

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



**Vliv krosprovidonu na vlastnosti tablet
připravených ze sprejově sušeného materiálu**

Effect of crosprovidone on the properties of tablets
prepared from spray-dried material

Diplomová práce

Eliška Marxová

Školitelka: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Hradec Králové 2024

Prohlášení

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

V Hradci Králové, 2024

Eliška Marxová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat své školitelce paní PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu a cenné rady při realizaci této diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala PharmDr. Tereze Vařilové za milý přístup a pomoc při získávání výsledků pro experimentální část.

Obsah

1	Abstrakt	6
2	Abstract	7
3	Seznam zkratek	8
4	Zadání	9
5	Úvod	10
6	Teoretická část	11
6.1	Rozpustnost	11
6.1.1	Fyzikální modifikace	11
6.1.2	Chemické modifikace	14
6.1.3	Technologické metody	14
6.2	Sprejové sušení	17
6.2.1	Fáze sprejového sušení	19
6.2.2	Parametry procesu sušení	21
6.3	Meloxikam	23
6.4	Chitosan	27
6.4.1	Využití	28
6.5	Laurylsíran sodný	31
6.6	Rozvolňovadla	33
6.7	Krospovidon	35
7	Experimentální část	38
7.1	Použité suroviny	38
7.2	Použité přístroje	38
7.3	Použité metody	40
7.3.1	Příprava sprejově sušeného prášku	40
7.3.2	Mísení a příprava tabletoviny	40

7.3.3	Rozpad tablet.....	41
7.3.4	Destrukční síla a výpočet radiální pevnosti.....	41
7.3.5	Heliová pyknometrie a pórovitost tablet.....	42
7.3.6	Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)	42
7.3.7	Disoluční testy	43
8	Výsledky a diskuse	46
8.1	Vyhodnocení radiální pevnosti tablet	46
8.2	Výsledná pórovitost tablet	48
8.3	Doba rozpadu tablet.....	50
8.4	Disoluce.....	52
8.5	Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)	60
9	Závěr.....	67
10	Citovaná literatura	68
11	Seznam obrázků.....	77
12	Seznam tabulek.....	78
13	Seznam grafů	79

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Eliška Marxová

Název diplomové práce: Vliv krospondonu na vlastnosti tablet
připravených ze sprejově sušeného materiálu

V této diplomové práci byl hodnocen vliv krospondonu na vlastnosti tablet připravených ze sprejově sušeného prášku obsahující léčivo meloxikam. Krospondon je účinné superrozvolňovadlo, používané ke zrychlení rozpadu tablet a zvýšení biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv. Z každé sprejově sušené směsi s různým obsahem léčiva a pomocnými látkami chitosanem a laurylsíranem sodným, byly připraveny směsi s koncentrací rozvolňovadla 1 %, 2 %, 3 % a 4 %. Poté byly z každé směsi vylisovány tablety a hodnotila se doba rozpadu, destrukční síla s následným výpočtem radiální pevnosti, heliová pyknometrie s pórovitostí, teplotní charakteristiky (DSC) a množství uvolněného léčiva (disolučními testy).

Z naměřených výsledků vyplývá, že SDML směsi s krospondonem měly nižší radiální pevnost tablet v porovnání s formulacemi bez rozvolňovadla. Výjimkou byla směs SDML2 4 %. Ke zvýšení porozity docházelo u směsi SDML4 (2–4 %), u ostatních směsí se porozita snížila. Během zkoušek rozpadu, docházelo k prodloužení doby rozpadu oproti směsím bez rozvolňovadla a limit daný lékopisem splnily pouze směsi SDML4 1–3 %. U disolucí došlo k menšímu uvolnění léčiva, než u samostatnému meloxikamu nebo směsi bez rozvolňovadla a nepotvrdil se přímý vliv koncentrace rozvolňovadla na množství uvolněného léčiva. Diferenciální skenovací kalorimetrie se neprojevovaly změny teplot po přidání krospondonu a nepředpokládá se interakce mezi použitými surovinami.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Supervisor: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Eliška Marxová

Title of Thesis: Effect of crospovidone on the properties of tablets prepared from spray-dried material

The aim of this thesis is to evaluate the effect of crospovidone on the properties of tablets prepared from spray-dried powder containing the active substance meloxicam. Crospovidone is an effective superdisintegrant, used to increase disintegration of tablets and bioavailability of poorly soluble drugs. Mixtures with 1 %, 2 %, 3 % and 4% of disintegrant were prepared from the spray-dried powders containing excipients chitosan and sodium laurylsulfate and different amount of the drug. Tablets were compressed from each mixture and the disintegration time, crushing force with radial strength, helium pycnometry with porosity, thermal characteristics (DSC) and the amount of released drug (dissolution tests) were evaluated.

The results show that tablets from SDML mixtures with crospovidone have lower tensile strength compared to formulation without disintegrant. The exception was the SDML2 4 % mixture. The porosity increased in SDML4 (2–4 %) and decreased in the other mixtures. During the disintegration tests, there was an extension of the disintegration time compared to mixtures without disintegrant, and only the SDML4 (1–3 %) mixtures met the requirements of pharmacopoeia. In the dissolution test, there was less drug released compared to meloxicam powder and mixture without crospovidone, and no direct effect of disintegrant concentration on the amount of drug release was confirmed. Differential scanning calorimetry showed no temperature changes after addition of crospovidone, and no interaction between the used starting materials is expected.

3 Seznam zkratek

Zkratka	Jednotky	Vysvětlení
BCS		Biofarmaceutický klasifikační systém
c	g/l, mg/l (mg/ml)	Koncentrace
COX2		Cyklooxygenáza-2
CP		Krospovidon
d	mm	Průměr tablety
DSC		Diferenciální skenovací kalorimetrie
F	N	Destrukční síla
GIT		Gastrointestinální trakt
h	mm	Výška tablety
CHIT		Chitosan
m	mg	Množství uvolněné léčivé látky
MCC		Mikrokrystalická celulóza
MX		Meloxikam
m _{rel}	%	Relativní množství uvolněného léčiva
m _{tot}	mg	Celkové množství uvolněného léčiva
NSAID		Nesteroidní antiflogistikum
ODT		Orálně dispergovatelná tableta
Ph.Eur.		European Pharmacopoeia
Q	l/s	Průtoková rychlost disolučního média
r _{rel}	min ⁻¹	Relativní rychlost rozpouštění
RP	MPa	Radiální pevnost
SD		Směrodatná odchylka
SLS		Laurylsíran sodný
t	s	Čas
TDD		Transdermální podání léčiv
SDML1		Sprejově sušená směs obsahující 0,1 g MX na 1 l rozpouštědla
SDML2		Sprejově sušená směs obsahující 0,15 g MX na 1 l rozpouštědla
SDML3		Sprejově sušená směs obsahující 0,20 g MX na 1 l rozpouštědla
SDML4		Sprejově sušená směs obsahující 0,25 g MX na 1 l rozpouštědla

4 Zadání

Diplomová práce se zaměřuje na vliv superrozvolňovačla krosopovidonu, na vlastnosti tablet obsahující špatně rozpustné léčivo meloxicam s pomocnými látkami chitosanem a laurylsíranem sodným. V teoretické části je charakterizován farmaceutický význam a metody zlepšování rozpustnosti, parametry, fáze a využití sprejového sušení, a dále charakteristiky použitých surovin.

V experimentální části budou připraveny směsi sprejově sušeného materiálu s různými koncentracemi krosopovidonu a následně lisovány tablety tak, aby každá výsledná tableta obsahovala vždy 0,5 mg meloxicamu. Poté se u tablet bude hodnotit doba rozpadu tablet, destrukční síla s následným výpočtem radiální pevnosti, heliová pyknometrie a pórovitost tablet, termické vlastnosti směsí pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie a disoluční testy průtokovou celou. Získané výsledky budou zpracovány a na jejich základě bude vyhodnocen vliv rozvolňovačla na jednotlivé vlastnosti tablet.

Celkově pak výsledky práce budou sloužit jako prvotní soubor dat a základ pro další experimentální práce, které by mohly přispět k vytvoření pevné lékové formy ze sprejově sušeného prášku.

5 Úvod

Perorální užívání léčiv je běžným způsobem podávání účinné látky díky snadnému užívání léčiva, vysoké compliance pacienta a flexibilitě dávkování. Nejběžnější lékovou formou pro tento způsob podání jsou tablety nebo tobolky. (1) (2)

K uvolnění léčiva z lékové formy v potřebném čase je nutné, aby se léková forma rozpadla a následně se léčivo rozpustilo v tělních tekutinách, což ovlivňuje biodostupnost léčiva a dosažení jeho farmakologického účinku v organismu. Špatná rozpustnost léčiva je nejčastější překážkou při perorálním podávání léčiv. Metoda sprejového sušení převádí roztoky/suspenze na suché prášky s možností přípravy kontrolované velikosti a morfologie částic, která vede k celkovému zlepšení lisovacích a tokových vlastností účinných a pomocných látek. Zároveň se může ovlivnit i rozpustnost léčiva. Meloxicam je léčivo s nízkou biologickou dostupností a špatnou rozpustností ve vodě. Sprejovým sušením v kombinaci s dalšími pomocnými látkami je možné připravit jeho lépe rozpustné částice s lepší smáčivostí. (1) (3) (4) (5)

Tablety lze připravit metodou přímého lisování nebo lisováním připraveného granulátu. Pro dostatečně rychlý rozpad tablet se při přípravě tabletoviny používají rozvolňovadla, která dobu rozpadu urychlují. Tyto pomocné látky mohou působit různým mechanismem. Krospovidon je synteticky příčně zesílené superrozvolňovadlo s kombinovaným mechanismem účinku, zajišťující rychlý rozpad tablet i při nízkých koncentracích. Je charakteristický svou chemickou inertností, biokompatibilitou, teplotní odolností, stabilitou vůči pH a neiontovou povahou. (6) (7) (8)

Diplomová práce hodnotí vliv rozvolňovadla krospovidonu na vlastnosti tablet připravených ze sprejově sušeného prášku, jež obsahují špatně rozpustné léčivo meloxicam, spolu s pomocnými látkami chitosanem a laurylsíranem sodným.

6 Teoretická část

6.1 Rozpustnost

Rozpustnost léčiva definujeme jako schopnost léčiva rozpustit se ve vodném prostředí za určité teploty a tlaku. Jedná se o maximální koncentraci látky, kterou lze zcela rozpustit v rozpouštědle. Můžeme ji měřit například množstvím rozpouštědla potřebného k rozpuštění jednoho gramu léčiva. Rozpustnost také ovlivňuje biodostupnost léčiva a pro dosažení požadovaného účinku v běžném podávání léčiv orální cestou je nejčastější překážkou právě špatná rozpustnost a nízká permeabilita účinných látek. (1) (9) (10)

Okolo 40 % nových chemických látek ve farmaceutickém průmyslu má špatnou rozpustnost ve vodě. Kvůli tomu mají léčiva pomalou absorpci, nedostatečnou nebo proměnlivou biologickou dostupnost a obtížnou použitelnost v praxi. Mezi faktory, které ovlivňují rozpustnost, se řadí např. hodnota pH, povaha rozpouštědla, polarita nebo velikost částic léčiva. Podle rozpustnosti a permeability rozděluje biofarmaceutický klasifikační systém (BCS) léčivé látky do 4 skupin. Může tak pomoci předpovědět rychlost a rozsah absorpce léku z pevných lékových forem po perorálním podání. Je tedy základním nástrojem používaným při vývoji léčiv. (1) (10) (11)

K uvolnění léčiva v potřebném čase je zapotřebí jeho řádné rozpuštění v tělních tekutinách. Díky tomu se může léčivo dostat do oběhu a uskutečnit svoji farmakologickou odpověď. Při vývoji nových látek, stejně jako při vývoji generických přípravků, se nejčastěji vyhodnocuje problém rozpustnosti ve vodě. Aby se léčivo mohlo absorbovat, musí být v místě absorpce ve formě roztoku. Ke zlepšení rozpustnosti se používají nejrůznější techniky, které zahrnují modifikace chemické, fyzikální i technologické. (1) (12) (13)

6.1.1 Fyzikální modifikace

Jednou z možností ovlivnění rozpustnosti je částicové inženýrství, které využívá fyzikální modifikace. Jedná se o několik přístupů od konvenčních technik zmenšování velikosti částic až po nové technologie, zaměřují se na modifikaci léčiv a produkci

pevných i práškových forem s lepší rozpustností a snadnou formulací do lékové formy. Mezi tyto technologie se řadí mechanická mikronizace, nebo příprava liposomů a polymorfů. (9)

Mechanická mikronizace je založená na snižování velikosti jednotlivých částic, čímž se zvýší plocha povrchu léčiva ku objemu rozpouštědla. Větší povrch umožní lepší interakci léčiva s rozpouštědlem, a tím zvýší rychlost uvolňování léčiva z lékové formy. Je to nejstarší a nejčastěji používaná technika pro špatně rozpustná léčiva. Je bezpečná a nemění chemickou povahu léčiva. Běžně se používá pro zvýšení rozpustnosti léčiv třídy II. v BCS (např. fenytoin, nifedipin). Hrubý prášek se převádí na velmi jemný se střední velikostí částic v rozmezí 2 až 5 mikrometrů. K mletí dochází buď suchou nebo mokrou cestou, někdy se může využít i kryomletí, kde dochází k mletí zmražené látky. (9) (10) (12) (14)

Další metodou pro látky s nízkou rozpustností ve vodě i v oleji je výroba nanosuspenzí. Nanosuspenze jsou dvoufázové systémy, které obsahují částice léčiva s velikostí nanometrů, stabilizované povrchově aktivními látkami a/nebo polymery. Mezi výhody nanosuspenzí se řadí rychlý nástup účinku, lepší rozpustnost a biologická dostupnost. Dalším příkladem zvyšování rozpustnosti je použití procesu mikrogranulace. Mikrogranuláty jsou směsi účinné látky s pomocnými látkami, které jsou zpracovány do mikrogranulů o velikosti menší než 200 μm . Tímto způsobem se zvětší styčný povrch mezi léčivou látkou a tekutinami gastrointestinálního traktu (GIT), zvýší se rozpustnost a rychlost uvolňování léčiva z lékové formy. (1) (12) (15)

Jinou metodou lze vytvořit pevné lipidické nanočástice. Tyto částice mají velikost v rozmezí 50–100 nm a jsou složeny z fyziologicky dobře tolerovaných lipidů. Díky tomu jsou netoxické a kombinují výhody nanočástic, olejových emulzí i liposomů. V těchto systémech se využívají pevné lipidy jako matricový materiál, který má adhezivní vlastnosti, díky nimž přilnou ke stěně střeva a uvolní lék přesně v místě absorpce. Mezi výhody, oproti jiným nosičům, patří nulová biotoxicita, začlenění lipofilních i hydrofilních látek a možnost formulace systémů s řízeným uvolňováním. Nevýhodami jsou nízká kapacita nanášení léčiva a nestabilita během skladování i podávání (může dojít např. k vypuzení léčiva ze systému, nebo gelovatění). (1) (9) (16)

Další metodou je produkce liposomů. Liposomy jsou malé sférické vezikuly vyrobeny z přírodních netoxických fosfolipidů. Často se využívají pro zvyšování rozpustnosti léčiv pomocí inkorporace léčiva do struktury liposomu, a také jako nosiče v systémech s řízeným uvolňováním. Liposomy obsahují fosfolipidovou dvouvrstvu obklopující vodnou složku. Právě v téhle doméně je možné rozpouštět lipofilní látky. Enkapsulace léčiva do liposomu snižuje toxicitu a zvyšuje terapeutickou účinnost. Nevýhodou metody je špatná stabilita během skladování. (12) (17)

Rozpustnost látky je možné modifikovat i pomocí volby její fyzikální formy. Polymorfie je schopnost látky krystalizovat ve více krystalových formách (polymorfech). Polymorfy se liší svou mírou rozpustnosti, biologické dostupnosti a dalšími fyzikálně – chemickými vlastnostmi. Krystalický nebo amorfní stav léčivé látky má také vliv na její rozpustnost. Obecně platí, že amorfní formy jsou lépe rozpustné než krystalické. Metodami modifikace krystalických forem látky se zabývá krystalové inženýrství. Mezi novější metody úpravy velikosti částic patří např. řízená krystalizace, která umožňuje vznik farmaceutických kokystalů jako alternativu k tvorbě solí u slabě ionizovatelných skupin. Kokrystaly jsou krystalické komplexy dvou a více neutrálních sloučenin vázaných v krystalové mřížce nekovalentními vazbami. Krystaly jsou připravené na požadovanou velikost bez potřeby dalšího zmenšování a použití speciálních zařízení. Nejčastěji se vyrábí změnou pH, nebo výměnou rozpouštědla. Kokrystaly zvyšují rozpustnost a rychlost rozpouštění díky zvětšení povrchu. Technika se používá i u přípravy nanokrystalů, což jsou nanočástice s krystalickým charakterem. Velikost částic léčiva je závislá na podmínkách krystalizace. Oproti technikám mletí, řízená krystalizace léčiv umožňuje výrobu vysoce čistých prášků s definovanou distribucí velikosti částic, povrchovou energií a krystalickou formou. Krystalové inženýrství zahrnuje i přípravu solvátů a hydrátů pro lepší rozpouštění. Hydrát vzniká v důsledku inkluze molekul vody do krystalové mřížky. Solvát vzniká při použití jakéhokoli jiného rozpouštědla. Farmaceutické aplikace solvátů jsou problematické z důvodu přítomnosti organických rozpouštědel, jež mohou mít potenciální toxické účinky. (10) (12) (16) (18)

6.1.2 Chemické modifikace

Změna pH pomocí modifikátorů pH je využívána u léčiv charakteru slabých kyselin, zásad nebo jejich solí, vykazujících nerovnoměrné uvolňování v důsledku variabilních hodnot pH. Do matrice se začleňují pH modifikátory, které vytváří mikrooblast s pH prostředím zajišťujícím rovnoměrnou rozpustnost účinné látky bez ohledu na pH okolního prostředí. Zásadité modifikátory se používají ke zvýšení rozpustnosti slabých kyselin v prostředí žaludku, zatímco kyselé modifikátory usnadňují rozpouštění slabých zásad. (12) (15)

Dalším příkladem chemické modifikace je chelatace, syntéza poléčiv nebo glykosylovaných derivátů. (12)

6.1.3 Technologické metody

Mezi technologické metody patří např. příprava interaktivních práškových směsí, které se skládají alespoň ze dvou různých složek – nosiče (plniva) s velmi dobrými tokovými vlastnostmi a mikronizovaného léčiva. Využívají se např. u přípravy léčiv do inhalátorů pro zlepšení rozpustnosti a přesnosti dávkování. Během výroby se dodává energie, která způsobí přeměnu krystalického povrchu léčiva na amorfní, což vede k jeho zvýšené rozpustnosti. Tento dočasný stav se poté vrací do původního stavu postupným uvolňováním získané energie. Po navázání mikronizovaného léčiva na povrch hydrofilního nosiče dojde ke zvětšení kontaktní plochy léčiva s kapalinou a nastává zrychlené rozpuštění. Nejčastějším nosičem je monohydrát α -laktosy, dále je možné použít mannitol, trehalosu nebo sorbitol. (12)

Další technologickou metodou je tvorba inkluzního komplexu, tvořeného inzercí nepolární molekuly do dutiny cyklodextrinu. Cyklodextriny jsou neredukující, krystalické, ve vodě rozpustné, cyklické oligosacharidy ve tvaru prstence, které se skládají z glukosových monomerů, s hydrofobní dutinou a hydrofilním vnějším pláštěm tvořeným hydroxylovými skupinami. Právě do této dutiny se začleňují nekovalentními vazbami hydrofobní léčiva a vzniká inkluzní komplex s lepší rozpustností. Na základě přírodních cyklodextrinů vznikly hydrofilní, hydrofobní i iontové deriváty, které jsou stabilnější, disponují nižší toxicitou a vyšší inkluzní kapacitou v porovnání s přírodními. Komplexy se využívají také pro zvýšení stability

a smáčivosti léčiv, ke snížení iritace GIT, nebo k maskování nepříjemné chuti. Mezi nevýhody patří toxicita a specifické požadavky na strukturu léčiva pro začlenění do komplexu. (9) (10) (12) (16) (19)

Dalším příkladem je výroba samoemulgujících systémů. Tyto směsi léčiva, olejů a povrchově aktivních látek jsou schopné po promísení s GIT tekutinami samovolně vytvořit emulze typu olej ve vodě. Mezi výhody se řadí zvýšená biologická dostupnost lipofilních léčiv, čímž se můžou snižovat dávky účinné látky při podání pacientovi. Dále konstantní rychlost vstřebávání, možnost řízeného uvolňování, snížení vlivu potravy na uvolnění léčiva a ochrana před kyselinami v žaludku. Mezi nevýhody lze uvést obtížné zpracování surovin, které jsou nerozpustné jak ve vodě, tak v oleji, jelikož k jejich zpracování se potřebuje vyšší množství emulgátorů, způsobující vyšší riziko vysrážení léčiva během skladování a možné podráždění žaludku. (10) (12) (16)

Jednou ze základních metod pro zlepšování rozpouštění špatně rozpustných léčiv je zprostředkované rozpouštění pomocí vhodné pomocné látky, tzv. solubilizátoru, který napomáhá převedení léčiva do roztoku a zlepšuje jeho rozpustnost. Mezi tyto metody patří použití kosolventu, hydrotropních přísad a micelární solubilizace. Micelární solubilizace je metoda využívající povrchově aktivní látky, které po překročení kritické micelární koncentrace tvoří micely. Potřebné množství tenzidu je relativně malé a je dáno kritickou micelární koncentrací. Do tohoto micelárního komplexu je inkorporováno léčivo. Určité množství tenzidu umožňuje rozpustit jen omezené množství nerozpustného léčiva a charakterizuje se jako maximální aditivní koncentrace. Mezi nejčastěji používané tenzidy patří polysorbáty nebo lauroylmakroglyceridy. Při metodě přidání kosolventu se využívají kapaliny mísitelné s vodou, s nižším povrchovým napětím než voda, které jsou schopné narušit vnější vazby vody a tím zrychlit rozpouštění léčiva. Nejčastěji se jedná o organická rozpouštědla jako je glycerol, ethanol nebo propylenglykol. Pro zvyšování smáčivosti léčiv se používají smáčedla neboli tenzidy, které zvyšují smáčivost částic snížením mezipovrchového napětí na rozhraní tuhé a kapalné fáze. Pomocí adsorpce na povrch částic se vytvoří film zajišťující lepší průnik rozpouštědla k povrchu částic léčiva, čímž současně zabraňuje možné aglomeraci. Povrchově aktivní látky o vhodné hydrofilně-lipofilní rovnováze lze použít pro pevné látky se špatnou smáčivostí,

jelikož se takové látky v organismu hůře rozpouští a nedostatečně absorbují. (9) (10)
(12) (17) (19) (20)

Posledním příkladem je sprejové sušení, kterému se věnuje následující kapitola.

6.2 Sprejové sušení

Sprejové sušení je dobře známý výrobní proces, který transformuje kapaliny obsahující rozpuštěné nebo suspendované látky, na pevné suché produkty. Počátky této metody sahají do roku 1860. Od té doby je cílem studií a výzkumu z důvodu rostoucího zájmu o komplexních částicích se specifickými vlastnostmi. Díky tomuto výkonnému technologickému procesu můžeme u výsledných produktů, kterými jsou prášek, granulát nebo aglomerovaný prášek, ovlivnit vzhled, tokové vlastnosti, stabilitu i rozpustnost. Proto je vhodným řešením různých formulačních problémů. V jediném kroku, průchodem atomizované kapaliny plynem o vysoké teplotě, dochází k přeměně roztoku, suspenze nebo emulze na vysušený produkt. V závislosti na složení nástřikové kapaliny a provozních podmínkách mohou být výslednými částicemi velmi jemné prášky nano velikosti (210–280 nm), jemné prášky velikosti mikronů (10–50 μm), nebo aglomeráty (až 3 mm). Tato jednotková operace se využívá ve farmaceutickém, chemickém, potravinářském, keramickém, biochemickém a agrochemickém průmyslu. (3) (4) (21) (22)

Ve farmaceutické technologii má sprejové sušení široké využití, zejména při zvyšování rozpustnosti a biologické dostupnosti léčiv, nebo při přípravě koprocesovaných pomocných látek. Technikou sprejového sušení se může řídit morfologie a velikost částic. Produkují se tak částice se zmenšenou velikostí a lepší rozpustností. Velké množství moderních terapeutických sloučenin je nejstabilnějších v krystalické formě, a špatně rozpustných ve vodě. Sprejovým sušením se připravují např. amorfni pevné disperze léčiva s polymerem, čímž se zvýší rychlost rozpuštění. Touto metodou se také připravují mikročástice, nanočástice, povrchově aktivní systémy a samoemulgující systémy pro řízené dodávání léčiv. Dále se tato metoda využívá při zpracování vitamínů a biofarmaceutických produktů jakými jsou např. peptidy, proteiny nebo enzymy. Sprejové sušení je také užitečným nástrojem k výrobě modifikovaných částic s postupným uvolňováním. Enkapsulace léčiva umožňuje redukovat počet denních dávek nebo maskovat nepříjemnou chuť, což může výrazně zlepšit spolupráci pacienta. Tato metoda je také ideálním nástrojem na výrobu inhalovatelných prášků. Lze jí připravit sušené, stabilní, dobře definované pevné částice, s optimálním tvarem, velikostí a aerodynamickými vlastnostmi pro dodávání

do plic. Dále se používá k přípravě vakcín. Vakcíny musí být skladovány za kontrolovaných chlazených podmínek, aby byla zachována účinnost. Jedním ze způsobů zlepšení termostability vakcín je sušení kapalně formy na suchou dávkovou formu. Takové vakcíny jsou vhodnější pro dlouhodobé skladování. Sprejové sušení je možné využít také pro léky vyžadující aseptickou výrobu. Aseptický proces umožňuje výrobcům kontrolu různých parametrů a stává se nákladově efektivnějším než jiné aseptické metody. Sprejové sušení se taky využívá pro přípravu materiálů pro přímé lisování, které je jedním z nejjednodušších přístupů při výrobě tablet. Většina aktivních farmaceutických složek a celá řada pomocných látek postrádá lisovací a tokové vlastnosti, které jsou požadované u průmyslových tabletovacích lisů. Sprejové sušení vede k celkovému zlepšení lisovacích a tokových vlastností aktivních i pomocných látek. Dalším příkladem využití sprejového sušení je získání suchých prášků mikroorganismů a rostlinných suchých extraktů. (3) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29)

Mezi výhody sprejového sušení patří: konzistentní kvalita prášku během procesu sušení, velký výběr sušáren pro specifické aplikace, vhodnost pro materiály citlivé na teplo, a produkce stejnoměrných kulovitých částic od nano po mikro rozměry, s určitou kontrolou jak velikosti, tak morfologie. Zároveň je tato technika levná, škálovatelná a konzistentní pro léčiva s nízkou rozpustností, zajišťující úsporu času a nákladů ve srovnání např. s lyofilizací velkých biomolekul. Velikost šarže není omezena kapacitou zařízení, jelikož sušárna funguje jako kontinuální výrobní proces, který je snadno znovu spustitelný a umožňuje tak rychlou a nákladově efektivní přípravu materiálů. Za krátký časový interval lze usušit velké množství produktu od několika kg/hod po více než 100 tun/hod. Oproti jiným technikám, jako jsou např. extruze taveniny, nebo spolusrážení (koprecipitace), je možné provádět vývoj procesu jen s několika gramy výchozí látky. To je vhodné u zpracování nových entit s omezenou dostupností suroviny. Umožňuje také zpracování produktů lepivých, hygroskopických, pomalu krystalizujících, rozpustných i nerozpustných ve vodě. (25) (30) (31) (32)

Nevýhodou je nutnost speciálně vyškoleného personálu a finanční nákladnost zakoupení sušáren. V některých případech je získávání sušených prášků obtížné, z důvodu úniku jemných částic produktu odpadním vzduchem. Dalším problémem je

usazování těchto částic na stěně sušící komory, což významně ovlivňuje proces sušení produktů s vysokým obsahem cukru a kyselin. (4) (25)

6.2.1 Fáze sprejového sušení

Průběh sušení lze nastavit pomocí konfigurace režimu cyklu, typů atomizéru a proudění vzduchu. Výběr režimu cyklu závisí na typu použitého rozpouštědla. V případě organického rozpouštědla je vhodné uspořádání s uzavřenou smyčkou spolu s kondenzátorem. Důvodem je zamezení uvolnění rozpouštědla do životního prostředí, snížení rizika výbuchu a možnosti oxidace konečného produktu. Proud plynu, který vstupuje do systému, je veden do kondenzátoru, kde se páry organického rozpouštědla kondenzují a vysušený plyn se vrací zpět do sušící komory. Zároveň se díky regeneraci rozpouštědel snižují náklady. Nejčastěji používaným plynem je dusík, který snižuje možnosti exploze organického rozpouštědla při vysokých teplotách. Otevřený cyklus bez vnitřní smyčky a kondenzátoru se používá v případě sušení vstupní suroviny na bázi vody. Jako sušící plyn můžeme tedy použít okolní vzduch. (31) (33)

Sprejová sušárna se skládá ze čtyř hlavních součástí. Sušící komory, atomizéru, aspirátoru a cyklonu se sběrnou nádobou. Sušící komory jsou nejčastěji válcového tvaru, dostatečně velké pro potřebné vysušení. Celý proces se může rozdělit na čtyři fáze. (3)

1. fáze: **Atomizace**

Atomizace je kritickým krokem při produkci kapiček o specifické velikosti se zajištěním ideálních podmínek pro odpaření použitého rozpouštědla. Pumpou (nejčastěji peristaltickou) se do atomizéru přivádí surovina, která se následně atomizuje. Atomizačním zařízením se rozpráší roztok či jiná připravená surovina, tvoří se kapičky určité velikosti, které se efektivně promíchávají s plynem a distribuují v sušárně. Vytvořením kapiček se zvýší jejich povrchová plocha a optimalizuje se přenos tepla mezi sušícím plynem a částicemi kapaliny. Zároveň se zajišťuje kontrola velikosti částic konečného prášku. Kapky by měly mít ideální velikost, příliš velké by bylo obtížné plně vysušit, u malých by bylo těžké získat konečný produkt a částice by se mohly přehřát nebo připálit. Velikost kapek je tím menší, čím je vyšší energie k atomizaci. Proces je kromě typu použitého atomizéru ovlivněn i jinými souvisejícími

faktory, jako jsou smykové síly, povrchové napětí nebo viskozita vstupní suroviny (příliš viskózní roztok by mohl ucpat čerpadlo). Typ atomizéru lze vybrat na základě viskozity vstupního roztoku, suspenze nebo emulze, nebo podle požadované rychlosti dávkování a výsledné velikosti kapiček. Na výběr je rotační atomizér a jednokapalinová, víceproudová (pneumatická) nebo ultrazvuková tryska. Trysky rozprašují kapalinu pomocí tlaku nebo stlačeného plynu, rotační atomizéry pomocí rozprašovacího kola, rotujícího velkou rychlostí (odstředivá síla). Atomizér s peristaltickým čerpadlem funguje i jako odměřovací zařízení, které řídí rychlost přívodu roztoku do sušárny. (3) (24) (31) (33)

2.fáze: **Sušení kapek**

Ve druhé fázi dochází k sušení částic pomocí zahřátého sušícího plynu. Při kontaktu rozprašovaných kapiček s proudem sušícího média o vysoké teplotě dochází k velmi rychlému odpařování rozpouštědla a k vytvoření pevných částic. Horký plyn vzniká předehřátím nejčastěji atmosférického vzduchu, výjimečně dusíku a jiných inertních plynů, používaných u nestabilních látek. Dusík při použití k sušení organických rozpouštědel prochází přes kondenzátor, ve kterém dochází k odstranění rozpouštědla, což umožňuje opakované využití dusíku. Důležitým faktorem, definujícím interakci vzduch – kapka je proud vzduchu. Běžně se používají základní 3 typy vzoru proudění.

- **Souproudé**, při kterém se sušící médium i kapky pohybují ve stejném směru z horní části komory dolů. To je ideální pro sušení materiálů citlivých na teplo, jelikož mokrá produkt přichází do kontaktu s nejteplejším médiem a následně sušený produkt se setkává s postupně chlazeným proudem vzduchu.
- **Protiproudé**, kdy sušící plyn a atomizované kapky vstupují v opačných směrech. V tomto případě se setkávají nejsušší částice produktu s nejteplejším vzduchem. Je vhodné pro sušení materiálů s delším sušícím cyklem. Zároveň je výhodnější z hlediska využití tepla a úspory energie. Nevýhodou je riziko tepelného poškození produktu.
- **Smíšené**, které je kombinací těchto dvou typů a využívá výhod jak souproudého, tak protiproudého sušení. Atomizér se nachází uprostřed komory

a roztok je nastříkáván směrem nahoru i dolů, podle jeho tepelné stability. (3)
(4) (24) (31)

3.fáze: **Formování částic**

V předposlední fázi dochází k formování částic sušením. Během procesu sušení přenáší sušící médium teplo kapkám a ty dosahují vyšší teploty až do dosažení konstantní hmotnosti, při které je většina kapaliny z kapiček odpařena. Poté, co se teplota částic a sušícího plynu vyrovná, je fáze sušení u konce. Sušení zajišťuje snížený obsah vody v produktu a tím i jeho mikrobiální stabilitu. Také snižuje možnost nestability a rozkladu během skladování. (3) (24) (31)

4.fáze: **Separace částic**

V poslední fázi se separují suché částice od sušícího média. Separaci rozdělujeme na dvě fáze. V primární separaci se největší částice usazují na kónickém dně sušící komory. V sekundární jsou menší částice přeneseny do externích zařízení, kde se oddělují od vlhkého vzduchu. Mezi tyto kolektory řadíme cyklonový separátor, tkaninový filtr a elektrostatický odlučovač. Výběr vhodného separačního zařízení závisí na velikosti částic odváděných vlhkým plynem a požadovaných vlastnostech konečného produktu. Nejpoužívanějším separačním zařízením jsou cyklony. Cyklon vede částice pomocí rychle rotujícího plynu ke stěnám cyklonu a odstředivou silou je tak odděluje od jádra proudu vzduchu. Proto je správná geometrie cyklonu zásadní pro vysokou účinnost sběru. (4) (31) (33)

6.2.2 **Parametry procesu sušení**

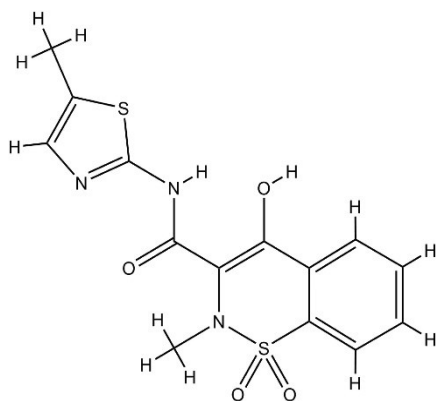
Vlastnosti výsledného prášku se mohou upravovat změnou parametrů procesu nebo formulace. Jedním z takových parametrů je atomizační tlak, u kterého se velikost kapiček snižuje s rostoucím tlakem v rozprašovacím zařízení. Velikost kapek je také ovlivněna rychlostí průtoku suroviny. S rostoucí rychlostí přívodu se zvyšuje velikost kapiček, jelikož musí být rozptýleno více kapaliny. Dalším parametrem je viskozita. Při vysoké viskozitě roztoku během nástřiku je velké množství atomizační energie vynaložené na překonání viskozitních sil roztoku, takže pro samotné rozprášení už zůstává málo energie. Následkem toho vznikají větší kapičky. Dalším příkladem je nastavení vstupní a výstupní teploty a průtoku sušícího plynu, který by měl mít

dostatečný objem pro úplné odstranění vlhkosti v částicích, ale zároveň ideální pro následnou separační proceduru v cyklonu. Čím vyšší průtok plynu sušící komorou, tím vyšší pohyb částic uvnitř komory a kratší doba interakce vzduch – kapka. (3) (31) (33)

Vzhled, tokové vlastnosti, rozpustnost nebo stabilita při skladování sprejově sušených prášků závisí na povaze materiálu a parametrech sprejového sušení. Sprejové sušení poskytuje mimo jiné jemný prášek, vhodný ke zpracování do různých lékových forem, kterými jsou prášky, tobolky a tablety. Tato flexibilita je velkou výhodou oproti jiným dostupným technikám. Umožňuje vývoj mnoha různých léčivých přípravků, výrobu mikročástic pro enkapsulační účely a samoemulgujících systémů pro dodávání léčiv s orálním, pulmonálním, parenterálním nebo vaginálním podáním. Sprejové sušení se využívá pro přípravu inhalačních přípravků, které obsahují celou řadu pomocných látek (např. laktosu, mannitol). Sprejově sušená antibiotika, triptany či metoklopramid lze použít pro nasální podání. Zároveň se může touto metodou podpořit vývoj léku zaměřených na pacienta – úpravou uvolňování účinné látky, nebo změnou cesty podání. Dále umožňuje výrobu meziproduktů s modifikovaným uvolňováním pro tablety, tobolky, prášky k inhalaci i intravenózní roztoky, u kterých je snaha o omezení množství vpichu. Nakonec se touto metodou může nahradit parenterální podání orálním, které díky zlepšené biologické dostupnosti zajistí neinvazivní aplikace léčiv. (3) (4) (24) (31) (33) (34)

6.3 Meloxikam

Meloxikam (MX) je nesteroidní antiflogistické léčivo (NSAID) se selektivní inhibicí enzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2). Jedná se o derivát oxikamu (strukturní vzorec je uveden na obr. 1) s analgetickými a protizánětlivými účinky. Používá se při léčbě akutních i chronických zánětlivých onemocnění, pooperační bolesti, horečky a autoimunitních nemocí jako je revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida a juvenilní idiopatická artritida. (13) (35)



Obrázek 1: Strukturní vzorec meloxikamu. (36)

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů pomocí cyklooxygenázy, která se vyskytuje ve dvou izoformách. Meloxikam je preferenční, ale ne výhradní inhibitor COX-2. Vyznačuje se tedy, v porovnání s neselektivními inhibitory, nižším rizikem nežádoucích účinků. Mezi ty patří, stejně jako u ostatních NSAID, bolest břicha, renální toxicita, edém, dyspepsie, průjem, zvracení a poškození střevní sliznice. I přes nižší toxicitu se mohou objevit nežádoucí účinky, zejména při dlouhodobém podávání vysokých dávek. U pacientů s žaludečními vředy není léčba perorálně vhodná, a proto se MX podává v jiných lékových formách, jakými jsou např. transdermální náplasti a gely, které zajišťují dodání léku přes kůži přímo do místa onemocnění, s minimální systémovou aktivitou. Alternativními způsoby podání se zachovává terapeutická účinnost léčiva s nižšími nežádoucí účinky na GIT, které využívání meloxikamu výrazně omezují. Užívá se v jednotlivé dávce 7,5 mg, která se v případě potřeby navyšuje. Maximální denní dávka je 15 mg (7,5 mg u starších pacientů). Meloxikam je dostupný ve formě tablet, tobolek, orálně dispergovatelných tablet (ODT), suspenze, granulí, gelu i injekcí. (35) (36) (37)

Meloxicam má prodlouženou a téměř úplnou absorpci. Z GIT se dobře vstřebává a disponuje vysokou biologickou dostupností (až 89 %). U pevných lékových forem je maximální plazmatická koncentrace ustálena během 5–6 hodin po podání na lačno. Toto pozdní dosažení maximální plazmatické koncentrace z důvodu špatné rozpustnosti vede k pomalému nástupu účinku. Po opakovaném podávání byl dosažen ustálený stav během 3 až 5 dnů. Meloxicam je charakteristický nízkou rozpustností ve vodě a vysokou permeabilitou, řadí se do II. třídy BCS. (37) (38) (39)

Meloxicam je převážně metabolizován játry na 4 metabolity, které jsou bez farmakologické aktivity vylučovány ve stejném poměru močí a stolicí. Z více jak 99,5 % je vázán na plazmatické proteiny a má delší biologický poločas než většina NSAID. Průměrně se eliminuje za 20 hodin. Je tedy vhodnou volbou pro pacienty, kteří potřebují dávkování jednou denně. (38) (40) (41)

Nízká rozpustnost v kyselém vodném prostředí a pomalý nástup účinku vedl mnohé vědce k vývoji lépe rozpustného meloxicamu, aby bylo možné použití i při akutní bolesti. Meloxicam je extrémně hydrofobní a špatně smáčivý. Pro zlepšení rozpustnosti se kvůli jeho špatné smáčivosti nejeví účinné ani snížení velikosti částic. Tato metoda se pomocí mletí zkoušela u MX, jelikož zlepšovala rozpustnost u jiných léčiv ze stejné farmakologické skupiny, jako je např. piroxikam, naproxen nebo indometacin. Kvůli špatné smáčivosti je ale nevhodná, a proto se MX stal předmětem hned několika studií zaměřených na zlepšení rozpustnosti pomocí společného mletí. Ve studii Patera a kol. (42) bylo hodnoceno společné mletí MX s laurylsíranem sodným (SLS). Výsledky ukázaly, že rychlost rozpuštění MX se touto metodou výrazně zlepšila. SLS připravuje povrch léčiva pro rychlejší rozpouštění efektivněji než při pouhém mísení. Je to dané povrchovou hydrofylizací, díky které se snižuje tvorba hydrofobních aglomerátů. Společné mletí povrchově aktivních látek s hydrofobními léčivy tedy zlepšuje rychlost rozpouštění. (38) (42)

Jak již bylo zmíněno výše, nejčastěji se MX podává perorálně, a proto se usiluje o zvýšení jeho rozpustnosti a dosažení rychlejšího nástupu účinku. Používanými metodami pro dosažení tohoto efektu jsou např. sprejové sušení, příprava pevných disperzí nebo použití superrozvolňovadel pro urychlení rozpadu tablet. (5) (43) (44)

Pomocí technologie sprejového sušení se získávají mikročástice pevných disperzí obsahující meloxicam s pomocnými látkami. Přípravou léčiva sprejovým sušením se ve studii Shazly a kol. (5) zvýšila rychlost rozpouštění ve fosfátovém pufru ve srovnání s nezpracovaným MX, a to především zvýšením smáčivosti MX. Bylo zjištěno, že 100 % sprejově sušeného MX se uvolnilo během 5 minut, zatímco u nezpracovaného MX to bylo 15 % za 60 minut. Sprejovým sušením se také ve srovnání s nezpracovaným léčivem zvýšila protizánětlivá aktivita.

Sprejové sušení je také vhodné pro přípravu meloxicamu k inhalačnímu podání. Částice MX se suspendují ve vodném roztoku s pomocnými látkami (mannitolem, polyvinylalkoholem, polyvinylpyrrolidonem) a sprejově se suší. Tímto způsobem vznikají inhalovatelné mikročástice s vylepšenými aerodynamickými vlastnostmi. (45)

Pro sprejové sušení lze použít také draselné soli MX a pomocné látky, které zvyšují disperzitu částic a zlepšují aerosolizační chování a tokové vlastnosti vzorku. Sušením meloxicamu draselného monohydrátu s polyvinylalkoholem a leucinem byla během procesu sušení připravena surovina s obsahem amorfního MX. (45) (46)

Další možností je příprava pevné disperze MX v inertním nosiči nebo matrici. Ve studii Shoormeij a kol. (47) byl rozpuštěn MX a krospovidon v různých poměrech v roztaveném poloxameru 188 a pečlivě promíchán za vzniku homogenní směsi. Výsledkem byla rychlejší dezintegrace tablet a tím rychlejší uvolnění a rozpuštění MX. Ve studii Swamy a kol. (48) se vědci zabývali tabletami MX ve směsi se superrozvolňovadly, jako je kombinace sodné soli glykolátu škrobu a kroskarmelosy nebo kombinace sodné soli glykolátu škrobu a krospovidonu, spolu s mannitolem. Výsledkem bylo 12krát rychlejší uvolňování léčiva z tablet oproti kontrolní šarži bez superrozvolňovadel.

K technikám navrženým pro vývoj alternativních pevných lékových forem, které by dosáhly flexibility dávkování a personalizované terapie pro lepší compliance pacienta, řadíme např. elektrostatické zvlákňování, jež produkuje vlákna o velikosti od mikrometrů po nanometry. Tato vlákna mají vysoký poměr plochy povrchu k objemu, vysokou porozitu a dobrou kapacitu pro uvolňování léčiv. Ve studii Pisani a kol. (49)

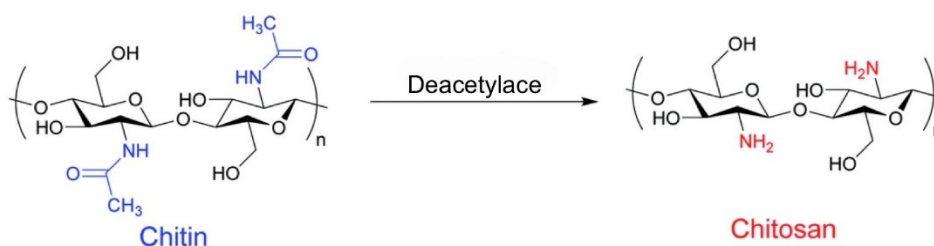
byla zkoumána schopnost hydrofilních nanovláken zrychlit rozpouštění meloxikamu. Léčivo bylo vloženo do nanovláken polyvinylpyrrolidonu a dalších pomocných látek. Ve srovnání s volným léčivem byla prokázána rychlejší rozpustnost, a to i ve srovnání s komerčními orálními formami.

Meloxikam lze díky jeho nižší tkáňové toxicitě (ve srovnání např. s piroxikamem nebo indometacinem) aplikovat také na kůži a sliznice. Není ale zcela vhodný pro transdermální podání (TDD), kvůli jeho vysoké teplotě tání, nízké rozpustnosti a nedostatečné lipofilitě pro permeaci kůži. Lze tak najít studie, ve kterých se hodnotí různé metody ke zlepšení vlastností pro TDD podání, jako např. zavádění enhancerů do mikroemulze MX (50), příprava komplexů s cyklodextriny (51), tvorba MX solí s alkalickými materiály (52), příprava gelů nebo mikroemulzí. (50) (53) (54)

Další alternativní lékovou formou je intramuskulární podání (i.m.) meloxikamu, který má oproti perorálnímu (p.o.) podání rychlejší nástup účinku. Tato léková forma se využívá pro pacienty s akutním záchvatem revmatoidní artritidy, k úlevě od bolesti. I když lokální tolerance a výskyt nežádoucích účinků (jako je GIT toxicita) je nízký, opakované i.m. užívání se nedoporučuje a pro chronické užívání by měli být pacienti převedeni na p.o. formy. (36) (55)

6.4 Chitosan

Chitosan (CHIT) je přírodní aminopolysacharidový polymer, který se nachází v buněčných stěnách hub, v zelených řasách, kvasinkách a exoskeletu členovců. Komerčně se získává ze schránek mořských korýšů bakteriální degradací enzymem deacetylázy nebo chitosanázy. Další možností je chemická deacetylace chitinu, což je nerozpustný polysacharid obsahující N-acetylovaný glukosamin, s výsledným produktem deacetylace – kladně nabitým CHIT. Vzorce chitinu a chitosanu jsou uvedeny na obr. 2. Deacetylace probíhá při 100 °C až 160 °C, několik hodin v koncentrované alkálii a společně se zvyšujícím se časem a teplotou se dosahuje vyššího procenta deacetylace (více jak 90 %). (56) (57)



Obrázek 2: Deacetylace chitinu na chitosan. (58)

Tento heteropolysacharid se skládá ze dvou monosacharidů, deacetylované jednotky D-glukosaminu a acetylované N-acetyl-D-glukosaminu, spojené glykosidickou vazbou. Poměr sacharidových jednotek se může lišit, a to znamená, že i různé vzorky mohou mít různou molekulovou hmotnost, viskozitu, hodnotu pKa a stupeň deacetylace. Jeho fyzikálně chemické a biologické vlastnosti závisí na molekulové hmotnosti a stupni N-deacetylace. Molekulová hmotnost je důležitým faktorem pro vlastnosti jako je krystalinita, degradace, pevnost v tahu, vlhkost, a závisí na zdroji (krevety, krabi, houby). Může se dále snižovat za účelem zvýšení deacetylace při zpracování. Stupeň deacetylace je nejčastěji v rozmezí 70–90 % a je nejdůležitějším parametrem určujícím vlastnosti CHIT (rozsah absorpce vlhkosti, distribuce náboje, buněčná odezva a rozpustnost ve vodných roztocích). (57) (59) (60)

Chitosan je alkalický polysacharid s kolísavým obsahem dusíku 5 až 8 %, v závislosti na rozsahu deacetylace. Tímto se odlišuje od většiny přirozených polysacharidů, např. dextranu, pektinu nebo agaru, které jsou neutrální nebo kyselé povahy. (59)

Chitosan je žlutohnědý prášek s vynikající biokompatibilitou, fyzikální stabilitou a zpracovatelností. Zároveň je netoxický a biodegradabilní. Tento lineární polykation s vysokou hustotou náboje obsahuje 3 typy reaktivních funkčních skupin: primární a sekundární hydroxylové skupiny a aminoskupiny, které lze snadno derivatizovat. Toho se využívá při konjugaci CHIT s účinnými látkami, nebo ke zlepšení rozpustnosti léčiv v neutrálním prostředí. (61)

Chitosan je rozpustný v kyselých vodných roztocích. Rozpustnost CHIT, závislá na pH, je připisovaná aminoskupinám v jeho struktuře. V roztoku se aminoskupiny při pH 6 a menším protonizují za vzniku kationtu. Tím se zvýší mezimolekulární elektrická odpudivost a vznikne polykationtový rozpustný polysacharid s velkým množstvím nabitých skupin. Takto vznikají viskózní roztoky, které se používají jako stabilizátory, suspenzační činidla nebo zahušťovadla. (57)

6.4.1 Využití

Chitosan je široce využívaný biokompatibilní polymer, který je považován za bezpečný. Díky jeho mukoadhezivním vlastnostem se používá v přípravcích s potřebným prodloužením doby setrvání léčiva v místě absorpce, a tím napomáhá lepšímu střevnímu vstřebávání. Zároveň díky schopnosti otevírat těsné spoje mezi buňkami zvyšuje absorpci. Mukoadhezi a zvýšení penetrace tkáně způsobují iontové interakce se záporně nabitými strukturami v hlenu. Proto je často používaným excipientem pro nosní lékové formy. Dále se CHIT používá při lisování tablet jako dezintegrační činidlo pro řízené uvolňování tablet a při výrobě implantátů s řízeným uvolňováním hormonů. Vlastnosti chitosanu podporující transmukosální absorpci jsou využívány zejména pro nazální a orální podávání polárních léků, včetně peptidů a proteinů, a pro dodávání vakcín. Díky biologické rozložitelnosti, netoxicitě a antimikrobním vlastnostem se na bázi CHIT vyvíjí nanomateriály pro různé upotřebení. Současný výzkum se soustředí především na vylepšení stability, biokompatibility a syntézy těchto nanomateriálů. Nanosystémy pro léčbu rakoviny využívají vlastnost CHIT zvyšovat proliferaci T-lymfocytů. Tyto nanomateriály lze aplikovat ve formě suspenze, hydrogelů, filmů apod. Pomocí sprejového sušení vznikají z CHIT mikročástice a nanočástice, které se používají jako nosiče pro léčiva

s cílenou terapií. Chitosan má také schopnost chelatovat ionty těžkých kovů a má vynikající gelotvorné schopnosti. Chemické deriváty mají oproti přírodnímu CHIT lepší rozpustnost, gelovací schopnosti a biokompatibilitu. Modifikace CHIT probíhá přes hydroxylové a aminoskupiny pomocí chemických reakcí (např. zesíťováním, karboxymethylací nebo etherifikací). Amfifilní deriváty CHIT jsou schopné vytvářet samovolně micely a agregáty intramolekulárních asociací hydrofobních léčiv, které slouží pro specifické dodávání léčiv. (56) (57) (61) (62)

Díky relativně nízké ceně má rozsáhlé farmaceutické užití v biomedicině s možností klinického použití. Příkladem je tkáňové inženýrství – využívá se v ortopedických implantátech, kardiovaskulárních protézách nebo jako vstřebatelné stehy. Dále se používá na hojení ran, jelikož zlepšuje regeneraci kůže v otevřených ranách, moduluje kolagenázu a cytokiny během procesu hojení. Navíc díky schopnosti aktivovat krevní destičky působí i jako hemostatikum. Při pH menším než 6,5 je schopen zvýšit permeabilitu léčiv, ale při fyziologickém pH 7,4 je nerozpustný a neúčinný z hlediska zvyšování absorpce. Jeho limitujícím faktorem v biomedicinském použití je špatná rozpustnost. (59) (63)

Využití CHIT se zkoumá také pro pevné lékové formy. Studie Brokešové a kol. (64) se zabývá zvyšováním rozpustnosti špatně rozpustného meloxicamu pomocí CHIT, jako nosiči pro přípravu binárních směsí. Tyto směsi byly připraveny pomocí společného mletí CHIT s meloxicamem a došlo zde k výraznému zvýšení rozpustnosti léčiva.

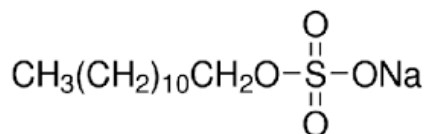
Jako rozvolňovadlo pro přípravu orálně dispergovatelných tablet zkoumal CHIT Draksiene a kol. (65), který formuloval meloxicam s chitosanem technikou vlhké granulace. Prokázal, že chitosan zlepšuje fyzikální vlastnosti (Carrův index, Hausnerův poměr) granulí s meloxicamem, které byly lisovány do tablet, ale snižuje mechanickou pevnost tablet. Pro výrobu tablet s vhodnými vlastnostmi je nutné zvolit odpovídající lisovací sílu, která byla pro tyto ODT 10,8 kN a 11,0 kN. Při této lisovací síle vykazovaly tablety vhodnou mechanickou pevnost s nejvyšší absorpcí vody a nejkratší dobou smáčení. Dokázal tedy, že chitosan se střední molekulovou hmotností může být používán při vhodně zvolené lisovací síle jako superrozvolňovadlo při výrobě ODT.

Chitosan se také uplatňuje jako nosič pro biologicky aktivní látky. Příkladem můžou být antibiotika, proteiny, nukleové kyseliny a další makromolekuly. Díky jeho všestrannosti se podává ve formě filmů, vláken, nanočástic a mikrosfér. Potažení matric nebo jiných biomateriálů chitosanem disponuje mnoha výhodami, jako je např. kontrolované uvolňování léčiva, zpomalená rychlost degradace a biokompatibilita.

(63) (66) (67)

6.5 Laurylsíran sodný

Laurylsíran sodný (SLS) neboli dodecylsíran sodný je aniontová povrchově aktivní látka se strukturním vzorcem znázorněným na obrázku 3. Povrchově aktivní látky jsou sloučeniny snižující mezipovrchové napětí mezi dvěma fázemi. Jsou široce používány pro zlepšení rychlosti rozpuštění špatně rozpustných léčiv. Obsahují polární a nepolární skupiny v molekule a můžeme je rozdělit na aniontové, kationtové, amfoterní a neiontové. (68)



Obrázek 3: Strukturní vzorec laurylsíranu sodného. (69)

SLS se převážně skládá ze směsi alkylsulfátů sodných, kterých obsahuje více než 85 %. Jedná se o pevnou, bílou až světle žlutou látku tvaru krystalů, vloček nebo prášku, slabě zapáchající po tuku. Přirozeně se získává z kokosového oleje. Vykazuje hořkou chuť a vytváří kluzký pocit při tření mezi prsty. Je dobře rozpustný ve vodě. Amfifilní charakter SLS, který umožňuje v kapalinách migraci na povrch a snižovat povrchové napětí, je daný jednou lipofilní a hydrofilní skupinou ve struktuře. (68) (70)

Použití:

- Lubrikant pro přípravu tablet a tobolek.
- Emulgační a suspenzační činidlo, které se používá v topických přípravcích, kde zastává funkci aniontového emulgátoru. Použití má i v krémech a pastách, ve kterých zajišťuje správné rozptýlení složek a má určitou mikrobicidní aktivitu.
- Posilovač penetrace – snadno proniká kůží.
- Solubilizační činidlo v pevných a topických lékových formách. Po překročení kritické micelární koncentrace tvoří ve vodném prostředí micely, které lineárně s koncentrací surfaktantu zvyšují rozpustnost málo rozpustných léčiv.
- Mycí prostředek – jako povrchově aktivní látka v čistících a pěnových léčivých šamponech, přípravcích do koupele, kosmetických produktech na obličej, přípravcích na holení, v zubních pastách, pracích prostředcích, jako čistící

prostředek na kůži. Stejně jako ostatní detergenty odstraňuje mastnotu z pokožky a vyšší koncentrace mohou vyvolat podráždění kůže nebo očí.

- Ačkoli nemá schválené použití proti virům, jsou prokázány jeho mikrobicidní účinky proti herpes simplex virům, HIV1, papilomavirům i rotavirům. Dále vykazuje bakteriostatické vlastnosti, díky jeho schopnosti tvořit póry v lipidových membránách. (68) (71)

Nevýhody:

Přestože je SLS dlouhodobě používanou a schválenou pomocnou látkou, je poměrně dráždivý na kůži, oči a horní cesty dýchací. Obzvláště opakované vystavení pokožky SLS může způsobit vysušení nebo popraskání kůže. Stejně tak inhalace může poškodit tkáň dýchacích cest, a proto by se jí mělo raději vyhnout. V neposlední řadě může u senzitivních pacientů způsobit plicní alergie. (68) (72)

Skladování, stabilita:

SLS je poměrně stabilní pomocnou látkou, která ale při poklesu pH pod 2, může podléhat hydrolyze na laurylalkohol a hydrogensíran sodný. Z toho důvodu je doporučeno použití roztoků brzy po přípravě, nebo zamezení vystavení extrémním podmínkám. Sypký materiál by měl být skladován v dobře uzavřené nádobě, mimo dosah silných oxidačních činidel a na chladném a suchém místě. (73)

Laurylsíran, jako látku zvyšující rozpustnost, studovali Lee a kol. (69) Dispergovali cyklosporin A s SLS a dextrinem pro zlepšení biologické dostupnosti léčiva. Zjistili, že zahrnutí SLS v poměru 3/1 SLS/cyklosporin A, je potřebné pro maximalizaci rychlosti rozpouštění léčiva v mikročasticích, ve srovnání s kontrolní skupinou, která obsahovala cyklosporinu bez tenzidu.

Ve studii Alshora a kol. (74) hodnotili roli laurylsíranu sodného u přímo lisovaných tablet simvastatinu a aspirinu. Zkoumali vliv na rozpouštění a iritaci žaludeční sliznice. Zjistili, že se výrazně zvýšila rychlost rozpouštění u obou léčiv a zároveň se snížilo podráždění žaludku a index vředů, který byl u aspirinu snížen z 2,3 na 0,8 po přidání laurylsíranu. Z tohoto důvodu by mohl být vhodným kandidátem pro snížení žaludeční nevolnosti při užívání kyseliny acetylsalicylové a simvastatinu se současným zrychlením rozpuštění bez ovlivnění hlavních znaků tablet.

6.6 Rozvolňovadla

Rozvolňovadla v tabletách tvoří velmi důležitou složku, která napomáhá k rozpadu lékové formy ve vodném prostředí. Rozpad tablety je klíčový pro uvolnění účinné látky a zajištění biologické dostupnosti. Přestože existuje několik mechanismů rozvolňování, jde o komplexní proces a většina látek působí kombinací několika mechanismů. Příkladem jsou excipienty na bázi škrobu, celulózy, gummy (guar) a pryskyřice (polakrilin draselný). (75) (76)

Superrozvolňovadla umožňují rychlejší rozpad lékové formy v nižších koncentracích bez negativního ovlivnění zpracování a mechanických vlastností finální lékové formy. Vznikají nejčastěji chemickou modifikací škrobu, celulózy a povidonu. Příkladem je sodná sůl glykolátu škrobu, sodná sůl kroskarmelózy a krosopovidon. Běžně se používají pro lékové formy s okamžitým uvolňováním, jelikož podporují rozpad tablety a zlepšují rozpuštění léčiva. (75) (77)

Mezi faktory, které ovlivňují účinnost dezintegrantů řadíme velikost částic rozvolňovadla, lisovací sílu, obsah vlhkosti a způsob, jakým se začleňují do tablety. To popsali v samostatné studii Khattab a kol. (78), ve které byl jak rozpad, tak rozpuštění nejrychlejší u tablet připravených kombinací extragranulárním a intragranulárním začleněním rozvolňovadel, ve srovnání s formulacemi připravenými jen s jedním typem začlenění. Účinnost rozvolňovadla může být ovlivněna i změnou velikosti částic. Rudnic a kol. (79) dokázali, že tablety obsahující kyselinu acetylsalicylovou a krosopovidon s větší velikostí částic rozvolňovadla vykazují i rychlejší rozpad tablet. (2) (80)

Rozvolňovadla při styku s vodným médiem působí různými mechanismy a jedna látka může mít více mechanismů účinku. Hlavními mechanismy jsou bobtnání, vztlínání kapalin, deformace a elektrické odpuzivé síly mezi částicemi. (76)

1) Bobtnání

Jedná se o primární a nejrozšířenější mechanismus působení. Při kontaktu s vodným médiem dojde k bobtnání rozvolňovadla, narušení vzájemných vazeb mezi ostatními pomocnými látkami, a tím k rozpadu. Příkladem je škrob a sodná sůl glykovaného škrobu. Míra bobtnání je závislá na složení tablety,

stupni zesítnění a pórovitosti výlisku. Vysoce porézní tablety by mohly zpomalovat bobtnací schopnosti svými prázdnyými prostory v tabletě. Naopak výlisky s nízkou pórovitostí by mohly bránit kapalině vstoupit do tablety a znemožňovat tak rozpad. (76)

2) Vzlínání kapaliny

Předpokladem pro tento mechanismus je pórovitost a nízké mezivrchové napětí mezi pevnou a kapalnou fází. Díky vysoké porozitě vznikají v tabletách kanálky kapilárních rozměrů, kterými kapalina proniká do tablet. Tekutina je vtažena do tablety kapilární akcí a uvnitř výlisku nahrazuje molekuly vzduchu v pórech. Tím intramolekulární vazby slábnou, dochází k přerušení vazeb mezi částicemi, a tableta se rozpadá. Příkladem takových rozvolňovadel je krosprovidon a kroskarmelosa. (76)

3) Deformace

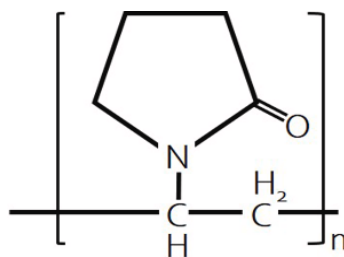
Příkladem můžou být škrobová zrna, která jsou během lisování do tablet elasticky deformovaná a po přerušení působení lisovací síly se mají snahu vrátit zpět do původního stavu. Po kontaktu s vodou začne kapalina pronikat do tablety a zrna se vrátí do původního stavu – tím způsobí rozpad tablety. Při aplikaci vyššího tlaku se zrna deformují trvaleji, hromadí se v nich energie a elastická fáze je méně výrazná. (76)

4) Působení odpudivých sil částic rozvolňovadla

Tento mechanismus rozpadu je charakteristický u lékových forem tvořených z nebobtnajících částic. Při kontaktu s vodou, dochází k přerušení vodíkových vazeb, které držely lékovou formu pohromadě. Voda proniká dovnitř tablety přes póry a vytváří tlak. Rozpad nastává pomocí repulzních sil mezi částicemi rozvolňovadla za přítomnosti vody. (76)

6.7 Krosповidon

Krosповidon (CP), synonymem Kollidon nebo Polyplasdone, je bílý až žlutobílý prášek bez chuti a zápachu. Obsahuje zrnité a vysoce porézní částice, které usnadňují nasávání a průnik kapalin, a tím i rozpad lékové formy. Vzorec je uveden na obr. 4. Nejčastěji se ve farmacii využívá jako superrozvolňovadlo a plnivo v tabletách. Používají se různé druhy krosповidonů, které se liší hlavně velikostí částic a tokovými vlastnostmi. V Ph.Eur. je CP klasifikován ve dvou typech podle velikosti částic, na typ A, který je hrubší, s velikostí částic 110–140 μm a typ B, který je jemnější, s velikostí částic 25–40 μm . Velikost částic krosповidonu ovlivňuje porozitu, která je zásadní pro jeho funkčnost. Díky „popcorn“ struktuře mají hrubší druhy oproti těm jemnějším obecně vyšší porozitu a tím i rychlejší rozpad tablet. (6) (7) (76) (81) (82)



Obrázek 4: Strukturní vzorec krosповidonu. (83)

Krosповidon je synteticky příčně zesítěný homopolymer 1-vinyl-2-pyrrolidonu. Výroba CP zahrnuje několik kroků. Nejdříve reakcí acetylenu s formaldehydem za přítomnosti katalyzátoru vzniká 2-butan-1,4-diol, následnou hydrogenací a cyklodehydrogenací vzniká butyrolakton. Ten po přidání amoniaku reaguje za vzniku pyrrolidonu, který se pomocí acetylenu vinyluje a vzniká monomer N-vinylpyrrolidon. Monomer přechází polymerizací (při které vznikají nerozpustná síťovaná polymerní zrna) na krosповidon. Pro polymeraci se předpokládá radikálový mechanismus bez použití radikálového iniciátoru. Hlavní zdroj radikálů pochází z prasknutí již vytvořených polymerních řetězců. Takto vzniklé částice krosповidonu jsou granulované a zajišťují rozpad absorpcí velkého množství vody při styku s vodným médiem. Při kontaktu s vodou se vytváří kolem částic hydratační vrstva s postupným pronikáním média vnitřními póry. Zesíťovaná struktura brání ztrátě vody,

zachycené ve vnitřních pórech a této vysoké schopnosti vázat kapalinu, využíváme ke stabilizaci léků citlivých na vlhkost v pevných lékových formách. (2) (6) (76)

Je prakticky nerozpustný ve vodě, ethanolu a dichlormethanu. Zesítnění způsobuje nerozpustnost ve vodě, ale i přesto si zachovává hydrofilitu a hygroskopičnost. Právě kvůli hygroskopickému charakteru je třeba ho uchovávat v suchu a chladu ve vzduchotěsných obalech. Mezi jeho výhody patří kombinace mechanismů dezintegrace při nízkých koncentracích 2–5 %, rychlý rozpad při vlhkých i suchých granulacích a možnost přímého lisování do tablet. Také je chemicky inertní, biokompatibilní, bezbarvý, teplotně odolný a stabilní vůči pH. Díky své struktuře je oproti jiným rozvolňovadlům lépe stlačitelný, čímž mohou vznikat tablety s vysokou pevností a nízkým oděrem. Další výhodou je neiontový charakter, díky čemuž netvoří komplexy s iontovými léčivy, které mohou ovlivnit uvolňování léčiva. (2) (7) (6) (8) (76) (82)

Krospovidon se mechanismem účinku odlišuje od ostatních superdezintegrantů, které způsobují rozpad nejčastěji bobtnáním. CP funguje na principu kombinace mechanismů. Při kontaktu s vodou částice bobtnají a díky své porositě rychle absorbují vodu (vzlínání) pomocí kapilárního působení. V průběhu lisování tablet se částice elasticky deformují a po kontaktu s kapalinou CP obnoví svou původní strukturu a bobtná. To způsobí rychlou expanzi objemu, vysoké hydrostatické tlaky a následný rozpad lékové formy. Vzhledem k vysoké hustotě kapilární sítě krospovidon rychle poutá vodu bez tvorby gelu, který by mohl zpomalit rozpad. Jelikož gelace neprobíhá, zachovává si plnou dezintegrační účinnost i po několika cyklech smáčení a sušení. Proto je ideální pro přímé lisování tablet a k výrobě granulátu připraveného metodou vlhké granulace. (2) (7) (76)

Využívá se jako rozvolňovadlo hlavně u tablet připravených přímým lisováním s obsahem špatně rozpustného léčiva, a to v koncentraci 2 až 5 %. Větší množství CP může způsobovat drobení a malou pevnost tablet. Lze ho ale použít i při vlhké a suché granulaci. Ve studii Bushra a kol. (84) připravili tablety ibuprofenu technikou přímého lisování. Jako rozvolňovadlo byl použit krospovidon a výsledkem byl rychlý rozpad tablet v rozmezí od 22–225 sekund. Ve studii Shah a kol. (85) zjišťovali rozpad přímo lisovaných tablet metoklopramidu hydrochloridu s použitím superdezintegrantů

krospovidonu, sodné soli kroskarmelózy a sodné soli glykolátu škrobu. Výsledkem bylo definováno pořadí rozvolňovadel v závislosti na jejich zvýšení rychlosti rozpadu tablet – krospovidon > sodná sůl kroskarmelózy > sodný glykolát škrobu. Tím se dospělo k závěru, že metoklopramid hydrochlorid lze úspěšně připravit technikou přímého lisování, za použití rozvolňovadel, pro lepší compliance pacienta a účinnou terapii. Dále se CP může použít jako sféronizační pomocná látka při výrobě pelet a jako nosič ve farmacii a biomedicíně. (6) (76)

Pro efektivní rozpad je u CP zásadní stupeň síťování. Síťování je chemická modifikace, která činí CP nerozpustným a potlačuje jeho bobtnání. Bolhuis a kol. (86) testovali funkci 3 rozvolňovadel. Zjistili, že CP, který bobtnal méně než kroskarmelosa, měl i pomalejší rozpad, který nestačil k podpoře rychlého rozpouštění. Bobtnavost totiž podporuje smáčitelnost a dispergovatelnost špatně rozpustných léčiv. Dalším faktorem dezintegrace je viskozita rozvolňovadla, která má vliv na difúzi kapaliny do polymeru. V CP zesíťování umožňuje vyvinout nižší viskozitu po hydrataci a dochází tak k rychlé penetraci kapaliny. Silné vzlínání kapalin u zesíťovaných superdezintegrantů je tedy způsobeno kombinací vysoké hydrofility a velmi nízké viskozity. Dalším příkladem ovlivnění funkčnosti CP je chemická stabilita při skladování v podmínkách vysoké vlhkosti. Sacchetti a kol. (87) dokázali, že vysoká teplota a vlhkost při skladování dezintegrantů, může ovlivnit jejich schopnost rozvolňovat tablety. Hiew a kol. (88) stanovili, že při skladování může krospovidon absorbovat vlhkost, která vede k předčasné obnově tvaru. Tím vznikají defekty na povrchu tablet, které vedou ke snížené funkci činidla. (6) (89)

Jak už bylo popsáno výše, CP se vyrábí z acetyleny, amoniaku a formaldehydu. Proto se můžou v krospovidonu nacházet stopy formaldehydu a peroxidu, které stojí za vznikem některých inkompatibilit. Peroxidové nečistoty byly sledovány jako faktor přispívající k tvorbě produktů oxidační degradace v tabletách obsahujících CP a raloxifen hydrochlorid. V případě lehce oxidovatelných látek by proto mělo být provedeno kontrolní měření zbytkových hladiny reaktivních peroxidových látek, a to včetně zvážení obsahu účinné a pomocné látky, vlivu teploty, vlhkosti a pH prostředí. (6)

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

- Meloxicam – poskytnutý společností Zentiva Group, a.s., Česká republika, číslo šarže není k dispozici
- Kollidon® CL-F – výrobce BASF Pharma, Německo, č. šarže není k dispozici
- Laurylsíran sodný – výrobce Lach-Ner, s.r.o., Česká republika, č. šarže: PP/2021/06960
- Chitosan – výrobce JBiChem, Čína, č. šarže: JB-CH190301
- Čištěná voda – Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Česká republika
- Fosfátový pufr o pH 6,8 – Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Česká republika

7.2 Použité přístroje

- Analytické váhy (BOECO, BBI 32, Německo), $d = 0,1$ mg, max 110 g
- Analytické váhy A&D HR-120 EC, A&D Company, Limited, Japonsko
- Magnetická míchačka – Heidolph, Německo
- Mísící zařízení Turbula – Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Švýcarsko
- Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50 – Zwick GmbH & Co. KG, Německo, lis je propojen s počítačovým programem testXpert III
- Schleunigerův 8M Tablet Tester – Dr. Scheuniger Pharmatron AG, Thun, Švýcarsko
- Přístroj pro hodnocení doby rozpadu tablet – Erweka GmbH, Německo
- Heliový pyknometr AccuPyc II 1340 – Micromeritics®, USA
- DSC 200 F3 NETZSCH Maia – Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Německo, za použití softwaru DSC 200 F3 NETZSCH Proteus a hliníkových kelímků Netzsch 100 DSC
- Spektrofotometr SPECORD 205 – Analytik Jena AG, Německo

- Disoluční přístroj s průtokovou celou SOTAX CE-1 – SOTAX AG, Švýcarsko
- Pístová pumpa CY 1-50 – SOTAX AG, Švýcarsko
- Vodní lázeň s cirkulací TW- 2,03 – ELMi Ltd, Lotyšsko
- Filtry ze skleněných vláken značky Whatman a Munktell

7.3 Použité metody

7.3.1 Příprava sprejově sušeného prášku

Sprejově sušený prášek s obsahem meloxicamu (MX), chitosanu a laurylsíranu sodného byl připraven s využitím sprejové sušárny Niro atomizer D-400. Jednotlivé složky byly v takovém množství, aby výsledná směs obsahovala 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g nebo 0,25 g MX, 50 g CHIT a 30 g SLS na 1 litr vstupní suspenze. Tato suspenze byla sušena při rychlosti otáček trysky 40000 rpm, průtoku vzduchu ventilátorem 100 m³/hod, teplotě 170 °C a 10 % výkonu čerpadla. Sušení probíhalo ve spolupráci se Slovenskou technickou univerzitou v Bratislavě, kde směsi připravila PharmDr. Tereza Vařilová.

7.3.2 Mísení a příprava tabletoviny

Ze sprejově sušených prášků byly dále připraveny směsi s různou koncentrací rozvolňovadla. Sprejově sušené prášky byly podle obsahu MX označeny jako SDML1, SDML2, SDML3, SDML4 a z každé byly připraveny směsi s koncentrací rozvolňovadla 1 %, 2 %, 3 % a 4 %. Sprejově sušený prášek s meloxicamem a krosповidon se jednotlivě navážil na analytické váze. Navážené vzorky se přemístily do plastových kelímků s víčkem následovně: nejdříve se vložila půlka navážené hmotnosti CP, poté se přidala celá hmotnost SDML směsi a na něj se vložilo zbylé množství CP. Kelímek se s takto připravenou směsí vložil do mísícího koše Turbula a důkladně se přichytil gumovými pásky. Přístroj 3D pohyby homogenizoval práškovou směs po dobu 5 minut při rychlosti 34 rpm. Celkově bylo vždy připraveno 10 g směsi, pouze pro prášek SDML4 to bylo 5 g z důvodu nižší spotřeby při přípravě tablet. Část takto připravených směsí byla dále použita při předběžných experimentech při nastavování lisovací síly.

Z každé SDML směsi s rozvolňovadlem byly na analytických vahách navážené příslušné navážky pro jednotlivé tablety tak, aby výsledná tableta obsahovala vždy 0,5 mg MX. Proto se navážky pro jednotlivé směsi lišily.

Pro lisování byla použita matrice o průměru 9 mm. Nejdříve se do matrice vložil dolní trn a zajistil se, poté se do čisté kovové matrice nasypal vzorek, a nakonec se do

matrice zasunul horní trn. Takto připravená matrice byla vložena na dolní nepohyblivou čelist lisovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Pomocí programu testXpert, se nastavily požadované parametry. Lisovací síla se pro jednotlivé směsi pohybovala v rozmezí 4–5,2 kN. Lisovací síly byly nastaveny podle předběžných experimentů tak, aby při vysouvání tablety z matrice nedocházelo k jejímu rozpadu z důvodu nízké pevnosti nebo jinému poškození povrchu. Po dokončení lisování byl dolní trn matrice vyjmut a přitlačením horního trnu se uvolnila vylisovaná tableta. Poté se matrice vyčistila a použila na další lisování. Tímto způsobem bylo vylisováno 10 tablet z každé směsi i ze sprejově sušeného prášku bez rozvolňovadla.

7.3.3 Rozpad tablet

Zkouška ke stanovení doby rozpadu tablet byla provedena pomocí přístroje pro hodnocení rozpadu tablet firmy Erweka GmbH, Německo. Nejprve byla do přístroje vložena kádinka s vodou o objemu 750 ml a vytemperovaná na teplotu $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Poté se tablety vložily do 6 oddělených trubiček závěsného košíku, který se upevnil na rameno zařízení. Po zapnutí se rameno začalo pohybovat horizontálně v kapalině a postupně se zapisovaly doby rozpadu jednotlivých tablet. Po rozpadnutí poslední tablety se přístroj ručně zastavil. Před každým dalším měřením se médium vyměnilo, ohřálo a košík s trubičkami byl očištěn.

7.3.4 Destrukční síla a výpočet radiální pevnosti

Pevnost tablet se stanovila na Schleunigerově přístroji Tablet Tester 8M. Na zkoušku byly použity 3 tablety z každé SDML směsi i ze směsí bez rozvolňovadla. Tableta se položila mezi dvě čelisti přístroje, nejprve horizontálně, pro správnou konfiguraci vzdálenosti mezi pohyblivou a nepohyblivou částí. Poté se získala výška tablety jejím položením do vertikální polohy. Následně se tableta znovu položila do horizontální polohy a přístroj naměřil její průměr a sílu potřebnou k rozdrčení, tzv. destrukční sílu. Přístroj se po každém měření očistil štětečkem od úlomků tablet, které se odstranily do odpadní nádoby. Ze získaných výsledků se vypočítala radiální pevnost dle vzorce:

$$RP = \frac{2F}{\pi dh} \quad (1)$$

RP – radiální pevnost tablet [MPa], F – destrukční síla [N], d – průměr tablety [mm],
h – výška tablety [mm]

7.3.5 Heliová pyknometrie a pórovitost tablet

Za použití pyknometru AccuPyc II byla zjišťována pravá hustota tablet. Do prázdné vytárované cely byly vloženy tablety a zaznamenala se jejich hmotnost. Následovalo uzavření nádoby fritou a vložení do přístroje. Po zadání hmotnosti vzorku byla spuštěna analýza a výsledkem bylo celkem 5 hodnot hustoty vyjádřených v g/cm³.

Pravá hustota byla použita k výpočtu pórovitosti tablet podle následujícího vzorce:

$$\varepsilon_{24} = 1 - m / (V_{24} \cdot d_{pyc}) \quad (2)$$

ε_{24} – pórovitost po 24 hod po vyjmutí z matrice, m – hmotnost vzorku [g], V_{24} – objem tablety po 24 hod [cm³], d_{pyc} – pyknometrická hustota [g/cm³]

7.3.6 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Touto metodou se hodnotily termální vlastnosti připravených směsí SDML4, jelikož obsahovaly největší množství meloxikamu. Dále se měřily čisté suroviny, fyzikální směsi a sušená směs bez rozvolňovačů pro kontrolu a porovnání se získanými výsledky. Nejprve se stanovila hmotnost prázdného kelímku s víčkem, do kterého se udělal malý otvor. Poté se vzorky navážily a převedly do těchto kelímků. Následovalo přikrytí víčkem a vážení, přičemž se zjistila hmotnost kelímku se vzorkem. Poté byl kelímek se vzorkem, spolu s referenčním vzorkem, kterým byl prázdný hliníkový kelímek, přenesen do komory přístroje a uzavřen víčkem. Po nastavení příslušných parametrů měření se spustil měřicí program DSC 200. Zkouška se prováděla za podmínek uvedených v tabulce 1. Během měření ve vzorku docházelo ke změnám v závislosti na předem nastavených teplotních podmínkách v komoře.

Změny byly zaznamenávány formou píků, které jsou charakteristické plochami pod píky a teplotami. Záznam měření (termogram) byl vyhodnocen programem Netzsch Proteus.

Tabulka 1: Parametry teplotního programu

Použitý teplotní program	Fáze programu	Teplota	Rychlost teplotních změn
	Start	20 °C	-
	Chlazení	-20 °C	-10 K/min
	Izoterma	-20 °C	10 min
	Zahřívání	280 °C	10 K/min
	izoterma	280 °C	2 min
	Chlazení	-20 °C	-10 K/min
	Izoterma	-20 °C	2 min
	Zahřívání	280 °C	10 K/min

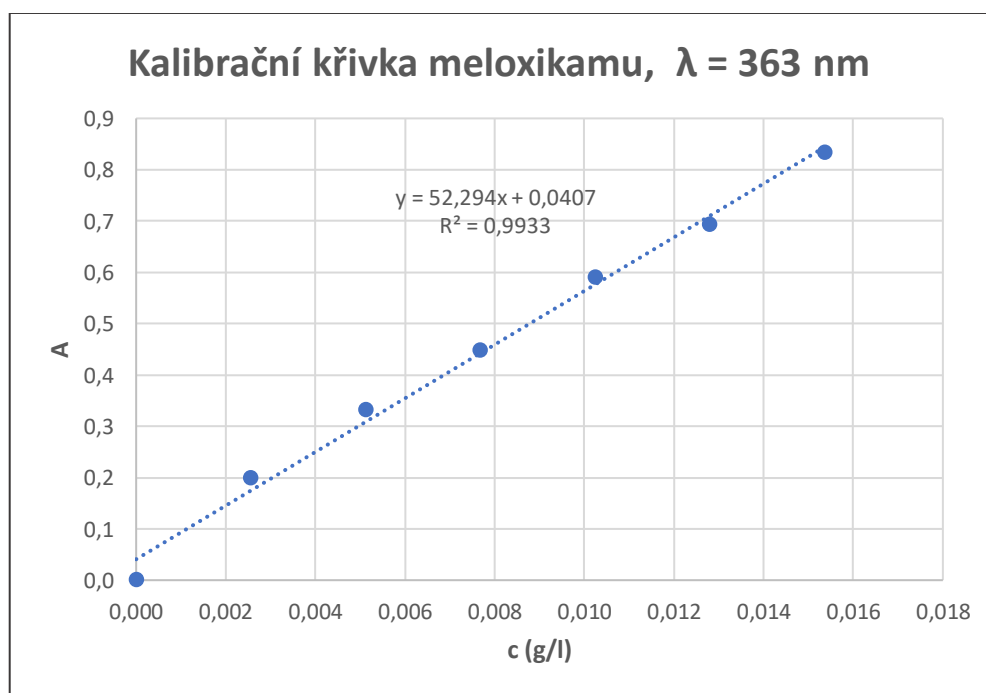
7.3.7 Disoluční testy

Pro disoluční zkoušku bylo připraveno disoluční médium, kterým byl fosfátový pufr o pH 6,8, připravený rozpuštěním 6,8 g KH_2PO_4 v 250 ml vody a následným doplněním vodou do 1000 ml, pH pufru bylo upraveno pomocí roztoku NaOH o koncentraci 0,2 mol/l. Před zahájením zkoušky byl pufr vytemperován na teplotu $37,0\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ ve vodní lázni. Poté se připravila průtoková cela, která se skládá ze dvou rozložitelných částí – špičky a těla. Do špičky se nejdříve vložila rubínová kulička o průměru 5 mm a zbytek prostoru se vyplnil skleněnými kuličkami o průměru cca 1 mm. Poté se připravila druhá součást cely, do jejíž spodní části se nasadilo první sítko, filtr, následně druhé sítko a těsnící gumový kroužek. Takto připravená spodní část se nasadila na připravenou špičku a části se pevně přitlačily k sobě. Do vrchní části cely se vložila tableta, na ni kovová vložka a poté prstenec. Nad prstenec se umístilo opět sítko, filtr, druhé sítko a gumový těsnící kroužek.

Sestavená průtoková cela se upevnila do držáku, propojila se hadičkami s médiem a vložila do předehřáté vodní lázně, která měla $37,0\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$. Pumpa čerpala do

průtokové cely médium rychlostí 22 ml/min. Po spuštění pumpy se vzorky odebíraly hadičkou po dvaceti vteřinách do třetí minuty, poté po minutových intervalech do páté minuty, a nakonec po pěti minutách do třicáté minuty. Celkem se zkoušely 3 tablety z každé směsi i tablety bez rozvolňovačla a samotný meloxikam, který se hodnotil jako prášek, protože tablety nebylo možné připravit. Disoluční test trval 30 minut.

Vzorky se následně vyhodnocovaly pomocí spektrofotometru Specord 205, při vlnové délce 363 nm proti slepému vzorku, kterým byl fosfátový pufr. Z hodnot absorbance byly pomocí kalibrační křivky dopočítané koncentrace léčiva znázorněné na grafu 1. Vzorce použité k výpočtu dalších hodnot uvolněného léčiva jsou uvedené v tabulce 2.



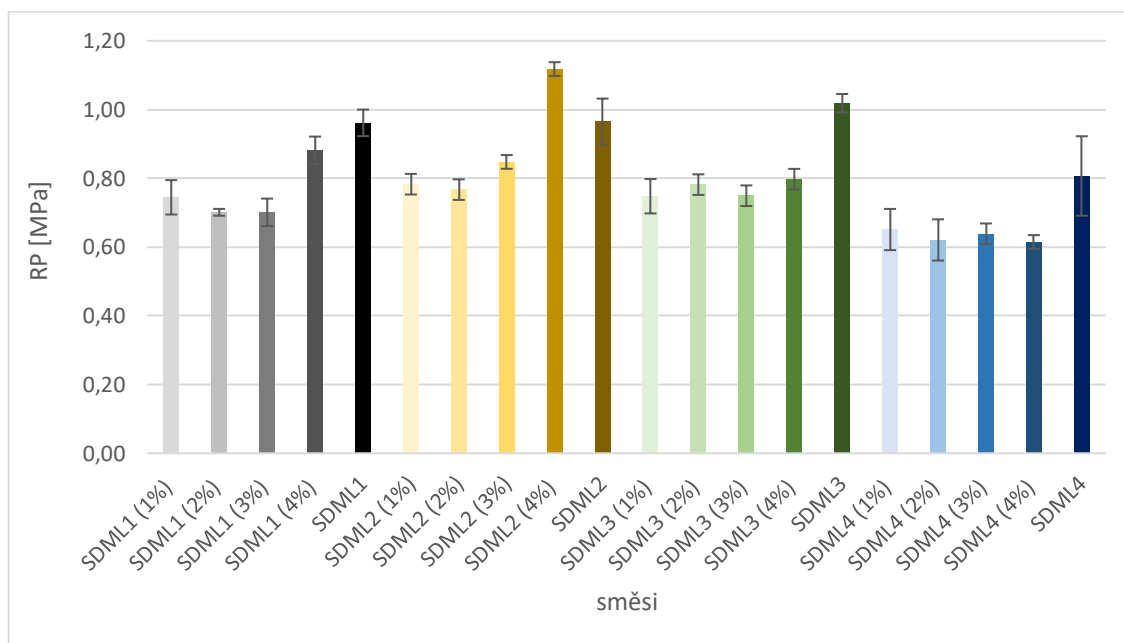
Graf 1: Kalibrační křivka meloxikamu

Tabulka 2: Vzorce použité pro výpočet disolučních parametrů

Zkratka	Jednotka	Název	Vzorec
C	mg/ml	Koncentrace	$c = \frac{(A - 0,0407)}{52,294}$
m_{int}	mg	Množství léčiva uvolněného v intervalu	$m_{int} = c \times Q \times t$
m_{tot}	mg	Celkové množství uvolněného léčiva	$m_{tot} = \sum m_{int}$
m_{rel}	%	Relativní množství uvolněného léčiva	$m_{rel} = \frac{m_{tot}}{m_{Mx}} \times 100$
r_{rel}	min ⁻¹	Relativní rychlost uvolňování léčiva	$r_{rel} = \frac{c \times Q}{m_{Mx}}$
r_{max}	min ⁻¹	Maximální relativní rychlost uvolňování léčiva	$r_{max} = \frac{c \times Q}{m_{Mx} - m_{tot}}$

8 Výsledky a diskuse

8.1 Vyhodnocení radiální pevnosti tablet



Graf 2: Radiální pevnost tablet SDML směsí.

Radiální pevnost tablet je zkouška hodnotící mechanickou odolnost tablet s využitím rozměrů tablet a drtící síly potřebné k rozlomení tablety. Optimální hodnoty nejsou lékopisem vymezené a různé zdroje považují různé hodnoty za ideální. Pevnost je ovlivněna lisovací silou, složením tablety a vlastnostmi použitých surovin. Tablety musí vykazovat dostatečnou pevnost, aby byly mechanicky odolné pro zachování odolnosti a celistvosti, ale zároveň nesmí příliš vysoká pevnost zpomalovat rozpad tablet.

Ve směsi SDML1 byly naměřeny podobné hodnoty pevnosti u prvních tří koncentrací s nejnižšími hodnotami 0,70 MPa u 2% a 3% směsi. U nejvíce koncentrované směsi s rozvolňovadlem (4%) byla zaznamenána i nejvyšší pevnost a to 0,88 MPa. Maximální hodnoty dosáhla čistá směs SDML1 bez rozvolňovadla (0,96 MPa). SDML2 směs má opět mírně zvýšenou hodnotu u 1% směsi oproti 2%,

a poté s rostoucím procentuálním zastoupením rozvolňovačla rostla i radiální pevnost. Rozdíly mezi 1 %, 2 % a 3 % nejsou ale příliš výrazné. Nejvyšší pevnost měla 4% směs (1,12 MPa). Směs SDML2 bez rozvolňovačla dosáhla hodnoty 0,97 MPa, což je téměř stejná hodnota jako u směsi SDML1. U směsi SDML3 byly u všech koncentrací CP naměřeny podobné hodnoty. Pro 1% a 3% směs bylo naměřeno 0,75 MPa a pro 2% a 4% směs velmi blízké hodnoty 0,78 MPa a 0,8 MPa. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s hodnotami pro směsi SDML2 1–3 %. Výrazně vyšší pevnost byla zjištěna jen u směsi bez rozvolňovačla (1,02 MPa). Ze směsi SDML4 byly připraveny tablety, které vykazovaly nižší pevnosti v porovnání s ostatními směsmi. Mezi jednotlivými koncentracemi SDML4 ale nebyly zjištěny výraznější rozdíly. Nejvyšší hodnoty dosáhla 1% směs (0,65 MPa), kdy další koncentrace dosahovaly stejně tak 0,6 MPa. Maximální hodnotu vykazovala směs bez rozvolňovačla – 0,81 MPa.

Vzhledem k tomu, že pro jednotlivé skupiny byly použity různé lisovací síly, nelze jednotlivé směsi mezi sebou úplně porovnat. Celkově se ale hodnoty pevností pohybují v rozmezí přibližně 0,6 – 1,1 MPa. U všech připravených směsí tak došlo ke snížení pevnosti tablet po přidání CP. Výjimkou je pouze směs SDML2 (4 %), u které byla naměřena vyšší pevnost. Neprojevila se tak závislost pevnosti tablet na koncentraci rozvolňovačla.

Díky dobré lisovatelnosti CP může u tablet, ve kterých je použit jako rozvolňovačlo, docházet ke zvýšení pevnosti v porovnání s tabletami bez jeho obsahu. Míra zvýšení pevnosti pak může být ovlivněna velikostí částic CP. (7) Bylo ale také zjištěno, že vlivem vlhkosti, která je v CP obsažena, může docházet k poklesu pevnosti tablet. Vlhkost se u CP projevila jako pík odpařování vody na záznamu z DSC (viz obr. 8). Vliv má také plnivo, které je pro přípravu tablet použito. (88) (90) Lisovatelnost CHIT byla hodnocena ve studii García a kol. (91) V porovnání s MCC vytváří CHIT tablety s nižší pevností i přesto že je dobře plasticky deformovatelný. Také ale vykazuje vyšší elasticitu, což může vést ke snížení pevnosti tablet. Ovlivnění pevnosti chitosanem studoval i Draksienė a kol. (65), který prokázal že chitosan snižuje pevnost tablet. V tomto případě ale nebyl použit jako plnivo a jeho obsah v tabletě byl nižší.

8.2 Výsledná pórovitost tablet

Tabulka 3: Pórovitost tablet

Směs	x (%)	SD
SDML1 1%	11,61	0,010
SDML1 2%	11,10	0,011
SDML1 3%	11,47	0,015
SDML1 4%	9,23	0,008
SDML1	11,89	0,063
SDML2 1%	9,30	0,015
SDML2 2%	9,97	0,013
SDML2 3%	9,35	0,011
SDML2 4%	7,67	0,013
SDML2	11,53	0,029
SDML3 1%	10,41	0,004
SDML3 2%	10,10	0,048
SDML3 3%	10,94	0,005
SDML3 4%	10,34	0,036
SDML3	11,13	0,038
SDML4 1%	11,23	0,018
SDML4 2%	12,85	0,008
SDML4 3%	12,19	0,010
SDML4 4%	12,99	0,018
SDML4	11,85	0,065

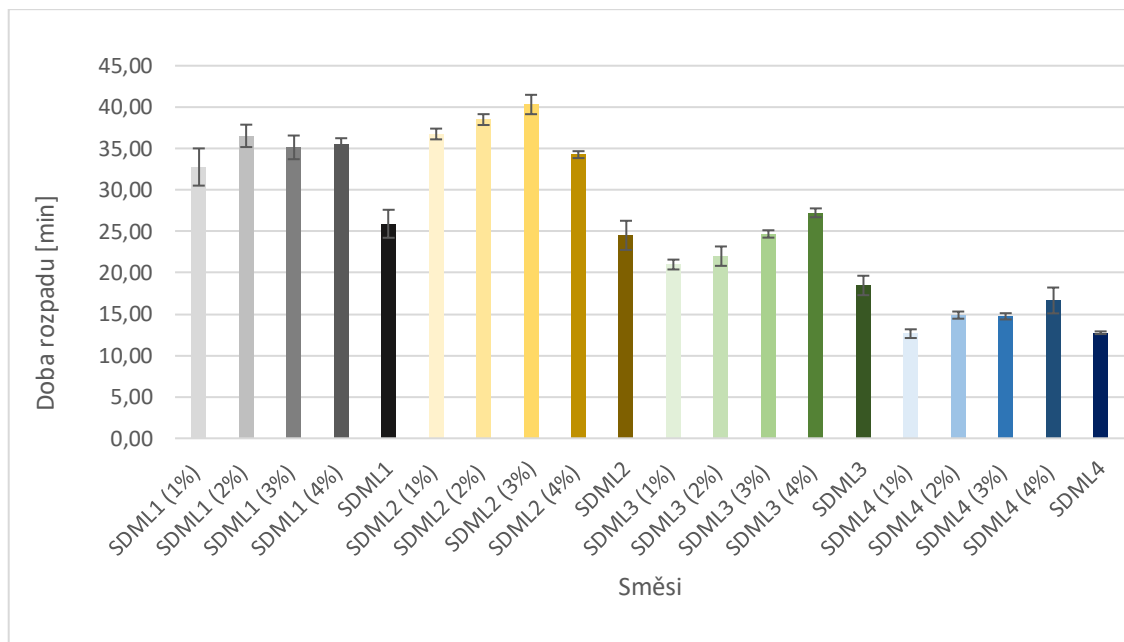
Stanovení pórovitosti tablet je jednou z důležitých zkoušek pro optimalizaci rychlosti rozpuštění léčiva v organismu. Vysoce porézní tablety by mohly zpomalovat bobtnací schopnosti svými prázdnými prostory v tabletě. Naopak výlisky s nízkou pórovitostí by mohly bránit kapalině vstoupit do tablety a znemožňovat tak rozpad. Mezi faktory ovlivňující pórovitost se řadí lisovací síla, kdy s rostoucí silou klesá pórovitost tablet. Pórovitost je zásadní pro rychlou dobu rozpadu. S rostoucím množstvím pórů klesá doba rozpadu, ale zároveň se snižuje pevnost tablet. (76)

Výpočet pórovitosti tablet (ϵ_{24} , viz rovnice č. 2) byl proveden po 24 hodinách od vyjmutí tablet z matrice. V SDML1 směsi byla největší pórovitost naměřená u směsi

bez rozvolňovačla (11,89 %) a následovala koncentrace 1% s hodnotou 11,61 %. Nejmenší hodnotu dosahovala 4% směs (9,23 %). SDML2 směsi vykazovaly u 1% a 3% koncentrace CP podobné hodnoty pórovitosti a to přibližně 9,3 %. U 2% koncentrace CP byla vypočítána hodnota 9,97 % a nejnižší hodnoty dosáhla 4% směs a to 7,67 %. Nejvyšší hodnota byla zjištěna pro směs bez rozvolňovačla (11,53 %). Pro SDML3 směsi měla opět nejvyšší hodnotu směs bez rozvolňovačla (11,13 %) a následně 3% směs (10,94 %). Nejnižší pórovitost byla vypočítána u 2% směsi (10,1 %). U směsí SDML1, SDML2 a SDML3 tak došlo po přidání rozvolňovačla k poklesu pórovitosti tablet u všech použitých koncentrací. Nebyla však zjištěna závislost mezi koncentrací rozvolňovačla a pórovitostí tablet. U SDML4 došlo po přidání CP ke zvýšení porozity s výjimkou 1% koncentrace. Nejvyšší hodnota 12,99 % byla vypočítána pro 4% směs, zatímco nejnižší hodnota 11,23 % pro 1% směs. Prášek bez rozvolňovačla dosahoval hodnoty 11,85 %.

Jak již bylo zmíněno výše, pórovitost tablet ovlivňuje pevnost nebo dobu rozpadu. Při vyšší pórovitosti mají tablety nižší pevnost, protože se mezi částicemi vytvoří méně vazeb. (92) V tomto případě se však tato závislost nepotvrdila. Směsi bez rozvolňovačla vykazují nejvyšší hodnoty pevnosti i když jejich pórovitost je vyšší než u směsí s CP. Snížení pórovitosti po přidání může být způsobeno vyplněním volných pórů částicemi CP. Zároveň může CP také částečně omezovat relaxaci tablet po vylisování, což by mohlo přispět k nižším hodnotám pórovitosti. Nepotvrdila se však závislost mezi koncentrací CP a vlivem na porozitu tablet.

8.3 Doba rozpadu tablet



Graf 3: Doba rozpadu tablet

Rozpad tablet je důležitým předpokladem pro rozpuštění a absorpci léčiva. Lékopis tuto zkoušku definuje jako rozpad tablety v předepsané tekutině za předepsaný čas. Pro klasickou tabletu je doba rozpadu 15 min. (93) Mezi faktory ovlivňující rozpad se řadí typ a koncentrace rozvolňovačů, lisovací tlak (čím větší tím delší doba rozpadu) a pórovitost. (75) (76) Dalším faktorem jsou použité pomocné látky. Chitosan jako pomocnou látku pro přímé lisování hodnotil ve své studii Badwan a kol. (94)

Nejrychlejší dobu rozpadu u směsí SDML1 měly tablety bez rozvolňovačů a to 26 minut. Následovala 1% směs kde byla doba rozpadu necelých 33 minut a u ostatních směsí se čas pohyboval okolo 35 minut. Po přidání CP tak došlo u všech směsí k prodloužení doby rozpadu v porovnání se směsí bez rozvolňovačů. Hodnoty také odpovídají porozitě tablet, kdy u tablet s vyšší porozitou byla zjištěna kratší doba rozpadu. Také u SDML2 byla nejkratší doba rozpadu naměřena u směsi bez rozvolňovačů – necelých 25 minut. Tato směs má také nejvyšší pórovitost. Po přidání CP opět došlo k prodloužení doby rozpadu. Nejpomalejší byla u 3% koncentrace s časem 40 minut. U 4% koncentrace došlo k poklesu na 34 minut, což je ale stále delší doba než u tablet bez rozvolňovačů. Stejně tak u SDML3 směsi rostla doba rozpadu s rostoucím procentuálním zastoupením CP ve směsi s maximem 27 minut u 4%

koncentrace. Směs bez rozvolňovadla měla dobu rozpadu 18 minut. Díky menší velikosti tablet a nižší pevnosti byla doba rozpadu u směsí SDML4 nejkratší. Kromě koncentrace CP 4 % splňovaly všechny tyto směsi lékopisný požadavek rozpadu do 15 minut. U směsí SDML4 4 % byla doba rozpadu 17 minut. Nejrychlejšího rozpadu dosahovala 1% směs a směs bez CP, kde se hodnota pohybovala do 13 min. Kromě směsí SDML4 1 % až 3 % a SDML4 bez rozvolňovadla nespĺňují tablety dobu rozpadu danou lékopisem.

CP jako rozvolňovadlo působí kombinací mechanismů. Jedná se o bobtnání, nasákávání kapaliny a obnovu tvaru částic po jejich deformaci během lisování. Tyto jevy popsali ve svých studiích Desai a kol. (2) a Quodbach a kol. (95) Tato obnova tvaru a relaxace částic je považována za hlavní mechanismus. (96) Při použití CP běžně dochází ke zkrácení doby rozpadu tablet a díky tomu se používá v různých formulacích. (49) (85) V našem případě ale ke zkrácení doby rozpadu po přidání CP nedošlo. Naopak se rozpad tablet prodloužil. Ovlivnění rozvolňovacího efektu může nastat např. vlivem interakcí mezi CP a SLS. (97) (98) (99). Tyto interakce vedou ke zvýšení viskozity a tvorbě větších hrudek, které mohou následně ovlivnit i uvolňování léčiva. Také snížení pórovitosti a tím např. pomalejší nasákávání kapaliny může mít na dobu rozpadu vliv. Významnou roli při rozpadu tablet mají také další pomocné látky, v tomto případě především chitosan. Pokud je v tabletě obsažen ve vyšší koncentraci, může se rozpad takových tablet pohybovat i nad 60 min, kdy během zkoušky zůstávají na sítku testovacího košíku nerozpadlé části tablety. (100) Navíc se na povrchu jak tablet, tak jejich částí tvoří gelová vrstva, která zabraňuje dalšímu rozpadu. Mohlo tak dojít k aditivnímu účinku vytvoření gelové vrstvy jak chitosanem tak částečně CP, čímž se tableta rozpadla na větší části, které se ale následně rozpadaly delší dobu.

8.4 Disoluce

Pomocí disolučních zkoušek byla zjišťovaná rychlost a množství uvolněného léčiva, která nám umožňuje předpovědět rozpouštění léčiva v organismu. Testům byly podrobeny SDML směsi s rozvolňovadlem ve čtyřech koncentracích, směs bez rozvolňovadla a samostatný čistý meloxicam. Záznamy uvolňování MX (mrel) jsou uvedeny na grafech č. 4, 6, 8 a 10. Posouzení relativní rychlosti rozpouštění léčiva (rrel) je znázorněné na grafech č. 5, 7, 9 a 11.

V grafu 4 je znázorněno uvolňování MX z tablet ze směsi SDML1. U prvních tří koncentrací nedocházelo po celou dobu disoluce ke zvyšování množství uvolněného MX. Hodnoty po 30 minutách jsou následující – 1% (0,25 %), 2% (0,46 %) a 3% (0,44 %). Nejvyšší uvolnění léčiva dosáhla 4% směs, u které se do páté minuty MX neuvolňoval a poté došlo k postupnému nárůstu uvolněného léčiva a k dosažení maxima 15,88 % ve 30 minutě. Čistý meloxicam mírně stoupal do páté minuty a poté se disoluce ustálila na 5,1 %. Směs bez rozvolňovadla dosáhla v první minutě 1,6 % a již se nezvyšovala. Hodnoty nekorelují s výsledky zkoušky doby rozpadu, ve které byl nejrychlejší rozpad u 1% směsi. Také u směsi bez rozvolňovadla došlo k uvolnění jen malého množství MX, i když byl její rozpad rychlejší.

V grafu 5 je zobrazena relativní rychlost uvolňování SDML1 směsi, která u všech koncentrací byla po celou dobu měření velmi nízká – $0,01 \text{ min}^{-1}$. Stejně tak bylo nízké uvolňování MX kde byla nejvyšší rychlost $0,02 \text{ min}^{-1}$. Vyšší rychlost na počátku měření je způsobena prvním kontaktem disolučního média s tabletou a uvolněním léčiva na povrchu. Zvýšení rychlosti u směsi SDML1 4% v průběhu testu může být způsobeno prasknutím tablety nebo odlomením části tablety, kdy se disoluční médium dostalo do kontaktu s nově vytvořeným povrchem, ze kterého opět mohlo dojít k uvolnění MX.

Hodnoty uvolňování MX pro směs SDML2 jsou znázorněny v grafu 6. Stálé hodnoty uvolněného množství MX byly zaznamenány u 1% směsi (1,02 %). Ještě nižší hodnoty byly zjištěny u 2% a 3% směsi. SDML2 2% se postupně uvolňovala s dosažením maxima ve druhé minutě na 0,74 %. Směs SDML2 3% se po 40 sekundě ustálila na 0,61 %. Nejvyšší množství MX se uvolnilo u 4% směsi, která vykazovala zvyšování od 5 minuty s dosažením maxima 15,15 % ve 30 minutě. Tato

hodnota byla vyšší v porovnání se samotným MX (maximum 5,1 % v páté minutě) i se směsí bez rozvolňovačla, která se po první minutě ustálila na hodnotě 1 %.

U směsí SDML2 hodnoty disoluce korelují s dobou rozpadu, která byla nejrychlejší u 4% směsi. Pouze samotná směs SDML2 vykazovala nízké hodnoty uvolněného MX i přes rychlejší rozpad v porovnání se směsmi s obsahem CP.

Nejvyšší relativní rychlost uvolňování SDML2 směsi (graf 7) nabyla 1% směs, která dosáhla na počátku rychlost $0,03 \text{ min}^{-1}$. U ostatních směsí s rozvolňovačlem a směsí bez CP to bylo $0,02 \text{ min}^{-1}$. U 4% směsi bylo viditelné mírné zvýšení rychlosti v 10 minutě. Také v tomto případě se může jednat o zvýšení způsobené prasknutím tablety nebo odlomením její části.

Graf 8 zobrazuje hodnoty uvolněného MX směsi SDML3. V tomto případě se ze směsí uvolňovalo jen velmi malé množství léčiva. Nejméně koncentrovaná 1% směs měla maximální hodnotu uvolňování léčiva 0,26 %, stejně tak 2% směs 0,77 % a SDML3 3% směs dosáhla maxima 0,35 %. Nejvyšší hodnoty dosáhla směs SDML3 4%, u které se do 15 minuty uvolnilo pouze 0,31 %, a následně s postupným zvyšováním dosáhla maxima 3,23 % ve 30 minutě. U všech směsí s obsahem CP byly zaznamenány nižší hodnoty uvolněného léčiva v porovnání se samotným MX (5,1 %). S výjimkou SDML3 4% směsi byly také zjištěny nižší hodnoty v porovnání se směsí bez rozvolňovačla u které docházelo k postupnému zvyšování do druhé minuty a poté se hodnota ustálila na 3,17 %.

Rozpad u této směsi byl nejrychlejší u 1% směsi a nejpomalejší u SDML3 4%, ani v tomto případě spolu výsledky rozpadu a disoluce nekorelují.

Relativní rychlost uvolňování pro směsi SDML3 je znázorněna v grafu 9. Nejvyšší relativní rychlost měla 2% směs ($0,02 \text{ min}^{-1}$). SDML3 1% a 3% směsi dosáhly na počátku rychlost uvolnění léčiva $0,01 \text{ min}^{-1}$. U směsi SDML3 4% byla na začátku zkoušky hodnota relativní rychlosti $0,01 \text{ min}^{-1}$ a ve 20 minutě měření. Směs bez rozvolňovačla dosáhla maxima $0,04 \text{ min}^{-1}$.

Na grafu 10 je znázorněna směs SDML4 s nejvyšší koncentrací léčiva. U 1% směsi postupně stoupalo množství uvolněného MX do 10 minuty, kde nastalo výraznější zvýšení z 4,91 % na 11,97 %. Hodnoty směsi SDML4 2% postupně stoupaly

s maximem 11,6 %. U směsi SDML4 3% docházelo v průběhu měření k postupnému zvyšování hodnot s maximem ustáleným v 20 minutě na 17,92 %. Podobné výsledky vykazovala také směs bez rozvolňovačů, kde docházelo k postupnému stoupání s maximem 17,17 % v 15 minutě. Nejvíce koncentrovaná směs s rozvolňovačem dosáhla maxima ve 3 minutě (3,97 %) a následně se již nezvyšovala. U této směsi byly hodnoty nižší v porovnání se samotným MX. V porovnání s hodnotami naměřenými během doby rozpadu tablet, kdy byl nejrychlejší rozpad u 1% směsi a nejpomalejší u 4% směsi hodnoty nekorelují.

U nejvíce koncentrované směsi SDML4 (graf 11) dosáhla na počátku nejrychlejšího uvolnění 4% směs s maximem $0,06 \text{ min}^{-1}$. Pro SDML4 1% a 3% bylo naměřené maximum $0,03 \text{ min}^{-1}$, 2% směs vykazovala nejvyšší rychlost $0,05 \text{ min}^{-1}$. Směs bez rozvolňovačů dosáhla maxima $0,07 \text{ min}^{-1}$ v 1,3 minutě.

Celkově se z tablet připravených ze sprejově sušeného prášku uvolnilo menší množství léčiva v porovnání s práškem. Vzhledem k různé hmotnosti tablet a tím i jejich velikosti nelze úplně srovnávat jednotlivé SDML směsi mezi sebou. U žádné směsi se ale nepotvrdil přímý vliv koncentrace CP na množství uvolněného MX. CP je označován jako superrozvolňovač, které funguje na principu nasákávání kapaliny a obnovy tvaru deformovaných částic. (2) Rozpad tablet a tím i uvolnění léčiva urychluje již v nízké koncentraci. U směsi SDML1 a SDML2, které se navázkou a tím i velikostí tablet liší minimálně, měla na uvolnění léčiva vliv až koncentrace 4 % CP. Díky nízkému obsahu MX byly tyto tablety větší a měly tak nejvyšší podíl CHIT. Vliv použitého množství chitosanu ve formulaci s MX a SLS hodnotila ve své práci Pětioká. (101) Nízké koncentrace CP neměly dostatečný efekt na rozvolnění tablety, což mohlo být způsobeno také tím, že CHIT v kontaktu s kapalinou vytváří na povrchu gelovou vrstvu, která brání nasáknutí kapaliny a tím účinku CP. Princip tvorby gelové vrstvy média s chitosanem objasnil ve své studii Huanbutta a kol. (102) U vyšší koncentrace byl tento efekt pravděpodobně částečně překonán a mohlo tak dojít k uvolnění léčiva. Ve studii Setty a kol. (103) a Zhao a kol. (104) bylo také zjištěno, že při použití CP se tablety rozpadají na větší části a trvá delší dobu, než dojde k uvolnění léčiva. Ve studii Kepsutlu a kol. (105) bylo vyhodnoceno, že chitosan zpomaluje uvolňování léčiva v tabletách obsahujících léčivo piroxikam. Snížení množství uvolněného léčiva z tablet s obsahem CHIT bylo zjištěno také ve studii, kterou provedli Kristmundsdóttir

a kol. (106), kde s rostoucí koncentrací CHIT klesalo množství uvolněného diltiazemu. V našem případě také nedošlo během disoluce ke kompletnímu rozpadnutí tablet (viz obrázek 5) a tím bylo ovlivněné i množství uvolněného léčiva. V některých případech mohlo dojít k uvolnění léčiva, ale v tak malém množství, které pomocí spektrofotometrie nebylo možné spolehlivě detekovat.



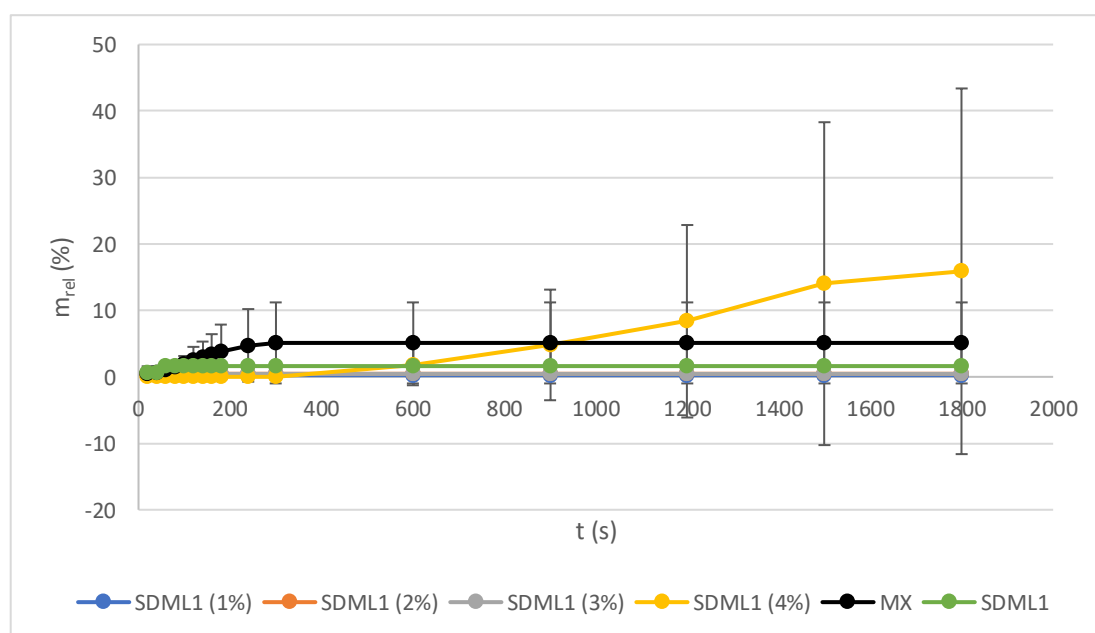
A)

B)

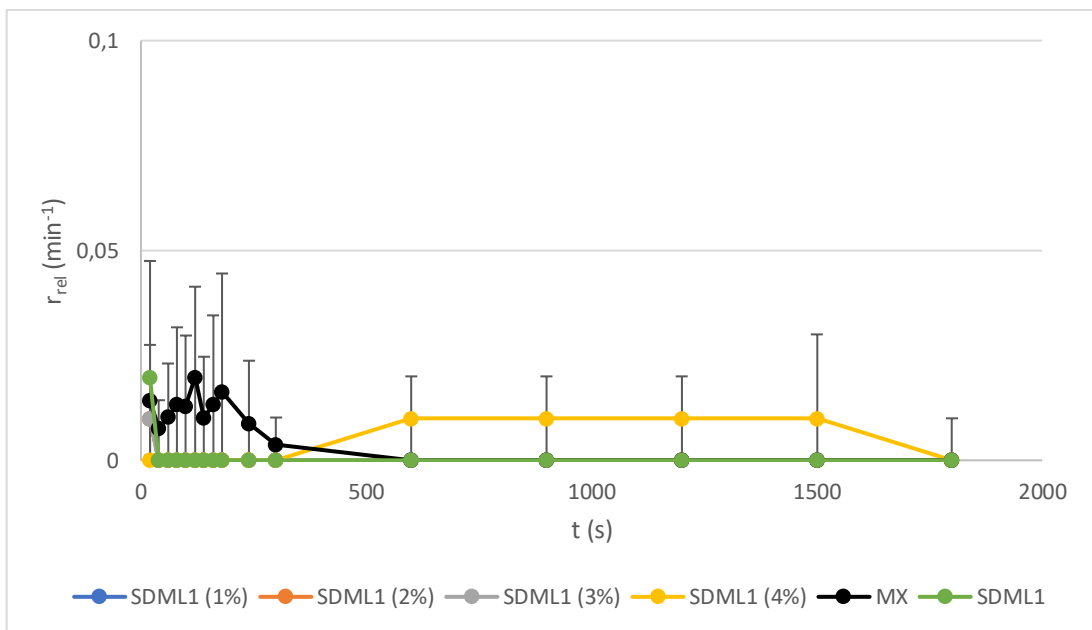
C)

D)

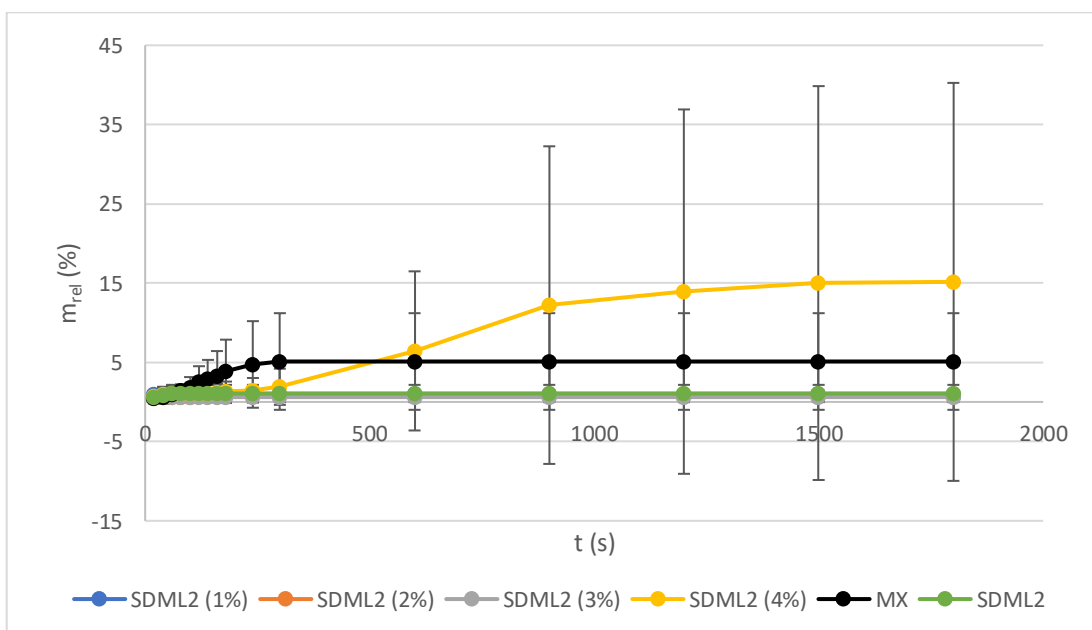
Obrázek 5: Zdokumentované tablety po disolučním testu: A) tablety SDML1 s CP, B) směs SDML2 s CP, C) směs SDM3 s CP, D) tablety bez rozvolňovačla směsi SDML2.



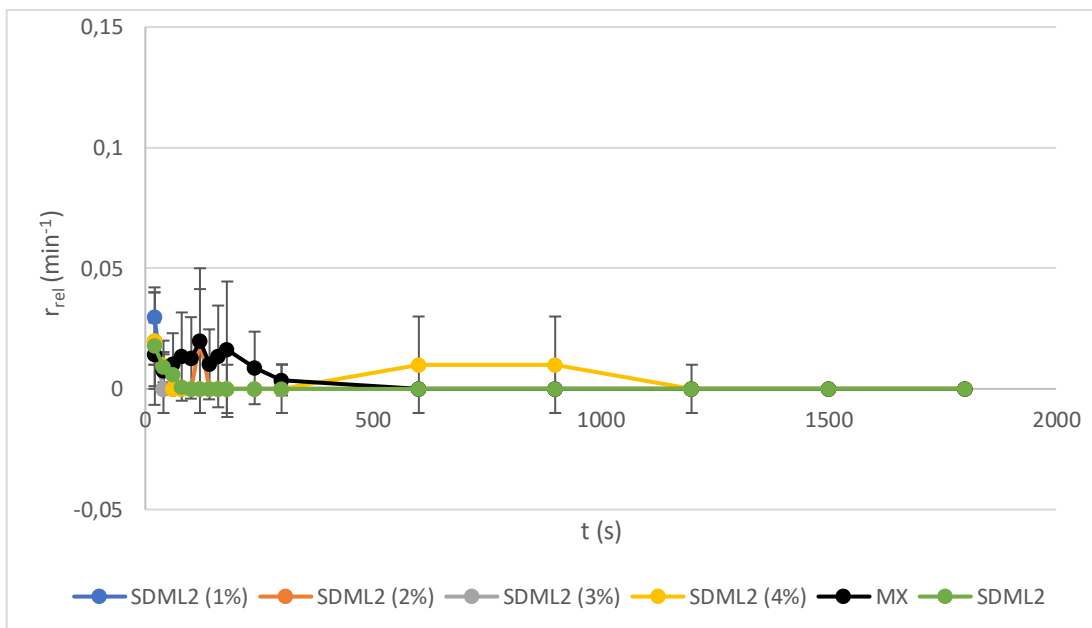
Graf 4: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML1 směsi.



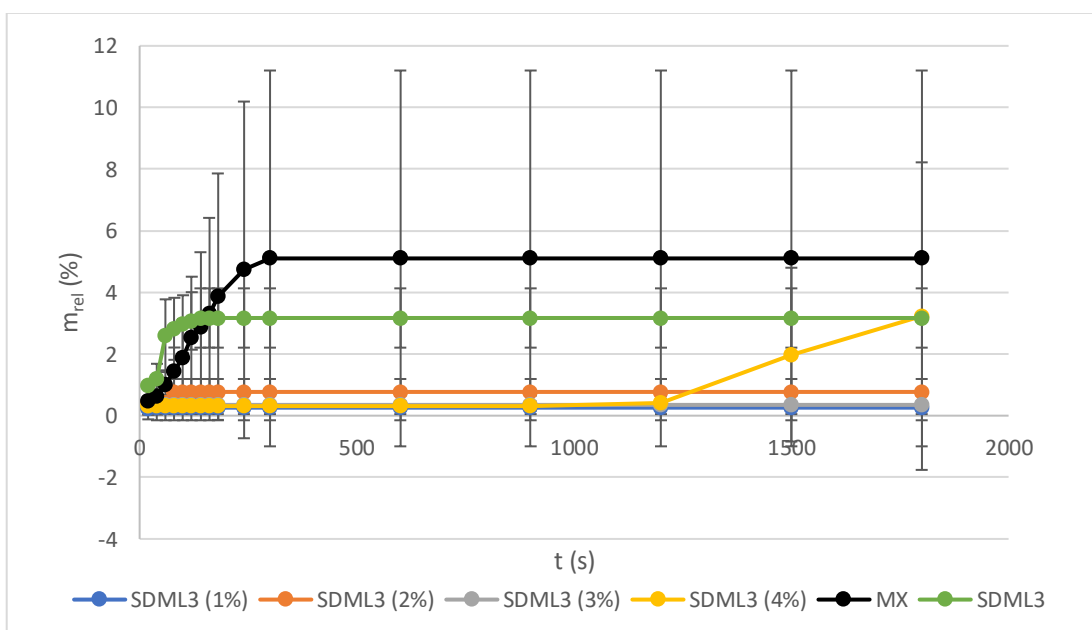
Graf 5: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML1 směsi.



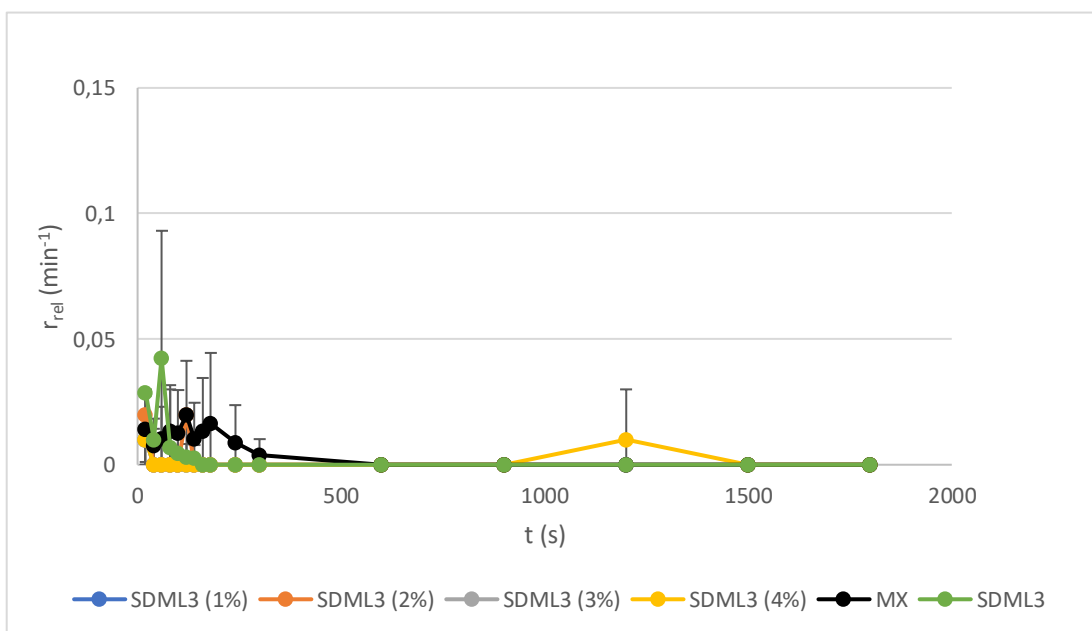
Graf 6: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML2 směsi.



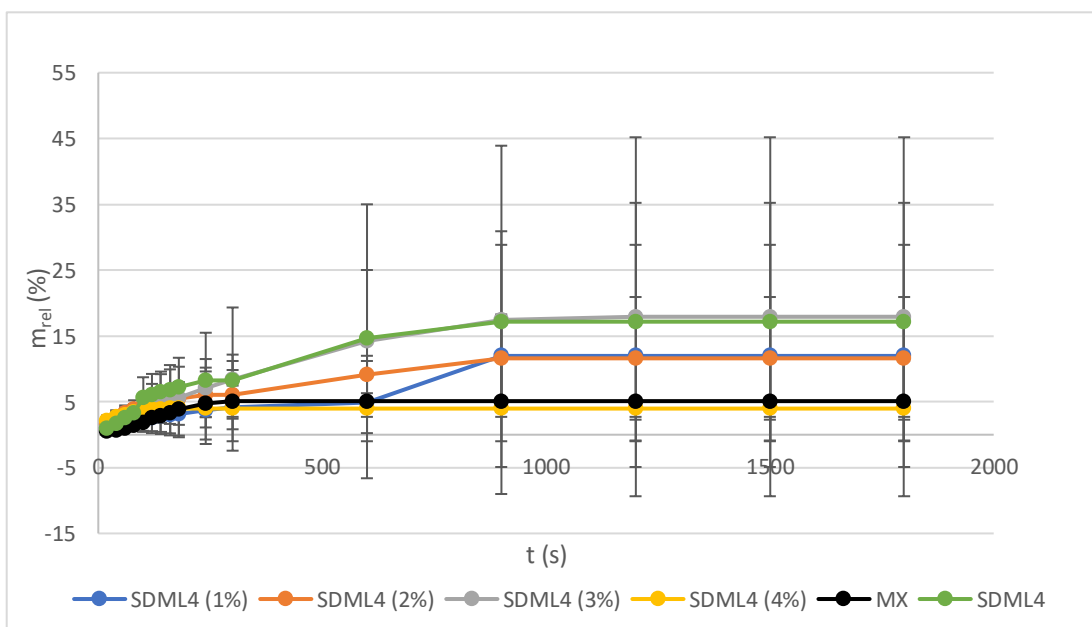
Graf 7: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML2 směsi.



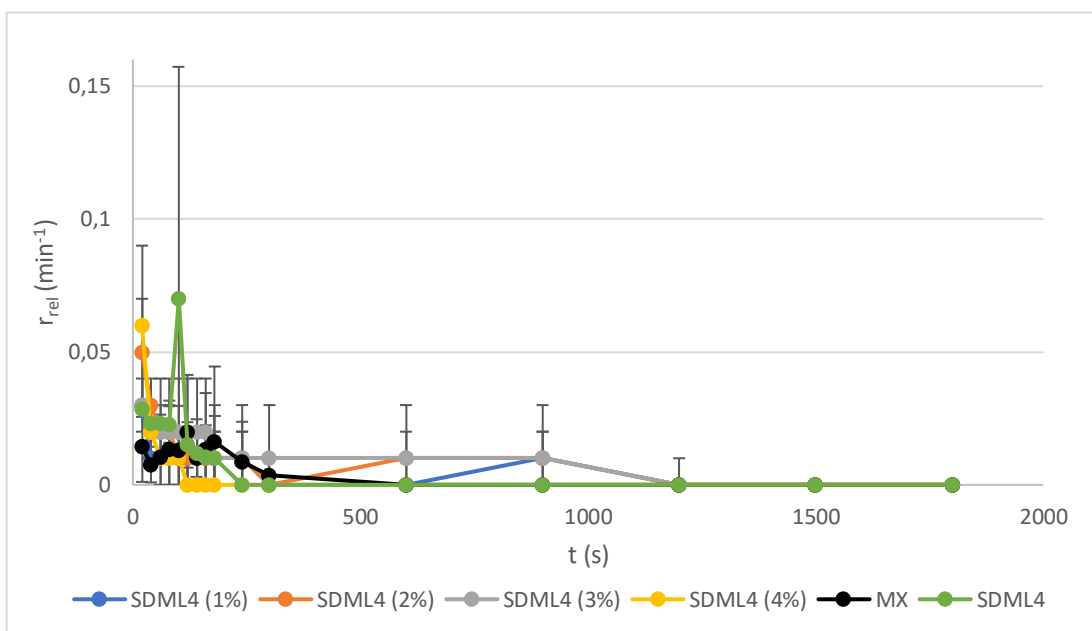
Graf 8: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML3 směsi.



Graf 9: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML3 směsi.



Graf 10: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML4 směsi.



Graf 11: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML4 směsi.

8.5 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Teplotní charakteristiky sprejově sušených směsí byly hodnoceny metodou diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC). Na obrázcích 6–9 jsou znázorněny termogramy čistých výchozích surovin – meloxikamu, chitosanu, laurylsíranu sodného a rozvolňovačla krospondonu. Díky těmto termogramům se můžou porovnat hodnoty výchozích látek se sušenými směsmi s rozvolňovačem. Jako příklady směsí jsou zobrazeny na obrázcích 12 a 13 termogramy vzorku SDML4 s nejméně (1%) a nejvíce (4%) zastoupeným množstvím rozvolňovačla. Teploty píků všech směsí jsou uvedeny v tabulce 4.

Na termogramech jsou viditelné píky zaznamenávající tepelné změny ve vzorku v průběhu měření. Charakteristické jsou výškou a plochou pod křivkou. Odpovídají dehydrataci CHIT a SLS, teplotě tání SLS a degradaci SLS a MX. Endotermické píky jsou v kladných hodnotách, charakteristické absorpcí tepla při jevech jako je dehydratace nebo tání. Exotermické píky jsou naopak v termogramech v záporných hodnotách z důvodu uvolňování tepla (např. při krystalizaci).

Na obrázcích 6–9 jsou zaznamenány výchozí suroviny. Termogram MX obsahuje endotermní pík tání při teplotě 259,9 °C s následnou degradací při teplotě 262 °C. Pík teploty tání MX při 257,8 °C, který byl následovaný dalším píkem degradace stanovili ve své studii také např. Pisani a kol. (49) Na obr. 7 je viditelný pík dehydratace chitosanu při teplotě 98,9 °C. Hodnota píku je ovlivněna ztrátou vody v polymeru. Podobné hodnoty čistého CHIT zaznamenali Mucha a kol. ve své studii (107), ve které byl tento široký endotermický pík v rozmezí 100–120 °C, v závislosti na množství vody obsažené ve vzorku. Termogram krospondonu na obr. 8 obsahuje jeden pík při 115,9 °C, který odpovídá nejspíš dehydrataci materiálu. V literatuře pak lze najít různé informace o teplotě skelného přechodu krospondonu. Podle typu krospondonu se tato teplota může pohybovat v rozmezí přibližně od 50 do 175 °C. (108) (109) V použitém CP byla jako skelný přechod detekována změna endotermie při 55,1 °C. Jako poslední je znázorněn SLS, který obsahuje 3 píky dehydratace – první při teplotě 14,3 °C, druhý s hodnotou 60,1 °C a třetí s teplotou 106,3 °C. Další viditelný je pík tání při teplotě 196 °C a dekompozice při teplotě 266 °C.

Na obrázku 10 je znázorněn termogram fyzikální směsi látek použitých pro sprejové sušení. Vyskytují se zde píky dehydratace SLS a CHIT, teplota tání SLS i následné rozkladné produkty. Teploty píků přibližně odpovídají teplotám čistých surovin, i když zde došlo k mírnému posunu hodnot patrně vlivem vlhkosti. Nejvýrazněji se změna projevila u MX, kde díky jeho nízkému obsahu může být pík teploty tání špatně detekovatelný a může také dojít ke snížení teploty a splnutí s píkem SLS. Během prostého smísení ale nepředpokládáme vznik interakcí mezi látkami.

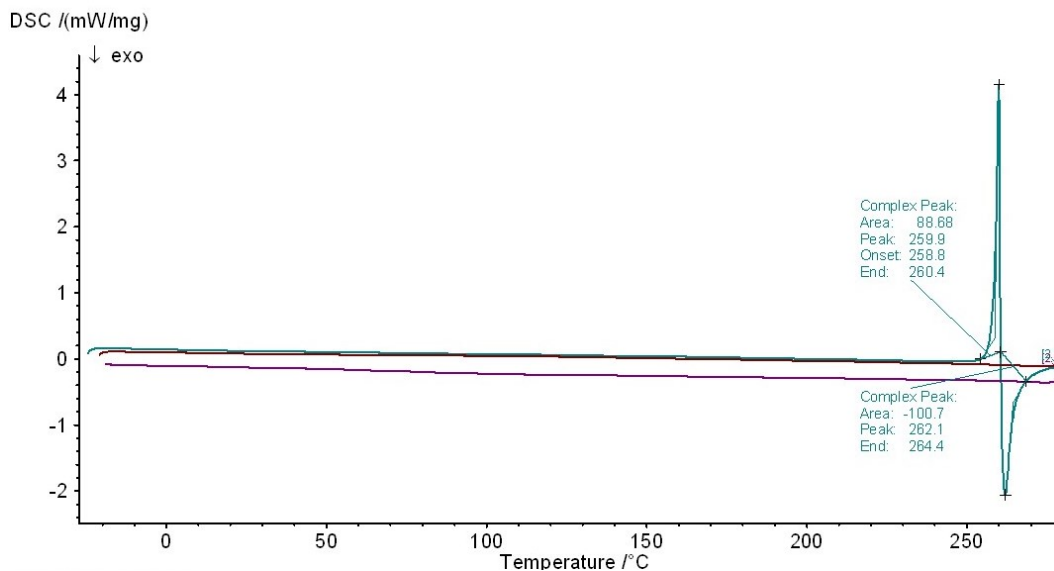
Termogram sprejově sušené SDML4 směsi bez rozvolňovadla je znázorněn na obr. 11 a umožňuje porovnání se vzorky s rozvolňovadlem. První pík při teplotě 92,8 °C je pík dehydratace CHIT v kombinaci s dehydratací SLS. Tato teplota je nižší oproti čistému CHIT (98,9 °C). Z tohoto píku následně vystupuje pík dehydratace SLS při teplotě 101 °C, který není výrazně odlišný od čistého SLS (106,3 °C). Další endotermní pík se nachází při teplotě 197 °C a odpovídá tání SLS, jelikož se objevuje i v termogramu samotného SLS (196 °C). Je ale možné že došlo ke splnutí píků SLS a MX, protože poté hned následuje dekompozice MX při 232 °C (u čistého MX 262,1 °C). Další možností je, že díky nižšímu obsahu MX ve směsi v porovnání s dalšími látkami, jsou jeho teplotní charakteristiky překryty převážně píky SLS a na termogramu není MX zachycen. Teplota tání SLS 191,5 °C byla také zjištěna ve studii Dave a kol (110). Poslední píky na termogramu patří degradačním produktům MX a SLS.

Termogram směsi SDML4 s 1% krospondonem, znázorněný na obr. 12, má při teplotě 119 °C první pík dehydratace CP, CHIT a SLS, s vyšší teplotou než u čistých látek. Široká endoterma kolem 100 °C indikuje ztrátu vody v důsledku hygroskopické povahy povidonu a vody obsažené v chitosanu. (111) Není zde patrná teplota skelného přechodu, která může být překryta právě píkem dehydratace. Druhý je pík tání SLS/MX při 196,5 °C, který dosahuje stejné hodnoty jako u SDML4 směsi bez CP. Poslední píky odpovídají degradaci SLS a MX a jsou shodné se směsí SDML4.

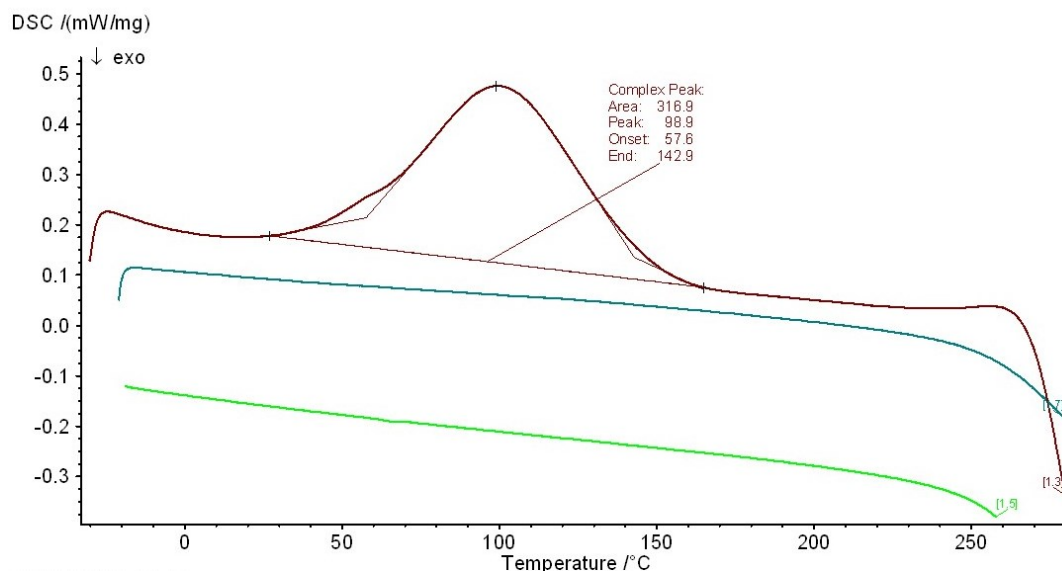
Termogram směsi SDML4 4% je znázorněn na obr. 13. První pík při teplotě 117,5 °C vzhledem k jeho ostrému tvaru odpovídá pravděpodobně teplotě dehydratace SLS. Zároveň ale v této oblasti bude pík dehydratace CHIT a CP. Další pík tání patřil

SLS/MX při teplotě 192,2 °C, oproti 197 °C v SDML4 směsi bez rozvolňovadla. Posledním byl pík dekompozice při 226,5 °C a 240,8 °C, tedy mírně nižší než u směsi SDML4 (232 °C a 242,7 °C), což může být způsobeno vlhkostí směsi.

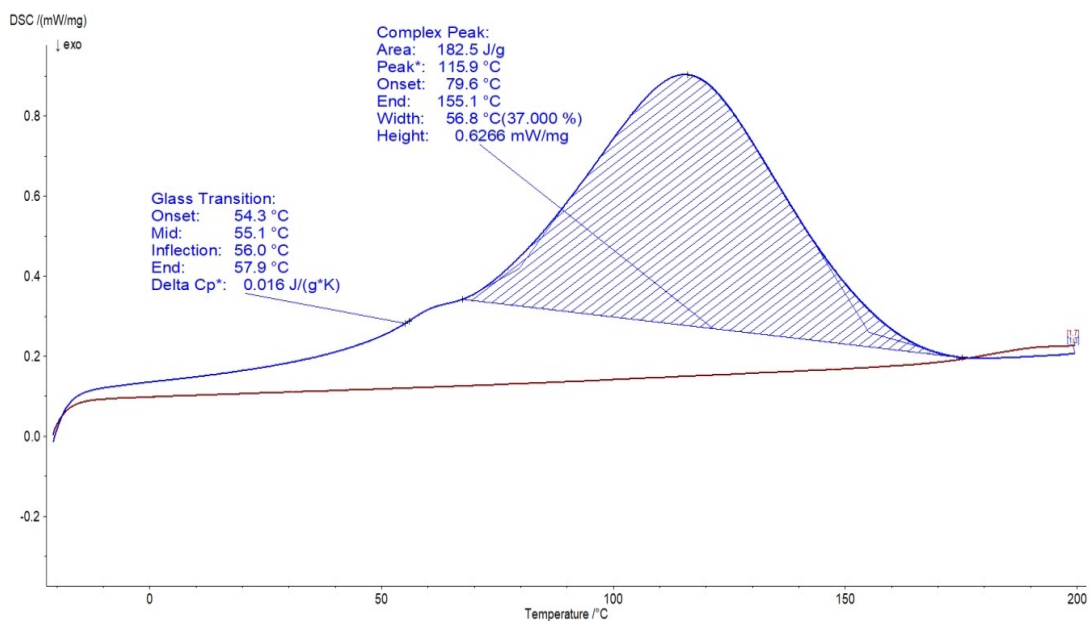
Celkově se koncentrace krospondonu na teplotních charakteristikách neprojevila a nepředpokládáme tak, že by docházelo k nějakým interakcím.



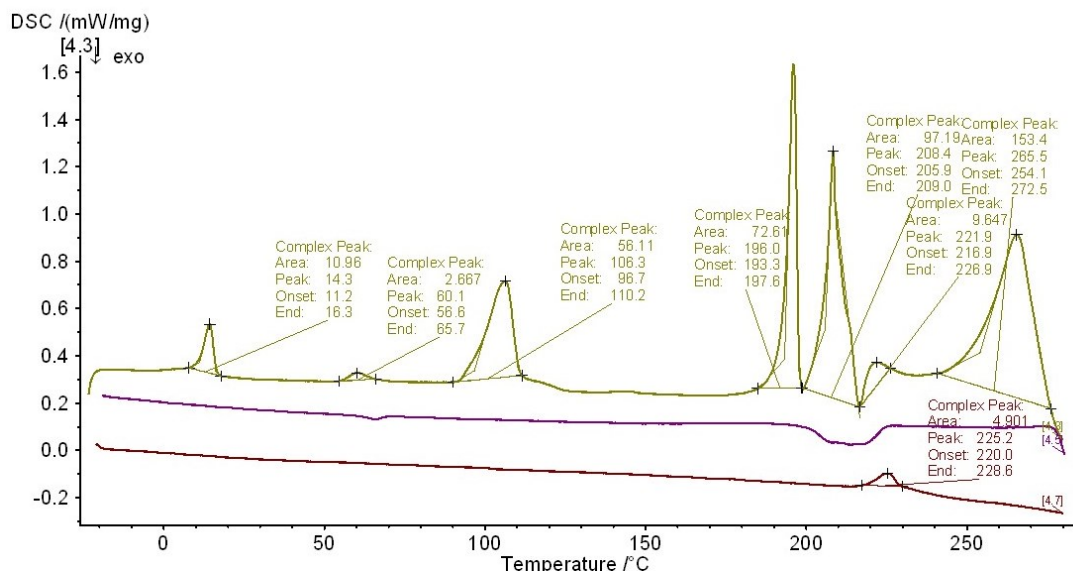
Obrázek 6: Termogram čistého meloxicamu. Zelená křivka (první ohřev), hnědá křivka (druhý ohřev), fialová křivka (chlazení).



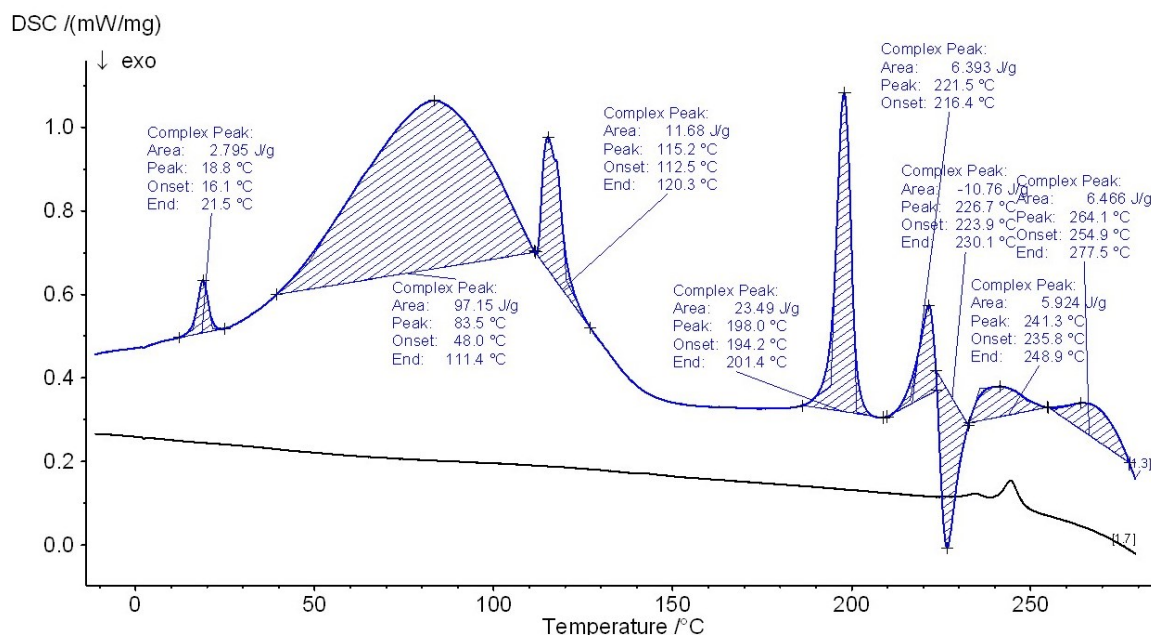
Obrázek 7: Termogram čistého chitosanu. Hnědá křivka (první ohřev), modrá křivka (druhý ohřev), zelená křivka (chlazení).



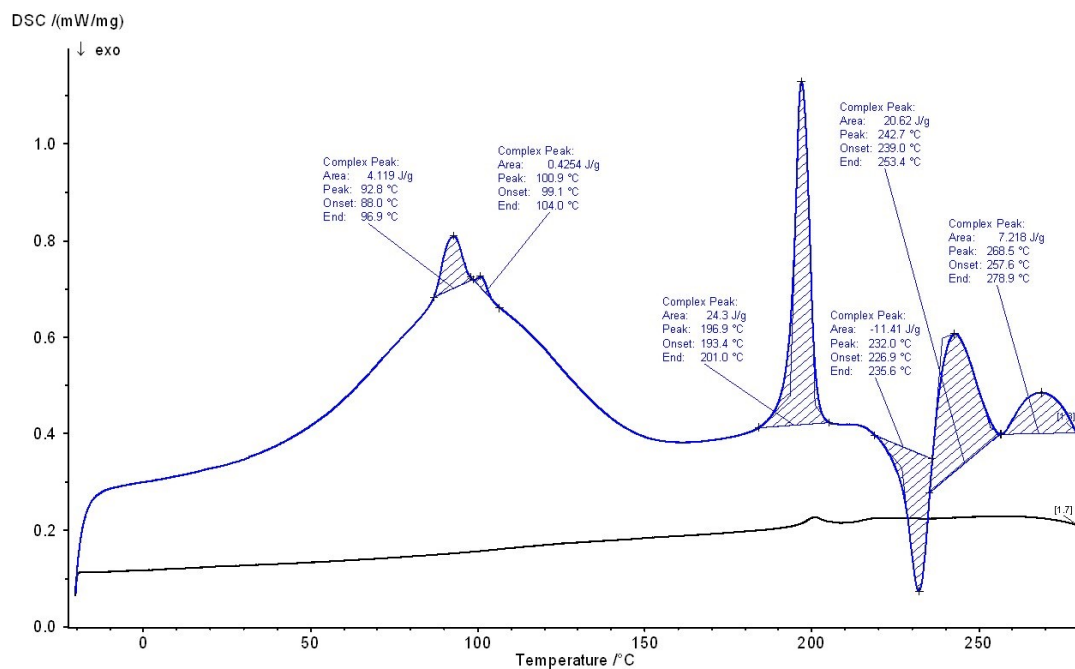
Obrázek 8: Termogram krosopovidonu



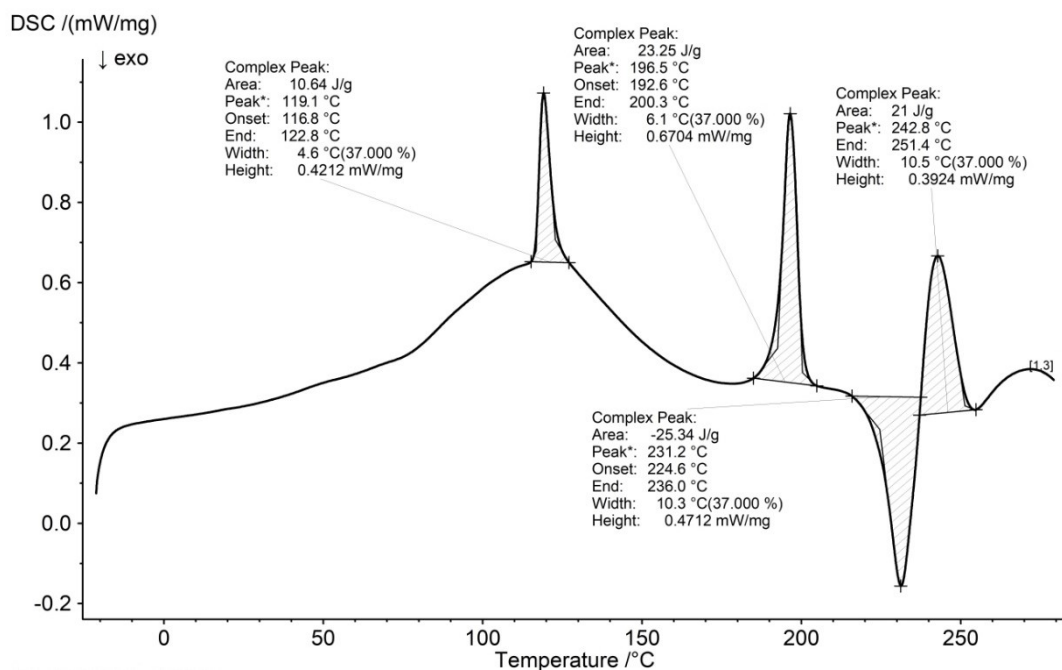
Obrázek 9: Termogram laurylsíranu sodného



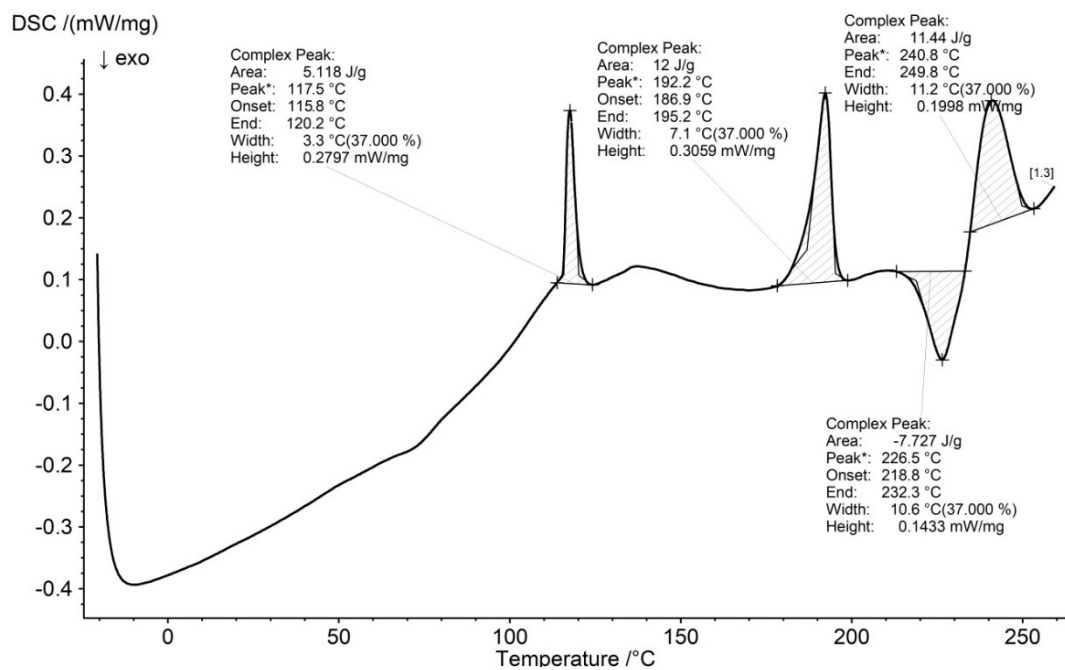
Obrázek 10: Termogram fyzikální směsi látek použitých pro sprejové sušení



Obrázek 11: Termogram SDML4 směsi bez kroskopolidonu



Obrázek 12: Termogram SDML4 1%



Obrázek 13: Termogram SDML4 4%

Tabulka 4: Srovnání teplot píků u směsi SDML4

Vzorek	Teplota dehydratace CP (°C)	Teplota tání SLS/MX (°C)	Degradace MX (°C)	Degradační produkty (°C)
SDML4 1%	119,1	196,5	231,2	242,8
SDML4 2%	117,8	195,6	230,4	241,8
SDML4 3%	118,0	179,5	199,9	234,9
SDML4 4%	117,5	192,2	226,5	240,8

9 Závěr

Diplomová práce hodnotila vliv krosppovidonu (CP) na vlastnosti tablet připravených ze sprejově sušeného materiálu obsahující léčivo meloxicam (MX) a pomocné látky chitosan (CHIT) a laurylsíran sodný (SLS). Z výsledků zkoušek na radiální pevnost vyplynulo, že se pevnost tablet po přidání rozvolňovadla snížila. Výjimkou byla směs SDML2 4 %. Závislost pevnosti na koncentraci rozvolňovadla se tedy neprojevila.

Zvýšení porozity vlivem CP nastalo pouze u SDML4 směsi 2 %, 3 %, a 4 %. Snížení pórovitosti u ostatních směsí může být způsobeno vyplněním volných částic pórů CP nebo omezením relaxace tablet po vylisování. Závislost mezi koncentrací CP a porozitou se ale nepotvrdila.

Tablety vykazovaly prodlouženou dobu rozpadu. Kromě směsi SDML4 1–3 % a SDML4 bez rozvolňovadla nespĺňují tablety dobu rozpadu danou lékopisem. Důvodem můžou být interakce mezi CP a SLS a chitosanem, který vytváří na povrchu tablet gelovou vrstvu.

Disolučními testy se vyhodnotilo pozitivní ovlivnění uvolňování léčiva u 4% směsi SDML1 (15,88 %) a SDML2 (15,15 %). U SDML3 směsi docházelo k malému uvolňování léčiva (3,23 %) a směs SDML4 3 % dosahovala podobných výsledků jako směs bez rozvolňovadla. Celkově došlo k menšímu uvolnění léčiva v porovnání s práškovým meloxicamem. Zkoušky disoluce u žádné směsi nepotvrdily přímý vliv koncentrace CP na množství uvolněného MX. Důvodem může být použití nízké koncentrace rozvolňovadla nebo nedostatečné nasávání vody kvůli gelaci chitosanu.

Na termogramech byly viditelné píky dehydratace CHIT a SLS, teploty tání SLS/MX a degradační produkty SLS a MX. Měření probíhalo na SDML4 směsi z důvodu nejvyššího obsahu MX. Celkově se koncentrace krosppovidonu neprojevila na změnách teplot a nepředpokládáme interakce mezi použitými látkami.

Výsledky práce představují prvotní výzkum a pro formulaci dalších závěrů nebo doporučení pro přípravu pevné lékové formy je nezbytné provést další experimenty a výsledky vyhodnotit detailněji.

10 Citovaná literatura

1. Savjani, K.T., et al. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research Notices*. 2012, s. 10, ISSN: 2090-6145.
2. Desai, P.M., et al. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016, 105(9), s.2545-2555, ISSN: 0022-3549.
3. Santos, D., Maurício, A.T., Sencadas, V., Santos, J.D., Fernandes, M.H., Gomes P.S. Spray Drying: An Overview. *Biomaterials - Physics and Chemistry - New Edition*. 2018, 2, s.114, ISBN : 978-1-83881-376-5.
4. Adhikari, B., Timilsena, Y., Haque, M.A. Spray Drying. *Drying Technologies for Foods Fundamentals and Applications, New India Publishing Agency, New Delhi*. 2015, ISBN 9781138733084.
5. Shazly, G., Badran, M., Zoheir, K., Alomrani., A. Utilization of spray drying technique for improvement of dissolution and anti-inflammatory effect of Meloxicam. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2015, 28(1), s.103-111, ISSN: 1011-601X.
6. Berardi, A., et.al. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022, 70, ISSN: 2588-8943.
7. Ramírez, D. G., Robles, L.V. Contrasting the crospovidones functionality as excipients for direct compression. *Brazilian Journal of*. 2015, 51(1), s.155-171, ISSN: 2175-9790.
8. Franco, P., et al. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers*. 2020, 12(5), s.1114, ISSN: 2073-4360.
9. Khadka, P., et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, 9(6), s. 304-316, ISSN: 1818-0876.
10. Danish, K.A., Lubhan, S. Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2016, 6(3), s. 34-41, ISSN: 2250-1177.
11. Kawabata, Y., et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, 420(1), s.1-10, ISSN: 0378-5173.
12. Vraníková, B., Gajdziok, J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. *Česká a slovenská farmacie*. 2015, 64, s.159-172, ISSN 1803-6597.

13. Weyna, D. R. , Cheney M. L. et al. Improving Solubility and Pharmacokinetics of Meloxicam via Multiple-Component Crystal Formation. *Molecular Pharmaceutics*. 2012, 9(7), s.2094–2102, ISSN:1543-8392.
14. Školáková, T., Zámostný, P. Techniky Mletí a společného Mletí Jako přístupy Ke zvýšení Rychlosti rozpouštění špatně rozpustných léčiv. *Chem. Listy*. 2020, 114, s.591-601, ISSN 1213-7103.
15. Vemula, V.R. a Lagishetty, V. Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010, 5(1), ISSN 0976 – 044X.
16. Krishnaiah, Y. S.R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2010, 2(2), s.028-036, ISSN:0975-0851.
17. Sahoo, S.K., Labhasetwar, V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discovery Today*. 2003, 8(24), s.1112-1120, ISSN: 1359-6446.
18. Vraníková, B., et al. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020, 591, s.120019, ISSN: 0378-5173.
19. Saharan V., et al. Dissolution Enhancement of Drugs. *International Journal of Health Research*. 2009, 2(2), s.107-124, ISSN: 1596-9819.
20. Okáčová, V., et al. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chemické listy*. 2010, 104(1), s. 21-26, ISSN 0009-2770.
21. Vehring R., et al. Particle formation in spray drying. *Journal of Aerosol Science*. 2007, 38(7), s.728-746, ISSN: 0021-8502.
22. Ali, M., et al. Application of polysaccharides for the encapsulation of beneficial microorganisms for agricultural purposes: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023, 244, s.125366, ISSN: 0141-8130.
23. Sollohub, K., CAL, K. Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 99(2), s.587-597, ISSN: 0022-3549.
24. Aundhia, C.J., et al. Spray Drying in the Pharmaceutical Industry – A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2011, 2(1), s. 125-138, ISSN: 2231-6876.
25. Salama, A.H. Spray drying as an advantageous strategy for enhancing. *Drug Delivery and Translational Research*. 2020, 10, s.1–12, ISSN: 2190-393X.
26. Gomez, M., Vehring, R. Spray Drying and Particle Engineering in Dosage Form Design for Global Vaccines. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2022, 35(3), s.121-138, ISSN:1941-2711.

28. Spray Drying: Advantages and Disadvantages. *Ascendia Pharma*. 2022, citováno 8.2.2024, dostupné z: <https://ascendia-pharma.com/newsroom/2022/02/16/spray-drying-advantages-and-disadvantages>.
29. Al-Zoubi, N., Gharaibeh, S., Aljaberi, A., Nikolakakis, I. Spray Drying for Direct Compression of Pharmaceuticals. *Processes*. 2021; 9(2), s.267, ISSN: 2227-9717.
30. Felicity, T. Spray Drying: Supporting Patient-Centric Drug Development. *Pharmaceutical Technology Europe's*. 2019, 43(4), citováno 8.11.2023, dostupné z: <https://www.pharmtech.com/view/spray-drying-supporting-patient-centric-drug-development>.
31. Ziaee, A., et al. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019, 127, s. 300-318, ISSN: 0928-0987.
32. Felicity, T. Tackling Solubility in Drug Development. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2019, 43(12), s. 24–25, citováno dne 2.12.2023, dostupné z: <https://www.pharmtech.com/view/tackling-solubility-drug-development>.
33. Baumann, J.M., et al. Engineering Advances in Spray Drying for Pharmaceuticals. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2021, 12, s. 217-240, ISSN: 1947-5446.
34. Davis, M., Walker, G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018, 269, s.110-120, ISSN: 0168-3659.
35. Khalil, N.Y., et al. Meloxicam. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2020, 45,(6), s.159-197, ISSN: 1871-5125.
36. Gao, J., et al. Strategies for meloxicam delivery to and across the skin: a review, Drug Delivery. *Drug Delivery*. 2016, 23(8), s. 3146-3156, ISSN: 1521-0464.
37. Suchý, D., Reichl, M. Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. *Klin Farmakol Farm*. 2003, 17(3), s.166-169, ISSN: 1803-5353.
38. Berkowitz, R.D., Mack, R.J., McCallum, S.W. Meloxicam for intravenous use: review of its clinical efficacy and safety for management of postoperative pain. *Pain management*. 2020, 11(3), ISSN: 1758-1877.
39. Meloxicam. *Edukafarm*. 2008, citováno 12. 10.2023, dostupné z: <https://edukafarm.cz/temata-a-clanky/revmatologie-ortopedie/meloxikam>.
40. Yu, J., et al. Pharmacokinetics of Meloxicam Tablets in Healthy Chinese Adults in the Fasting and Fed States: A Single-Site, Single-Dose, Randomized, Open, 2-Period, 2-Sequence, Crossover Bioequivalence Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2022, 11, s.71-79, ISSN: 2160-7648.

41. Türck, D., Roth, W., Busch, U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*. 1996, 35(1), s.-13-16, ISSN: 1179-1926.
42. Patera, J., Němečková, P., Zámotný, P. Dissolution Kinetics of Meloxicam Formulations Co-Milled with Sodium Lauryl Sulfate. *Pharmaceutics*. 2022, 14(10), s.2173, ISSN: 1999-4923.
43. Deepa P., et.al. Solid dispersion of meloxicam: Factorially designed dosage form for geriatric population. *Acta Pharmaceutica*. 2008, 58(1), ISSN:1846-9558.
44. Obaidat, A., et.al. Development and evaluation of fast-dissolving tablets of meloxicam- β -cyclodextrin complex prepared by direct compression. *Acta Pharmaceutica*. 2011, 61(1), ISSN:1846-9558.
45. Chvatal, A., Ambrus, R., Party, P., et al. Formulation and comparison of spray dried non-porous and large porous particles containing meloxicam for pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019, 559, s.68-75, ISSN: 0378-5173.
46. Chvatal, A., Farkas, Á., Balásházy, L., Szabó-Révész, P., Ambrus, R. Aerodynamic properties and in silico deposition of meloxicam potassium incorporated in a carrier-free DPI pulmonary system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017, 520(1-2), s.70-78, ISSN: 0378-5173.
47. Shoormeij, Z., et.al. Preparation and physicochemical characterization of meloxicam orally fast disintegration tablet using its solid dispersion. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 2017, 53(4), ISSN: 2175-9790.
48. Swamy, P., et al. Orodispersible tablets of meloxicam using disintegrant blends for improved efficacy. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007, 69(6), ISSN:1998-3743.
49. Pisani, S., et.al. Tableted hydrophilic electrospun nanofibers to promote meloxicam dissolution rate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021, 66, s. 102878, ISSN: 1773-2247.
50. Yuan, Y. et. al. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006, 321(1), s. 117-123, ISSN: 0378-5173.
51. Naidu, N.B., Chowdary, K.P., Murthy, K.V., Satyanarayana, V., Hayman, A.R., Becket, G. Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-cyclodextrin binary systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004, 35(1), s. 75-86, ISSN: 0731-7085.
52. Chang, J.S., Huang, Y.B., Hou, S.S., Wang, R.J., Wu, P.C., Tsai, Y.H. Formulation optimization of meloxicam sodium gel using response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007, 338(1), s.48-54, ISSN: 0378-5173.

53. Young-Chang, A.h, Choi, J.K., et. al. A novel transdermal patch incorporating meloxicam: In vitro and in vivo characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, 385 (1-2), s12-19, ISSN:1873-3476.
54. Khurana, S., Jain, N.K., Bedi, P.M.S. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation. *Life Sciences*. 2013, 92(6), s.383-392, ISSN: 0024-3205.
55. Euler-Ziegler, L., Velicitat, P., Bluhmki, E. et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm. res. Inflammation Research*. 2001, 50(1), s.5–9, ISSN: 1420-908X.
56. Baldrick, P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2010, 56(3), s.290-299, ISSN: 0273-2300.
57. Vavříková, E., Vinšová, J. Chitosan a jeho farmaceutické aplikace. *Chemické Listy*. 2009, 103(1), s.56-65, ISSN: 1213-7103.
58. Jin, T., et.al. Chitin and chitosan on the nanoscale. *The Royal Society of Chemistry*. 2021, 6, s.505-542, ISSN: 2055-6764.
59. Bakshi, P.S, e.al. Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020, 150, s.1072-1083, ISSN: 0141-8130.
60. Honarkar, H., Barikani, M. Applications of biopolymers I: chitosan. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2009, 140, s.1403–1420, ISSN: 0026-9247.
61. Inmaculada, A., et.al. Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. *Polymers*. 2021, 13(19), s.3256, ISSN: 2073-4360.
62. Kołodziejska, M., et.al. Chitosan as an Underrated Polymer in Modern Tissue Engineering. *Nanomaterials*. 2021, 11(11), s.3019, ISSN: 2079-4991.
63. Rizeq, B.R, Younes, N.N, Rasool, K., Nasrallah, G.K. Synthesis, Bioapplications, and Toxicity Evaluation of Chitosan-Based Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20(22), s.5776, ISSN: 1422-0067.
64. Brokešová, J., et.al. Mechanistic study of dissolution enhancement by interactive mixtures of chitosan with meloxicam as model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022, 169, s.106087, ISSN: 0928-0987.
65. Draksiene, G., Venclovaite, B., Pudziuvelyte, L., Ivanauskas, L., Marksa, M., Bernatoniene, J. Natural Polymer Chitosan as Super Disintegrant in Fast Orally Disintegrating Meloxicam Tablets: Formulation and Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021, 13(6), s.879., ISSN: 1999-4923.
66. MIH, K. a et al. Chitosan-based Polymer Matrix for Pharmaceutical Excipients and Drug Delivery. 2019, 26(14), s.12, ISSN:1875-533X.

67. Mengatto, L.N., Helbling, I.M., Luna, J.A. Recent advances in chitosan films for controlled release of drugs. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2012, 6(2), s. 156-70, ISSN:2212-4039.
68. Nirmala, E., et al. A REVIEW ON SODIUM LAURYL SULPHATE- A SURFACTANT. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2021, 10(13), s.506-512, ISSN 2277– 7105.
69. Lee, E. J., et.al. Bioavailability of cyclosporin A dispersed in sodium lauryl sulfate– dextrin based solid microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, 218(1-2), s.125-131, ISSN:1873-3476.
70. Alizadeh, M.N., et al,. Solubilization of drugs using sodium lauryl sulfate: Experimental data and modeling. *Journal of Molecular Liquids*. 2018, 268, s.410-414, ISSN: 0167-7322.
71. Sodium laurilsulfate used as an excipient. *European Medicines Agency*. 2015, citováno 13.10.2023, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-sodium-laurilsulfate-used-excipient-context-revision-guideline-excipients-label-and-package-leaflet-medicinal-products-human-use-draft-report_en.pdf.
72. Niraula, T.P., et al. Sodium dodecyl sulphate: A very useful surfactant for Scientific Invetigations. *Journal of Knowledge-based Innovation in China*. 2014, 2(1), s.111-113, ISSN:2350-8884.
73. Sodium Lauryl Sulfate Excipient | Uses, Suppliers, and Specifications. *Pharmacentral*. citováno 1.12.2023, dostpné z :<https://pharmacentral.com/product/sodium-lauryl-sulfate-pharmaceutical-excipient/>.
74. Alshora, D.H., et.al. The role of sodium lauryl sulfate on formulation of directly compressed tablets containing simvastatin and aspirin: Effect on drugs dissolution and gastric mucosa. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022, 30(5), s.635-645, ISSN: 1319-0164.
75. Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E. et al. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *The AAPS Journal*. 2020, 22(46), ISSN:1550-7416.
76. Gajdziok, J. Superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii. *Česká a slovenská farmacie*. 2018, 67, s.59-65, ISSN: 1805-4439.
77. Quodbach, J., Kleinebudde, P. Systematic classification of tablet disintegrants by water uptake and force development kinetics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014, 66(10), s1429–1438, ISSN: 2042-7158.
78. Khattab, I., Menon, A., et.al. Effect of Mode of Incorporation of Disintegrants on the Characteristics of Fluid-bed Wet-granulated Tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1993, 45(8), s.687–691, ISSN: 2042-7158.

79. Rudnic, E.M, Lausier, J.M, Chilamkurti, R.N, Rhodes, C.T. Studies of the Utility of Cross Linked Polyvinylpyrrolidone as a Tablet Disintegrant. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1980, 6(3), s. 291–309, ISSN:520-5762.
80. Zheng, A.Y, Heng, P.W.S, Chan, L.W. Tablet Disintegrability: Sensitivity of Superdisintegrants to Temperature and Compaction Pressure. *Pharmaceutics*. 2022, 14(12), s.2725, ISSN:1999-4923.
81. U.S. Pharmacopeia National Formulary 2011: USP 34 NF 29. United States Pharmacopeial. 2011, ISBN: 1223005313.
82. Crospovidone Excipient | Uses, Suppliers, and Specifications (online). *Pharma Central*. Citováno 28.10.2023. Dostupné z: <https://pharmacentral.com/product/crospovidone-pharmaceutical-excipient/>.
84. Bushra, R., Shoaib, M.H., Aslam, N., Hashmat, D., Ur-Rehman, M. Formulation development and optimization of Ibuprofen tablets by direct compression method. *Pak J Pharm Sci*. 2008, 21(2), s.113-20, ISSN: 1011-601X.
85. Shah, V., et al. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of metoclopramide hydrochloride direct compression technique. *INTERNATIO NAL JO URNAL O F DRUG DISCO VERY AND H ERBAL RES EARCH (IJDDHR)*. 2011, 1(2), s.100-103, ISSN: 2231-6078.
86. Bolhuis, G.K, et.al. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997, 5(2), s.63-69, ISSN: 0928-0987.
87. Sacchetti, M., Teerakapibal, R., Kim, K. et al. Role of Water Sorption in Tablet Crushing Strength, Disintegration, and Dissolution. *AAPS PharmSciTech*. 2017, 18, s. 2214–2226, ISSN:1530-9932.
88. Hiew, T. N., et al. Effect of Moisture Sorption on the Performance of Crospovidone. *Int. J. Pharm.* 2016, 514, s. 322-331, ISSN 1873-3476.
89. Liew, C.V, Gu, L, Soh, J.L.P. et al. Functionality of Cross-Linked Polyvinylpyrrolidone as a Spheronization Aid: A Promising Alternative to Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Research*. 2005, 22, s.1387–1388, ISSN: 0724-8741.
90. Hersen-Delesalle, C., Leclerc, B., Couarraze, G., Busignies, V., Tchoreloff, P. The Effects of Relative Humidity and Super-Disintegrant Concentrations on the Mechanical Properties of Pharmaceutical Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2007, 33(12), s. 1297–1307, ISSN: 0363-9045.
91. Mir, V.G., Heinämäki, J., Antikainen, O., et al. Direct compression properties of chitin and chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, 69(3), s. 964-968, ISSN: 0939-6411.

92. Johansson, B., et al. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001, 52 (3), s. 347-357, ISSN: 0939-6411.
93. Český lékopis 2017, Praha: Grada Publishing, a.s., 2017, ISBN 978-80-271-0500-7.
94. Badwan, A. A., et al. Chitin and Chitosan as Direct Compression Excipients in Pharmaceutical Applications. *Marine Drugs*. 2015, 13(3), s.1519-1547, ISSN:1660-3397.
95. Quodbach, J., Moussavi, A., Tammer, R., Frahm, J., Kleinebudde, P. Tablet Disintegration Studied by High-Resolution Real-Time Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, 103(1), s. 249-255, ISSN: 0022-3549.
96. Berardi, A., Bisharat, L., et al. A Simple and Inexpensive Image Analysis Technique to Study the Effect of Disintegrants Concentration and Diluents Type on Disintegration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, 107 (10), s. 2643-2652, ISSN: 0022-3549.
97. Qi, S., Roser S., Edler K.J, et al. Insights into the Role of Polymer-Surfactant Complexes in Drug Solubilisation/Stabilisation During Drug Release from Solid Dispersions. *Pharmaceutical Research*. 2013, 30, s. 290–302, ISSN: 0724-8741.
98. Berkenkemperm, S., Keizer, HL., Lindenberg, M., Szepes, A., Kleinebudde, P. Functionality of disintegrants with different mechanisms after roll compaction. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020, 584, s. 119434, ISSN: 0378-5173.
99. Purcell, I.P., Lu, J.R, Thomas, R.K, Howe, A.M., Penfold, J. Adsorption of Sodium Dodecyl Sulfate at the Surface of Aqueous Solutions of Poly(vinylpyrrolidone) Studied by Neutron Reflection. *Langmuir ACS Publications*. 1998, 14, (7), s.1637–1645, ISSN: 1520-5827.
100. Sawayanagi, Y., Nambu, N., Nagai, T. Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to lactose or potato starch. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1982, 30(8), s. 2935-2940, ISSN: 1347-5223.
101. Pětioká, M. Příprava sprejově sušeného prášku s různým množstvím chitosanu. *Diplomová práce*. 2022, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové.
102. Kampanart, H. Impact of salt form and molecular weight of chitosan on swelling and drug release from chitosan matrix tablets. *Carbohydrate Polymers*. 2013, 97(1), s. 26-33, ISSN: 0144-8617.
103. Setty, C.M., Prasad, D.V., Gupta, V.R., Sa, B. Development of fast dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2008, 70(2), s.180–185, ISSN: 1998-3743.

104. Zhao, N., Augsburger, L.L. Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution. *AAPS PharmSciTech*. 2005, 6 (79), ISSN: 1530-9932.
105. Kepsutlu, A. R., et al. Evaluation of chitosan used as an excipient in tablet formulations. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 1999, 56, s. 227-236, ISSN: 0001-6837.
106. Kristmundsdottir, T., Ingvarsdóttir, K., & Sémundsdóttir, G. Chitosan Matrix Tablets: The Influence of Excipients on Drug Release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1995, 21(13), s. 1591–1598, ISSN: 0363-9045.
107. Mucha, M., Pawlak A. Thermal analysis of chitosan and its blends. *Thermochimica Acta*. 2005, 427 (1), s.69-76, ISSN: 0040-6031.
108. Shin, S.CH., et al. Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998, 175 (1), s. 17-24, ISSN: 0378-5173.
109. Buhler, V. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone – Excipients for the Pharmaceutical Industry. *BASF SE*. 2008, dostupné na : <https://www.pharmacompass.com/pAssets/pdf/edqm/application/gmp-kollidon.pdf>.
110. Dave R.H, Patel H.H, Donahue E, Patel A.D. To evaluate the change in release from solid dispersion using sodium lauryl sulfate and model drug sulfathiazole. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012, 39 (10), s. 1562-1572, ISSN: 0363-9045.
111. Nair, R., Gonen, S., Hoag, S.W. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002, 240 (1–2), s. 11-22, ISSN: 0378-5173.

11 Seznam obrázků

Obrázek 1: Strukturní vzorec meloxicamu.....	23
Obrázek 2: Deacetylace chitinu na chitosan.....	27
Obrázek 3: Strukturní vzorec laurylsíranu sodného.....	31
Obrázek 4: Strukturní vzorec krosповidonu.....	35
Obrázek 5: Zdokumentované tablety po disolučním testu: A) tablety SDML1 s CP, B) směs SDML2 s CP, C) směs SDM3 s CP, D) tablety bez rozvolňovadla SDML2....	55
Obrázek 6: Termogram čistého meloxicamu. Zelená křivka (první ohřev), hnědá křivka (druhý ohřev), fialová křivka (chlazení).	62
Obrázek 7: Termogram čistého chitosanu. Hnědá křivka (první ohřev), modrá křivka (druhý ohřev), zelená křivka (chlazení).....	62
Obrázek 8: Termogram krosповidonu	63
Obrázek 9: Termogram laurylsíranu sodného	63
Obrázek 10: Termogram fyzikální směsi látek použitých pro sprejové sušení.....	64
Obrázek 11: Termogram SDML4 směsi bez krosповidonu	64
Obrázek 12: Termogram SDML4 1%.....	65
Obrázek 13: Termogram SDML4 4%	65

12 Seznam tabulek

Tabulka 1: Parametry teplotního programu	43
Tabulka 2: Vzorce použité pro výpočet disolučních parametrů	45
Tabulka 3: Pórovitost tablet.....	48
Tabulka 4: Srovnání teplot píků u směsi SDML4	66

13 Seznam grafů

Graf 1: Kalibrační křivka meloxicamu	44
Graf 2: Radiální pevnost tablet SDML směsí.....	46
Graf 3: Doba rozpadu tablet	50
Graf 4: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML1 směsí.....	55
Graf 5: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML1 směsí.	56
Graf 6: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML2 směsí.....	56
Graf 7: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML2 směsí.	57
Graf 8: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML3 směsí.....	57
Graf 9: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML3 směsí.	58
Graf 10: Vliv CP na relativní množství MX uvolněného z tablet SDML4 směsí.....	58
Graf 11: Vliv CP na relativní rychlost rozpouštění z tablet SDML4 směsí.....	59