku prachovými nečistotami. Výhodou skenovací elektronové mikroskopie (SEM) je 3D zobrazení částic. Mikroskop má velké rozlišení (0,1 nm) a velkou hloubku ostrosti.

Velikost a tvar částic se přímo promítají do jejich povrchových vlastností. K charakterizaci se využívá specifický povrch částic, který hraje důležitou roli v chování partikulárních materiálů, např. v tokovém chování, povrchové adsorpci nebo při rozpouštění látek. K měření specifického povrchu je využívána metoda adsorpce plynu. Na částice vzorku je naadsorbována monovrstva plynu (obvykle dusíku) a je změřeno jeho množství. Specifický povrch je pak vypočten na základě BET (Brunauer-Emmett-Teller) adsorpční izotermy. Měření probíhá obvykle při teplotě tekutého dusíku (-196 °C) v přibližném rozmezí relativních tlaků 0,05-0,3.

3.2.2 Povrchová energie částic

Vnitřní vlastnosti prášků, zejména povrchové funkční skupiny, a výše zmíněné makroskopické vlastnosti částic ovlivňují jejich povrchovou energii a jejich chování. Z termodynamického hlediska obecně platí, že všechny systémy se snaží dosáhnout stavu své nejnižší energie. Vztah povrchové energie k vlastnostem prášků je znázorněn na Obrázku 5. Jak z obrázku vyplývá, vyšší hodnoty povrchové energie mohou vést k lepšímu smáčení, zvýšení hodnot povrchové energie může souviset se

zvýšením nerovností na povrchu materiálu, a také mohou vyšší hodnoty povrchové energie vést k vyšší kohezi (v případě stejných částic) či adhezi (v případě dvou odlišných typů částic). Materiály s vyšší povrchovou energií jsou snadněji smáčeny a rychleji se rozpouštějí než materiály s nižší povrchovou energií (Varghese a Ghoroi, 2017).

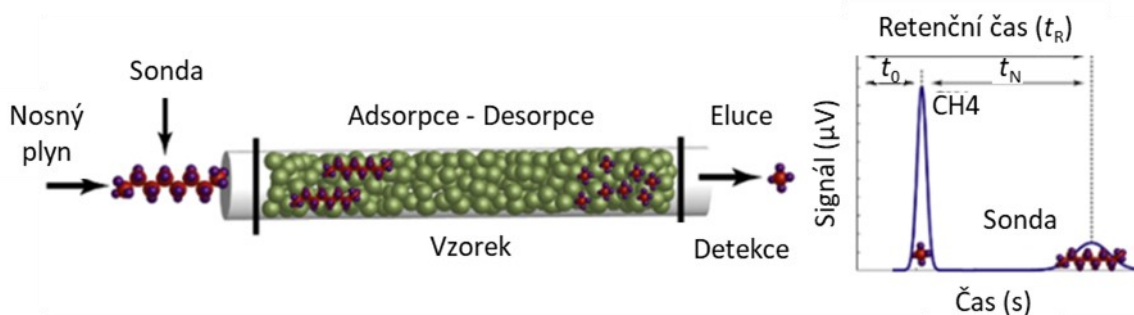


Obrázek 5: Vztah povrchové energie k vlastnostem částic (upraveno podle Kondor, 2015)

K predikci termodynamického chování práškových směsí a k hodnocení interakcí částic se proto využívá měření povrchové energie částic (Vollath et al., 2018). Díky ní můžeme zaznamenat změny na povrchu částic a pochopit mechanismy interpartikulárních vazeb. Tak tomu bylo např. ve studii Karde a Ghoroi, 2014, ve které byla pozorována povrchová modifikace částic a následný pokles energie vlivem pasivace aktivních míst na povrchu mikrokrystalické celulosy, laktosy a kukuřičného škrobu po adhezi částic oxidu křemičitého (nano-coating). Naopak ke zvýšení energie, tzv. mechanochemické aktivaci povrchu částic, dochází např. vlivem tvorby defektů na povrchu částic v důsledku mletí (Varghese a Ghoroi, 2017, Školáková et al., 2019).

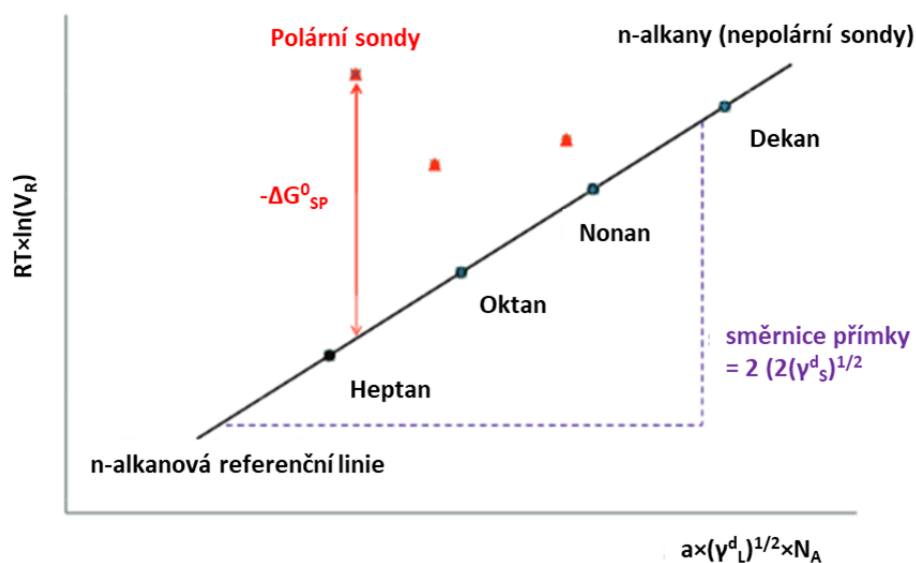
Vhodnou metodou pro stanovení povrchové energie prášků je inverzní plynová chromatografie (IGC) (Buckton a Gill, 2007, Voelkel et al., 2009, Jones et al., 2012, Mohammadi-Jam a Waters, 2014). Princip metody IGC je patrný na Obrázku 6. Měřený vzorek ve formě prášku je umístěn do skleněné kolony, sonda (plyn) je

vstříkována do kolony, a postupně vzorkem prochází. Retenční čas t_R , tj. čas strávený sondou průchodem kolonou, odráží interakce mezi molekulami sondy a povrchem částic vzorku. Síla těchto interakcí závisí na povaze pevných částic a na jejich struktuře (povrchová heterogenita), a také na povaze a množství použité sondy. Na základě retenčního času sondy po průchodu vzorkem je následně vypočten retenční objem. Pro výpočet povrchové energie je zobrazen vztah $RT \ln V_N$ jako funkce $a(\gamma_L^D)^{1/2} N_A$ (Obrázek 7), kde R je univerzální plynová konstanta, T je teplota, V_n je retenční objem, a je povrch molekulární sondy, γ_L^D je disperzní složka povrchové energie molekulární sondy a N_A je Avogadrova konstanta (Feeley et al., 1998, Buckton a Gill, 2007, Lim et al., 2013, Mohammadi-Jam a Waters, 2014).



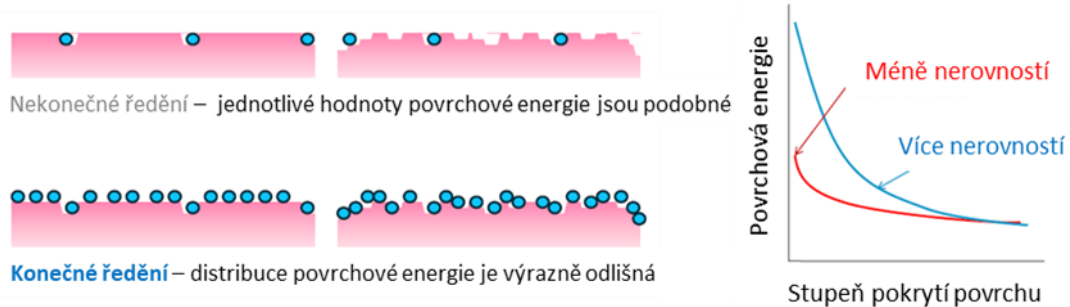
Obrázek 6: Princip inverzní plynové chromatografie (upraveno podle Cares-Pacheco et al., 2014)

Metoda IGC byla navržena ke studiu interakcí mezi částicemi a její využití umožnilo predikci vazeb mezi nosičem a léčivem v interaktivních směsích (Školáková et al., 2019).



Obrázek 7: Grafické znázornění závislosti redukovaného retenčního objemu (V_N) na povrchových vlastnostech sondy (upraveno podle Lim et al., 2013)

Povrchová energie prášků byla v této práci hodnocena za využití přístroje IGC Surface energy analyzer. Podle studie Fowkese, 1964, je povrchová energie rozdělena na dvě části, disperzní (nepolární) a specifickou (polární). Pro výpočty disperzní a specifické složky povrchové energie se využívají přístupy dle Schultzeho (Schultz et al., 1987) a dle van Osse (van Oss et al., 1988). Pro stanovení disperzní složky povrchové energie γ^D (mJ/m^2) jsou vhodné nepolární sondy, jako je hexan, heptan, oktan, nonan, pro stanovení specifické složky povrchové energie γ^{SP} (mJ/m^2) se využívají polární sondy: dichlormetan, etyl acetát, chloroform, toluen, ethanol, aceton, 1,4-dioxan. Z Obrázku 7 je patrné, že disperzní složka energie γ^D je odvozena ze směrnice přímky tvořené alkanami a specifická složka energie γ^{SP} je hodnocena jako vertikální vzdálenost mezi přímkou tvořenou alkanami a bodem polární sondy.



Obrázek 8: Interakce molekulární sondy s povrchem vzorku při nekonečném a konečném zředění (upraveno podle Khoo, 2012)

Obrázek 8 uvádí rozdíl mezi nekonečným a konečným zředěním. Při nekonečném zředění jsou nastříkována malá množství molekulárních sond (tzv. Henryho region) a sondy interagují přednostně s místy na povrchu vzorku majícími nejvyšší energii (nejaktivnější místa). Naopak při konečném zředění interagují molekulární sondy i s dalšími místy na povrchu vzorku. Měření jsou obvykle provedena při určitém nominálním pokrytí. Měření za různého pokrytí je vhodné k vyjádření povrchové heterogenity vzorku při kompletní povrchové analýze. Heterogenita vzorků a vztah k makroskopickým vlastnostem práškových materiálů je předmětem aktuálního výzkumu, např. Ho et al., 2012, Gamble et al., 2012, Cares-Pacheco et al., 2014, Cares-Pacheco et al., 2015, Karde et al., 2020.

Nominální povrchové pokrytí se určí jako poměr n/n_m , kde n je počet molů vstříkované sondy a n_m je počet molů potřebných k vytvoření teoretického monovrstevného pokrytí povrchu. n_m je vypočteno dle rovnice 3, kde S_{BET} je specifický povrch, m_{nav} je hmotnost naváženého vzorku, X_{sect} je plocha příčného průřezu molekuly sondy a N_A je Avogadrova konstanta. Nominální povrchové pokrytí n/n_m nabývá hodnot v rozsahu od 0, tj. nekonečné (*infinite*) zředění, až do 1, tj. konečné (*finite*) zředění odpovídající monovrstevnému pokrytí.

$$n_m = \frac{S_{BET} \times m_{nav}}{X_{sect} \times N_A} \quad (3)$$

Na základě měření povrchové energie lze stanovit adhezní a kohezní práci W_{adh} , W_{coh} (mJ/m²) pomocí rovnic 4 a 5 a jejich bezrozměrný poměr W_{adh}/W_{coh} (-).

$$W_{coh} = W_{coh}^D + W_{coh}^{SP} = 2[(\gamma_s^D) + (\gamma_s^- \times \gamma_s^+)^{1/2} + (\gamma_s^+ \times \gamma_s^-)^{1/2}] \quad (4)$$

$$W_{adh} = W_{adh}^D + W_{adh}^{SP} = 2(\gamma_{s1}^D \times \gamma_{s2}^D)^{1/2} + 2[(\gamma_{s1}^- \times \gamma_{s2}^+)^{1/2} + (\gamma_{s1}^+ \times \gamma_{s2}^-)^{1/2}] = 2[(\gamma_{s1}^D \times \gamma_{s2}^D)^{1/2} + (\gamma_{s1}^- \times \gamma_{s2}^+)^{1/2} + (\gamma_{s1}^+ \times \gamma_{s2}^-)^{1/2}] \quad (5)$$

kde W^D je disperzní příspěvek adhezní/kohezní práce, W^{SP} je specifický příspěvek adhezní/kohezní práce, γ_s^D disperzní složka povrchové energie pevné látky, γ_s^+ je parametr acidity a γ_s^- je parametr bazicity. Stanovení adhezní a kohezní práce je užitečné pro predikci ochoty jednotlivých složek směsi vytvářet interaktivní směsi. Parametr byl využit v prvoautorské publikaci Brokešová et al., 2022a, při hodnocení pomocných látek a určení vhodného nosiče pro meloxikam; detailní popis shrnuje komentář č. 2.

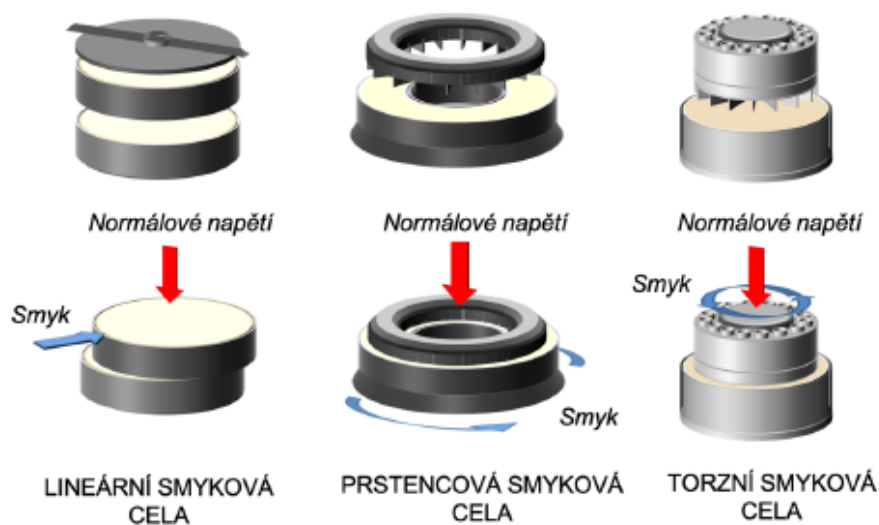
Povrchové funkční skupiny ovlivňují povrchové vlastnosti a jsou pro interakce rovněž důležité. Kyselá a bazická složka povrchu K_A , K_B (-) se obvykle hodnotí za pomoci Gutmannova přístupu (Panayiotou et al., 2017). Poměr K_B/K_A je považován za kritérium charakterizující povrch s ohledem na jeho kyselost a zásaditost. Pokud je poměr > 1 , je povrch považován za bazický (tj. elektron donorová schopnost převládá), pokud je naopak poměr < 1 , je povrch považován za kyselý (tj. elektron akceptorová schopnost převládá). Znalost acidity/bazicity povrchu je dobrá pro predikci interakcí mezi jednotlivými složkami ve směsi a umožňuje sledovat postupné mísení složek v závislosti na změně acidobazických vlastností povrchu (Varghese a Ghoroi, 2017). Tento parametr byl využit v prvoautorské publikaci Brokešová et al., 2022b při hodnocení mechanismu tvorby interaktivní směsi chitosanu a meloxikamu; detailní popis shrnuje komentář č. 4.

3.2.3 Smykové testování

Mimo kohezních sil mezi částicemi v práškovém loži působí na vrstvu prášku i vnější (externí) síly. V okamžiku, kdy vnější síly převáží kohezivní interpartikulární síly, je vrstva prášku uvedena do pohybu (Lavoie et al., 2002, Remington, 2006, Schulze, 2008). Pro hodnocení tokových vlastností prášků existuje velké množství metod, mezi něž lze zahrnout relativně jednoduché empirické metody hodnocení sypné a setřesné hustoty s vyjádřením Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti, měření sypného úhlu nebo měření rychlosti sypání otvorem násypky (Tay et al., 2017). Mezi metody, sledující chování práškového lože v pohybu (dynamické) lze zahrnout lavinové testování (Krantz et al., 2009). Za nejdělnější metodu, studující sypné chování na úrovni jednotlivých částic, které jsou v bezprostředním kontaktu díky konsolidaci, je považováno měření ve smykové cele.

Existují různé typy smykových přístrojů, které se liší tvarem a uspořádáním smykových cel, např. lineární, prstencové a torzní, jak ilustruje Obrázek 9 (Schwedes, 2003, Carson and Wilms, 2006). Další metody jsou aktuálně ve vývoji, např. studie Shimada et al., 2018, zkoumá vliv výšky práškového lože a průměru smykové cely na smykové napětí a ověřila využití nového smykového testování za použití konstantního objemu vzorku.

Během smykového testování je hodnocený vzorek naplněn do cely a poté je konsolidován za pomoci definovaného normálového napětí σ (kPa) (Schulze, 2008). Následně je změřeno smykové napětí τ (kPa) nezbytné pro smyk práškového lože. Z grafického záznamu závislosti σ - τ lze pomocí tzv. Mohrovy analýzy kružnic získat řadu parametrů charakterizujících vzorek. Průsečík menší kružnice s osou normálového napětí udává tlakovou pevnost materiálu za neomezených podmínek *UYS* (kPa) (*unconfined yield strength*). Průsečík větší kružnice s osou normálového napětí udává informaci o větším hlavním napětí při konsolidaci *MCS* (kPa) (*major consolidation stress*). Kohezi *C* (*cohesion*) představuje hodnota na ose smykového napětí, kde mezní křivka kluzu protíná osu smykového napětí při nulovém normálovém napětí.

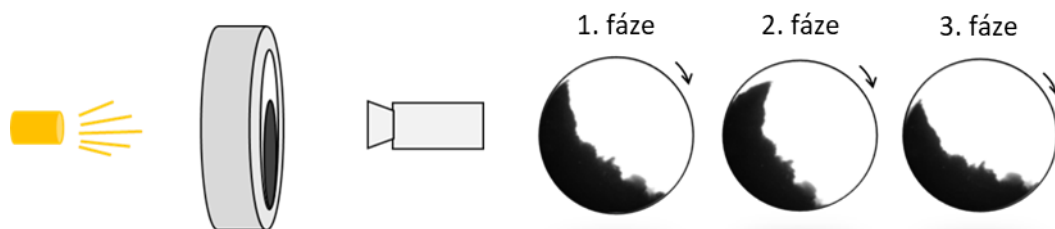


Obrázek 9: Lineární, prstencový a torzní typ smykové cely (Freeman, 2022)

Pro tuto práci byl využit smykový přístroj ShearScan TS12 s prstencovým uspořádáním a celou o objemu 30 cm^3 . Na základě měření byla vyhodnocena tlaková pevnost UYS (kPa), větší hlavní napětí MCS (kPa), koheze C (kPa), úhel vnitřního tření AIF ($^\circ$) a relativní index toku RFI (-).

3.2.4 Lavinové testování

Pro lavinové testování prášků byl využit přístroj Revolution Powder Analyser. Princip lavinového testování je uveden na Obrázku 10. Určený objem prášku je umístěn do bubínku, jehož stěny jsou tvořeny průhlednými skleněnými deskami. Bubínek následně rotuje a zároveň je za pomoci kamery snímán a analyzován obraz práškového lože. Postupně se zaznamenává průběh lavinového cyklu složený ze tří fází: první fáze, při které se lavina vytváří (*building*), maximální pozice těsně před spuštěním laviny (*peak*) a poslední fáze po ukončení laviny (*change*).



Obrázek 10: Princip lavinového testování, 1. fáze: building, 2. fáze: peak, 3. fáze: change

Nejčastějšími režimy lavin, s kterými se můžeme setkat, jsou sesuvné, kaskádovité a peřejovité laviny, které jsou znázorněny na Obrázku 11 (Hancock et al., 2004, Nalluri a Kuentz, 2010). Pro materiály s nízkou kohezí je typický sesuvný nebo kaskádovitý režim, pro kohezivní materiály naopak peřejovitý režim.

Na rozdíl od smykového testování není prášek v průběhu lavinového testování konsolidován (Boschini et al., 2015). Lavinové testování tak simuluje podmínky nízkého zatížení prášků, např. při mísení prášků, plnění/vyprazdňování násypky atd. (Alexander et al., 2006, Lumay et al., 2016, Ghadiri et al., 2020). Výhodou lavinového testování je možnost využití této metody i pro kohezivní prášky (Alexander et al., 2006, Nalluri a Kuentz, 2010). Metoda byla s úspěchem využita při hodnocení sypných vlastností rozsáhlého souboru pomocných látek, jejich binárních směsí a velikostních frakcí (Hurychová et al., 2018, Trpělková et al., 2020).



Obrázek 11: Režimy lavin (Hancock et al., 2004)

Kromě již dlouhodobě využívaných parametrů lavin, jako je energie laviny AE (mJ/kg), což je energie uvolněná během padání laviny, lavinový úhel $A\alpha$ (°),

vyjadřující úhel v maximální pozici těsně před spadnutím laviny, lavinový čas AT (s), vyjadřující dobu mezi jednotlivými lavinami, lze z výsledků určit i další důležité charakteristiky. Jednou z nich je fraktální dimenze prášku bD_F (-) charakterizující nerovnost povrchu práškového lože. Studium jejího vztahu k synému chování se zabývala Hurychová et al., 2018. Na základě měření byla také jako další charakteristika navržena energie nutná ke spuštění laviny (*break energy*), BE (mJ/kg), kterou uvádí publikace Trpělková et al., 2020, jako slibný parametr pro predikci toku prášků. Vztah mezi kohezivitou prášku, energií nutnou ke spuštění laviny a povrchovou energií binárních interaktivních práškových směsí je předmětem prvoautorské publikace Brokešová et al., 2022a, která je součástí komentáře č. 2.

4 Podíl předkladatelky na jednotlivých publikacích

MARUSHKA J., **BROKEŠOVÁ J.**, OGADAH C.U., KAZEMI A., TEBBENS J.D., ŠKLUBALOVÁ Z.: Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design. *Advanced Powder Technology*, 2022, 33(12), 103881. DOI:10.1016/j.appt.2022.103881, ISSN: 0921-8831, IF₂₀₂₁ 4.969, Q_{AIS} 2

Podíl autorky: první autor (sdílené prvoautorství), experimentální práce, zpracování dat, příprava a revize publikace

BROKEŠOVÁ J., NIEDERQUELL A., KUENTZ M., ZÁMOSTNÝ P., VRANÍKOVÁ B., ŠKLUBALOVÁ Z.: Powder cohesion and energy to break an avalanche: Can we address surface heterogeneity? *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 626, 122198. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.122198, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

Podíl autorky: první autor, experimentální práce, zpracování dat, příprava a revize publikace

SLÁMOVÁ M., PRAUSOVÁ K., EPIKARIDISOVÁ J., **BROKEŠOVÁ J.**, KUENTZ M., PATERA J., ZÁMOSTNÝ P.: Effect of co-milling on dissolution rate of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597, 120312. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120312, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

Podíl autorky: experimentální práce (stanovení velikosti částic), zpracování dat, spolupráce na přípravě publikace

BROKEŠOVÁ J., SLÁMOVÁ M., ZÁMOSTNÝ P., KUENTZ M., KOKTAN J., KREJČÍK L., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., ŠKLUBALOVÁ Z.: Mechanistic study of dissolution enhancement by interactive mixtures of chitosan with meloxicam as model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 169, 106087. DOI:10.1016/j.ejps.2021.106087, ISSN: 0928-0987, IF₂₀₂₁ 5.112, Q_{AIS} 3

Podíl autorky: první autor, experimentální práce, zpracování dat, příprava a revize publikace

OSTATNÍ PUBLIKACE NEZAHRNUTÉ V DISERTAČNÍ PRÁCI

VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., **BROKEŠOVÁ J.**, HOLAS O., TEBBENS J.D., ŠKLUBALOVÁ Z.: The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 165, 105952. DOI:10.1016/j.ejps.2021.105952, ISSN: 0928-0987, IF₂₀₂₁ 5.112, Q_{AIS} 3

Podíl autorky: experimentální práce (skenovací elektronová mikroskopie), zpracování dat, spolupráce na přípravě publikace, revize publikace

MACHO O., GABRIŠOVÁ L., **BROKEŠOVÁ J.**, SVAČINOVÁ P., MUŽÍKOVÁ J., GALBAVÁ P., BLAŠKO J., ŠKLUBALOVÁ Z.: Systematic study of paracetamol powder mixtures and granules tableability: Key role of rheological properties and dynamic image analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 608, 121110. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121110, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

Podíl autorky: experimentální práce (příprava tablet, hodnocení vlastností), revize publikace

5 Komentáře k předkládaným pracím

5.1 Komentář č. 1

MARUSHKA J.*, BROKEŠOVÁ J.*, OGADAH C.U., KAZEMI A., TEBBENS J.D., ŠKLUBALOVÁ Z.: Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design. *Advanced Powder Technology*, 2022, 33(12), 103881. DOI:10.1016/j.appt.2022.103881, ISSN: 0921-8831

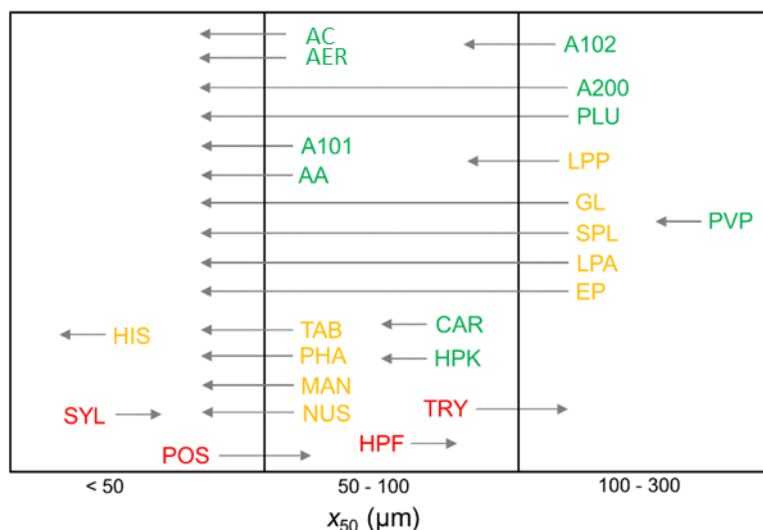
* sdílené prvoautorství

Farmaceutické pomocné látky jsou často využívány jako nosiče během přípravy interaktivních práškových směsí. V průběhu společného mletí s léčivem zabráňují jeho aglomeraci a působí příznivě pro zachování jeho stability. Cílem této studie bylo zjistit, které z pomocných látek jsou svými vlastnostmi a chováním při mletí v kulovém mlýnu použitelné pro případné využití v přípravě binárních interaktivních práškových směsí metodou komletí.

Během studie byly hodnoceny dvacet čtyři pomocné látky z následujících skupin: i) **laktosy**: ExcipressTM GR150 (EP), Granulac[®] 70 (GL), Lactopress[®] Anhydrous (LPA), Lactose PP 60-80 mesh (LPP), Pharmatose[®] 125M (PHA), SpheroLac[®] 100 (SPL), Tablettose[®] 80 (TAB); ii) **celulosy**: Avicel[®] PH-101 (A101), Avicel[®] PH-102 (A102), Avicel[®] PH-200 (A200), HPMC F4M (HPF), HPMC K15M (HPK); iii) **silikáty**: Aeroperl[®] 300 Pharma (AER), Syloid[®] 244 FP (SYL), Neusilin[®] US2 (NUS); iv) **různé**: L-histidin (HIS), L-tryptofan (TRY), kyselina alginová (AA), alginát vápenatý (AC), karagenan, směs forem $\kappa + \lambda$ (CAR), bramborový škrob (POS), Pluronic[®] F-127 (PLU), polyvinylpyrolidon 700,000 (PVP) a mannitol (MAN).

Práce byla rozdělena na dvě etapy. V první části práce byly pomocné látky podrobeny mletí v planetárním kulovém mlýnu za stejných podmínek mletí (čas 15 min, mlecí rychlost 300 rpm). Byla sledována změna středního rozměru částic (x_{50}) a limitních velikostí charakterizujících šíři distribuce (x_{10} , x_{90}), ze kterých byl určen *span*. Snížení x_{50} částic bez známek agregace při zachování úzkého *spanu* po umletí

vykazovalo deset z pomocných látek (na Obrázku 12 vyznačeny zelenou barvou). Substance, které nevykazovaly vhodné vlastnosti (aglomerace, tvrdnutí, lepení), byly vyloučeny (na Obrázku 12 vyznačeny oranžovou a červenou barvou).



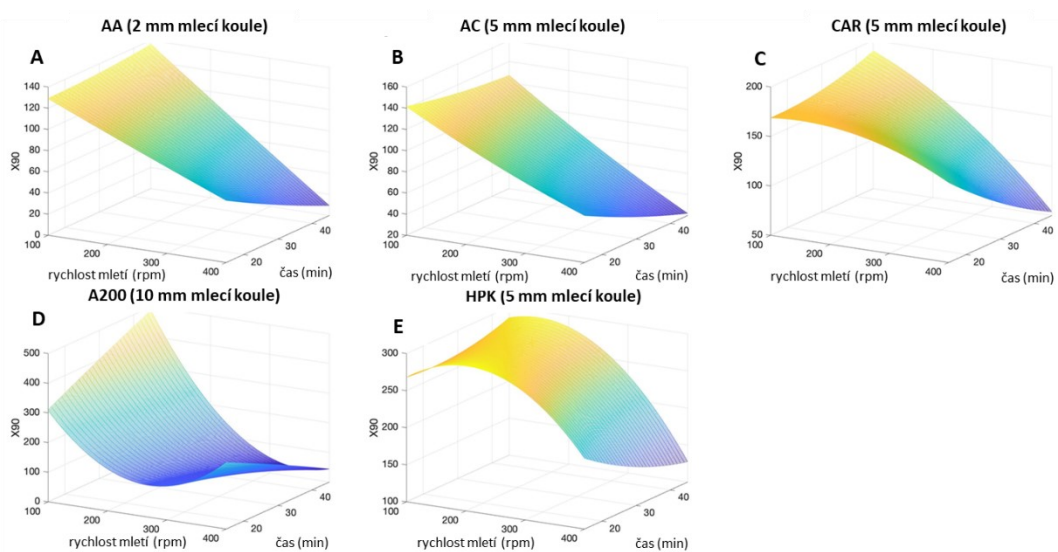
Obrázek 12: Schéma vyjadřující změnu středního rozměru částic (x_{50}) po mletí za konstantních podmínek

Pro hodnocení efektu rychlosti (frekvence) mletí X_1 (100 – 400 rpm) a času mletí X_2 (15 – 45 min) na velikost částic a distribuci velikosti částic pro tři velikosti mlecích koulí (2 mm, 5 mm, 10 mm) byl v druhé části práce využit pro vybrané substance statistický model (*central composite design*, CCD). V něm bylo studováno chování pěti látek vykazujících nejvýhodnější chování: kyselina alginová (AA), alginát vápenatý (AC), karagenan (CAR), Avicel 200 (A200) a HPMC K15M (HPK). Získané výsledky umožnily ve 30 experimentech hodnotit kombinace vlivových faktorů (*independent variables*) na sledované veličiny *span* a x_{90} (*response variables*) a optimalizovat podmínky mletí pro každou látku.

Pro predikci sledovaných veličin (y) byl využit kvadratický matematický model (6):

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \beta_{12} X_1 X_2 + \varepsilon \quad (6)$$

ve kterém β označuje regresní koeficienty (β_0 úsek na ose) pro proměnné X_1 a X_2 , případně jejich interakce. Získané plošné grafy (Obrázek 13) pro AA, AC a CAR ilustrují očekávanou negativní korelaci mezi nezávislými faktory a velikostí částic (x_{90}), kdy v závislosti na velikosti mlecích koulí docházelo k efektivnímu zmenšování částic při vyšší rychlosti a delším čase mletí (Obrázek 13A-C). Pro A200 bylo nejnižších hodnot x_{90} dosaženo při nižší rychlosti mletí a využití největších mlecích koulí (Obrázek 13D). Neobvyklé chování s nelineární závislostí bylo pozorováno pro HPK (Obrázek 13E).



Obrázek 13: Plošný graf znázorňující změnu rozměru částic odpovídajícího 90% kumulativní četnosti (x_{90}) v závislosti na rychlosti mletí a čase mletí pro **A)** AA, **B)** AC, **C)** CAR, **D)** A200 a **E)** HPK při využití optimální velikosti mlecích koulí

Tabulka 2: Stanovené optimální podmínky mletí a hodnota x_{90} dosažená za těchto podmínek

Pomocná látka	Velikost mlecích koulí	Optimální podmínky mletí	Predikovaná hodnota x_{90} (μm)	Pozorovaná hodnota x_{90} (μm)
AA	2 mm	400 rpm, 45 min	10.4	25.7
AC	5 mm	400 rpm, 45 min	22.8	36.9
CAR	5 mm	400 rpm, 45 min	55.2	96.5
A200	10 mm	356 rpm, 45 min	33.4	103.0
HPK	5 mm	400 rpm, 45 min	128.8	153.0

Bylo zjištěno, že ani po 30 minutách mletí nebyla rychlost mletí 100 rpm dostatečná k redukci velikosti částic. Pomocí CCD byly stanoveny optimální podmínky mletí pro vybrané pomocné látky AA, AC, CAR, A200, HPK s ohledem na možnost jejich použití jako nosiče při komletí s léčivem. Výsledky experimentu a porovnání s hodnotou predikovanou statistickým modelem ukázaly, že predikované hodnoty jsou nižší než hodnoty naměřené, přičemž největší rozdíly byly u A200. Vysvětlením může být efekt elektrostatických sil generovaných během mísení a mletí anebo efekt zvýšené povrchové energie důsledkem zvýšeného povrchu menších částic, které mohou vést k aglomeraci částic. To následně může vést k detekovaným vyšším hodnotám během měření velikosti částic v suché cele za využití laserové difrakce. Pomocí termální analýzy nebyla ve screeningovém experimentu detekována po 45 minutách mletí žádná změna v krystalické nebo amorfní struktuře pomocných látek. Výsledky práce ukazují vhodnost využití statistického plánu pro hodnocení vyššího počtu ovlivňujících faktorů na sledované parametry, je nutné nicméně zmínit, že chování nosičů může být v binární směsi s léčivem odlišné.

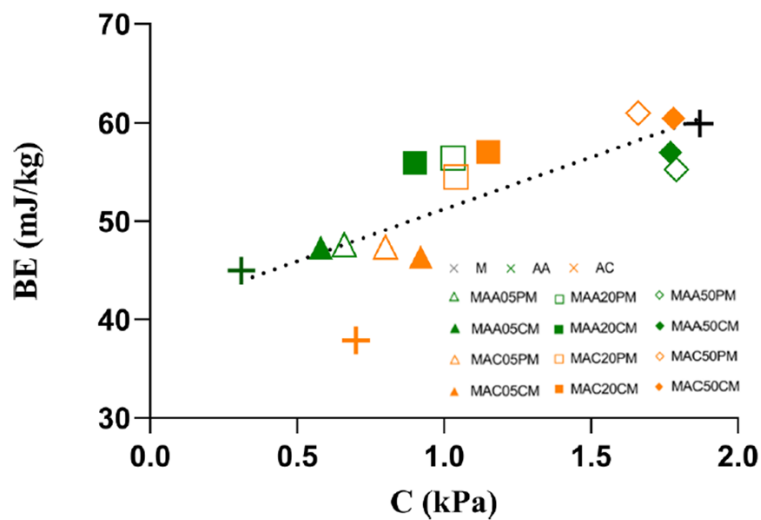
5.2 Komentář č. 2

BROKEŠOVÁ J., NIEDERQUELL A., KUENTZ M., ZÁMOSTNÝ P., VRANÍKOVÁ B., ŠKLUBALOVÁ Z.: Powder cohesion and energy to break an avalanche: Can we address surface heterogeneity? *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 626, 122198. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.122198, ISSN: 0378-5173

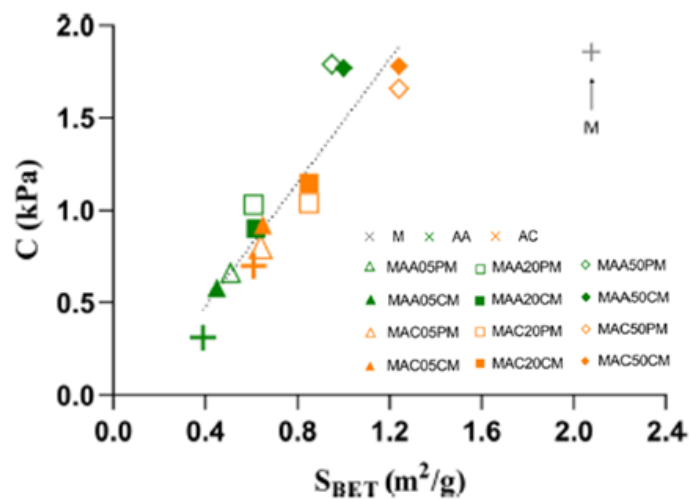
V této práci bylo studováno chování práškové binární směsi léčiva (meloxikam, M) a hydrofilního nosiče (kyselina alginová, AA, nebo alginát vápenatý, AC) a ovlivnění její kohezivní mikronizovaným léčivem. Cílem práce bylo rozšířit teoretické znalosti o povrchových vlastnostech kohezivních prášků na partikulární úrovni.

Byly připraveny mísené a komleté binární směsi kohezivního mikronizovaného léčiva (M) v rozsahu 5–50 % (w/w) a kyseliny alginové nebo alginátu vápenatého. Směsi byly granulometricky charakterizovány (laserová difrakce a skenovací elektronová mikroskopie), byla stanovena jejich pravá hustota (heliová pyknometrie) a změřen specifický povrch částic (adsorpce plynu, BET metoda). Kohezivní chování bylo studováno v konsolidované vrstvě prášku (smykové testování, ShearScan) a v nekonsolidované vrstvě prášku (dynamické lavinové testování, Revolution Powder Analyser). Na úrovni povrchu částic byla měřena povrchová energie (analýza povrchu) pomocí inverzní plynové chromatografie (IGC) při různé nominální úrovni pokrytí povrchu v rozmezí 0.04–0.10.

Byla zjištěna lineární závislost mezi energií ke spuštění laviny a kohezí ($R^2 = 0,633$) znamenající vyšší potřebnou energii ke spuštění laviny se zvyšující se kohezí vzorku (Obrázek 14) a lineární závislost mezi kohezí a specifickým povrchem, který je uveden na Obrázku 15 ($R^2 = 0,862$). Koheze materiálu se zvyšovala se snižující se velikostí částic. Zajímavým zjištěním byl fakt, že ačkoliv měly částice alginátu vápenatého menší střední velikost (x_{50}), vyšší specifický povrch částic (S_{BET}) a vyšší kohezí (C) než částice kyseliny alginové, byla pro ně pozorována nejnižší energie ke spuštění laviny.



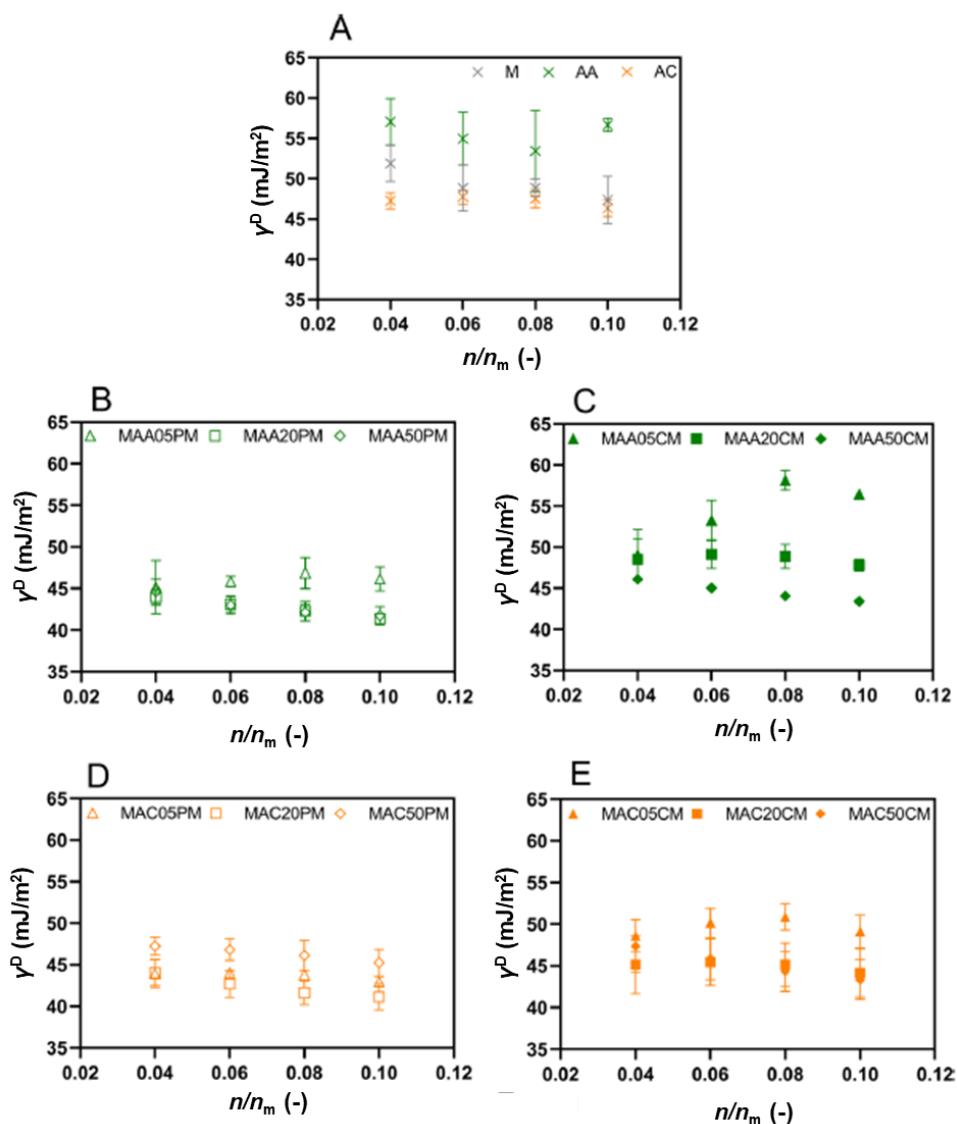
Obrázek 14: Lineární závislost mezi energií ke spuštění laviny (BE) a kohezí (C) pro meloxicam (M), kyselinu alginovou (AA), alginát vápenatý (AC) a jejich binární směsi v koncentraci 5–50 %. Mísené směsi jsou značeny PM, komleté směsi jsou značeny CM



Obrázek 15: Lineární závislost koheze (C) na specifickém povrchu (S_{BET}) pro meloxicam (M), kyselinu alginovou (AA), alginát vápenatý (AC) a jejich binární směsi v koncentraci 5–50 %. Mísené směsi jsou značeny PM, komleté směsi jsou značeny CM

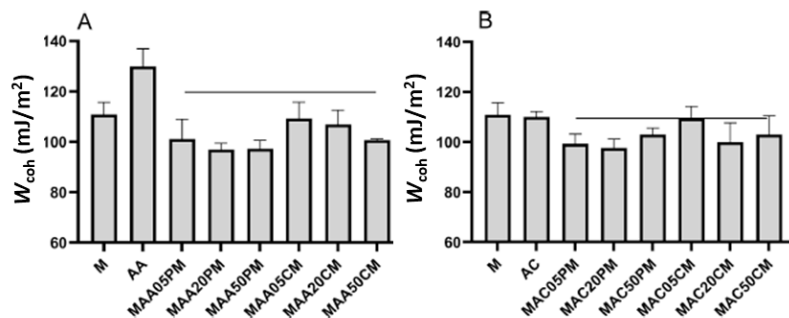
Pro všechny připravené směsi byla změřena povrchová energie částic. Disperzní složka povrchové energie převládala pro všechny měřené vzorky nad složkou specifickou, což znamená větší podíl nespécifických interakcí mezi částicemi (van der Waalovy síly). Přitom disperzní složka povrchové energie (γ^D) pro alginát vápenatý byla nižší, pravděpodobně z důvodu nižších povrchových nerovností, což korelovalo s lavinovým chováním. Analýzu heterogenity povrchu pomocí změny disperzní složky povrchové energie, γ^D při různém stupni pokrytí n/n_m v rozmezí 0,04–0,10 ukazuje Obrázek 16.

Méně heterogenní povrch s ohledem na povrchovou energii byl zaznamenán pro nosiče AA a AC, zatímco u léčiva M byl povrch heterogennější, z čehož vyplývá přítomnost více povrchových defektů. To může následně ovlivnit tvorbu uspořádaných binárních směsí.



Obrázek 16: Profil heterogenity povrchu na základě měření disperzní povrchové energie v rozsahu 0,04–0,10 nominálního pokrytí povrchu pro: **A)** meloxicam (M), kyselinu alginovou (AA), alginát vápenatý (AC); **B-E)** jejich binární směsi v koncentraci 5–50 %. Mísené směsi jsou značeny PM, komleté směsi jsou značeny CM

Při nejnižším pokrytí povrchu byla pomocí rovnic 4 a 5 určena celková adhezní a kohezní práce. Velikost rozdílu mezi teoretickou adhezní prací a experimentálně zjištěnou kohezní prací umožňuje specifikovat potenciál látky tvořit interaktivní směs. Větší rozdíl (Obrázek 17) ukazuje, že AA má lepší adhezní vlastnosti pro tvorbu interaktivní práškové směsi s meloxicamem.



Obrázek 17: Kohezní práce (W_{coh}) pro: **A**) meloxicam (M), kyselinu alginovou (AA) a jejich binární směsi v koncentraci 5–50 %; **B**) meloxicam (M), alginát vápenatý (AC) a jejich binární směsi v koncentraci 5–50 % měřené při nominálním pokrytí 0,04. Mísené směsi jsou značeny PM, kompletní směsi jsou značeny CM. Vložená linie znázorňuje teoretickou hodnotu adhezní práce W_{adh}

Závěrem lze shrnout, že předložená studie využívající mapování profilů povrchových energií vedla k rozšíření teoretických znalostí o vztazích mezi kohezními silami složek tvořících práškovou lož a povrchovou energií. Kohezivita surovin i směsí se přímo odrážela v jejich lavinovém chování a energii nutné pro spuštění laviny a byla ovlivněna obsahem meloxicamu; lineární závislost mezi kohezí a energií ke spuštění laviny nebyla ovlivněna metodou přípravy. Ačkoliv mezi kohezivitou směsí a specifickým povrchem byla prokázána přímá úměra, M vykazoval díky vysokým hodnotám koheze a specifického povrchu odlehlou hodnotu.

Nižší disperzní energie byla naměřena pro AC (47.3 mJ/m^2) v porovnání s AA (57.1 mJ/m^2) což potvrdilo jeho hladší povrch bez povrchových defektů. Toto zjištění korespondovalo s nízkou hodnotou energie ke spuštění laviny (37.88 mJ/kg) v porovnání s AA (44.98 mJ/kg). Závěry studia vztahů heterogenity povrchové energie, hodnocení kohezních a adhezních sil mezi částicemi směsí a zejména vyjádření rozdílu ΔW mezi kohezní prací a teoretickou adhezní prací přispěly k pochopení mechanismu tvorby interaktivní směsí pro vybrané látky. Rozdíl ΔW mezi kohezní prací a teoretickou adhezní prací má potenciál být do budoucna užitečným nástrojem pro hodnocení stability interaktivní směsí v preformulačních studiích.

5.3 Komentář č. 3

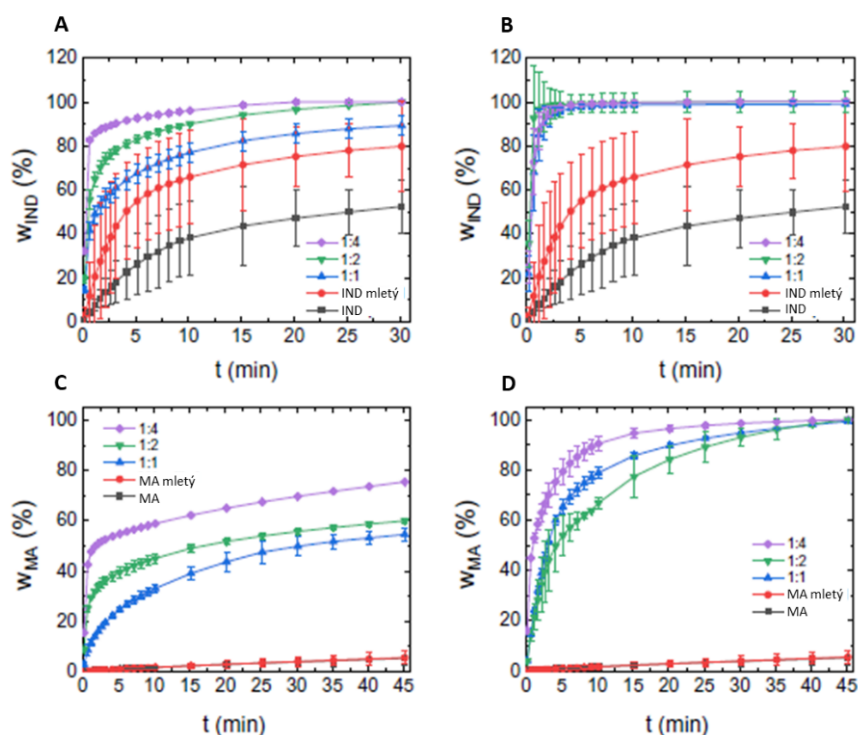
SLÁMOVÁ M., PRAUSOVÁ K., EPIKARIDISOVÁ J., BROKEŠOVÁ J., KUENTZ M., PATERA J., ZÁMOSTNÝ P.: Effect of co-milling on dissolution rate of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597, 120312. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120312, ISSN: 0378-5173

Zmenšení velikosti částic, vznik strukturálních nerovností na povrchu částic, případně amorfizace léčiva jsou hlavní benefity komletí při zvyšování rozpustnosti obtížně rozpustných léčiv. Cílem práce bylo porovnat efekt vybraných nosičů („koformerů“), megluminu a povidonu, s rozdílnými acido-bazickými vlastnostmi na rychlost rozpouštění dvou modelových léčiv ze skupiny nesteroidních antiflogistik (NSAID), indometacinu a kyseliny mefenamové, které vykazují rozdílnou schopnost tvořit stabilní amorf. Přitom indometacin (IND) je léčivo tvořící amorfní strukturu (*glass forming*, GF), zatímco kyselina mefenamová (MA) amorfní strukturu netvoří (*non-glass forming*, nGF). Potenciální interakce mezi léčivem a pomocnou látkou byly studovány metodou infračervené spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR).

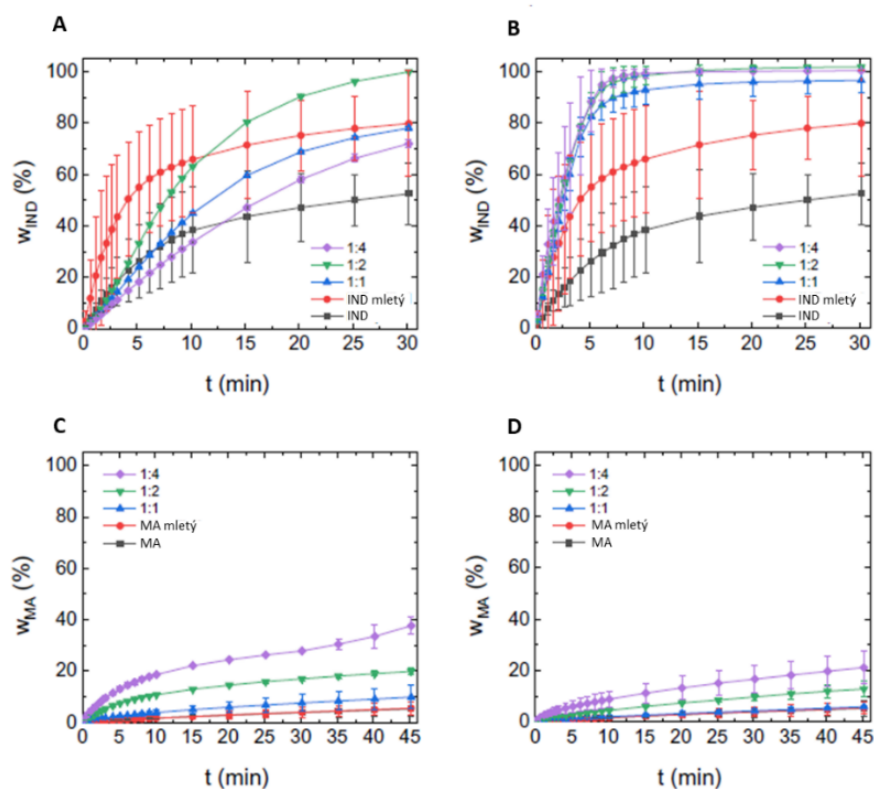
Jako referenční směsi byly připraveny fyzikální binární směsi mísením léčiv s nosiči v hmotnostních poměrech léčivo:nosič 1:1, 1:2 a 1:4 za využití 3D mísiče. Následně byly směsi mlety v planetárním kulovém mlýnu (250 rpm a 20 min). S využitím přístroje s průtokovou práškovou celou (USP-4) byla stanovena maximální hodnota rychlosti rozpouštění r_{MAX} (min^{-1}) a specifická rychlost rozpouštění μ (min^{-1}). Celkové množství rozpuštěného léčiva bylo vyjádřeno jako w (%). Krystalická/amorfní struktura léčiva ve směsích byla popsána metodou rentgenové práškové difraktometrie.

Bylo zjištěno, že mletí částic léčiva IND zvýšilo r_{MAX} třikrát v porovnání k r_{MAX} nemletého léčiva, zatímco mletí MA nepřineslo zlepšení v porovnání s nemletou formou. U většiny mísených (výjimkou byla pouze směs IND s povidonem mísená v poměru 1:1 a 1:4) a u všech komletých směsí s nosiči došlo díky aktivaci povrchu a částečné amorfizaci ke zlepšení rychlosti rozpouštění obou

léčiv bez ohledu na schopnost léčiva tvořit amorf. Výraznější zvýšení rychlosti rozpouštění bylo pozorováno u směsí s megluminem (Obrázek 18) oproti směsím s povidonem (Obrázek 19). S vyšším množstvím pomocné látky ve směsi (1:1, 1:2, 1:4) byla pozorována vyšší rychlost rozpouštění.

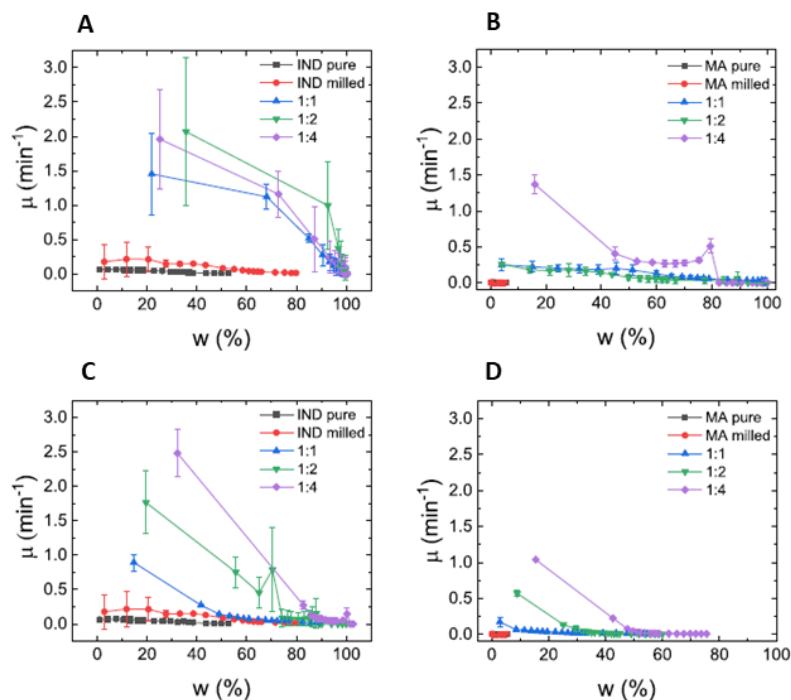


Obrázek 18: Disoluční profily směsí: **A)** indometacinu (IND) s megluminem mísené, **B)** indometacinu (IND) s megluminem kompleté, **C)** kyseliny mefenamové (MA) s megluminem mísené, **D)** kyseliny mefenamové (MA) s megluminem kompleté



Obrázek 19: Disoluční profily směsí: **A)** indometacinu (IND) s povidonem mísené, **B)** indometacinu (IND) s povidonem mleté, **C)** kyseliny mefenamové (MA) s povidonem mísené, **D)** kyseliny mefenamové (MA) s povidonem kompleté

Specifická rychlost rozpouštění μ (min^{-1}) na Obrázku 20 představuje rychlost vztaženou na povrch zbytkového léčiva; je viditelný lepší efekt megluminu pro indometacin v porovnání s efektem pro MA.



Obrázek 20: Specifická rychlost rozpouštění pro směsi indometacinu (IND) nebo kyseliny mefenamové (MA) s megluminem (MG) připravené mísením nebo komletím: **A)** indometacinu (IND) s megluminem komleté, **B)** kyseliny mefenamové (MA) s megluminem komleté, **C)** indometacinu (IND) s megluminem mísené, **D)** kyseliny mefenamové (MA) s megluminem komleté

Výsledky této práce ukazují, že volba vhodného nosiče a komletím vyvolaná povrchová aktivace léčiva jsou významnými podmínkami pro úspěšné zvýšení rychlosti rozpouštění obtížně rozpustných léčiv, efektivita je ale závislá i na schopnosti léčiva tvořit amorf. Léčiva tvořící amorfni strukturu lépe amorfizují i pokud jsou mlety samostatně, zatímco léčiva netvořící amorfni strukturu vyžadují k dosažení zřetelného efektu komletí s vhodným nosičem. Přitom lepší efekt vykazoval bazický nosič meglumin s vysokou rozpustností oproti neutrálnímu polymeru povidonu. V případě indometacinu (GF) byla díky přetrvávající povrchové aktivaci zaznamenána vysoká disoluční rychlost i přes to, že většinový podíl léčiva byl již rozpouštěn. V případě komletí megluminu s kyselinou mefenamovou došlo ke zvýšení podílu její amorfni struktury, ke zlepšení rychlosti rozpouštění přispěla ale také chemická interakce mezi molekulami obou látek (interakce mezi karbonylovou skupinou léčiva a sekundární amino skupinou nosiče) prokázána výsledky FTIR.

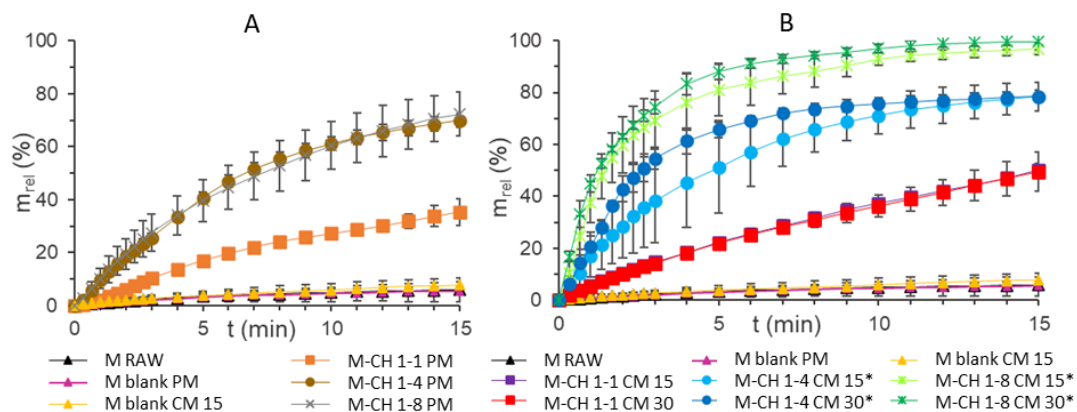
5.4 Komentář č. 4

BROKEŠOVÁ J., SLÁMOVÁ M., ZÁMOSTNÝ P., KUENTZ M., KOKTAN J., KREJČÍK L., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., ŠKLUBALOVÁ Z.: Mechanistic study of dissolution enhancement by interactive mixtures of chitosan with meloxicam as model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 169, 106087. DOI:10.1016/j.ejps.2021.106087, ISSN: 0928-0987

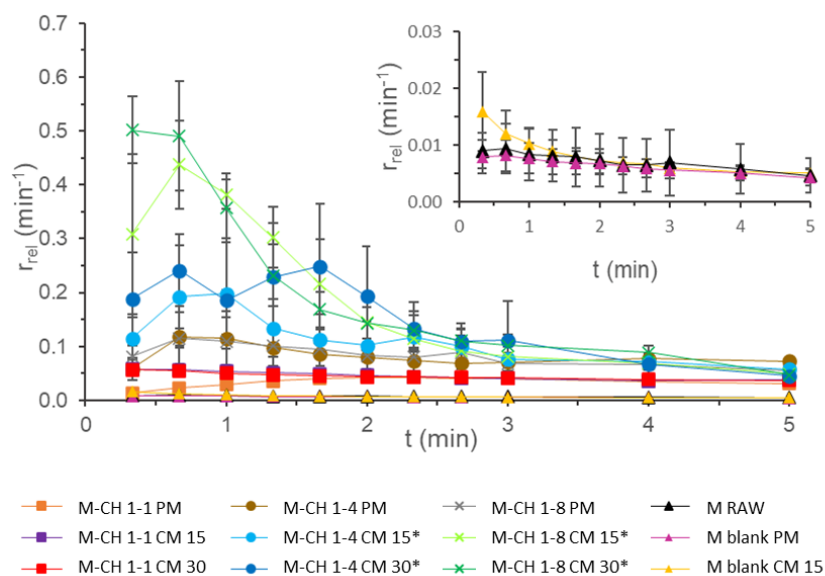
Cílem práce bylo zvýšit rychlost rozpouštění modelového léčiva meloxicamu přípravou interaktivních práškových směsí za využití přírodního polysacharidu chitosanu jako nosiče a pomocí analýzy povrchové energie (IGC/SEA) studovat mechanismus tvorby interaktivní směsi a vliv metody přípravy na rychlost rozpouštění léčiva.

Binární interaktivní práškové směsi meloxicamu (M), spadajícího do 2. třídy BCS (nízká rozpustnost, vysoká propustnost), a chitosanu byly připraveny ve třech hmotnostních poměrech léčivo:nosič 1:1, 1:4 a 1:8 metodou prostého mísení (fyzikální směsi, 3D mísič) nebo komletí za využití planetárního kulového mlýnu (15 min nebo 30 min, 300 rpm). S využitím přístroje s průtokovou práškovou celou (USP-4) byla hodnocena rychlost rozpouštění léčiva. Bylo vyhodnoceno jak relativní množství rozpuštěného léčiva m_{rel} v %, tak i relativní rychlost rozpouštění r_{rel} (min^{-1}) vztažená k množství léčiva ve vzorku.

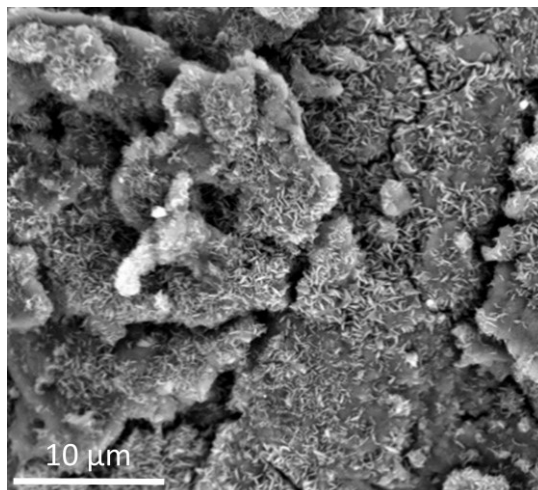
Ve všech případech bylo zjištěno signifikatní (ANOVA, $p < 1.05 \times 10^{-10}$, $\alpha = 0.05$) zvýšení rychlosti rozpouštění léčiva u mísených i komletých směsí oproti samotnému léčivu (nezpracované léčivo (M RAW), léčivo aktivované mísením (M blank PM) nebo mletím po dobu 15 min (M blank CM 15)). Přitom byl efekt CH na rychlost rozpouštění M přímo závislý na poměru léčiva a nosiče; nejlepšího efektu bylo dosaženo v případě směsi připravené v poměru 1:8 komletím po dobu 30 minut (Obrázek 21, Obrázek 22).



Obrázek 21: Relativní množství rozpuštěného léčiva (meloxikamu, M) po 15 min (**A**) samotný meloxikam (M RAW, M blank PM, M blank CM 15) a mísené (PM) směsi meloxikamu M s chitosanem CH, **B**) samotný meloxikam a kompletní (CM) směsi meloxikamu M s chitosanem CH)



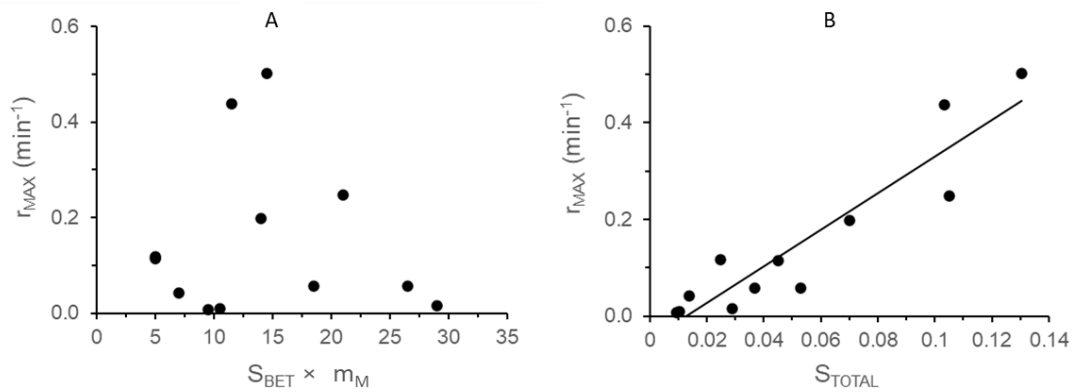
Obrázek 22: Porovnání relativních rychlostí rozpouštění samotného meloxikamu M (M RAW, M blank PM, M blank CM 15) a směsi meloxikamu M s chitosanem CH připravené v poměru 1:1, 1:4, 1:8 mísením (PM) anebo kompletním (CM) po dobu 15 nebo 30 minut



Obrázek 23: SEM záznam směsi M-CH 1:8 CM 30 (zvětšení 7 500 x)

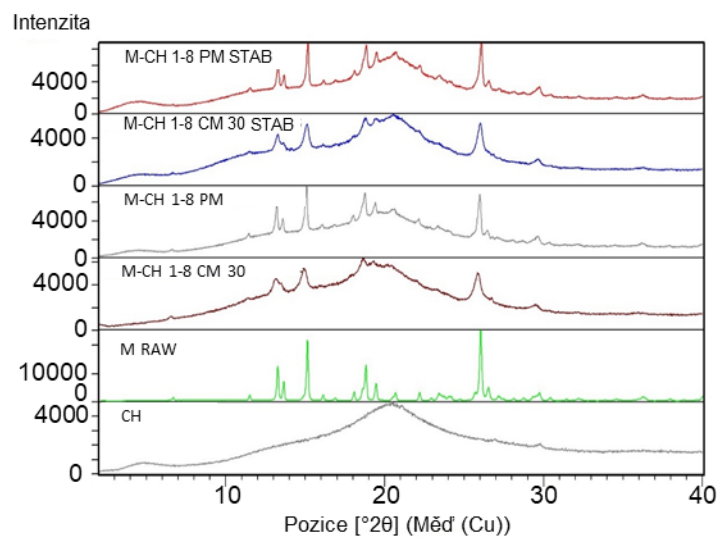
Při studiu mechanismu zvýšení rozpouštění léčiva bylo zjištěno, že zvýšení rychlosti rozpouštění léčiva bylo spojeno nejen se snížením velikosti částic léčiva, jeho deaglomerací a rovnoměrnou adhezí na povrch nosiče (Obrázek 23), ale i s aktivací povrchu, která byla prokázána zvýšenou povrchovou energií. Nejvyššímu efektu CH ve směsi M:CH o poměru 1:8 odpovídá nejvyšší specifická povrchová energie, je však nutné zmínit i vysoký příspěvek hydrofilní povahy použitého nosiče prokázaný vysokou hodnotou specifické složky povrchové energie. To podporuje smáčení a rychlost rozpouštění léčiva v interaktivní směsi.

Přítom spolu s redukcí velikosti částic byl při komletí potvrzen skutečný nosičový efekt chitosanu CH. Lineární regrese mezi maximální relativní rychlostí rozpouštění M a celkovým povrchem směsi s koeficientem determinace $R^2 = 0,863$ prokázala, že celkový specifický povrch je kontrolním parametrem rychlosti rozpouštění (Obrázek 24). Rychlost rozpouštění by tak měla být úměrná celkovému povrchu směsi a relativní hmotnostní frakci M (w_M) ve směsi, tj. $S_{TOTAL} = S_{BET} / w_M \times m_M$.



Obrázek 24: Znázornění efektu chitosanu: závislost mezi maximální disoluční rychlostí, r_{MAX} meloxicamu a: **A)** specifickým povrchem vzorku $S_{BET} \times m_M$, **B)** celkovým povrchem směsi S_{TOTAL} ($S_{TOTAL} = S_{BET} / w_M \times m_M$)

Přitom bylo metodou rentgenové práškové difraktometrie (XRPD) potvrzeno, že při přípravě směsi ani za podmínek stabilitní studie (teplota 40 °C, vlhkost 75 %, 1 měsíc) nedochází ke změně krystalické struktury léčiva, což je slibné pro dlouhodobou stabilitu směsi (Obrázek 25).



Obrázek 25: XRPD graf samotného meloxicamu, chitosanu, dvou připravených binárních směsí (M-CH 1-8 PM, M-CH 1-8 CM 30) a také těchto směsí po stabilitním testování (M-CH 1-8 PM STAB, M-CH 1-8 CM 30 STAB)

Tato práce prokázala, že přípravou interaktivních směsí metodou prostého mísení i komletí s chitosanem, lze významně zvýšit rychlost rozpouštění meloxicamu. Práce potvrdila vysokou efektivitu chitosanu jako hydrofilního nosiče a jeho skutečný nosičový efekt. Po přípravě komletím jsou následně specifický povrch směsi (závislý na velikosti částic) a celkové množství směsi (tj. celkový povrch) kontrolními parametry rychlosti rozpouštění. Tento hlavní závěr byl potvrzen vysokou korelací ($R^2 = 0.992$) mezi celkovou povrchovou energií ($\gamma_{\text{TOTAL}} = S_{\text{TOTAL}} \times (\gamma^{\text{D}} + \gamma^{\text{SP}})$) a S_{TOTAL} .

Nové poznatky přineslo i hodnocení rovnováhy mezičásticové adheze a koheze. Hodnota poměru adhezni a kohezni práce $W_{\text{adh}}/W_{\text{coh}}$ 0,9 určená na základě povrchové energie potvrzuje existenci preferenční adheze částic mikronizovaného léčiva M k povrchu hrubších plochých částic CH a tvorbu stabilních interaktivních směsí.

6 Závěry

Tato disertační práce přinesla nové poznatky do oblasti přípravy binárních interaktivních práškových směsí léčiva a nosiče s využitím technologických postupů mísení a komletí, do mechanismu jejich tvorby a možností jejich charakterizace. Výsledky čtyř publikací prezentovaných v této práci lze promítnout do následujících závěrů:

1. Při studiu parametrů ovlivňujících proces mletí farmaceutických pomocných látek v kulovém mlýnu se zaměřením na rychlost mletí, čas mletí a velikost mlecích koulí bylo ze 24 látek potenciálně využitelných jako nosiče léčiv zaznamenáno nejvýhodnější chování (redukce velikosti částic při zachování úzké distribuce velikosti částic, tj. bez současné agregace) pro kyselinu alginovou, alginát vápenatý, karagenan, mikrokystalickou celulosu (Avicel 200) a hypromelosu K15M. Statistický model (*centrální kompozitní model*, CCD) hodnotící vliv studovaných nezávislých faktorů na sledované veličiny $span$ a x_{90} umožnil ve 30 kombinacích optimalizovat podmínky mletí pro každou z těchto pěti látek a z generované kvadratické rovnice predikovat hodnotu x_{90} odpovídající velikosti částic pro 90% kumulativní četnost částic.

2. Při využití kyseliny alginové a alginátu vápenatého jako nosičů při mísení a mletí s kohezivním mikronizovaným modelovým léčivem meloxicamem bylo prokázáno, že obsah meloxicamu má přímý vliv na kohezivitu práškových směsí jak ve statickém (smykové testování), tak dynamickém (lavinové testování) režimu. Byla zjištěna lineární závislost mezi kohezí a energií nutnou ke spuštění laviny, a kohezí a specifickým povrchem částic. Metoda přípravy směsi nehrála roli. Analýza povrchové energie při různém nominálním pokrytí n/n_m 0,04–0,10 dovolila charakterizovat heterogenitu povrchu pomocí změn disperzní složky povrchové energie a hledat teoretické souvislosti mezi vlastnostmi částic a kohezivitou na partikulární úrovni. Navržený rozdíl ΔW mezi experimentálně zjištěnou kohezí a teoretickou adhezní prací může být do budoucna užitečným nástrojem pro hodnocení preferenční adheze částic léčiva k částicím nosiče a stability interaktivní směsi v preformulačních studiích. Na jeho základě bylo zjištěno, že kyselina

alginová má lepší adhezní předpoklady pro tvorbu interaktivní práškové směsi s meloxicamem než alginát vápenatý.

3. Při studiu efektu nosiče s rozdílnou acido-bazickou povahou na zvyšování rychlosti rozpouštění léčiva v binárních směsích připravených prostým mísením a komletím bylo zaznamenáno výraznější zvýšení rychlosti rozpouštění pro binární směsi indometacinu a kyseliny mefenamové s bazickým megluminem v porovnání s neutrálním povidonem. Komletí vedlo k částečné amorfizaci léčiva. V případě ochotněji amorfizovatelného indometacinu (*glass forming*) byla tato povrchová aktivace přetrvávající a vedla k vysoké rychlosti rozpouštění i přes to, že většinový podíl léčiva ze směsi byl již rozpuštěn. Metodou infračervené spektroskopie s Fourierovou transformací bylo prokázáno, že kromě částečné amorfizace se na zvýšené rychlosti rozpouštění u kyseliny mefenamové ze směsi s megluminem podílela i interakce mezi karbonylovou skupinou léčiva a sekundární amino skupinou nosiče. Z výsledků práce vyplývá, že schopnost léčiva tvořit amorfní strukturu a acidita/bazicitu nosiče jsou pro úspěšné zvýšení rychlosti rozpouštění důležité.

4. Při studiu efektu nosiče chitosanu na zvyšování rychlosti rozpouštění modelového léčiva meloxicamu v binárních směsích připravených prostým mísením a komletím bylo prokázáno, že díky rovnoměrné adhezi na povrch částic hydrofilního nosiče je zvýšení rychlosti rozpouštění léčiva přímo úměrné obsahu chitosanu ve směsi bez ohledu na metodu přípravy. Nejlepší efekt vykázala směs s poměrem léčivo:nosič 1:8 po 30-minutovém komletí. Jak bylo zjištěno, byl pozitivní vliv podmíněn nejen redukcí velikosti částic léčiva, ale i aktivací povrchu spojenou s vyšší povrchovou energií, změna ale nebyla doprovázena změnou krystalinity meloxicamu. Studium mechanismu nosičového efektu chitosanu vedlo k závěru, že chitosan tvoří preferenční vazby s mikronizovaným meloxicamem a hlavními parametry kontrolujícími rychlost rozpouštění léčiva ze směsi jsou celkový specifický povrch směsi a celkové množství směsi (tedy celkový povrch). Zjištěný poměr adhezní a kohezní práce 0,9 ukazuje, že vzniklé interaktivní směsi jsou stabilní.

7 Prezentace výsledků

7.1 Publikace zahrnuté v disertační práci

MARUSHKA J.*, **BROKEŠOVÁ J.***, OGADAH C.U., KAZEMI A., TEBBENS J.D., ŠKLUBALOVÁ Z.: Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design. *Advanced Powder Technology*, 2022, 33(12), 103881. DOI:10.1016/j.appt.2022.103881, ISSN: 0921-8831, IF₂₀₂₁ 4.969, Q_{AIS} 2

* sdílené prvoautorství

BROKEŠOVÁ J., NIEDERQUELL A., KUENTZ M., ZÁMOSTNÝ P., VRANÍKOVÁ B., ŠKLUBALOVÁ Z.: Powder cohesion and energy to break an avalanche: Can we address surface heterogeneity? *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 626, 122198. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.122198, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

SLÁMOVÁ M., PRAUSOVÁ K., EPIKARIDISOVÁ J., **BROKEŠOVÁ J.**, KUENTZ M., PATERA J., ZÁMOSTNÝ P.: Effect of co-milling on dissolution rate of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597, 120312. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120312, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

BROKEŠOVÁ J., SLÁMOVÁ M., ZÁMOSTNÝ P., KUENTZ M., KOKTAN J., KREJČÍK L., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., ŠKLUBALOVÁ Z.: Mechanistic study of dissolution enhancement by interactive mixtures of chitosan with meloxicam as model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 169, 106087. DOI:10.1016/j.ejps.2021.106087, ISSN: 0928-0987, IF₂₀₂₁ 5.112, Q_{AIS} 3

7.2 Ostatní publikace nezahrnuté v disertační práci

VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., MARUSHKA J., **BROKEŠOVÁ J.**, HOLAS O., TEBBENS J.D., ŠKLUBALOVÁ Z.: The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 165, 105952. DOI:10.1016/j.ejps.2021.105952, ISSN: 0928-0987, IF₂₀₂₁ 5.112, Q_{AIS} 3

MACHO O., GABRIŠOVÁ Ľ., **BROKEŠOVÁ J.**, SVAČINOVÁ P., MUŽÍKOVÁ J., GALBAVÁ P., BLAŠKO J., ŠKLUBALOVÁ Z.: Systematic study of paracetamol powder mixtures and granules tableability: Key role of rheological properties and dynamic image analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 608, 121110. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121110, ISSN: 0378-5173, IF₂₀₂₁ 6.510, Q_{AIS} 2

7.3 Přednášky

Brokešová J., Niederquell A., Koktan J., Kuentz M., Šklubalová Z.: Shear and avalanche testing: evaluation of meloxicam binary mixtures flowability. 12. Postgraduální a postdoktorandská konference, Hradec Králové, ČR, 1. - 2. 2. 2022

Brokešová J., Koktan J., Šklubalová Z.: Avalanching: a tool for the dynamic testing of powder flow. The Parc Symposium, Praha, 24. 6. 2021

Brokešová J., Koktan J., Šklubalová Z.: The use of a flow-through dissolution cell for evaluation of the dissolution rate of poorly soluble drug. Farmakokinetický seminář VII., Pardubice, ČR, 17. 6. 2021

Brokešová J., Koktan J., Šklubalová Z.: Surface energy analysis of binary meloxicam-chitosan powder mixtures using inverse gas chromatography. The Parc Symposium, Praha, 25. 3. 2021

Brokešová J., Koktan J., Kuentz M., Šklubalová Z.: Surface energy analysis of binary meloxicam powder mixtures using inverse gas chromatography. 11. Postgraduální a postdoktorandská konference, Hradec Králové, ČR, 27. - 28. 1. 2021

Marushka J., **Brokešová J.,** Duintjer Tebbens J., Kazemi A., Šklubalová Z.: Application of advanced design of experiments techniques for improvement of solubility of poorly soluble substances. 11. Postgraduální a postdoktorandská konference, Hradec Králové, ČR, 27. - 28. 1. 2021

Brokešová J., Koktan J., Šklubalová Z.: Improving the dissolution rate of meloxicam by co-milling with a carrier. The Parc Symposium, Praha, 18. 6. 2020

Brokešová J., Trpělková Ž., Koktan J., Šklubalová Z.: Improving the dissolution rate of poorly soluble meloxicam by co-milling. 10. Postgraduální a postdoktorandská konference, Hradec Králové, ČR, 22.-23.1.2020

Brokešová J., Koktan J., Šklubalová Z.: Improving the dissolution rate of poorly soluble meloxicam by co-milling and study of drug-carrier interactions. The Parc Symposium, Praha, 31. 10. 2019

Brokešová J., Trpělková Ž., Koktan J., Šklubalová Z.: The use of chitosan as a hydrophilic carrier to increase solubility of meloxicam. 37. Technologické Dny, Bratislava, Slovensko, 6. 9. 2019

Brokešová J., Trpělková Ž., Peciar P., Šklubalová Z.: The properties of chitosan as a drug carrier. 9. Postgraduální a 7. Postdoktorandská konference, Hradec Králové, ČR, 23. - 24. 1. 2019

7.4 Plakátová sdělení

Brokešová J., Niederquell A., Kuentz M., Šklubalová Z.: Powder flow evaluation of meloxicam binary mixtures using the energy to break an avalanche. 13. World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam, Nizozemsko, 28. – 31. 3. 2022

Powder flow evaluation of meloxicam binary mixtures using the energy to break an avalanche

Jana Brokešová¹, Andreas Niederquell^{1,2}, Martin Kuentz², Zdenka Šklubalová¹

¹ Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmaceutical Technology, Al. Heyrovského 1203/B, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic

² University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, Institute of Pharma Technology, Hofackerstr. 30, CH-4132 Muttenz, Switzerland

13th PBP World Meeting
Rotterdam,
28 - 31 March 2022



Introduction

Cohesion, C is an important parameter which affects powder flow and it is relevant especially for drugs as they are usually highly cohesive.¹ The break energy, BE (the energy required to start an avalanche in the course of avalanche testing) has been introduced as a promising parameter for powder flowability prediction in our previous work.² The aim of this work was to study the effect of a model drug meloxicam in a range of 5% - 50% on the C and BE for the binary mixtures with alginate acid prepared by physical mixing (PM) and co-milling (CM).

Results and Discussion

Table 1: Particle size (x_{50}), particle size distribution (span) and specific surface area (S_{BET}) of meloxicam (M), alginate acid (AA), and their physical (PM) and co-milled (CM) mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%.

	x_{50} (μm)	span	S_{BET} (m^2/g)
M	3.7	1.94	2.09 ± 0.08
AA	57.9	1.92	0.39 ± 0.02
MAA05PM	52.4	2.14	0.51 ± 0.05
MAA20PM	43.4	2.60	0.61 ± 0.05
MAA50PM	10.7	9.34	0.95 ± 0.10
MAA05CM	51.6	2.19	0.45 ± 0.02
MAA20CM	43.0	2.61	0.62 ± 0.01
MAA50CM	10.6	9.37	1.00 ± 0.00

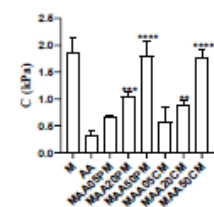


Figure 4: Cohesion, C of meloxicam (M), alginate acid (AA) and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%.

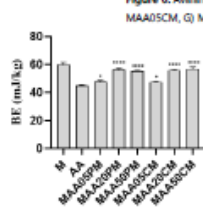


Figure 5: Break energy, BE of meloxicam (M), alginate acid (AA) and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%.

Methods

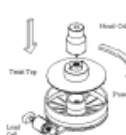


Figure 1: Principle of annular shear testing

Reference: https://sci-tec-inc.com/shearscan/cells.htm?reload_coolmenus

Other equipment used: a 3D shaker mixer (physical mixtures), an oscillatory ball mill (co-milled mixtures), Mastersizer 3000 (particle size), scanning electron microscope Phenom Pro (particle shape), Gemini VII 2390 (specific surface area). Experimental data were processed using a one-way analysis of variance (ANOVA) at a significance level α of 0.05 (MS Excel) together with post hoc Tukey's multiple comparisons test using GraphPad Prism 9.2.0 (GraphPad Software, Inc., USA). Statistically significant results are indicated in the figures by asterisks.

- Annular shear cell testing**
- ShearScan TS12 (Sci-Tech Inc., USA)
 - Small rotational split cell (30 ml)
 - Shear speed 2.5 mm/min
 - Normal loads 2 kPa - 6 kPa

- Avalanche testing**
- Revolution Powder Analyser (Mercury Scientific Inc., USA)
 - Small rotating drum (22 ml)
 - Rotation rate 1.0 rpm
 - Test was stopped after 150 avalanches

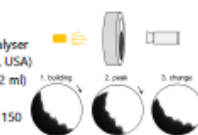


Figure 2: Principle of avalanche testing

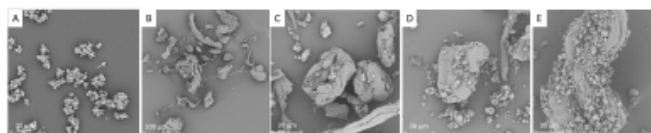


Figure 3: SEM micrographs of A) meloxicam (magnification 2000x), B) alginate acid (magnification 500x), C) MAA05PM, D) MAA20PM, E) MAA50PM (magnification 2000x).

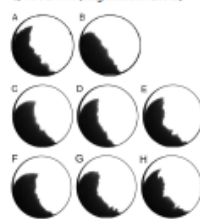


Figure 6: Avalanche regimes of A) meloxicam (ataracting), B) alginate acid (cascading), C) MAA05PM, D) MAA20PM, E) MAA50PM, F) MAA05CM, G) MAA20CM, H) MAA50CM (C-H) cataracting).

M particles were fine with high specific surface area in comparison to AA (Table 1). In Fig. 3, particles of raw M (Fig. 3A), AA (Fig. 3B), and the drug spread on the excipient surface in physical mixtures (Fig. 3C-E) are shown. Small size of meloxicam particles together with rough surface increased the cohesion of the drug and the binary mixtures (Fig. 4). Avalanche testing confirmed increase of break energy after addition of meloxicam (Fig. 5).

Cascading avalanche regime (acceptable flow properties) was detected for alginate acid (Fig. 6B) while cataracting avalanche regime (poor flow properties) was observed for meloxicam and all mixtures (Fig. 6A, C-H). Finally, the break energy was plotted against cohesion (Fig. 7).

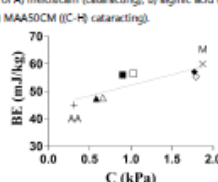


Figure 7: Break energy, BE versus cohesion, C of meloxicam (M), alginate acid (AA), and their physical (empty symbol) and co-milled (filled symbol) mixtures with a drug content of 5% (triangle), 20% (square) and 50% (rhombus).

Conclusions

- Cohesion of PM and CM was drug/excipient ratio dependent.
- Cohesion was not influenced significantly by method of preparation.
- The addition of cohesive meloxicam to binary mixtures with alginate acid changed the cascading avalanche behaviour to cataracting even in the lowest concentration used.
- The linear relationship ($R^2 = 0.731$) between the break energy and cohesion of samples was detected.

Acknowledgements

J.B. would like to thank to Jakub Koltan for text revision and cooperation. The study was supported by the Charles University Grant Agency [Grant No. 268120/2020, Grant No. SVV 260 547], by Zentiva, k.s. and by The Parc.

Reference:

¹ Wang, L. L. et al. Flow function of pharmaceutical powders is predominantly governed by cohesion, not by friction coefficient. J. Pharm. Sci. 106, 1865–1873 (2017).

² Týpková, Z. et al. Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. Powder Technol. 375, 31–41 (2020).

Reference for my already published previous work:



www.fel.cvut.cz
www.fhvw.ch
www.theparc.eu

HETEROGENEITY OF SURFACE ENERGY IN MELOXICAM POWDER MIXTURES

Jana Brokešová¹, Andreas Niederquell², Martin Kuentz², Zdenka Šklubalová¹

¹ Charles University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Al. Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic
² University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, Institute of Pharma Technology, Hofackerstr. 30, CH-4132 Muttenz, Switzerland

The Parc Symposium, Prague, 24th March 2022



Motivation

Interfacial interactions between the solid material and its environment represent its important physicochemical property. Solids are anisotropic systems with an energetically heterogeneous surface and recent advances in utilizing IGC at finite concentrations allow for the determination of surface energy distributions.¹ The aim of this work was to determine surface energy heterogeneity of the drug meloxicam (M), the excipient alginate acid (AA) and their binary mixtures prepared either by physical mixing (PM) or co-milling (CM) containing 5%, 20% and 50% of the drug.

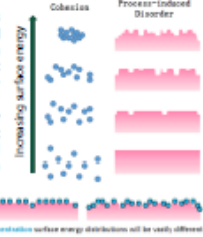


Figure 1: The explanation of the surface energy and cohesion relationship and two types of probes dilution.²

Method

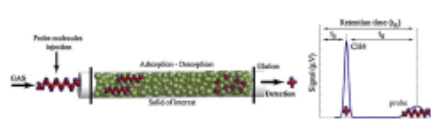


Figure 2: Principle of inverse gas chromatography.³

non-polar probes
 hexane
 heptane
 octane
 nonane

polar probes
 dichloromethane
 ethyl acetate
 chloroform
 ethanol
 acetone

Measurement conditions
 30°C column temperature
 0% relative humidity
 10ml/min helium flow rate
 0.04-0.10 n/n_{tot}

Results and Discussion

M particles were fine with high specific surface area in comparison to AA (Fig. 3, Table 1). Dispersive non-polar component of the surface energy predominated over the specific polar component (Fig. 4). Surface energy of the host (excipient, AA) surface (57.1 mJ m⁻²) was higher compared to the guest (drug, M) surface (51.9 mJ m⁻²) (Fig. 4). Based on the measurement in the range of 0.04-0.10 of nominal surface coverage (n/n_{tot}), M surface energy was more heterogeneous in comparison to AA (Fig. 5a).

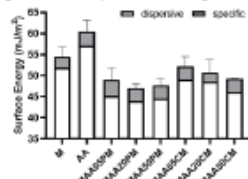


Figure 4: Surface energy characterization of meloxicam (M), alginate acid (AA) and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%.

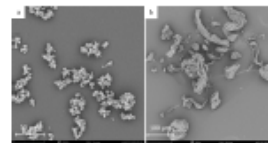


Figure 3: SEM micrographs of a) meloxicam (magnit 2000x) and b) alginate acid (magnit 500x).

Table 1: Particle size (x₅₀) and specific surface area (S_{sp}) of meloxicam (M) and alginate acid (AA).

	x ₅₀ (µm)	S _{sp} (m ² /g)
M	3.7	2.09 ± 0.08
AA	57.9	0.39 ± 0.02

The addition of the drug to the excipient and formation of the physical mixtures resulted in the surface energy decrease which was caused by interactions creation and thereby passivation of the high energy sites (Fig. 4.5b). MAA20PM and MAA50PM mixtures were energetically homogeneous while surface energy of MAA05PM was higher (Fig. 4.5b). The surface energy of mixtures was increased by co-milling due to formation of defects and dislocations on the sample surface (Fig. 4.5c). Based on the surface energy measurement, the balance between the cohesion and adhesion forces $W_{adh}/W_{coh} = 1.1$ was revealed.⁴

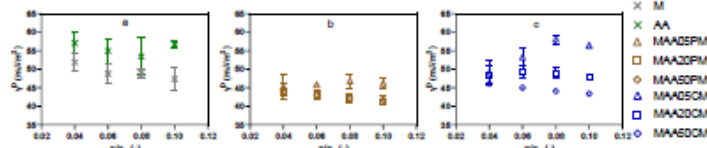


Figure 5: Surface energy heterogeneity profiles of meloxicam (M), alginate acid (AA), and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%. Dispersive surface energy, γ^d is plotted against nominal surface coverage, n/n_{tot}.

Conclusions

- Total surface energy was formed mainly by the dispersive surface energy component.
- Surface energy heterogeneity was determined in the range of 0.04–0.10 n/n_{tot}.
- Co-milling caused the emergence of process-induced disorders on the sample surface expressed by the increase in surface energy.
- The interactive powder mixture formation was confirmed by decrease in surface energy.

Acknowledgement

J.B. would like to thank to Jakub Koktan for cooperation. The study was supported by the Funding Agency of Charles University [Grant No. 268120/2020, Grant No. SVV 260 547], by Zentiva, s.r.o. and by The Parc.

References

- 1 Ho R. et al., Pharm Res, 2012, 29:2806–2816.
- 2 Kondor A., Understanding surface energy, SMS, 2015.
- 3 Caron-Pacheco M.G. et al., Int J Pharm, 2014, 475:69–81.
- 4 Šklubalová Z. et al., Eur J Pharm Sci, 2019, 130:241–259.



Previously published work:



www.theparc.eu
 www.faf.cuni.cz
 www.fhnw.ch

Brokešová J., Niederquell A., Kuentz M., Šklubalová Z.: Evaluation of the powder flow: shear and avalanche behaviour relationship. The Parc Symposium, Praha, 4. 11. 2021

Evaluation of the powder flow: shear and avalanche behaviour relationship

Jana Brokešová¹, Andreas Niederquell^{1,2}, Martin Kuentz², Zdenka Šklubalová¹

¹ Charles University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Al. Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic

² University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, Institute of Pharma Technology, Hofackerstr. 30, CH-4132 Muttenz, Switzerland

The Parc Symposium, Prague, 4th November 2021



Pharmaceutical Applied Research Center

Motivation

Break energy (BE) has been introduced as a new promising avalanche parameter previously (Trpělková et al., 2020). Drug flowability behaviour is affected by powder cohesion. Dynamic avalanche testing, which has been developed recently, is a method useful even with cohesive powders. Thereby, a drug (meloxicam), two excipients (alginic acid and calcium alginate) and their binary mixtures were studied by annular shear cell method and avalanche method to better understand flow behaviour of powders.

Trpělková et al., 2020: Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction.



Methods

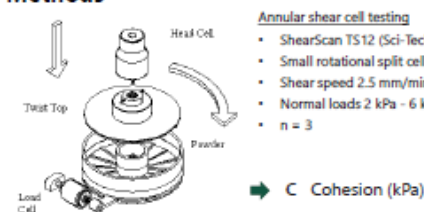


Figure 1: Principle of annular shear testing
Reference: https://sci-tech-inc.com/shearscan/cell.html#load_cellmenu

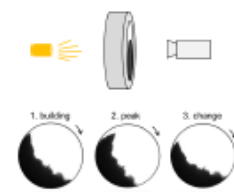


Figure 2: Principle of avalanche testing

Results

Table 1: Particle sizes (x_{10} , x_{50} , x_{90}), particle size distribution (span) and specific surface area (S_{BET}) of meloxicam (M), alginic acid (AA) and calcium alginate (AC)

	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	span	S_{BET} (m^2/g)
M	1.1	3.7	8.2	1.94	2.09 ± 0.08
AA	17.6	57.9	129.0	1.92	0.39 ± 0.02
AC	11.6	44.9	126.0	2.55	0.61 ± 0.03

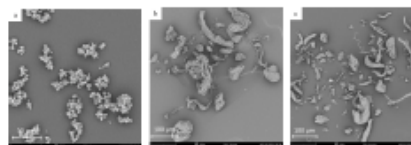


Figure 3: SEM micrographs of a) meloxicam (magnification 2000x), b) alginic acid (magnification 500x), c) calcium alginate (magnification 500x).

Table 2: Cohesion (C), angle of internal friction (AIF) and relative flow index of meloxicam (M), alginic acid (AA), calcium alginate (AC) and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%

	C (kPa)	AIF (°)	RFI (-)
M	1.87	32.40	2.49
AA	0.31	44.47	14.75
AC	0.70	42.90	6.74
MAA05PM	0.66	43.80	7.36
MAA20PM	1.03	41.42	4.53
MAA50PM	1.79	39.77	2.19
MAA05CM	0.58	43.51	9.23
MAA20CM	0.90	41.30	5.12
MAA50CM	1.77	38.71	2.41
MAC05PM	0.80	41.93	6.01
MAC20PM	1.04	41.39	4.47
MAC50PM	1.86	35.42	2.61
MAC05CM	0.92	41.47	5.31
MAC20CM	1.15	40.69	4.15
MAC50CM	1.78	37.71	2.42



Figure 4: Avalanche regimes of a) meloxicam (catacting), b) alginic acid (cascading), c) calcium alginate (cascading).

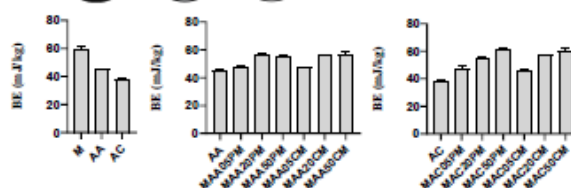


Figure 5: Break energy (BE) of a) meloxicam (M), b) alginic acid (AA), c) calcium alginate (AC) and their physical (PM) and co-milled (CM) binary mixtures with drug content of 5%, 20% and 50%.

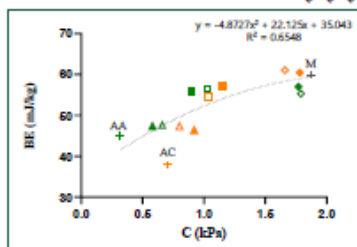


Figure 6: Break energy and cohesion correlation of meloxicam (M), alginic acid (AA), calcium alginate (CA) and their binary physical (transparent symbol) and co-milled (filled symbol) mixtures with a drug content of 5% (triangle), 20% (square) and 50% (rhombus) content.

Conclusions

- Cohesion increased with higher content of the drug in the mixtures.
- The cascading avalanche regime was detected for excipients, the catacting avalanche regime was detected for drug and all binary powder mixtures.
- Break energy was ratio dependent for binary mixtures with calcium alginate.
- The relationship between break energy and powder cohesion was expressed as a polynomial function with $R^2 = 0.6548$.

Acknowledgement

J.B. would like to thank to Ing. Jakub Koltan, Ph.D. for text revision and cooperation. The study was supported by the Funding Agency of Charles University under Grant No. 268120/2020, by the Funding Agency of Charles University under Grant No. SW 260 547, by Zentiva, s.r.o. and by The Parc.

Reference for my already published previous work.



www.theparc.eu
www.faf.cuni.cz
www.fhnw.ch



FACULTY OF PHARMACY
IN HRADEC KRÁLOVÉ
Charles University



University of Applied Sciences and Arts
Northwestern Switzerland

Brokešová J., Suther Bunes A., Šklubalová Z.: Improving the dissolution rate of poorly soluble meloxicam using mixing and co-milling with a hydrophilic carrier, 13. Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (CESPT), Gdańsk, Polsko, 16. - 18. 9. 2021

Improving the dissolution rate of poorly soluble meloxicam using mixing and co-milling with a hydrophilic carrier

J. Brokešová, A.S. Bunes, Z. Šklubalová

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

INTRODUCTION

Slow absorption of drugs is unfavorable, especially if the fast therapeutic effect is required. Various methods are studied in order to improve the dissolution rate of poorly water soluble drugs. The aim of this work was to study the influence of mixing and co-milling with a hydrophilic carriers lactose (LACT) and chitosan (CHIT) on the dissolution rate of the model drug meloxicam (MLX), BCS class II. While LACT is widely used, CHIT represents a newer polysaccharide excipient.

METHODS

- The powder mixtures were prepared in two different MLX/LACT mass ratios 1:1 and 1:8 using Turbula (physical mixing - PM) and planetary ball mill (solventless co-milling - CM). Subsequently, ternary powder mixtures were prepared by the addition of CHIT.
- Particle size and particle size distribution were measured utilizing laser diffraction (Mastersizer 3000), the shape of particles was examined by scanning electron microscopy (Phenom Pro).
- Flow-through dissolution apparatus (USP 4, phosphate buffer pH 6.8, cell for powders connected in an open loop) was used for dissolution study.



Figure 1: Flow-through dissolution cell for powders.

RESULT AND DISCUSSION

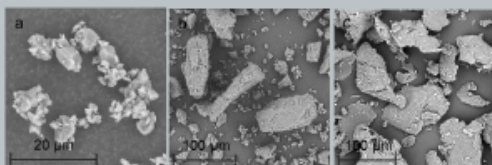


Figure 2: SEM micrographs of a) MLX (magnification 4000x), b) LACT (magnification 500x) and c) CHIT (magnification 500x)

Table 1: Medium particle size x_{50} (μm) of MLX, LACT and CHIT.

	x_{50} (μm)
MLX	3.7
LACT	38.1
CHIT	61.2

The medium particle size is shown in Table 1. MLX particles are very fine with the irregular shape (Figure 2a) whereas LACT and CHIT particles are larger which is beneficial for mixtures formation. While LACT particles are columnar, CHIT particles are more platelet (Figures 2b,c).

Particle size distribution is displayed in Figure 3. The uniform distribution of a drug and excipients is shown in Figure 3a ($\text{span}_{\text{MLX}} = 1.94$, $\text{span}_{\text{LACT}} = 2.54$, $\text{span}_{\text{CHIT}} = 2.26$). It was observed (Figure 3b) that the preparation of the MLX-LACT mixtures in mass ratio 1-1 or 1-8 by mixing as well as milling led to broadening the particle size distribution which was caused by agglomeration/aggregation of particles. After CHIT addition, the particles were deagglomerated and the distribution of ternary mixtures was uniform.

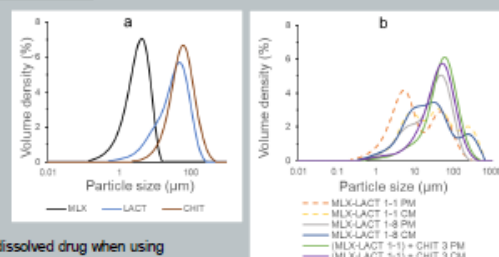


Figure 3: Particle size distribution of a) MLX, LACT, CHIT and b) MLX/LACT/CHIT physical (PM) and co-milled (CM) mixtures

It was proved the both methods (mixing, co-milling) increased the relative amount of dissolved drug when using LACT as a carrier (Figure 4). The relative amount of dissolved raw drug was only 3% ($m_{\text{rel}} = 3\%$) within 15 min; the m_{rel} was increased up to 5% (MLX-LACT 1-1 CM) or 7% (MLX-LACT 1-1 PM), but even 20% for MLX-LACT 1-8 PM and 73% for MLX-LACT 1-8 CM. The effect was ratio dependent; the relative amount of dissolved drug was lower using 1-1 mass ratio mixtures because the agglomeration/aggregation of particles occurs.

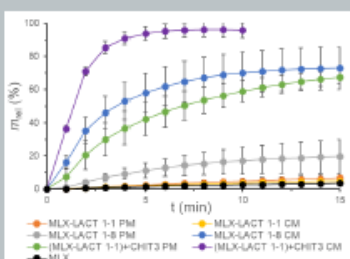


Figure 4: Relative amount of dissolved MLX m_{rel} (%)

The effect of the increased relative amount of dissolved drug was further enhanced by the addition of CHIT to MLX-LACT binary mixtures; the relative amount of dissolved drug attain 95% within 6 min (MLX-LACT 1-1)+CHIT3 CM). Co-milling gave better results over mixing (with exception of MLX-LACT 1-1 mixture).

The drug relative dissolution rate r_{rel} is shown in Figure 5. The maximum relative dissolution rate r_{MAX} was increased from 0.0040 min^{-1} (MLX) up to 0.4836 min^{-1} ((MLX-LACT 1-1)+CHIT3 CM). The possible mechanism of dissolution improvement is the particle size reduction together with the drug deagglomeration.

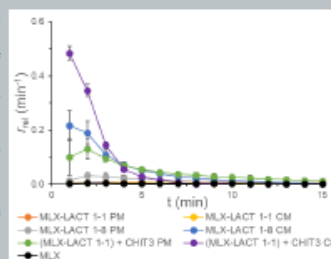


Figure 5: Relative dissolution rate of MLX and MLX mixtures r_{rel} (min^{-1})

CONCLUSIONS

- MLX/LACT and MLX/LACT/CHIT mixtures were prepared by mixing and co-milling.
- Mixing and co-milling MLX with LACT led to dissolution rate improvement.
- Dissolution rate enhancement was ratio dependent, 1-8 mass ratio mixtures showed better effect.
- By addition of CHIT, the dissolution rate was enhanced extensively.
- Further studies will be performed, especially regarding to the amorphisation of drug.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by the Charles University Grant Agency under Grant No. 268120/2020, by SVV 260 547, by The Parc and Zentiva, k. s.



FACULTY OF PHARMACY
IN HRADEC KRÁLOVÉ
Charles University

Marushka J., Brokešová J., Kazemi A., Duintjer Tebbens J., Šklubalová Z.: Design of experiments (DoE) to optimize the milling process of pharmaceutical powders. 13. Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (CESPT), Gdańsk, Polsko, 16. - 18. 9. 2021

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE) TO OPTIMIZE THE MILLING PROCESS OF PHARMACEUTICAL POWDERS

Marushka, J.^{1,2}, Brokesova, J.², Kazemi A.⁴, Duintjer Tebbens J.,^{1,3} Sklubalova, Z.²

¹Department of Biophysics and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic
²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic
³Institute of Computer Science, Czech Academy of Sciences, Czech Republic
⁴Department of Pharmacy, Faculty of Science and Mathematics, Tor Vergata University of Rome, Via della Ricerca Scientifica, 00133 Roma RM, Italy

Abstract

The poster addresses mathematical modelling of the milling process of powder excipients. The main goal of this work is to select the most suitable pharmaceutical excipients for milling and to study the properties of the chosen material by employing one of the DoE techniques.

The aim of the project is:

- To study the complexity of the milling process;
- To optimize the milling process with using DOE techniques;
- To find the most suitable excipients and conditions for the milling process.

Stages of the project:

- Studying the properties of excipients suitable for long-term milling;
- Milling of the selected excipients in accordance with the chosen optimal conditions (using CCC);
- Assessment of changes in the properties of the selected excipients

Introduction

Mechanical milling is a simple technique with good reproducibility that widely used for grinding raw materials in pharmaceutical industry. Despite its simplicity, this method allows to obtain fine, uniform particles with better solubility (used to improve the solubility of poorly soluble APIs).

Since active ingredients are too fine for direct ball milling, the addition of adjuvants is necessary. Therefore, pharmaceutical excipients with proper mechanical properties that would remain stable during the milling process are highly demanded.

Modern industrial applications require in-depth theoretical simulations before actual experimental work. For this purpose in this study one of response surface design, namely central composite designs (CCD) was applied. CCD are factorial or fractional factorial design with center points, augmented by a group of center points that allows to estimate the curvilinear response surface of a dependent variable Y using a quadratic polynomial function of two factors (X_1 and X_2) [2, 3].

In our scientific project, to optimize the milling process we selected a circumscribed central composite design or CCC as the most suitable design for cases with 5 levels for each factor.

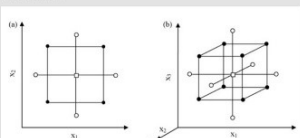


Figure 1. Representation of a (a) two and (b) three-factor optimizations using central composite designs (●) Points of factorial design, (○) axial points and (□) central point [1].

Materials

HPMC K15 (Beneck K15M Pharm CR, Ashland, USA) Alginate acid (Sigma-Aldrich, Japan), Alginate acid calcium salt (Sigma-Aldrich, China), Avicel® PH-200 (FMC Biopolymer, United Kingdom), Carrageenan, κ + λ (Sigma-Aldrich, USA).

- Rezzina MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS and Escalante LA. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*. 2006; 74(5):965-977.
- <https://www.usz.zawta.ac.ir/ghd/ghaain/ncd32.html>
- <https://www.itl.nist.gov/itl/8969/baldrbook/jpr/sect03/jpr03361.htm>

Methodology

Twenty-four excipients were selected in the initial stage.

Then based on the preliminary studies only five were chosen that had the most favourable properties which led to a reduction of particle size without loss of flowability while maintaining a low $span$ and X_{50} .

The optimal milling conditions were established using circumscribed central composite design evaluating the effect of milling time and speed on the responses (particle size, particle size distribution).

Factors for each excipient	Outcomes
Size of balls 2 mm, 5 mm, 10 mm	X_{50} , X_{50} , X_{10} , $span$
Speed 100 - 400 rpm'	
Time 15 to 45 min (rounded)	

To calculate the prediction or optimal conditions of milling process, a quadratic model with two factors was used:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * X_1^2 + \beta_{22} * X_2^2 + \beta_{12} * X_1 * X_2 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2$$

where Y is response, X_1 and X_2 are the factors speed of milling and time of milling and β denote regression coefficients characterizing an intercept (β_0), the main (β_1, β_2), quadratic (β_{11}, β_{22}) and the interaction (β_{12}) effects.

The prediction model and optimum values were calculated using Matlab 2021b software. As the responses four variables were evaluated (X_{50} , X_{50} , X_{10} and $span$).

The optimal conditions of milling for the selected material were defined for each material and varied depending on its type and properties, which have been analyzed then by SEM and DSC.

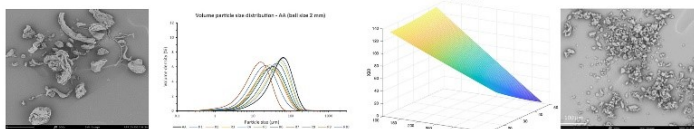
Results

Despite the fact that four outcome parameters were evaluated ($span$, X_{10} , X_{50} and X_{90}), the most interesting we consider the variable X_{50} as well as the $span$. Since the differences in the $span$ turned out to be not significant (only small changed in the nature of distribution were observed after milling), only X_{50} was further considered as a representative parameter.

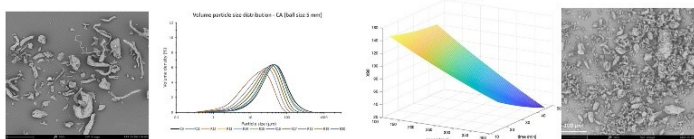
For three out of five excipients the best size of balls was indicated as 5 mm balls. For the rest two 2 mm and 10 mm balls gave the better outcome.

Material	Size of the balls		
	2 mm	5 mm	10 mm
Calcium alginate	400 rpm'	400 rpm'	400 rpm'
	45 minutes	45 minutes	45 minutes
	53.34	22.81	54.64
Alginate acid	400 rpm'	392 rpm'	400 rpm'
	45 minutes	45 minutes	45 minutes
	10.37	17.13	24.12
MCC 200	312 rpm'*	329 rpm'	354 rpm'
	36 minutes	45 minutes	45 minutes
	58.70	46.08	33.36
Carrageenan	400 rpm'	400 rpm'	400 rpm'
	45 minutes	45 minutes	45 minutes
	107.33	55.15	98.85
HPMC	400 rpm'	400 rpm'	400 rpm'
	27 minutes	45 minutes	45 minutes
	230.54	128.79	166.23

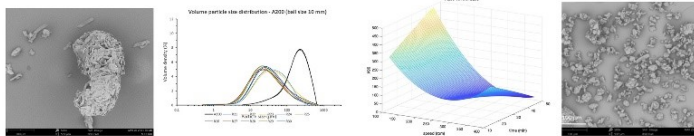
Alginate acid



Calcium alginate



MCC 200



Conclusion

- Using the QbD approach, we demonstrated how to optimize the milling process of pharmaceutical powders and assessed the effect of the key factors on the material;
- CCDs are very efficient designs, providing much information on experiment variable effects in a minimum number of runs with high quality predictions over the entire design space.

The study was supported by the by the Funding Agency of Charles University under Grant No. 268120/2020, by SVV 260547, and by Dean's Fund.

Svačinová P., Brokešová J., Šklubalová Z., Kappl M.: Relationship between particle size and adhesion forces in Neusilin® US2 particles. 12. World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Vídeň, Rakousko, 11. – 14. 5. 2021

Relationship between particle size and adhesion forces in Neusilin® US2 particles

Petra Svačinová¹, Jana Brokešová¹, Zdeňka Šklubalová¹, Michael Kappl²

¹ Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmaceutical Technology, Ak. Heyrovského 1203/8, 50003 Hradec Králové, Czech Republic, svacp3aa@faf.cuni.cz

² Max Planck Institute for Polymer Research in Mainz, Department of Physics at Interfaces, Ackermannweg 10 – D-55128, Mainz, Germany

INTRODUCTION

One of the most important characteristics of pharmaceutical powders are flow properties and compressibility. Flow properties are determined by the forces acting between individual particles, while compressibility and tensile strength of compacts are the result of interactions created during compression process [1].

The amount and strength of these interparticle bonds are mainly affected by the surface structure and the contact surface area. Other characteristics affecting the adhesion forces are the shape and the size of particles. The irregular shape can reduce the adhesion by reducing the contact area. The particle size has a significant effect if the particles are much larger than surface roughness [2] [3].

Neusilin® US2 is one of the new excipients with multiple functions. Due to its large surface area and porous structure, it has the ability to adsorb high loads of liquid and can be used to improve the bioavailability of poorly soluble drugs.

The aim of this study was to evaluate the relationship between particle size and adhesion forces in Neusilin® US2 particles.

MATERIALS AND METHODS

Particle size distribution of Neusilin® US2 particles (NUS2) (Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Japan) was determined by Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd., UK).

The sphericity (SPH) was evaluated using an optical microscope Olympus BX 51 (Olympus, Japan), approximately 200 particles were measured at a magnification of 10x.

The surface roughness of particles was visualised using AFM Nanosurf easyScan 2 FlexAFM (Nanosurf, Switzerland) in Tapping Mode, cantilever nominal spring constant was 48 N/m. Twenty randomly selected areas of 10 x 10 µm were measured. The surface roughness was expressed as the Root Mean Square Rq (nm) and the Peak-to-Valley Roughness Rt (µm).

Colloid probes were prepared by attaching the NUS2 particles onto the tipless silicon AFM cantilevers. The spring constant of each cantilever was calibrated using the thermal noise method and values are in the range of 1.846–3.808 N/m. **Interaction forces** were measured using the NanoWizard III. (JPK Instruments, Germany) in contact mode under the loads of 10 – 100 nN.

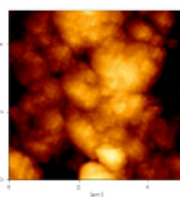


Figure 1. The AFM scan of NUS2 particle surface

Table 1. Properties of NUS2 particles

Properties of NUS2 particles	
X ₅₀ (µm)	83.2 ± 3.48
SPH	0.85
Rq (nm)	307.07 ± 59.15
Rt (µm)	2.439 ± 0.202

Table 2. Particle size groups and adhesion forces for different combination of particles

Particle size groups (µm)		Particle size combination	Adhesion range (N) for loads 10 – 100 nN
A	< 40	AA, AB, AC, AD	3.42·10 ⁻⁹ – 1.67·10 ⁻⁸
B	40 – 80	AB, BB, BC, BD	4.40·10 ⁻⁹ – 1.99·10 ⁻⁸
C	80 – 120	AC, BC, CC, CD	3.58·10 ⁻⁹ – 1.86·10 ⁻⁸
D	> 120	AD, BD, CD	3.42·10 ⁻⁹ – 1.86·10 ⁻⁸

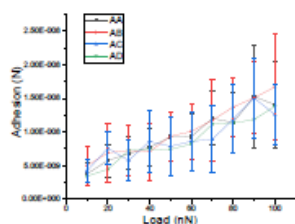


Figure 2. Adhesion forces between NUS2 particles depending on the applied load for group A

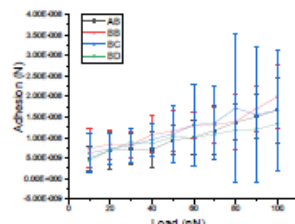


Figure 3. Adhesion forces between NUS2 particles depending on the applied load for group B

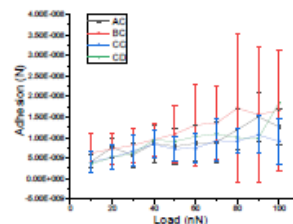


Figure 4. Adhesion forces between NUS2 particles depending on the applied load for group C

RESULTS AND DISCUSSION

According to the particle size measurement, particles were divided into four groups to evaluate the effect of particle size on the adhesion.

The sphericity value (Table 1) indicates the shape of particles. In the case of NUS2 we can consider the particles as almost spherical and it can be assumed no significant reduction in contact area and adhesion due to the particle shape.

The scan of the NUS2 particle surface is shown in Figure 1. NUS2 may be considered as an excipient with a high surface roughness (Table 1). Therefore, greater differences between adhesion forces among the particles can be expected.

The effect of applied load and particle size is shown in Figures 2, 3 and 4. As the applied load increases, the adhesion force increases by increasing the contact area. The ranges of adhesion forces for different size groups are presented in Table 2. The highest values were found for the combinations of particles in group B, the lowest for group A. However, the high standard deviations caused by the surface roughness cover the differences in adhesion force and thus the effect of the size can be considered as insignificant.

CONCLUSIONS

The NUS2 particles are of almost spherical shape with the high surface roughness. The obtained results revealed that the adhesion forces increase with increasing load and are not dependent on the particle size. The dominant effect on the adhesion forces is caused by the surface roughness.

REFERENCES

- Li, Q.; Rudolph, V.; Weigel, B. and Earl, A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int. J. Pharm.*, 280, 77-93 (2004).
- Zhang, T.; Peng, W.; Shen, K. and Yu, S. AFM measurements of adhesive forces between carbonaceous particles and the substrates. *Nud. Eng. Des.*, 293, 67-96 (2015).
- Katainen, J.; Paajanen, M.; Ahtola, E.; Pore, V. and Lahtinen, J. Adhesion as an interplay between particle size and surface roughness. *J. Colloid Interface Sci.*, 304, 524-529 (2006)

Preparation of meloxicam interactive powder mixtures by mixing and co-milling: surface energy and dissolution rate study

J. Brokešová¹, J. Koktan², M. Kuentz³, Z. Šklubalová¹

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic, ²Department of Research and Development, Zentiva, k. s., Prague, Czech Republic, ³Institut für Pharma Technology, School of Life Sciences, University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, Basel, Switzerland



FACULTY OF PHARMACY
IN HRADEC KRÁLOVÉ
Charles University



Pharmaceutical
Applied Research
Center



nw University of Applied Sciences and Arts
Northwestern Switzerland

Introduction

Insufficient water solubility of a drug limits its bioavailability after oral administration. Therefore, improving dissolution rate is one of the major challenges for pharmaceutical research. The aim of this work is to prepare interactive powder mixtures in order to enhance the dissolution rate of a drug.



Figure 1: Co-milling of a drug in presence of a carrier.

The interactive powder mixtures consist of small drug particles adhered to larger coarse carrier particles. The examination of a modern polysaccharide excipient chitosan (CH) as a carrier and meloxicam (MX) as a model Biopharmaceutical Classification System (BCS) II drug was unique in this work.

Methods

The interactive powder mixtures were prepared in three different drug/excipient mass ratios 1:1, 1:4 and 1:8 using physical mixing or solventless co-milling (planetary ball mill).

The dissolution rate r_{rel} (min^{-1}) was examined using flow-through dissolution apparatus (USP 4, phosphate buffer pH 6.8, open loop) equipped with a cell for powders. The specific surface area S_{BET} (m^2/g) was evaluated according to BET theory using nitrogen adsorption (Gemini VII 2390, Micromeritics, USA). Surface energy γ (mJ m^{-2}) (IGG/GEA, Surface Measurement Systems, Ltd., UK) was determined using non-polar and polar probes. A constant sample surface coverage (5 %) and carrier gas (helium) flow rate of 10 mL/min were used.



Figure 2: Dissolution cell for powders (USP 4).

Results and Discussion

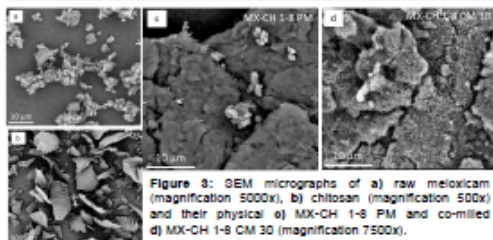


Figure 3: SEM micrographs of a) raw meloxicam (magnification 5000x), b) chitosan (magnification 500x) and their physical c) MX-CH 1-8 PM and co-milled d) MX-CH 1-8 CM 30 (magnification 7500x).

Table 1: Specific surface area of raw meloxicam, chitosan and their binary physical MX-CH 1-8 PM and co-milled MX-CH 1-8 CM 30 mixtures.

	S_{BET} (m^2/g)
MX RAW	2.1 ± 0.08
CH	0.8 ± 0.02
MX-CH 1-8 PM	1.0 ± 0.06
MX-CH 1-8 CM 30	2.9 ± 0.14

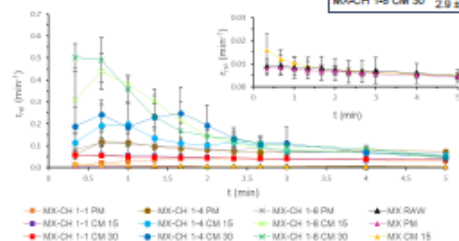


Figure 4: Relative dissolution rates of meloxicam blank samples (the inserted smaller graph) and MX-CH binary mixtures.

The highest maximum relative dissolution rate of meloxicam r_{max} 0.50 min^{-1} was detected for the MX-CH 1-8 mixture co-milled for 30 minutes (Fig. 4) which was five times higher compared with the corresponding physical mixture.

Conclusions

- Chitosan acts as a suitable carrier in the co-milling process.
- Mixing as well as the milling with CH increased the dissolution rate of MX.
- The highest maximum relative dissolution rate of MX was detected for the MX-CH 1-8 mixture co-milled for 30 minutes.
- The specific surface area of the mixture as well as its total amount (i.e. the total surface) are the controlling parameters of the dissolution rate.
- The balance of the cohesive and adhesive forces encourages the conclusion about the successful production of MX-CH interactive mixtures.

MX has higher surface energy with lower proportion of specific component in comparison with CH (Fig. 5). Surface energy was found to decrease with the higher proportion of CH in the mixtures. Surface energy was found to increase after milling which can be attributed to milling-induced disorders on the surface of MX particles.

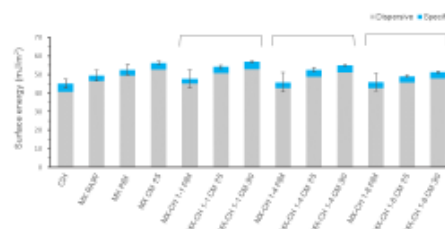


Figure 5: Surface energy characterization of meloxicam, chitosan and their binary physical and co-milled mixtures.

CH is able to act as a suitable carrier in the co-milling process, so that the specific surface area of the mixture as well as the total amount of the mixture (i.e. the total surface) are the controlling parameters of the dissolution rate. This is the major effect observed, confirmed by a high correlation ($R^2 = 0.992$) between the total surface energy of the system ($V_{TOTAL} = S_{TOTAL} \times (\gamma^D + \gamma^{PD})$) and S_{TOTAL} (Fig. 6), showing that the total surface energy of the system was governed mainly by the surface area with smaller fluctuations due to the surface disorder caused by milling.

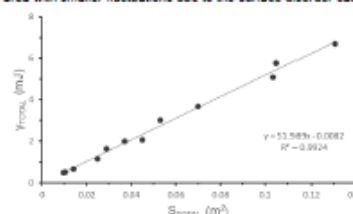


Figure 6: Correlation between total surface energy of the system V_{TOTAL} (mJ) and total surface area S_{TOTAL} (m^2) for all studied samples.

The W_{ad}/W_{coh} ratio calculated from the adhesion work of MX-CH (32.9 mJ m^{-2}) and the cohesion work of MX RAW (38.7 mJ m^{-2}) was 0.9 indicating the balance of cohesion forces of the drug and drug-carrier adhesion forces.

Acknowledgments

The study was supported by the Funding Agency of Charles University under Grant No. 268120/0200, by the Funding Agency of Charles University under Grant No. SVV 260 547, by The Parc and Zentiva, k. s.

8 Účast na projektech a stážích

2020–2022 Projekt č. 268120/2020. Grantová agentura Univerzity Karlovy

Brokešová J., Šklubalová Z. Zvýšení povrchových interakcí mezi léčivem a nosičem jako nástroj pro zlepšení rychlosti rozpouštění omezeně rozpustných léčiv (hlavní řešitel)

2018–2021 Projekt č. 1286218/2018. Grantová agentura Univerzity Karlovy

Jarolímová Ž., Šklubalová Z. Studium fraktálních aspektů tokového a konsolidačního chování farmaceutických pomocných látek jako potenciálních nosičů pro interaktivní směsi s léčivými (spoluřešitel)

09–12 / 2020 Vědecká stáž, Fond Mobility

University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland (FHNW), School of Life Sciences, Institute for Pharma Technology, Basilej, Švýcarsko

Školitel: prof. Martin Kuentz

01 / 2020 Vědecká stáž, Fond Internacionalizace

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Ústav procesního inženýrstva, Bratislava, Slovensko

Školitel: doc. Ing. Peter Peciar, Ph.D, Ing. Oliver Macho, Ph.D.

9 Seznam použité literatury

- Al-Kassas, R., Bansal, M., Shaw, J. Nanosizing techniques for improving bioavailability of drugs. *J. Control. Release.* 2017, 260, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.003>
- Alexander, A.W., Chaudhuri, B., Faqih, A.M., Muzzio, F.J., Davies, C., Tomassone, M.S. Avalanching flow of cohesive powders. *Powder Technol.* 2006, 164 (1), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.01.017>
- Allahham, A., Stewart, P.J. Enhancement of the dissolution of indomethacin in interactive mixtures using added fine lactose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 67 (3), 732-742. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.04.013>
- Allam, A.N., Gamal, S. S. El., Naggar, V.F. Bioavailability: A pharmaceutical review. *Int. J. Novel. Drug. Deliv. Tech.* 2011, 1 (1), 77-93.
- Alhalaweh, A., Alzghoul, A., Mahlin, D., Bergström, C.A.S. Physical stability of drugs after storage above and below the glass transition temperature: Relationship to glass-forming ability. *Int. J. Pharm.* 2015, 495 (1), 312-317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.101>
- Alway, B., Sangchantra, R., Stewart, P.J. Modelling the dissolution of diazepam in lactose interactive mixtures. *Int. J. Pharm.* 1996, 130 (2), 213-224. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04303-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04303-9)
- Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995, 12 (3), 413-420. <https://doi.org/10.1023/a:1016212804288>
- Anzilaggo, D., Beringhs, A.R., Pezzini, B.R., Sonaglio, D., Stulzer, H.K. Liquisolid systems: Understanding the impact of drug state (solution or dispersion), nonvolatile solvent and coating material on simvastatin apparent aqueous solubility and flowability. *Colloids Surf. B* 2019, 175, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.044>
- Bahl, D., Bogner, R.H. Amorphization of indomethacin by co-grinding with Neusilin

- US2: amorphization kinetics, physical stability and mechanism. *Pharm. Res.* 2006, 23, 2317-2325. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9062-x>
- Baird, J.A., Eerdenbrugh, B.V., Taylor, L.S. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99 (9), 3787-3806. <https://doi.org/10.1002/jps.22197>
- Balázs, B.Z., Geier, N., Takács, M., Davim, J.P. A review on micro-milling: recent advances and future trends. *Int. J. Adv. Manuf.* 2021, 112, 655-684. <https://doi.org/10.1007/s00170-020-06445-w>
- Bhende, S., Jadhav, N. Moringa coagulant as a stabilizer for amorphous solids: Part I. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2012, 13 (2), 400-410. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9755-x>
- Bnà, S., Ponzini, R., Cestari, M., Cavazzoni, C., Cottini, C., Benassi, A. Investigation of particle dynamics and classification mechanism in a spiral jet mill through computational fluid dynamics and discrete element methods. *Powder Technol.* 2020, 364, 746-773. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.02.029>
- Boldyrev, V.V. Mechanochemical modification and synthesis of drugs. *J. Mater. Sci.* 2004, 39, 5117-5120. <https://doi.org/10.1023/B:JMSC.0000039193.69784.1d>
- Bolhuis, G.K., Zuurman, K., te Wierik, G.H.P. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997, 5 (2), 63-69. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(96\)00256-4](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(96)00256-4)
- Bolourchian, N., Talamkhani, Z., Nokhodchi, A., 2019. Preparation and physicochemical characterization of binary and ternary ground mixtures of carvedilol with PVP and SLS aimed to improve the drug dissolution. *Pharm. Dev. Technol.* 2019, 24 (9), 1115-1124. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1641516>
- Boschini, F., Delaval, V., Traina, K., Vandewalle, N., Lumay, G. Linking flowability and granulometry of lactose powders. *Int. J. Pharm.* 2015, 494 (1), 312-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.030>
- Brodka-Pfeiffer, K., Langguth, P., Graß, P., Häusler, H. Influence of mechanical

- activation on the physical stability of salbutamol sulphate. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003, 56 (3), 393-400.
- Brokešová, J., Niederquell, A., Kuentz, M., Zámostný, P., Vraníková, B., Šklubalová, Z. Powder cohesion and energy to break an avalanche: Can we address surface heterogeneity? *Int. J. Pharm.* 2022a, 626, 122198. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122198>
- Brokešová, J., Slámová, M., Zámostný, P., Kuentz, M., Koktan, J., Krejčík, L., Vraníková, B., Svačinová, P., Šklubalová, Z. Mechanistic study of dissolution enhancement by interactive mixtures of chitosan with meloxicam as model. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022b, 106087. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106087>
- Buckton, G., Gill, H. The importance of surface energetics of powders for drug delivery and the establishment of inverse gas chromatography. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59 (14), 1474-1479. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.06.017>
- Burmeister, C.F., Kwade, A. Process engineering with planetary ball mills. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 7660-7667. <https://doi.org/10.1039/C3CS35455E>
- Capece, M., Ho, R., Strong, J., Gao, P. Prediction of powder flow performance using a multi-component granular Bond number. *Powder Technol.* 2015, 286, 561-571. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.08.031>
- Capece, M., Silva, K.R., Sunkara, D., Strong, J., Gao, P. On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behaviour: Flowability of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.* 2016, 511 (1), 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.059>
- Cares-Pacheco, M.G., Vaca-Medina, G., Calvet, R., Espitalier, F., Letourneau, J.-J., Rouilly, A., Rodier, E. Physicochemical characterization of D-mannitol polymorphs: The challenging surface energy determination by inverse gas chromatography in the infinite dilution region. *Int. J. Pharm.* 2014, 475 (1-2), 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.029>
- Cares-Pacheco, M.G., Calvet, R., Vaca-Medina G., Rouilly, A., Espitalier, F. Inverse

- gas chromatography a tool to follow physicochemical modifications of pharmaceutical solids: Crystal habit and particles size surface effects. *Int. J. Pharm.* 2015, 494 (1), 113-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.078>
- Carson, J.W., Wilms, H. Development of an international standard for shear testing. *Powder Technol.* 2006, 167 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.04.005>
- Carvalho, T.C., Peters, J.I., Williams III, R.O. Influence of particle size on regional lung deposition – What evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011, 406, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.040>
- Castellanos, A. The relationship between attractive interparticle forces and bulk behaviour in dry and uncharged fine powders. *Adv. Phys.* 2005, 54 (4), 263-376. <https://doi.org/10.1080/17461390500402657>
- Center for Drug Evaluation and Research, CDER. Guidance for industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. December 2017.
- Colombo, I., Grassi, G., Grassi, M. Drug mechanochemical activation. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98 (11), 3961-3986. <https://doi.org/10.1002/jps.21733>
- Danish, K.A., Lubhan, S. Various techniques of bioavailability enhancement: A review. *J. Drug Deliv. Ther.* 2016, 6 (3), 34-41. <https://doi.org/10.22270/jddt.v6i3.1228>
- De Kruif, J.K., Khoo, J., Bravo, R., Kuentz, M. Novel Quality by Design tools for concentrated drug suspensions: Surface energy profiling and the fractal concept of flocculation. *J. Pharm. Sci.* 2013, 102 (3), 994-1007. <https://doi.org/10.1002/jps.23435>
- Descamps, M., Willart, J.F. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 100, 51-66. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.011>
- Di, L., Kerns, E.H., Carter, G.T. Drug-like property concepts in pharmaceutical

- design. *Curr. Pharm. Des.* 2009, 15 (19), 2184-2194.
<https://doi.org/10.2174/138161209788682479>
- Dokoumetzidis, A., Macheras, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System, *Int. J. Pharm.* 2006, 321 (1-2), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.011>
- Duque, M.D., Issa, M.G., Silva, D.A., Kekuda, B.A.S., Rodrigues, L.N.C., Löbenberg, R., Ferraz, H.G. Intrinsic dissolution simulation of highly and poorly soluble drugs for BCS solubility classification. *Dissolution Technol.* 2017, 24 (4), 6-11. <https://dx.doi.org/10.14227/DT240417P6>
- Edueng, K., Bergström, C.A.S., Gråsjö, J., Mahlin, D. Long-term physical (in)stability of spray-dried amorphous drugs: Relationship with glass-forming ability and physicochemical properties. *Pharmaceutics*. 2019, 11 (9), 425. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090425>
- Feeley, J.C., York, P., Sumbly, B.S., Dicks, H. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation. *Int. J. Pharm.* 1998, 172 (1-2), 89-96. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00179-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00179-3)
- Fitzpatrick, J.J., Barringer, S.A., Iqbal, T. Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the measured values. *J. Food Eng.* 2004, 61 (3), 399-405. [https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(03\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0260-8774(03)00147-X)
- Fowkes, F.M. Attractive forces at interfaces. *Ind. Eng. Chem.* 1964, 56 (12), 40-52. <https://doi.org/10.1021/ie50660a008>
- Freeman Technology, Shear testing. (cit. 3.5.2022) Dostupné z: <https://www.freemantech.co.uk/powder-testing/ft4-powder-rheometer-powder-flow-tester/shear-testing>
- Fridgeirsdottir, G.A., Harris, R., Fischer, P.M., Roberts, C.J. Support tools in formulation development for poorly soluble drugs. *J. Pharm. Sci.* 2016, 105 (8), 2260-2269. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.05.024>
- Fukami, T., Furuishi, T., Suzuki, T., Hidaka, S., Ueda, H., Tomono, K. Improvement

- in solubility of poorly water soluble drug by cogrinding with highly branched cyclic dextrin. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2006, 56, 61-64. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9061-x>
- Gajdziok, J., Vraníková, B. Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquisolid systémů. *Čes. Slov. Farm.* 2015, 64 (3), 55-66.
- Gamble, J.F., Leane, M., Olusanmi, D., Tobyn, M., Šupuk, E., Khoo, J., Naderi, M. Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials-A comparison with inverse gas chromatography. *Int. J. Pharm.* 2012, 422 (1-2), 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.002>
- Ghadiri, M, Pasha, M., Nan, W., Hare, C., Vivacqua, V., Zafar, U., Nezamabadi, S., Lopez, A., Pasha, M., Nadimi, S. Cohesive powder flow: Trends and challenges in characterisation and analysis. *KONA Powder Part. J.* 2020, 37, 3-18. <https://doi.org/10.14356/kona.2020018>
- Goh, H.P., Heng, P.W.S., Liew, C.V. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int. J. Pharm.* 2018, 547, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.059>
- Goswami, T.K., Singh, M. Role of feed rate and temperature in attrition grinding of cumin. *J. Food Eng.* 2003, 59 (2-3), 285-290. [https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(02\)00469-7](https://doi.org/10.1016/S0260-8774(02)00469-7)
- Hagen, E., Loding, F.S., Mattsson, S., Tho, I. Use of interactive mixtures to obtain mini-tablets with high dose homogeneity for paediatric drug delivery. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.*, 2016, 34, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.03.006>
- Hancock, B.C., Vukovinsky, K.E., Brolley, B., Grimsey, I., Hedden, D., Olsofsky, A., Doherty, R.A. Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004, 35 (5), 979-990. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.02.035>
- Healy, A.M., Amaro, M.I., Paluch, K.J., Tajber, L. Dry powders for oral inhalation

- free of lactose carrier particles. *Adv. Drug Del. Rev.* 2014, 75, 32-52.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.04.005>
- Hersey, J.A. Ordered mixing: a new concept in powder mixing practice. *Powder Technol.* 1975, 11, 41-44. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(75\)80021-0](https://doi.org/10.1016/0032-5910(75)80021-0)
- Hertzberg, R.P., Pope, A.J. High-throughput screening: new technology for the 21st century. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2020, 4 (4), 445-451.
[https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00110-1)
- Ho, R., Naderi, M., Heng, J.Y.Y., Williams, D.R., Thielmann, F., Bouza, P., Keith, A.R., Thiele, G., Burnett, D.J. Effect of milling on particle shape and surface energy heterogeneity of needle-shaped crystals. *Pharm. Res.* 2012, 29, 2806-2816. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0842-1>
- Hooton, J.C., Jones, M.D., Price, R. Predicting the behavior of novel sugar carriers for dry powder inhaler formulations via the use of a cohesive-adhesive force balance approach. *J. Pharm. Sci.*, 2006, 95(6), 1288-1297.
<https://doi.org/10.1002/jps.20618>
- Hoppentocht, M., Hagedoorn, P., Frijlink, H.W., De Boer, A.H. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014, 75, 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.04.004>
- Hurychová, H., Kuentz, M., Šklubalová, Z. Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *J. Pharm. Innov.* 2018, 13, 15-26. <https://doi.org/10.1007/s12247-017-9302-0>
- Hussain, A., Smith, G., Khan, K.A., Bukhari, N.I., Pedge, N.I., Ermolina, I. Solubility and dissolution rate enhancement of ibuprofen by co-milling with polymeric excipients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018, 123, 395-403.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.001>
- Chauruka, S.R., Hassanpour, A., Brydson, R., Roberts, K.J., Ghadiri, M., Stitt, H. Effect of mill type on the size reduction and phase transformation of gamma alumina. *Chem. Eng. Sci.* 2015, 134, 774-783.
<https://doi.org/10.1016/j.ces.2015.06.004>
- Chavda, H.V., Patel, C.N., Anand, I.S. Biopharmaceutics classification system. *Sys.*

- Rev. Pharm. 2010, 1 (1), 62-69. <https://doi.org/10.4103/0975-8453.59514>
- Isaac, J., Ganguly, S., Ghosh, A. Co-milling of telmisartan with poly(vinyl alcohol) – An alkalinizer free green approach to ensure its bioavailability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016, 101, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.01.016>
- Itoh, K., Pongpeerapat, A., Tozuka, Y., Oguchi, T., Yamamoto, K. Nanoparticle formation of poorly water-soluble drugs from ternary ground mixtures with PVP and SDS. *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51 (2), 171-174. <https://doi.org/10.1248/cpb.51.171>
- Jain, S., Dongare, K., Nallamotheu, B., Dora, C.P., Kushwan V., Katiyar, S.S., Sharma, R. Enhanced stability and oral bioavailability of erlotinib by solid self nano emulsifying drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2022, 622, 121852. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121852>
- Javadzadeh, Y., Siahi-Shadbad, M.R., Barzegar-Jalali, M., Nokhodchi, A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *II Farmaco* 2005, 60 (4), 361-365. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.09.005>
- Jinno, J., Kamada, N., Miyake, M., Yamada, K., Mukai, T., Odomi, M., Taguchi, H., Liversidge, G.G., Higaki, K., Kimura, T. Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs. *J. Control. Release* 2006, 111 (1-2), 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.11.013>
- Jones, M.D., Young, P., Traini, D. The use of inverse gas chromatography for the study of lactose and pharmaceutical materials used in dry powder inhalers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, 64 (3), 285-293. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.015>
- Kaialy, W. A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation, *Int. J. Pharm.* 2016, 503 (1-2), 262-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.076>
- Kalepu, S., Nekkanti, V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015, 5 (5), 442-453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>

- Karde, V., Ghoroi, C. Influence of surface modification on wettability and surface energy characteristics of pharmaceutical excipient powders. *Int. J. Pharm.* 2014, 475 (1-2), 351-363. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.002>
- Karde, V., Guo, M., Heng, J.Y.Y. Influence of interparticle structuring on the surface energetics of a binary powder system. *Int. J. Pharm.* 2020, 581, 119295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119295>
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S., Onoue, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 2011, 420(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., Lee, J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci.* 2014, 9 (6), 304-316. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>
- Khoo, J. Inverse gas chromatography, Surface Energy Analyser. SMS. 10-2012
- Knieke, C., Sommer, M., Peukert, W. Identifying the apparent and true grinding limit. *Powder Technol.* 2009, 195 (1), 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2009.05.007>
- Kondor, A. Understanding surface energy. SMS. 06-10-2015
- Krantz, M., Zhang, H., Zhu, J. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technol.* 2009, 194 (3), 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2009.05.001>
- Krupa, A., Descamps, M., Willart, J.F., Strach, B., Wyska, E., Jachowicz, R., Danède, F. High-energy ball milling as green process to vitrify tadalafil and improve bioavailability. *Mol. Pharmaceutics* 2016, 13, 11, 3891-3902. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00688>
- Ku, M. S. Use of the Biopharmaceutical Classification System in early drug development. *AAPS J.* 2008, 10 (1), 208-212. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9020-0>
- Kulkarni, A.S., Aloorkar, N.H., Mane, M.S., Gaja, J.B. Liquisolid systems: A

- review, *IJPSN* 2010, 3 (1), 795-802. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2010.3.1.1>
- Kumar, R., Thakur, A.K., Chaudhari, P., Banerjee, N. Particle size reduction techniques of pharmaceutical compounds for the enhancement of their dissolution rate and bioavailability. *J. Pharm. Innov.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09530-5>
- Kwan, C.C., Mio, H., Chen, Y.Q., Ding, Y.L., Saito, F., Papadopoulos, D.G., Bentham, A.C., Ghadiri, M. Analysis of the milling rate of pharmaceutical powders using the Distinct Element Method (DEM). *Chem. Eng. Sci.* 2005, 60(5), 1441-1448. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2004.10.002>
- Lam, M., Commandeur, D., Maniruzzaman, M., Tan, D.K., Nokhodchi, A. The crucial effect of water and co-solvent on Liqui-Pellet pharmaceutical performance. *Adv. Pow. Technol.* 2020, 31(5), 1903-1914. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2020.02.025>
- Lapčák, L., Otyepka, M., Otyepková, E., Lapčáková, B. Gabriel, R., Gavenda, A., Prudilová, B. Surface heterogeneity: Information from inverse gas chromatography and application to model pharmaceutical substances. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2016, 24, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2016.06.010>
- Lau, M., Young, P.M., Traini, D. A review of co-milling techniques for the production of high dose dry powder inhaler formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2017, 43 (8), 1229-1238. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1313858>
- Lavoie, F., Cartilier, L., Thibert, R. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharm. Res.* 2002, 19 (6), 887-893. <https://doi.org/10.1023/A:1016125420577>
- Leleux, J., Williams, R.O. Recent advancements in mechanical reduction methods: particulate systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014, 40 (3), 289-300. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.828217>
- Leung, L.Y., Mao, C., Srivastava, I., Du, P., Yang, C-Y. Flow function of

- pharmaceutical powders is predominantly governed by cohesion, not by friction coefficients. *J. Pharm. Sci.* 2017, 106 (7), 1865-1873.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.012>
- Li, J., Yang, Y., Zhao, M., Xu, H., Ma, J., Wang, S. Improved oral bioavailability of probucol by dry media-milling. *Mater. Sci. Eng. C* 2017, 78, 780-786.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.141>
- Li, M., Azad, M., Davé, R., Bilgili, E. Nanomilling of drugs for bioavailability enhancement: a holistic formulation-process perspective. *Pharmaceutics*. 2016, 8 (2), 17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020017>
- Li, Q., Rudolph, V., Weigl, B., Earl, A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int. J. Pharm.* 2004, 280(1-2), 77-93.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.05.001>
- Lim, R.T.Y., Ng, W.K., Tan, R.B.H. Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. *Powder Technol.* 2013, 240, 79-87.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.07.004>
- Lipinski, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Tox. Met.* 2000, 44 (1), 235-249.
[https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)
- Liu, H., Taylor, L.S., Edgar, K.J. The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review. *Polymer* 2015, 77, 399-415.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.09.026>
- Loh, Z.H., Samanta, A.K., Heng, P.W.S., 2015. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J. Pharm. Sci.* 2015, 10 (4), 255-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>
- Lohrmann, M., Kappl, M., Butt, H.J., Urbanetz, N.A., Lippold, B. C. Adhesion forces in interactive mixtures for dry powder inhalers – Evaluation of a new measuring method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 67(2), 579-586.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.011>
- Lumay, G., Traina, K., Boschini, F., Delaval, V., Rescaglio, A., Cloots, R.,

- Vandewalle, N. Effect of relative air humidity on the flowability of lactose powders. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2016, 35, 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.04.007>
- Macho, O., Gabrišová, Ľ., Brokešová, J., Svačinová, P., Mužíková, J., Galbavá, P., Blaško, J., Šklubalová, Z. Systematic study of paracetamol powder mixtures and granules tableability: Key role of rheological properties and dynamic image analysis. *Int. J. Pharm.* 2021, 608, 121110. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121110>
- Marushka, J., Brokešová, J., Ogadah, C.U., Kazemi, A., Tebbens, J.D., Šklubalová, Z. Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design. *Adv. Powder Technol.* 2022, 33(12), 103881. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2022.103881>,
- Mayr, L.M., Fuerst, P. The future of high-throughput screening. *J. Biomol. Screen.* 2008, 13 (6), 443-448. <https://doi.org/10.1177/1087057108319644>
- Meinguet, C., Masereel, B., Wouters, J. Preparation and characterization of a new harmine-based antiproliferative compound in complex with cyclodextrin: Increasing solubility while maintaining biological activity. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015, 77(18), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.010>
- Metta, N., Verstraeten, M., Ghijs, M., Kumar, A., Schafer, E., Singh, R., Beer, T.D., Nopens, I., Cappuyns, P., Assche, I.V., Ierapetritou, M., Ramachandran, R. Model development and prediction of particle size distribution, density and friability of a comilling operation in a continuous pharmaceutical manufacturing process. *Int. J. Pharm.* 2018, 549 (1-2), 271-282. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.056>.
- Midoux, N., Hošek, P., Pailleres, L., Authelin, J.R. Micronization of pharmaceutical substances in a spiral jet mill. *Powder Technol.* 1999, 104 (2), 113-120. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(99\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(99)00052-2)
- Mio, H., Kano, J., Saito, F. Scale-up method of planetary ball mill. *Chem. Eng. Sci.* 2004, 59(24), 5909-5916. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2004.07.020>
- Miro, A., Quaglia, F., Sorrentino, U., La Rotonda, M.I., Di Villa Bianca, R.D.,

- Sorrentino R. Improvement of gliquidone hypoglycaemic effect in rats by cyclodextrin formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 23, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.05.008>
- Mohammadi-Jam, S., Waters, K.E. Inverse gas chromatography applications: A review. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2014, 212, 21-44. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.07.002>
- Möschwitzer, J.P. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. *Int. J. Pharm.* 2013, 453 (1), 142-156. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.034>
- Mu, H., Holm, R., Mülertz, A. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2013, 453(1), 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.054>
- Naik, S., Chaudhuri, B. Quantifying dry milling in pharmaceutical processing: A review on experimental and modeling approaches. *J. Pharm. Sci.* 2015, 104(8), 2401-2413. <https://doi.org/10.1002/jps.24512>
- Nalluri, V.R., Kuentz, M. Flowability characterisation of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010, 74 (2), 388-396. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.09.010>
- Nassab, P.R., Tüske, Z., Kása, P.Jr., Bashiri-Shahroodi, A., Szabó-Révész, P. Influence of work of adhesion on dissolution rate in binary solid systems. *J. Adhes.* 2007, 83 (9), 799-810. <https://doi.org/10.1080/00218460701587937>
- Neikov, O.D., Naboychenko, S.S., Mourachova, I.B., Gopienko, V.G., Frishberg, D.V., Lotsko, D.V. Handbook of non-ferrous metal powders: Technologies and applications. 2009. Elsevier, UK. ISBN: 978-1-85617-422-0
- Nekkanti, V., Marwah, A., Pillai, R. Media milling process optimization for manufacture of drug nanoparticles using design of experiments (DOE). *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015, 41 (1), 124-130. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.850709>
- Nokhodchi, A., Hentzschel, C.M., Leopold, C.S. Drug release from liquisolid

- systems: speed it up, slow it down. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011, 8 (2), 191-205. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.548801>
- Noyes, A.A, Whitney, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 1897, 19 (12), 930-934. <https://doi.org/10.1021/ja02086a003>
- Nyström, C., Westerberg, M. The use of ordered mixtures for improving the dissolution rate of low solubility compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38 (3), 161-165. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1986.tb04537.x>
- Panayiotou, C., Mastrogeorgopoulos, S., Hatzimanikatis, V. On Lewis acidity/basicity and hydrogen bonding in the equation-of-state approach. *J. Chem. Thermodyn.* 2017, 110, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2017.02.003>
- Patera, J., Němečková, P., Zámostný, P. Dissolution kinetics of meloxicam formulations co-milled with sodium lauryl sulfate. *Pharmaceutics.* 2022, 14(10), 2173. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102173>
- Peltonen, L. Design space and QbD approach for production of drug nanocrystals by wet media milling techniques, *Pharmaceutics* 2018, 10 (3), 104. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030104>
- Peltonen, L., Hirvonen, J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods, *J. Pharm. Pharmacol.* 62 2010, (11), 1569-1579. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01022.x>
- Perissutti, B., Passerini, N., Trastullo, R., Keiser, J., Zanolla, D., Zingone, G., Voinovich, D., Albertini, B. An explorative analysis of process and formulation variables affecting comilling in a vibrational mill: The case of praziquantel. *Int. J. Pharm.* 2017, 533 (2), 402-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.053>
- Qiao, H., Liu, W., Gu, H., Wang, D., Wang, Y. The transport and deposition of nanoparticles in respiratory system by inhalation. *J. Nanomater.* 2015, 394507. <https://doi.org/10.1155/2015/394507>
- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G., Chen, Y., Zhang, G., Liu, L., Porter, W., Developing

- solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice, 1st ed. Academic press, 2008.
- Remington, J.P. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006.
- Rosenkranz, S., Breitung-Faes, S., Kwade, A. Experimental investigations and modelling of the ball motion in planetary ball mills, Powder Technol. 2011, 212 (1), 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.05.021>
- Saharan, V.A., Kukkar, V., Kataria, M., Gera, M., Choudhury, P.K. Dissolution enhancement of drugs. Part I: Technologies and effect of carriers. Int. J. Health Res. 2009, 2 (2), 107-124. <https://doi.org/10.4314/ijhr.v2i2.55401>
- Salunke, S., O'Brien, F., Tan, D.C.T., Harris, D., Math, M.C., Ariën, T., Klein, S., Timpe, C. Oral drug delivery strategies for development of poorly water soluble drugs in paediatric patient population. Adv. Drug Deliv. Rev. 2022, 190, 114507. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114507>
- Sandler, N., Wilson, D. Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis. J. Pharm. Sci. 2010, 99(2), 958-968. <https://doi.org/10.1002/jps.21884>
- Sarkar, A, Kellog, G.E. Hydrophobicity – shake flasks, protein folding and drug discovery. Curr. Top. Med. Chem. 2010, 10 (1), 67-83. <https://doi.org/10.2174/156802610790232233>
- Shanktshneider, T.P., Vasilchenko, M.A., Politov, A.A., Boldyrev, V.V. Mechanochemical preparation of drug-carrier solid dispersions. J. Therm. Anal. 1997, 48, 491-501. <https://doi.org/10.1007/bf01979496>
- Shimada, Y., Kawata, T., Matsusaka, S. Analysis of constant-volume shear tests based on precise measurement of stresses in powder beds. Adv. Powder Technol. 2018, 29, 1372-1378. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2018.02.033>
- Shultz, M.D. Two decades under the influence of the rule of five and the changing properties of approved oral drugs. J. Med. Chem. 2019, 62 (4), 1701-1714. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00686>
- Schultz, J., Lavielle, L., Martin, C. The role of the interface in carbon fibre-epoxy

- composites. *J. Adhes.* 1987, 23, 45-60.
<https://doi.org/10.1080/00218468708080469>
- Schulze, D., *Powders and bulk solids: behavior, characterization, storage and flow.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2008.
- Schwedes, J. Review on testers for measuring flow properties of bulk solids. *Granular Matter*, 2003, 5, 1-43. <https://doi.org/10.1007/s10035-002-0124-4>
- Singh, A., Mooter, G.V. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 100, 27-50.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>
- Slámová, M., Prausová, K., Epikaridisová, J., Brokešová, J., Kuentz, M., Patera, J., Zámotný, P. Effect of co-milling on dissolution rate of poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2021, 597, 120312,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120312>
- Sugimoto, M., Okagaki, T., Narisawa, S., Koida, Y., Nakajima, K. Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer. *Int. J. Pharm.* 1998, 160 (1), 11-19. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00293-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00293-7)
- Školáková, T., Souchová, L., Patera, J., Pultar, M., Školáková, A., Zámotný, P. Prediction of drug-polymer interactions in binary mixtures using energy balance supported by inverse gas chromatography. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019, 130, 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.021>
- Školáková, T., Zámotný, P. Techniky mletí a společného mletí jako přístupy ke zvýšení rychlosti rozpouštění špatně rozpustných léčiv. *Chem. Listy.* 2020, 114, 591-601.
- Takatsuka, T., Endo, T., Jianguo, Y., Yuminoki, K., Hashimoto, N. Nanosizing of poorly water soluble compounds using rotation/revolution mixer. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57, 1061-1067. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.1061>
- Tay, J.Y.S, Liew, C.V., Heng, P.W.S. Powder flow testing: Judicious choice of test methods, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2017, 18(5), 1843-1854.
<https://doi.org/10.1208/s12249-016-0655-3>

- Ting, J.M., Porter III, W.W., Mecca, J.M., Bates, F.S., Reineke, T.M. Advances in polymer design for enhancing oral drug solubility and delivery. *Bioconjugate Chem.* 2018, 29 (4), 939-952. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00646>
- Tomas, J. Fundamentals of cohesive powder consolidation and flow. *Granul. Matter.* 2004, 6, 75-86. <https://doi.org/10.1007/s10035-004-0167-9>
- Trpělková, Ž., Hurychová, H., Kuentz, M., Vraníková, B., Šklubalová, Z. Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction, *Powder Technol.* 2020, 375, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.07.095>
- Tsume, Y., Mudie, D.M., Langguth, P., Amidon, G.E., Amidon, G.L. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, 57, 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.01.009>
- Van Oss, C.J., Chaudhury, M.K., Good, R.J. Interfacial Lifshitz-van der Waals and polar interactions in macroscopic systems. *Chem. Rev.* 1988, 88, 927-941. <https://doi.org/10.1021/cr00088a006>
- Varghese, S., Ghoroi, C. Improving the wetting and dissolution of ibuprofen using solventless co-milling. *Int. J. Pharm.* 2017, 533 (1), 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.062>
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today.* 2007, 12(23-24), 1068-1075. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>
- Voelkel, A., Strzemińska, B., Adamska, K., Milczewska, K. Inverse gas chromatography as a source of physicochemical data. *J. Chromatogr. A.* 2009, 1216 (10), 1551-1566. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.10.096>
- Vollath, D., Fischer, F.D., Holec, D. Surface energy of nanoparticles – influence of particle size and structure. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2018, 9, 2265-2276. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.211>
- Vraníková, B., Gajdziok, J. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího

- ovlivňování. Čes. Slov. Farm. 2015a, 64 (1-2), 7-13.
- Vraníková, B., Gajdziok, J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Čes. Slov. Farm. 2015b, 64, 159-172.
- Vraníková, B., Niederquell, A., Ditzinger, F., Šklubalová, Z., Kuentz, M. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures. Int. J. Pharm. 2020, 578, 119099. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119099>
- Vraníková, B., Svačinová, P., Marushka, J., Brokešová, J., Holas, O., Duintjer Tebbens, J., Šklubalová, Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. Eur. J. Pharm. Sci. 2021, 165, 105952. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105952>
- Wei, W., Cherukupalli, S., Jing, L., Liu, X., Zhan, P. F_{sp}^3 : A new parameter for drug-likeness. Drug Discov. Today. 2020, 25 (10), 1839-1845. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.017>
- Wytttenbach, N., Kuentz, M. Glass-forming ability of compounds in marketed amorphous drug products. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2017, 112, 204-208. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.031>
- Yang, C., Xu, X., Wang, J., An, Z. Use of the co-grinding method to enhance the dissolution behavior of a poorly water-soluble drug: Generation of solvent-free drug-polymer solid dispersions. Chem. Pharm. Bull. 2012, 60 (7), 837-845. <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-00034>
- Zhou, R.P., Gan, M.L., Yu, A.B. Prediction of the porosity of multi-component mixtures of cohesive and non-cohesive particles. Chem. Eng. Sci. 2011, 66(20), 4711-4721. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2011.06.037>