Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

katedra Farmaceutické technologie

Diplomová práce

Vliv koncentrace anionického tenzidu na uvolňování léčiva ze sprejově sušeného prášku

Effect of anionic surfactant concentration on drug release from spray-dried powder

2025 Klára Lamiová

Prohlášení

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

v Hradci Králové Klára Lamiová

Poděkování

Děkuji školitelce mé diplomové práce paní PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky a trpělivost, kterou mi věnovala při zpracování této práce. Rovněž si velmi vážím vstřícnosti a pomoci PharmDr. Terezy Vařilové při získávání dat pro experimentální část.

OBSAH

1 ABSTRAKT 6

2 ABSTRACT 7

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE 9

4 SEZNAM ZKRATEK 10

5 ÚVOD 11

6 TEORETICKÁ ČÁST 12

6.1 Sprejové sušení 12

6.2 Meloxikam 15

6.3 Laurylsíran sodný 18

6.4 Chitosan 20

6.5 Tenzidy 23

6.6 Micely 25

6.7 Micelární solubilizace 27

6.8 Využití tenzidů pro sprejové sušení 29

6.9 Vliv koncentrace tenzidu na uvolňování léčiva 31

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 34

7.1 Použitá zařízení 34

7.2 Použité suroviny 35

7.3 Použité metody 36

7.3.1 Sprejové sušení 36

7.3.2 Optická mikroskopie 37

7.3.3 Příprava fyzikálních směsí 37

7.3.4 Ověřování koncentrace meloxikamu 38

7.3.5 Disoluce sušených a fyzikách směsí 39

7.3.6 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM) 40
7.3.7 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) 41
8 DISKUZE A VÝSLEDKY 42
8.1 Vliv koncentrace roztoku na vzhled částic 43
8.2 Vyhodnocení teplotních charakteristik pomocí DSC 48
8.3 Hodnocení rychlosti a množství uvolněného léčiva 55
9 ZÁVĚR 65
10 SEZNAM OBRÁZKŮ 67
11 SEZNAM TABULEK 68
12 SEZNAM GRAFŮ 69
13 CITOVANÁ LITERATURA 70

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Klára Lamiová

Název diplomové práce: Vliv koncentrace anionického tenzidu na uvolňování léčiva ze sprejově sušeného prášku

V této práci byly hodnoceny směsi obsahující meloxikam (MX), chitosan (CHIT) a různé množství laurylsíranu sodného (SLS). Tyto vzorky byly připraveny sprejovým sušením při teplotě 170 °C a následně porovnány s odpovídajícími fyzikálními směsmi a čistými surovinami.

Vzhled připravených částic byl zkoumán pomocí optického a skenovacího elektronového mikroskopu. Bylo zjištěno, že sprejové sušení ovlivnilo morfologii částic meloxikamu a laurylsíranu sodného, jejichž původně nepravidelné částice se změnily ve sférické, protože byly v roztoku rozpuštěny a při atomizaci do sušící komory vznikly kulovité útvary. Chitosan byl ve směsi suspendován, proto prošel procesem sušení bez viditelných změn. Z pořízených snímků nebyl prokázán zásadní vliv koncentrace tenzidu na vzhled částic.

Tepelné vlastnosti vzorků byly hodnoceny metodou diferenciální skenovací kalorimetrie. Výsledky ukázaly, že sprejové sušení a přítomnost SLS mohly výrazně snížit teplotu tání MX. Tuto skutečnost nelze s jistotou potvrdit, neboť tento pík nebyl spolehlivě detekován. U ostatních složek nebyly zaznamenány významné posuny teplot. Při hodnocení tepelných vlastností sušených směsí nebyl pozorován vliv koncentrace SLS na tyto vlastnosti.

Na závěr bylo hodnoceno uvolňování léčiva pomocí metody disoluce průtokovou celou (disolučním médiem byl fosfátový pufr o pH 6,8). Výsledky byly změřeny pomocí UV/VIS spektrofotometru při vlnové délce 363 nm. Z výsledných grafů lze potvrdit, že jak přítomnost SLS, tak i sprejové sušení mají významný vliv na množství uvolněného MX a rychlost jeho uvolňování. Nejlepších výsledků bylo dosaženo v zastoupení nižšího množství tenzidu, konkrétně 1,2 g a 2,4 g, což odpovídá procentuální koncentraci 0,3 – 0,6 %.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Supervisor: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Klára Lamiová

Title of Thesis: Effect of surfactant concentration on drug release from spray-dried powder

In this study, mixtures containing meloxicam (MX), chitosan (CHIT), and various amounts of sodium lauryl sulfate (SLS) were evaluated. These samples were prepared by spray drying at a temperature of 170 °C and compared with corresponding physical mixtures and raw materials.

The appearance of the prepared particles was examined using optical and scanning electron microscopy. It was found that spray drying affected the morphology of meloxicam and sodium lauryl sulfate particles, whose originally irregular particles changed to spherical ones because they were dissolved in the solution and spherical formations were formed when atomized into the drying chamber. Chitosan was suspended in the mixture, so it underwent the drying process without visible changes. Microscopic images did not confirm a significant impact of surfactant concentration on particle appearance.

The thermal properties of the samples were evaluated using differential scanning calorimetry. The results showed that spray drying and the presence of SLS could significantly reduce the melting point of MX. This fact cannot be confirmed with certainty, as this peak was not reliably detected. No significant temperature shifts were observed for the other components. When evaluating the thermal properties of the dried mixtures, the effect of SLS concentration on these properties was not observed.

Finally, drug release was evaluated using the flow-through cell dissolution method (the dissolution medium was phosphate buffer of pH 6.8). The results were measured using a UV/VIS spectrophotometer at a wavelength of 363 nm. The obtained graphs confirmed that both the presence of SLS and the spray drying process had a significant impact on the amount of released MX and its dissolution rate. The best

results were achieved at lower amount of surfactant, specifically 1.2 g and 2.4 g which corresponds to a concentration of 0.3 % to 0.6 %.

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem diplomové práce je příprava sprejově sušeného prášku s obsahem chitosanu, tenzidu a meloxikamu a jeho následné hodnocení v souvislosti se zvýšením rozpustnosti a uvolňování ve vodě špatně rozpustného léčiva a hodnocení vlivu koncentrace laurylsíranu sodného.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu sprejově sušeného prášku a hodnocení vybraných vlastností. Prášek bude připraven ze směsi obsahující suspendovaný chitosan a rozpuštěný meloxikam a laurylsíran sodný o různé koncentraci (vyšší, než je jeho kritická micelární koncentrace). Hodnocen bude především vliv koncentrace laurylsíranu sodného na vlastnosti připravených částic. Vzhled částic bude hodnocen mikroskopicky, termální charakteristiky pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie a uvolňování léčiva pomocí disoluční zkoušky.

Získané výsledky jsou součástí širší studie, která se zabývá zlepšením rozpustnosti špatně rozpustného léčiva s využitím micelární solubilizace a sprejového sušení a měla by vést k optimalizaci koncentrace tenzidu pro tento účel.

4 SEZNAM ZKRATEK

Zkratka	Jednotka	Význam
API	-	účinná látka
beta-CD	-	beta-cyklodextrin
c	mg/l	koncentrace
CMC	-	kritická micelární koncentrace
COX-2	-	cyklooxygenáza 2
CTAB	-	cetrimoniumbromid
DSC	-	diferenční skenovací kalorimetrie
FS	-	fyzikální směsi bez SLS
HLB	-	hydrofilně-lipofilní rovnováha
HPMC	-	hydroxypropylmethylcelulóza
CHIT	-	chitosan
m_{int}	mg	množství uvolněné API za čas
m_{rel}	%	množství uvolněného léčiva
m_{tot}	mg	množství uvolněné API celkem
MX	-	meloxikam
NMR	-	nukleární magnetická rezonance
NSAID	-	nesteroidní protizánětlivé léčiva
PLX-188	-	poloxamer-188
r_{rel}	min^{-1}	relativní rychlost uvolňování
SLS	-	laurylsíran sodný
SM	-	sušená směs
SPM	-	fyzikální směs s SLS
ST	-	taurcholát sodný
t	s	čas
Tt	°C	teplota tání

5 ÚVOD

Perorální aplikace je nejběžnějším způsobem podávání léčiv, a to především díky snadnému užívání a variabilitě dávkování. Aby léčivo vyvolalo farmakologický účinek, musí nejprve dojít k rozpadu lékové formy a následnému uvolnění a rozpuštění účinné látky. Rozpuštěné léčivo je následně absorbováno z gastrointestinálního traktu do systémové cirkulace a putuje k místu účinku. Jedním z hlavních problémů při vývoji perorálních lékových forem je špatná rozpustnost léčiv. Metodou sprejového sušení je možné připravit částice léčiva o malé velikosti. V kombinaci s dalšími pomocnými látkami ovlivňující rozpustnost léčiva lze připravit formulace rozpustné v tělních tekutinách vhodné pro perorální podání. (1) (2)

Tato diplomová práce hodnotí vliv koncentrace surfaktantu laurylsíranu sodného na uvolňování špatně rozpustného meloxikamu ze sprejově sušeného prášku s obsahem nosiče chitosanu.

6 TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Sprejové sušení

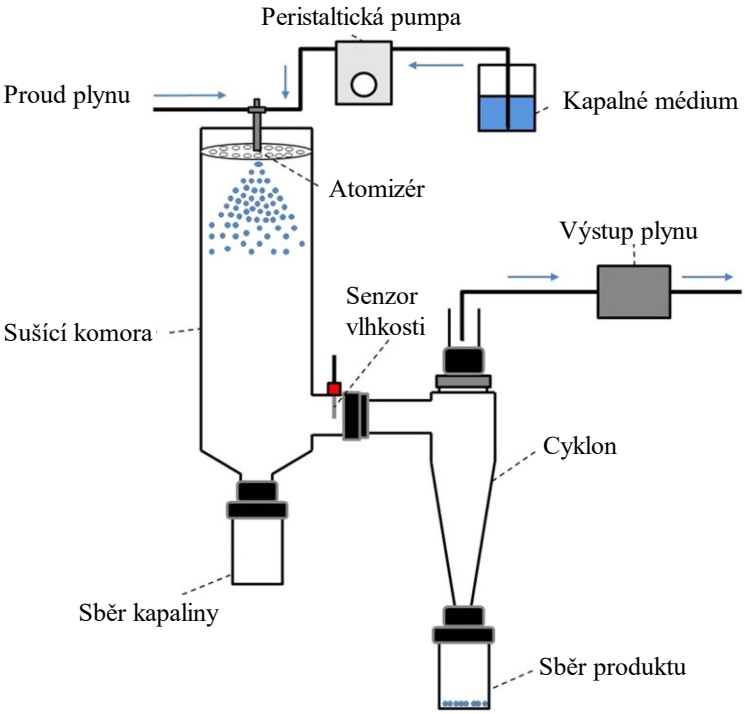
Sprejové sušení je proces, při kterém je kapalná látka rozptylována do proudu horkého plynu za vzniku suchého prášku. Obecně používaným sušícím médiem je vzduch nebo inertní plyn dusík. Rozptylovanou kapalinou může být roztok, emulze nebo suspenze. Výsledným produktem je prášek s velikostí částic nejčastěji 10–50 μm nebo aglomeráty o velikosti 2-3 mm. Správná volba parametrů sprejového sušení umožňuje získat produkt vyhovující vysokým požadavkům na obsah zbytkové vlhkosti, sypnou hustotu, tvar i velikost částic. (2) (3) (4)

Kromě toho, že se jedná o rychlý, kontinuální, nákladově efektivní a reprodukovatelný proces, má tato metoda i řadu dalších výhod. Pomocí sprejového sušení lze několikanásobně zvýšit rozpustnost a rychlost rozpouštění špatně rozpustných surovin a významně zlepšit stabilitu amorfních forem. První zmínka o použití této metody sahá do roku 1860 a dodnes se jedná o hojně používanou metodu napříč různými odvětvími. (2) (5) (6)

Sprejová sušárna se skládá ze čtyř základních částí, kterými jsou sušící komora, atomizér, aspirátor a cyklon se sběrnou nádobou. Proces sprejového sušení zahrnuje atomizaci, sušení, tvorbu částic a regeneraci. (2) Schéma sprejového sušení je znázorněno na obrázku 1.

V první fázi dochází k přívodu kapaliny do atomizéru, pomocí kterého je látka rozprášena do sušící komory. Existuje několik typů atomizérů. Rotační atomizér rozptyluje kapalinu pomocí odstředivé síly, zatímco pneumatická tryska využívá stlačený vzduch k dosažení vysokých třecích sil vedoucích k rozprášení. Ultrazvukový atomizér generuje kapénky pomocí vibrací a nejběžněji používanou technologií je hydraulická tryska, kde kapalina pod tlakem prochází zúženým prostorem a následně se atomizuje. V následující fázi sušení se atomizovaná kapalina střetává s proudem horkého plynu a dochází k odpaření rozpouštědla. Vysušené částice padají do spodní části sušící komory ve formě suchého prášku. V poslední fázi zvané regenerace opouští vzniklý prášek komoru společně s odváděným sušícím plynem. Je nezbytné, aby se prášek od plynu oddělil a shromáždil ve sběrné nádobě. K tomu slouží separační zařízení. Nejpoužívanějšími separačními zařízeními jsou cyklony, které fungují na

principu odstředivé síly. Aby nedocházelo k nežádoucím ztrátám produktu usazováním na stěnách sušárny, je zařízení často potahováno nepřilnavým povrchem. (2) (4) (7) (8) (9) (10)



Obrázek 1: Diagram sprejové sušárny, upraveno podle (8)

Podle průběhu sušení lze sušárny rozdělit na jednostupňové, dvoustupňové či trojstupňové. V jednostupňových sušárnách dochází k vysušení rozprašované látky v jednom kroku. Naproti tomu ve dvoustupňových systémech probíhá první fáze sušení v komoře a následná redukce zbytkové vlhkosti probíhá ve vnitřním fluidním loži, kde částice zůstávají pomocí proudu vzduchu ve vznosu a vytváří tak fluidní vrstvu. Tento typ sušení je vhodný zejména pro teplotně labilní materiály. Třístupňové sušárny fungují na podobném principu jako sušárny dvoustupňové. Oproti dvoustupňovým navíc obsahují vnější fluidní lože. Rozhodující je také směr proudícího vzduchu a sušeného materiálu v sušící komoře. Existují sušárny souproudé, kde je směr proudění vzduchu shodný se směrem proudění sušeného materiálu. Znamená to, že zpočátku mokrý produkt je v kontaktu s nejteplejším médiem, které v průběhu sušení chladne a usušený materiál pak není vystaven vysoké teplotě. Proto je tato metoda vhodná pro látky citlivé na teplo. U sušáren protiproudých je směr

proudění sušícího média a suroviny opačný, takže nejsušší částice jsou v kontaktu s nejvyšší teplotou sušícího média. (6) (7) (11) (12)

Vlastnosti výsledného produktu závisí na vlastnostech vstupní suroviny a provozních podmínkách. Mezi kritické parametry patří koncentrace a viskozita vstupní suroviny, průměr otvoru a materiál trysky, rychlost nástřiku disperze, účinnost aspirátoru a peristaltické pumpy, vstupní a výstupní teplota a rychlost proudění sušícího média. (2) (13) Konkrétně výstupní teplota plynu má vliv na velikost, povrch, hustotu i lepivost částic a vlhkost a výtěžnost produktu. Mass a kol. (14) hodnotili částice připravené sprejovým sušením 15 % vodného roztoku manitolu. Roztok byl sušen při třech různých výstupních teplotách, tj. 60 °C, 90 °C a 120 °C. Došli k závěru, že při výstupní teplotě 60 °C vznikly částice manitolu kulovité a méně pórovité ve srovnání s částicemi sušenými při 90 °C a 120 °C. Z toho vyplývá, že v důsledku nižšího vnitřního tlaku vyvíjeného odpařující se kapalinou při nižší teplotě je pára schopna uniknout bez narušení povrchu částic.

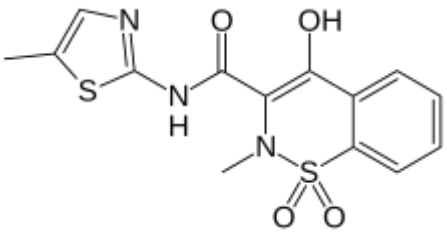
V oblasti farmacie je sprejové sušení často využíváno pro zlepšení rozpustnosti špatně rozpustných léčiv, přípravu prášku pro inhalační podání nebo pro zhotovení lékových forem využitelných pro řízené uvolňování a cílený transport. Současné studie zkoumají i využití sprejového sušení pro přípravu lékových forem podávaných nasálně. (15) Sprejové sušení nachází uplatnění také v potravinářství, kde dominuje účel zvýšení trvanlivosti potravin. Odstranění vody zabraňuje růstu organismů a zlepšuje konzervaci mléčných složek, proto je sprejové sušení jednou z nejrozšířenějších technik pro výrobu sušeného mléka. Kromě mléčných produktů lze najít využití i pro sušení ovocných a zeleninových šťáv, u kterých dominuje mango, banán, pomeranč, ananas a meloun. Nevýhodou této metody může být ztráta aroma potravinářských přísad. (16) (17) (18)

6.2 Meloxikam

Meloxikam (MX) je nesteroidní antiflogistikum, které inhibuje syntézu prostaglandinů a má tak protizánětlivé, analgetické, antiexudativní a antipyretické vlastnosti. Používá se při léčbě bolesti a zánětlivých onemocněních, jako je revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida a akutní exacerbace osteoartritidy. Nejčastěji se podává v jedné perorální dávce 7,5 mg, která se v případě potřeby zvyšuje na maximálně 15 mg denně. Farmakokinetický profil léku je charakterizován prodlouženou a téměř úplnou absorpcí. Léčivo je z více než 99,5 % vázáno na plazmatické bílkoviny a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6 hodin. (19)

Ve srovnání s jinými NSAID způsobuje MX méně gastrointestinálních nežádoucích účinků (dyspepsie, bolesti břicha, ulcerace, krvácení). Tento benefit je zapříčiněn selektivní inhibicí cyklooxygenázy-2 (COX-2). (19) (20)

MX je pevná látka žluté barvy bez zápachu, která patří do skupiny oxikamů. Chemicky se jedná o benzothiazin, tedy piroxikam, ve kterém je pyridin-2-ylová skupina nahrazena 5-methyl-1,3-thiazol-2-ylovou skupinou (znázorněno na obrázku 2). Je zařazen do II. třídy biofarmaceutického klasifikačního systému, a jedná se tedy o léčivo s nízkou rozpustností a vysokou permeabilitou. Je rozpustný v dimethylformamidu, velmi těžce rozpustný v 96 % ethanolu a prakticky nerozpustný ve vodě. Sloučenina vykazuje polymorfně závislou rozpustnost a její teplota tání je 254 °C. (19) (21)



Obrázek 2: Strukturní vzorec meloxikamu (22)

Zvýšením účinnosti a potlačením nežádoucích účinků meloxikamu se zabývá řada studií. Pro zvýšení střevní permeace a zároveň protizánětlivé aktivity byla v nedávné studii (23) použita metoda nanoprecipitace pro přípravu hybridních nanočástic. Studie neodhalila žádnou interakci mezi lékem a polymerem, potvrdila

žádoucí prodloužené uvolňování meloxikamu po dobu 24 hodin a odhalila vyšší terapeutickou účinnost nanočástic oproti čisté meloxikamové disperzi. Ze studie lze vyvodit závěr, že připravené hybridní nanočástice s meloxikamem mohou být slibným aplikačním systémem při léčbě zánětlivých onemocnění.

Mezi faktory ovlivňující rozpustnost patří tlak, teplota, povaha rozpuštěné látky, povaha rozpouštědla a pH prostředí, které ovlivňuje stupeň ionizace. Zvýšení rozpustnosti meloxikamu lze dosáhnout například micelární solubilizací, tvorbou rozpustných komplexů, přídavkem kosolventu, tvorbou rozpustnějších solí nebo přípravou mikročástic sprejovým sušením. (24) (25) (26) (27) (28) (29)

O využití sprejového sušení pro formulaci rozpustnějších a účinnějších forem meloxikamu pojednává několik studií. V následujících odstavcích jsou shrnuty tři z nich.

Studie, kterou zpracoval Kosawang (30) se zabývá využitím sprejového sušení pro vytvoření pevné disperze s obsahem meloxikamu a polymerů (HPMC, HPMC/PLX-188, HPMC/beta-CD). Výsledky ukázaly, že pevné disperze meloxikamu s obsahem polymerů vykazovaly 41–123krát větší rozpustnost ve vodě než samotný meloxikam. Částice s obsahem polymerů byly sférické, s hladkým povrchem a menší než částice samotného meloxikamu. Závěrem lze říct, že sprejové sušení lze využít pro přípravu pevné disperze meloxikamu s obsahem zmíněných polymerů a zvýšit tak jeho rozpustnost.

Další studie (31) se zaměřuje na vývoj systémů pro inhalaci suchého prášku. Cílem této studie bylo studovat vzorky připravené sprejovým sušením s obsahem meloxikamu draselného a různých koncentrací stearanu sodného. Výsledky ukázaly, že s rostoucí koncentrací stearanu sodného se zvyšuje depozice meloxikamu v plicích, a tedy i lokální protizánětlivá léčba. Stearan sodný navíc urychluje rozpouštění v simulované plicní tekutině. Jedná se tedy o slibnou pomocnou látkou pro vývoj prášků pro inhalaci.

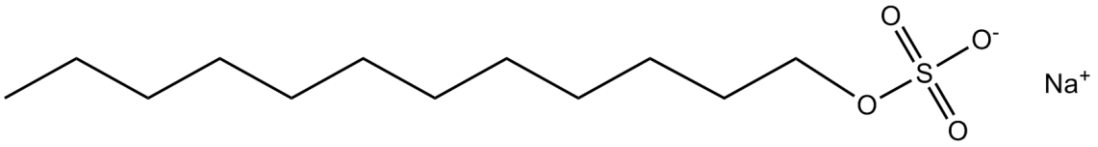
Třetí studie (32) pojednává o využití sprejového sušení pro výrobu nanočástic s obsahem meloxikamu draselného pro nazální aplikaci. Nosní podání léků má mnoho benefitů, jako je například rychlý nástup účinku nebo omezení „first pass efektu“, tedy efektu prvního průchodu játry. Nevýhodou je omezená absorpce a omezená doba setrvání na sliznici díky mukociliární clearance. Pro dosažení optimální biodostupnosti

je zapotřebí využití mukoadhezivních polymerů, které mohou zvýšit dobu kontaktu s nosní sliznicí. Jako pomocné látky pro zvýšení permeace byly pro tuto studii použity cyklodextriny a biokompatibilní polymery. Výsledné mukoadhezivní sférické nanočástice připravené sprejovým sušením obsahovaly amorfní meloxikam draselný a vykazovaly výrazně vyšší permeabilitu než samotný meloxikam. Tato formulace je tedy vhodná pro vyvolání rychlého analgetického účinku.

6.3 Laurylsíran sodný

Laurylsíran sodný (SLS), známý také jako dodecylsíran sodný, je anionická povrchově aktivní látka. Jedná se o bílý až světle žlutý prášek nebo krystaly. Je dobře rozpustný ve vodě za vzniku opalizujícího roztoku a částečně rozpustný v 96 % ethanolu. Jedná se o netěkavou a biologicky odbouratelnou sloučeninu. V životním prostředí se více než 99 % laurylsíranu sodného snadno rozloží na netoxické složky. (33)

Chemicky se jedná o sodnou sůl organosulfátu, ve které je dvanácti uhlíkatý nepolární řetězec zakončen záporně nabitou sulfátovou skupinou (znázorněno na obrázku 3). Tato skupina je polární a umožňuje sloučenině interagovat s vodným rozpouštědlem. Molekula surfaktantu je amfifilní, neboť uhlíkatý řetězec vykazuje hydrofobní charakter, zatímco sulfátová skupina má silně hydrofilní rysy. Tento charakter předurčuje sloučeninu k emulgačním a detergentním vlastnostem. Slovo „detergentní“ (nebo také „deterzivní“) obecně označuje látky s čistícími schopnostmi. Detergence pak popisuje vlastnost převádět nepolární částice do roztoku, což umožňuje jejich snadnější odstranění. (33) (34)



Obrázek 3: Strukturní vzorec laurylsíranu sodného (35)

Laurylsíran sodný se syntetizuje reakcí laurylalkoholu získaného z ropy nebo rostlinného zdroje (kokosového či palmového oleje) s oxidem sírovým za vzniku hydrogenlaurylsíranu, který se následně neutralizuje uhličitanem sodným za vzniku laurylsíranu sodného. (33)

Tato povrchově aktivní látka je běžně používána jako emulgační mycí prostředek v čisticích přípravcích pro domácnost (prací prostředky, prostředky na mytí nádobí). V kosmetice se používá jako tenzid (rozpouští a odstraňuje nečistoty), emulgátor (umožňuje smíchání dvou jinak nemísitelných látek) a díky svým výborným pěnícím schopnostem i jako přísada do šamponů, kondicionérů, mýdel, zubních past a pěn na holení. Koncentrace SLS v produktech se liší, ale typicky se pohybuje od 0,01 % do 50 %. Laurylsíran sodný se také uplatňuje v laboratorní praxi, konkrétně

při některých typech elektroforézy. Metoda SDS-PAGE (elektroforéza proteinů na polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsulfátu sodného) je pojmenovaná právě podle této látky, která zde plní klíčovou funkci při rozdělování proteinů. (33) (36)

Ve farmacii plní laurylsíran sodný několik funkcí. Je považován za jednu z nejběžnějších povrchově aktivních látek, která pomocí micelární solubilizace zvyšuje rozpustnost špatně rozpustných léčivých látek. Také plní funkci smáčedla, které zlepšuje průnik tekutiny do pórů tablety a zrychluje tak její rozpad. Využívá se i jako kluzná látka, která vytváří na povrchu částic tenkou vrstvu, vyplňuje nerovnosti a zlepšuje tím tokové vlastnosti tabletoviny. V pevných lékových formách může zařídit modifikované uvolňování. Je známo, že laurylsíran sodný má tendenci rozrušovat integritu membrán stratum corneum a pronikat kůží. Tohoto efektu se využívá pro zvýšení penetrace u topicky podávaných přípravků. Ve formulacích nosního spreje se používá ke snížení rychlosti usazování suspendované aktivní látky. Za zmínku také stojí jeho antimikrobiální aktivita. SLS má bakteriostatický účinek proti některým gram-pozitivním bakteriím což lze využít k podpoření fungicidní aktivity některých látek, jako je sulfanilamid a sulfatiazol. (37)

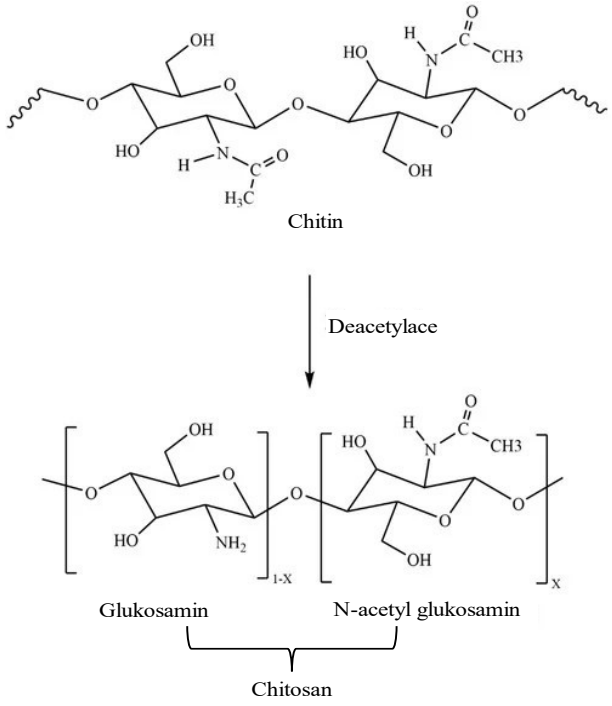
O vlivu tohoto surfaktantu na lidské zdraví pojednává řada studií. Výsledky ukazují, že u jedinců s citlivou (ekzematickou nebo suchou) pokožkou může dlouhé nebo opakované vystavování této látce vyvolat vyrážku. Nejedná se o karcinogenní látku (při aplikaci na kůži, ale ani při konzumaci) ani o látku, která by způsobovala orgánovou toxicitu. Starší studie zmiňují, že laurylsíran má vliv na vznik ústních aftů. Toto tvrzení je ale novějšími teoriemi vyvráceno. (38)

Přestože je laurylsíran považován za látku snadno biologicky rozložitelnou za aerobních i anaerobních podmínek s nízkým potenciálem bioakumulace, je empiricky dokázáno, že větší množství této látky může mít negativní dopady na životní prostředí. Z nových studií vyplívá doporučení, že by zastoupení této látky v přípravcích mělo být regulováno. (39)

6.4 Chitosan

Chitosan je lineární polysacharid, který je získáván demineralizací a deproteinizací z chitinu. Chitin je hlavní strukturální složka schránek korýšů (krabů, krevet, humrů), exoskeletů hmyzu a buněčných stěn některých hub. Chitosan je bezbarvá až nahnědlá tuhá látka bazického charakteru. Má schopnost vázat velké množství vody a tvořit hydrogel. Ve vodě je tedy nerozpustný, ale vykazuje rozpustnost v organických a anorganických kyselinách. (40) (41) (42)

Z chemického hlediska se jedná o (1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glukan. Je složený z jednotek N-acetyl-D-glukosaminu a D-glukosaminu spojených β-1,4-glykosidickými vazbami. Získává se alkalickou deacetylací chitinu, několikahodinovým varem s hydroxidem sodným nebo enzymatickým působením N-deacetylasy. Schéma syntézy chitosanu je zobrazené na obrázku 4.



Obrázek 4: Syntéza chitosanu, upraveno podle (43)

Díky svým výjimečným biologickým vlastnostem, zahrnujícím biokompatibilitu, biologickou odbouratelnost, netoxicitu a antimikrobiální aktivitu, přitáhl pozornost v různých oborech. Je široce používán v potravinářském a bioinženýrském průmyslu pro zapouzdření aktivních složek potravin, imobilizaci

enzymů a v zemědělství jako stimulátor růstu rostlin. V oblasti farmacie zastává roli biodegradabilního nosiče léčivé látky s možností cíleného dodání do místa účinku, odstranění nežádoucích vlastností léčiv nebo zlepšení rozpustnosti a tím i biodostupnosti. V lékařství se používá jako doplněk stravy pro snížení hladiny cholesterolu v krvi a pro redukci hmotnosti. Má schopnost navazovat tuky a cholesterol a odvádět je ze zažívacího traktu rychleji, než jsou zpracovány. Jako vláknina zlepšuje činnost tlustého střeva a snižuje pocit hladu. V medicíně nachází uplatnění také díky hemostatickým vlastnostem jako součást obvazů. (40) (41) (42) (43)

Biologická aktivita chitosanu závisí na mnoha faktorech, jako je molekulová hmotnost, stupeň deacetylace, velikost a poloha substituentů, rozpustnost, pH roztoku atd. Za chitosan se všeobecně pokládá chitin s deacetylací nad 50 % a optimální velikost chitosanu se pohybuje v rozmezí 2 až 200 kDa. (42)

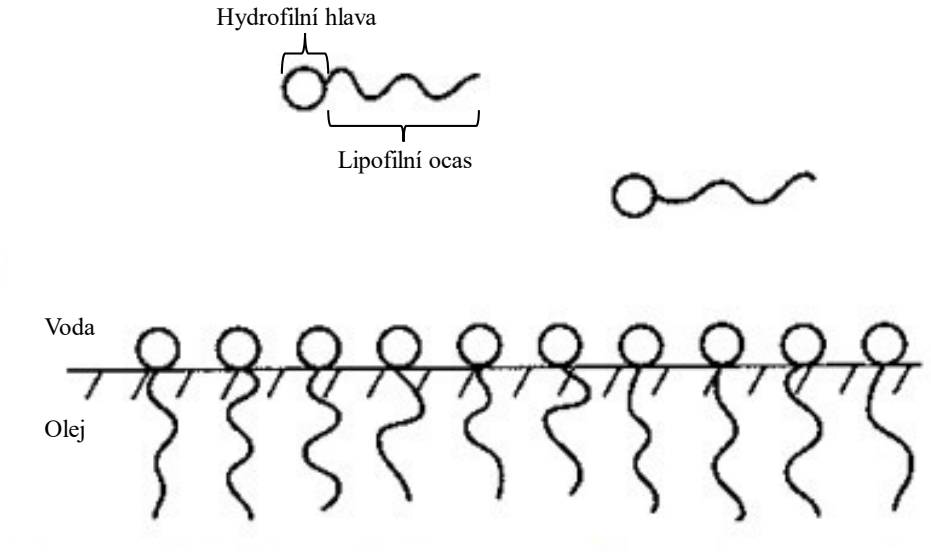
Samotný chitosan vykazuje antibakteriální aktivitu vůči grampozitivním (Stapylococcus aureus, Staphylococcus epidermis), gram negativním bakteriím (Pseudomonas aeruginosa, Eschericia coli, Klebsiella pneumoniae) a houbám při pH nižším než 6. Mechanismus jeho antibakteriálního účinku je složitý proces. Podle předpokladů interagují kladně nabité aminoskupiny glukosaminových složek chitosanu se záporně nabitými prvky buněčné stěny mikroorganismů. Tato interakce ovlivňuje propustnost membrány, což vede k její destabilizaci a následnému rozpadu buněk. Dalším možným mechanismem působení chitosanu je jeho schopnost pronikat do mikrobiální buňky, kde se váže na DNA. Tím může dojít k částečné inhibici syntézy RNA a bílkovin. Chitosan také tvoří chelátové komplexy s kovy, které jsou potřebné pro růst mikroorganismů. (43)

Díky přítomnosti aminoskupin vykazuje chitosan kationtový charakter. Molekula může být pomocí aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny chemicky modifikována a lze tak získat deriváty s výhodnějšími vlastnostmi. Mezi nejčastější chemické modifikace podle Vinšové a Vavříkové (41) patří acylace, tvorba Schiffovy báze, O-karboxymethylace, N-karboxyalkylace, N-sukcinylace tvorba kvarterních amoniových solí a roubovaná kopolymerace. Získané modifikované struktury disponují výhodnějšími vlastnostmi. Pro příklad lze uvést spojení chitosanu s kyselinou salicylovou prostřednictvím amidové vazby. Vzniklý derivát vykazuje vyšší

protimikrobiální účinky, neboť výsledky ukázaly, že průměr inhibiční zóny proti Escherichia coli se zvýšil z 9,8 na 13,6 mm a z 21,5 na 27,5 mm proti Staphylococcus aureus. (41) (44) Nízkomolekulární a částečně N-acetylovaný chitosan má schopnost pomocí aminové a hydroxylové skupiny reagovat s volnými radikály a lze ho proto považovat za přírodní antioxidant. (44) Rovněž některé deriváty chitosanu vykazují protinádorovou aktivitu. Mohou selektivně prostupovat přes negativně nabitou membránu nádorových buněk a zajistit tak vyšší dostupnost k těmto buňkám. Používá se tedy především jako nosič protinádorové látky a napomáhá k lepší akumulaci léčiva v nádorové tkáni. (42) (45)

6.5 Tenzidy

Tenzidy jinými slovy surfaktanty, povrchově aktivní látky nebo amfifilní sloučeniny jsou látky mající výraznou hydrofilní i lipofilní část molekuly. Díky své specifické molekulární struktuře mají schopnost kumulovat se na rozhraní mezi fázemi (obrázek 5), kde efektivně redukují povrchové napětí. Hydrofilní část molekuly obsahuje polární skupiny, které jsou rozpustné ve vodném prostředí, zatímco její hydrofobní segment, složený převážně z nepolárních uhlovodíkových řetězců, má afinitu k lipofilním látkám. (46) (47) (48) (49)



Obrázek 5: Schématické znázornění adsorpce povrchově aktivních látek na fázovém rozhraní, upraveno podle (49)

Povrchově aktivní látky se dle charakteru svých částí klasifikují do různých skupin. Dle charakteru hydrofilní části lze tenzidy rozdělit na:

a) Anionické tenzidy – Představují nejpočetnější skupinu povrchově aktivních látek. Mají polární iontovou část s negativním nábojem. Do této skupiny patří karboxyláty, sulfáty, sulfonáty a fosfáty. Jsou součástí čistících přípravků (mýdel, šamponů). Typickým příkladem a rovněž nejpoužívanějším zástupcem je laurylsíran sodný.

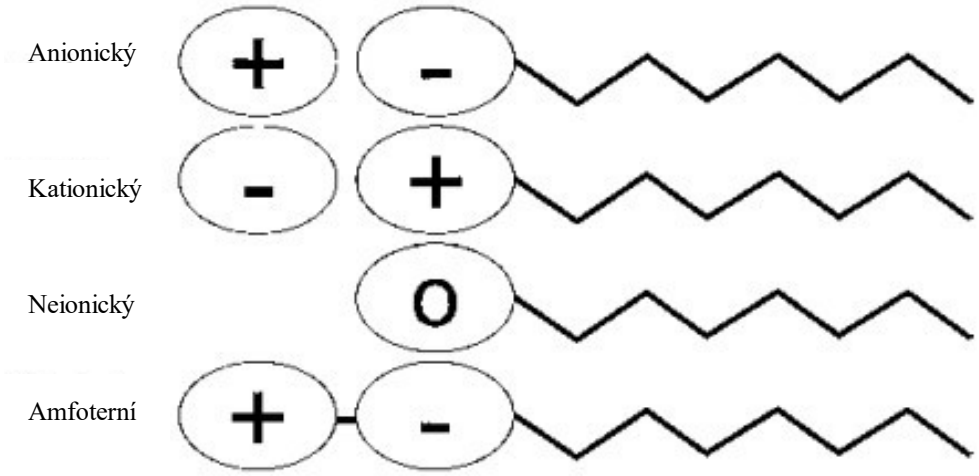
b) Kationické tenzidy – Vyznačují se kladně nabitou polární složkou, což jim umožňuje snadno reagovat s negativně nabitými povrchy, například s vlasovými vlákny. Využívají se mimo jiné jako vlasové

kondicionéry. Charakteristickými zástupci jsou kvarterní dusíkaté sloučeniny, například trimethylamonium bromid.

c) Neionické tenzidy – Jejich polární část nemá iontový charakter (nenese celistvý náboj). V této skupině dominují ethoxyláty, které slouží převážně jako emulgátory.

d) Amfoterní tenzidy – Jsou označované také jako zwitteriontové tenzidy. Jejich polární část může být nabitá kladně i záporně, což závisí na hodnotě pH prostředí. Nejčastěji se jedná o alkylbetainy a kvůli své nízké dráždivosti nacházejí uplatnění v toaletních potřebách či dětských šamponech. (46) (47) (48) (49) (50)

Lipofilní část tenzidu může být tvořena nasyceným uhlíkatým řetězcem, nenasyceným uhlíkatým řetězcem nebo cyklickým aromatickým kruhem. Typy povrchově aktivních látek jsou schematicky znázorněny na obrázku 6. (46) (50)



Obrázek 6: Typy tenzidů, upraveno podle (49)

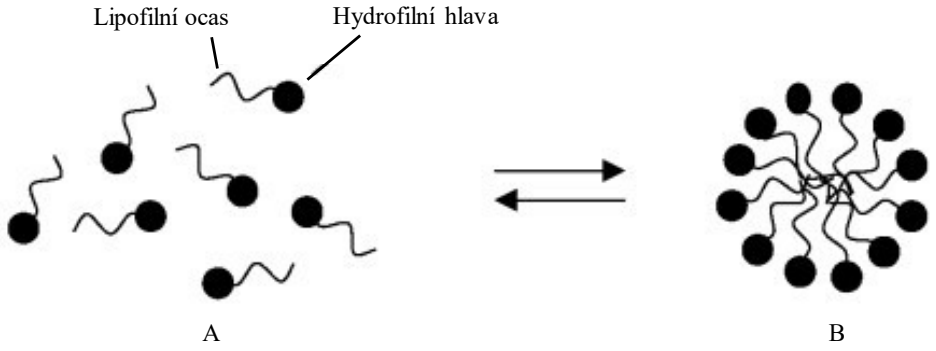
Tenzidy se s výhodou využívají ve farmacii pro solubilizaci nerozpustných sloučenin, čímž dochází k tvorbě rozpustných komplexů nebo micel a následnému zvýšení biodostupnosti. Některé z nich vykazují protimikrobní vlastnosti a lze je použít jako dezinfekce. Jsou využívány také pro svoji schopnost úpravy povrchového napětí v kosmetice, při přípravě očních kapek, nebo ke stabilizaci suspenzí a emulzí. V čistících prostředcích lze využít jejich detergentních vlastností. (46) (51)

6.6 Micely

Micely jsou shluky molekul povrchově aktivní látky dispergované v kapalném médiu. Nejčastěji se jedná o shluky velikosti 10 až 100 nm formované ve vodném prostředí. Typická micela se vyznačuje heterogenní mikrostrukturou. Hydrofilní část je v kontaktu s vnějším vodným prostředím, zatímco hydrofobní část je orientovaná dovnitř. Díky této struktuře je distribuce vody do micely anizotropní. Vodná složka proniká pouze do oblasti několika prvních methylenových skupin sousedících s hydrofilními skupinami tvořícími povrch micely a koncentrace vody tedy klesá od povrchu micely směrem k jejímu jádru. (52) (53) (54) (55) (56)

V protikladu k tomuto uspořádání existují tzv. inverzní (asociativní micely). Hydrofilní části jsou orientovány v jádře micely a hydrofobní ocasy tvoří plášť. K tomuto dochází v nepolárním prostředí, které je pro polární části nevhodné. Vznik inverzních micel bývá často energeticky méně výhodný, neboť zde může docházet k nepříznivým elektrostatickým interakcím mezi vnitřními polárními skupinami. (53) (56)

Volné molekuly tenzidu, které nejsou součástí micely, se nazývají monomery. Ve vodném prostředí jsou hydrofilní hlavy tenzidu vždy v kontaktu s rozpouštědlem, naopak hydrofobní konce se snaží tento kontakt minimalizovat. Důsledkem toho je tvorba micely a tím snížení energie systému. Na formování micel se podílí tvorba vodíkových můstků a hydrofobních, sterických, elektrostatických a van der Waalsových interakcích (viz obrázek 7). (52) (53) (54)



Obrázek 7: Formování micel. Monomery surfaktantu (A), micela (B), upraveno podle (53)

Micely mohou růst několika směry. Mají nejčastěji kulovitý tvar, ale existují i válcové nebo planární (dvouvrstvé nebo elipsoidní). Jednorozměrné prodlužování vede ke vzniku válcových struktur, zatímco plošné rozšiřování vytváří planární formy. Růst závisí na vzdálenosti mezi hlavami surfaktantu. Vzájemným přiblížením dochází ke změně zakřivení povrchu micel. Tvar a rozměry micel ovlivňuje chemické složení surfaktantu, teplota, pH, a celková koncentrace povrchově aktivní látky. (53)

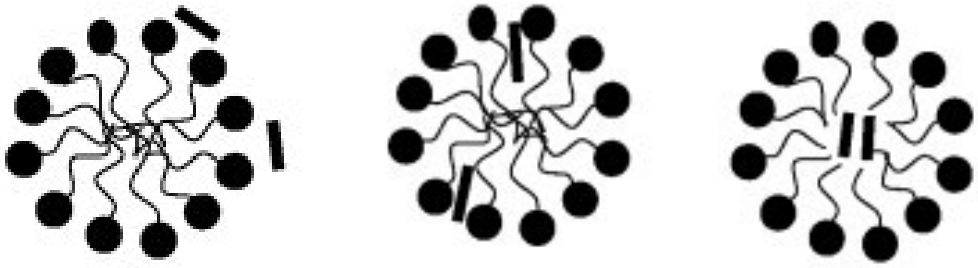
Micely kromě zlepšení rozpustnosti účinné látky přinášejí i další výhody, například umožňují zabudování toxických léčiv do své struktury, čímž redukují jejich nežádoucí účinky. Dále mohou usnadnit prostup léčiva přes biologické bariéry nebo prodloužit dobu setrvání v krevním oběhu. Léčivo inkorporované do micel je lépe chráněno před rychlým metabolismem a má schopnost účinkovat pouze v cílových orgánech a tkáních, čímž je dosaženo maximalizace účinku a minimalizace rizik terapie. (54)

6.7 Micelární solubilizace

Micelární solubilizace slouží jako efektivní přístup ke zvýšení rozpustnosti látek špatně rozpustných léčiv ve vodném prostředí a tím i zvýšení jejich biologické dostupnosti. Solubilizace, tedy zprostředkované rozpouštění, je metoda, kdy se k těžce rozpustné látce přidává pomocná látka zvaná solubilizátor, která napomáhá jejímu převedení do roztoku. Při micelární solubilizace hrají tuto roli povrchově aktivní látky. (36) (52) (57)

Jakmile koncentrace povrchově aktivní látky překročí určitou mez, označovanou jako kritická micelární koncentrace (CMC), začnou se spontánně vytvářet micely. (58) Během procesu micelární solubilizace dochází k začlenění účinné látky do struktury micely prostřednictvím nevratných vazeb, což zajišťuje její stabilní přítomnost v systému. Díky tomu dochází k rozpuštění látky a vzniku termodynamicky stabilního izotropního roztoku. (52) (53)

Je několik způsobů, jakými lze léčivo během micelární solubilizace inkorporovat do struktury micely (znázorněno na obrázku 8). Pozice léčivé látky závisí na její polaritě. Polární léčiva se zpravidla vážou na povrch micely, zatímco nepolární se zakotvují v jádře mezi hydrofobní ocasy. Látky s amfifilní povahou se umísťují do tzv. palisádové vrstvy, což je vrstva mezi hydrofilními hlavami a prvními uhlíkovými atomy hydrofobního ocasu. (53) (56) (57)



Obrázek 8: Umístění léčiva v micele. Léčivo adsorbované na povrch (A), v palisádové vrstvě (B), ve středu micely (C). (53)

Pro stabilitu micel jsou ideální tenzidy s nízkou micelární koncentrací, protože i při velmi nízké koncentraci mohou vytvářet stabilní micelární systémy. Tento princip se často využívá při přípravě roztoků pro nitrožilní aplikaci, kde je důležité, aby micely přetrvaly i po zředění v krevním řečišti. Kritická micelární koncentrace povrchově aktivních látek se odvíjí od struktury jejich molekuly. Rozvětvený uhlíkatý řetězec a přítomnost násobných vazeb v řetězci ji zvyšují, naopak rostoucí délka uhlovodíkového řetězce ji snižuje. Jinými slovy lze konstatovat, že solubilizační schopnost tenzidů narůstá s délkou uhlíkatého řetězce a klesá s množstvím násobných vazeb a větvení řetězce. (53) (57)

Schopnost surfaktantu tvořit micely lze posoudit podle hodnoty hydrofilně-lipofilní rovnováhy (HLB). HLB představuje hodnotu, která odráží poměr mezi vodou rozpustnou a tuky rozpustnou částí molekuly surfaktantu. Tato hodnota, stanovená dle Griffinovy škály (rozmezí 0–20), poskytuje informaci o chování látky v emulzích. Surfaktanty s HLB < 10 vykazují lipofilní charakter a stabilizují emulze typu voda v oleji, zatímco surfaktanty s HLB > 10 jsou hydrofilní a podporují emulze opačného typu. Nejvyšší hodnoty HLB odpovídají surfaktantům, které jsou schopné tvořit micely. Vysokou hodnotu HLB vykazují surfaktanty rozpustné ve vodě s objemnou polární částí, jako je například laurylsíran sodný. (59)

Další zmiňovanou veličinou je Kraftova teplota, též kritická micelární teplota. Jedná se o teplotu, při které rozpustnost (neboli koncentrace nasyceného roztoku) ve vodě omezeně rozpustného surfaktantu dosáhne CMC. Při nízkých teplotách je koncentrace nasyceného roztoku nižší než kritická micelární koncentrace, takže se nemohou tvořit micely. Po dosažení Kraftovy teploty dochází ke zvýšení rozpustnosti surfaktantu v důsledku vzniku micelární struktury. (60)

Při vzniku micel dochází k významným změnám ve fyzikálně-chemickém chování surfaktantu. Sledují se proměny například v povrchovém napětí, rozpustnosti, osmotickém tlaku, světelném rozptylu nebo elektrické vodivosti. K určení kritické micelární koncentrace se proto využívají různé metody, jako jsou měření povrchového napětí, elektrochemické metody (např. potenciometrie), spektroskopické techniky (např. NMR, IR, či fluorescenční spektroskopie), kapilární elektroforéza či testy solubilizace pomocí barev. (61)

6.8 Využití tenzidů pro sprejové sušení

Pro vstřebání léku po perorálním podání hraje klíčovou roli jeho rozpustnost ve vodě. Až 40 % komerčně dostupných léčiv a přibližně 70 % nově vyvíjených látek má lipofilní povahu, což se často pojí s nízkou rozpustností ve vodě, a tedy i nízkou biologickou dostupností. (13) Jak bylo uvedeno v kapitole sprejové sušení, jednou z metod pro zlepšení rozpustnosti je redukce velikosti částic. Tohoto efektu lze dosáhnout právě pomocí techniky sprejového sušení, při které lze současně začlenit tenzidy do výsledné pevné disperze. Tenzidy mají schopnost snižovat povrchové napětí, zlepšovat smáčivost lipofilního léčiva, což vede ke zvýšení rozpustnosti a zlepšení fyzikální stability. (13) (62) (63) (64)

Touto problematikou se zabývala například studie, kterou vedl Wong a kol. (65), jejíž cílem bylo zlepšit rychlost rozpouštění a následně absorpci a biologickou dostupnost léčiva špatně rozpustného ve vodě. V této studii byly pomocí sprejového sušení vytvořeny mikročástice s obsahem modelového léčiva griseofulvinu, a to jak v přítomnosti hydrofilního surfaktantu poloxameru 407, tak bez něj. Výsledky ukázaly, že vzorky s přidaným poloxamerem měly výrazně lepší rozpustnost, vstřebatelnost a biologickou dostupnost než kontrolní vzorky bez této látky. Ačkoliv byl u samotného sprejově sušeného griseofulvinu zaznamenán nárůst rychlosti rozpouštění při *in vitro* testech, tento efekt se v *in vivo* podmínkách nepotvrdil. Proto se předpokládá, že lepší smáčivé vlastnosti získané díky hydrofilnímu surfaktantu byly zodpovědné za vyšší rychlost rozpouštění a vyšší biologickou dostupnost modelového léku.

Cílem studie, kterou provedl Dixit a kol. (66) bylo zlepšit rozpustnost a rychlost rozpouštění špatně rozpustného léčiva přípravou mikročástic technikou sprejového sušení za použití neionického tenzidu pluronic F 127. Jako špatně rozpustné léčivo ve vodě byl použit selektivní inhibitor COX-2 celekoxib a rozpouštěcím činidlem byl dichlormethan. U připravených mikrosfér obsahujících různé poměry léčiva a povrchově aktivní látky byla hodnocena rozpustnost a rychlost rozpouštění *in vitro*. Rozpouštěcí profily sprejově sušených směsí byly porovnány s adekvátními fyzikálními směsmi a samotným celekoxibem. Výsledky ukázaly, že rozpustnost sprejově sušených mikročástic obsahujících celekoxib a pluronic F 127

v poměru 1 : 5 vykazovala pětinásobné zvýšení oproti čistému celekoxibu a rozpuštění mikrosfér se stejným poměrem ukázalo, že se uvolnilo 98 % léčiva za 30 minut. Fyzikální směs se stejným složením vykazovala 88 % uvolnění za 60 minut. V důsledku toho lze vyvodit závěr, že metoda sprejového sušení je užitečná technika pro zlepšení rozpustnosti a rychlosti rozpouštění tohoto léčiva.

Účelem práce Lee a kol. (67) bylo vyvinout pevný disperzní systém s vyšší biologickou dostupností ve vodě špatně rozpustného léčiva cyklosporinu A. Tento systém byl připraven s různými poměry cyklosporinu A, laurylsíranu sodného a dextrinu za použití techniky sprejového sušení. Výsledky studie potvrdily, že laurylsíran významně zvýšil rychlost rozpouštění léčiva, zatímco dextrin jeho rozpustnost neovlivnil. V důsledku zvýšení rychlosti rozpouštění se zvýšila biologická dostupnost léčiva.

Předmětem studie zpracované Kim a kol. (68) bylo prozkoumat vliv HPMC a SLS na rozpustnost, rozpouštění a krystalinitu ve vodě špatně rozpustného sirolimu v pevné disperzi připravené sprejovým sušením. Všechny vytvořené formulace poskytly amorfní formu léčiva a významně zlepšily jeho rozpustnost a rozpouštění. Nejvýhodnější vlastnosti poskytla pevná disperze s obsahem sirolimu, HPMC a SLS v hmotnostním poměru 1 : 5 : 0,1. Tato formulace by mohla být potenciálním kandidátem pro orální přípravu sirolimu.

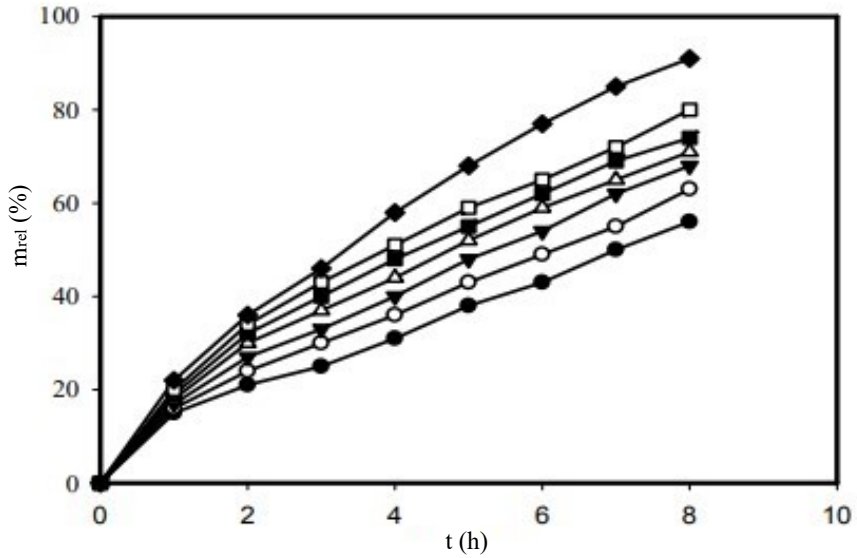
Studie, kterou provedl Lallbeeharry a kol. (69) se nezabývá zvyšováním rozpustností léčiva, ale zkoumá vliv povrchově aktivních látek na vlastnosti částic sušeného plnotučného mléka. Vzhledem k vysokému obsahu povrchového tuku (až 98 %) je takové mléko méně stabilní při skladování a hůře smáčivé při opětovném rozpouštění. Z tohoto důvodu se ve druhé fázi sušení přidává lecitin, který zlepšuje smáčivost a umožňuje výrobu instantního mléka. Tato studie pojednává o myšlence, že míchání povrchově aktivních látek s plnotučným mlékem již před sprejovým sušením může být komerčně výhodným postupem výroby instantního sušeného plnotučného mléka v jednom kroku. Výsledky studie potvrdily, že během sprejového sušení se surfaktant adsorboval na povrch mléčných kapek, čímž se snížil obsah povrchového tuku a zvýšila se tak smáčivost částic.

6.9 Vliv koncentrace tenzidu na uvolňování léčiva

Účinky povrchově aktivních látek na uvolňování léčiva jsou závislé na jejich fyzikálních vlastnostech, jako je struktura, náboj, rozpustnost a koncentrace. Dalším ovlivňujícím faktorem je přítomnost pomocných látek, které mohou modifikovat účinky povrchově aktivních látek. (70) Povrchově aktivní látka snižuje mezipovrchové napětí mezi látkou a rozpouštěcím médiem, což napomáhá ke zrychlení uvolňování léčiva. V některých studiích je zvýšená rychlost uvolňování léčiva odůvodněná vysokou rozpustností povrchově aktivní látky, která následně usnadní přístup rozpouštěcího média do matrice, čímž se vytvoří póry. Tyto póry umožňují uvolnění velkého množství léčiva v rozpouštěcím médiu. Jiná teorie uvádí, že zvýšení rychlosti uvolňování může být způsobeno odpudivými silami shodných nábojů (například mezi kationtem tenzidu a kationtem léčiva), naopak rozdílné náboje mohou vést ke tvorbě komplexu a zpomalenému uvolňování léčiva. Tento efekt lze očekávat při použití tenzidu o koncentraci nižší, než je jeho CMC. Pokud koncentrace překročí CMC, lze očekávat tvorbu rozpustných micel, které mohou usnadnit difúzi léčiva z matrice do rozpouštěcího média. (70) (71) O těchto skutečnostech pojednává řada studií. Pro příklad jsou níže uvedeny dvě studie doplněné o grafy zobrazující vliv koncentrace laurylsíranu sodného na rychlost uvolňování léčivé látky.

Studie, kterou zpracoval Al-Hmoud a kol. (70), zkoumala vlivy koncentrací a rozpustností povrchově aktivních látek na uvolňování léčiva z tablety s řízeným uvolňováním. Pro studii byly použity dvě kationtové povrchově aktivní látky (cetrimid a cetylpyridiniumchlorid), dvě aniontové povrchově aktivní látky (laurylsíran sodný a taurcholát sodný) a jedna amfoterní povrchově aktivní látka (betain). Jako účinná látka byl použit propranolol-hydrochlorid a rozpouštěcím médiem byla simulovaná žaludeční tekutina o pH 1,2. Výsledky ukázaly, že se zvyšující se koncentrací cetrimidu (z 0,25 % na 4 %) se zvyšuje množství uvolněného léčiva a rovněž jeho rychlost uvolňování. Podobné výsledky vykazoval i cetylpyridiniumchlorid. Aniontové tenzidy vykazovaly opačnou tendenci. Se zvýšením koncentrace taurcholátu sodného z 0,25 % na 0,75 % (pod jeho CMC), došlo k poklesu rychlost uvolňování i množství uvolněného léčiva. Nicméně, pří vzrůstu koncentrace tenzidu z 1,0 % na 4,0 % (nad jeho CMC) se množství uvolněné látky i rychlost uvolňování

léčiva zvýšily. Stejným způsobem se choval laurylsulfát sodný, což je znázorněno na obrázku 9. Snížené uvolňovaní léčiva při koncentracích tenzidu pod CMC lze přisuzovat tvorbě komplexu, naopak při překročení CMC došlo k tvorbě micel, což umožnilo zrychlení uvolňování léčiva. Poslední sledovanou povrchově aktivní látkou byl betain. Bylo zjištěno, že s rostoucí koncentrací amfoterní povrchově aktivní látky se zvyšuje i rychlost uvolňování léčiva.

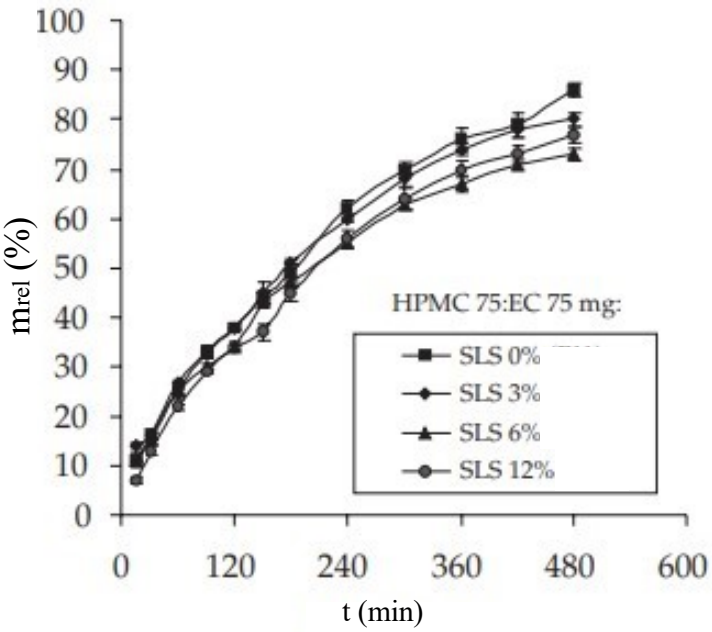


Obrázek 9: Množství uvolněného propranololu za čas, upraveno podle (70)

Význam symbolů, upraveno podle (70): ○- 0,25 % SLS;
▼- 0,5 % SLS; △- 0,75 % SLS; ■- 1 % SLS; ▢- 2 % SLS;
♦- 4 % SLS; ●- bez SLS

Studie, kterou provedl Nokhodchi a kol. (71) zkoumala vliv koncentrací tří různých povrchově aktivních látek na řízené uvolňování kaptoprilu z polymerních matric. Každá testovaná matrice obsahovala 50 mg léčiva, polymer nebo směs polymerů a různou koncentraci povrchově aktivní látky. Jako surfaktanty byly použity Arlacel 60 (neionický tenzid), cetrimoniumbromid (kationický tenzid) a laurylsíran sodný (anionický tenzid). Jelikož má kaptopril slabě kyselý charakter, očekává se, že bude v kyselém prostředí (pH 1,2) existovat ve formě kationtu a bude ochotný tvořit komplex s aniontovým tenzidem. Výsledky potvrdily, že přítomnost SLS ve všech testovaných koncentracích mírně zpomalila rychlost uvolňování kaptoprilu (viz obrázek 10). Kromě tvorby komplexu by retardační účinek mohl být podpořen

vazbou na neiontovou celulózu a vznik silné gelové vrstvy obklopující matrici. Tento efekt lze očekávat spíše u vyšších koncentrací tenzidu. Uvolňování kaptoprilu z matric obsahujících CTAB se s koncentrací tenzidu zvyšoval. Při zvýšení koncentrace z 0 % na 12 % se množství uvolněného léčiva zvýšilo z 38 % na 45 %. Posledním sledovaným surfaktantem byl Arlacel 60 a výsledky ukázaly, že přítomnost Arlacelu v koncentracích 3–12 % neměla významný vliv na rychlost uvolňování léčiva.



Obrázek 10: Množství uvolněného kaptoprilu za čas, upraveno podle (71)

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použitá zařízení

- Sprejová Sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290, Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švýcarsko
- Analytické váhy BOECO, BBI-32, Německo
- Analytické váhy OHAUS Discovery DV314, OHAUS Corporation, USA
- Laboratorní váhy SARTORIUS Entris
- Magnetická míchačka CIMAREC i Multipoint, Thermo Fisher Scientific, USA
- Magnetická míchačka Lavat MM4, LAVAT a.s., Česká republika
- Vodní lázeň s plastovou nádrží na 8,5 l TW-2.03, SIA ELMI, Lotyšsko
- Vodní lázeň TW20 Julabo, Němčcko
- Ultrazvuková čisticí lázeň Witeg WUC-A01H – Witeg Labortechnik GmbH, Německo
- UV/VIS Spektrofotometr Analytik Jena Specord 205- Analytik Jena, Německo
- Mísící zařízení Turbula T2F – Maschinen, Švýcarsko
- Ruční lis pro víčkování hliníkových kelímků – Netzsch – Geratebau GmhH, Selb, Němčcko
- Mikroskop Olympus BX 51- Olympus Soft Imagining Solutions GmbH, Německo
- Skenovací elektronový mikroskop Phenom Pro – Phenom-World B. V., Nizozemsko
- Disoluční přístroj s průtokovou celou SOTAX CE-1- SOTAX AG, Švýcarsko
- Pístová pumpa CY 1-50 – SOTAX AG, Švýcarsko
- DSC 200 F3 NETZSCH Maia Netzsch – Geratebau GmhH, Německo

7.2 Použité suroviny

- Čištěná voda (Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Česká republika)
- Meloxikam (číslo šarže není k dispozici, poskytnuto farmaceutickou společností Zentiva Group, a.s., Česká republika)
- Laurylsíran sodný (číslo šarže PP/2021/06960, Lach-Ner, Česká republika)
- Chitosan (číslo šarže JB-CH190301, JBiChem, Čína)
- Methanol (číslo šarže M1530S, Honeywell, Riedel-de Haën, Francie)
- Fosforečnanový pufr o pH 6,8 připravený rozpuštěním 6,8 g KH_2PO_4 (Dr. Kulich Pharma, s.r.o.) v 250 ml čištěné vody a následným doplněním do 1000 ml. Hodnota pH byla upravována pomocí roztoku NaOH o koncentraci 0,2 mol/l.

7.3 Použité metody

7.3.1 Sprejové sušení

Pro umožnění sprejového sušení bylo zapotřebí nejprve připravit vzorky (SM 1-10), jejichž přesné složení je uvedeno v tabulce 1. Prvním krokem přípravy každého vzorku bylo navážení surovin na analytických vahách. Meloxikam byl společně s laurylsíranem sodným rozetřen v porcelánové třence a následně bylo připraveno 400 ml roztoku. Aby došlo k rozpuštění látek, byla směs míchána přes noc na magnetické míchačce. Nejnižší koncentrace SLS odpovídá kritické micelární koncentraci.

Čirý roztok byl převeden do kádinky, kam bylo následně za stálého míchání suspendováno potřebné množství chitosanu. Mezitím byla nastavena sprejová sušárna na požadované parametry uvedené v tabulce 2. Kádinka se směsí se umístila na magnetickou míchačku, kde byla po celou dobu procesu sušení míchána, aby ve vzorku nedocházelo k sedimentaci. Suspenze byla po malých částech nasávána a pomocí trysky rozptylována do vyhřáté sušící komory. Po vyčerpání vzorku se sušárna pročistila malým množstvím čištěné vody, následně se vypnula a po zchladnutí byl ze sběrné nádoby odebrán výsledný produkt.

Tabulka 1: Složení sušených směsí

Vzorek	Meloxikam (mg)	Chitosan (g)	Laurylsíran (g)	Sušící teplota (°C)
SM 1	80	20	1,2	170
SM 2	100	20	1,2	170
SM 3	80	20	2,4	170
SM 4	100	20	2,4	170
SM 5	80	20	4,8	170
SM 6	100	20	4,8	170
SM 7	80	20	7,2	170
SM 8	100	20	7,2	170
SM 9	80	20	9,6	170
SM 10	100	20	9,6	170

Tabulka 2: Parametry sprejového sušení

Parametry procesu	**Experimentální podmínky**
Průměr trysky	1,4 mm
Účinnost aspirátoru	100 %
Vstupní teplota	170 °C
Výstupní teplota	95 °C–114 °C
Výkon pumpy	5
Čistič trysek	5

7.3.2 Optická mikroskopie

Metoda optické mikroskopie byla využita pro pozorování částic sušených směsí. Malé množství sušeného vzorku se převedlo pomocí kopistky na podložní sklíčko a pomocí mikroskopu bylo pozorováno. Pomocí programu AnalySIS auto 5,1 byly následně pořízeny fotografie částic. Parametry pro optickou mikroskopii jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Parametry optického mikroskopu

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

7.3.3 Příprava fyzikálních směsí

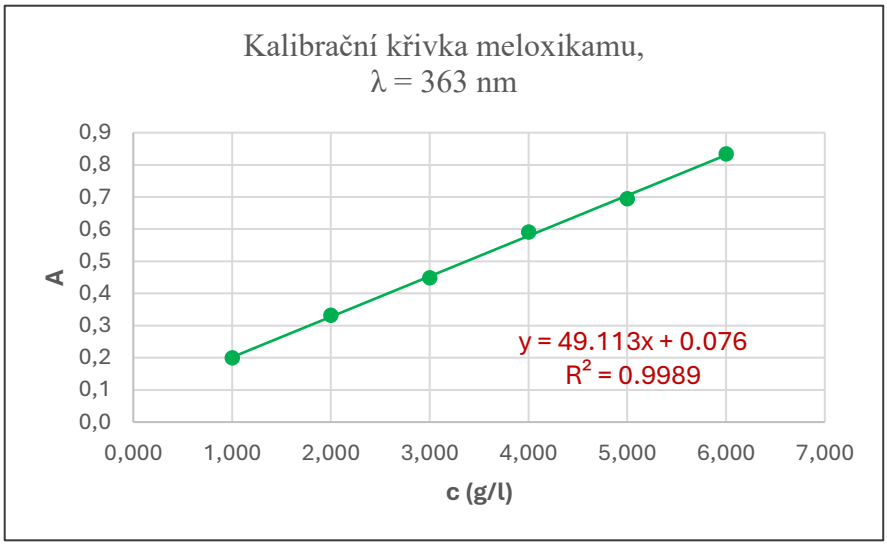
Pro možnost porovnání bylo připraveno 10 fyzikálních směsí (SPM 1–10) se stejným poměrem látek jako u sušených směsí a 2 fyzikální směsi bez surfaktantu (FS 1–2). Příslušné látky byly naváženy dle tabulky 4 a homogenizovány v mísícím zařízení Turbula. Rychlost mísení byla nastavena na 34 otáček za minutu a směs byla míchána po dobu 5 minut.

Tabulka 4: Složení fyzikálních směsí

Vzorek	MX (mg)	CHIT (g)	SLS (g)
SPM 1	40	10	0,6
SPM 2	50	10	0,6
SPM 3	40	10	1,2
SPM 4	50	10	1,2
SPM 5	40	10	2,4
SPM 6	50	10	2,4
SPM 7	40	10	3,6
SPM 8	50	10	3,6
SPM 9	40	10	4,8
SPM 10	50	10	4,8
FS 1	40	10	0,0
FS 2	50	10	0,0

7.3.4 Ověřování koncentrace meloxikamu

Pro ověření koncentrace meloxikamu ve vzorku byly z každé sušené směsi připraveny tři vzorky a to tak, že se navážilo 100 mg sušeného prášku, převedlo do 10 ml odměrné baňky a doplnilo methanolem po rysku. Těchto 30 vzorků se na 20 minut vložilo do ultrazvukové lázně a následně ponechalo stát přes noc, aby došlo k rozpuštění meloxikamu. Obsah baňky byl promíchán a přefiltrován. Poté byl roztok 10x zředěn pufrem a vzorky byly měřeny pomocí spektrofotometru při vlnové délce 363 nm. Pomocí kalibrační křivky (obrázek 11) byly z naměřených absorbancí vypočteny koncentrace MX v každém testovaném vzorku. Na základě výsledků analýzy byla vypočítána navážka jednotlivých vzorků pro disoluce tak, aby vzorek obsahoval 0,5 mg MX.



Obrázek 11: Kalibrační křivka meloxikamu

7.3.5 Disoluce sušených a fyzikách směsí

Metoda disoluce průtokovou celou je systém, který se skládá z rezervoáru disolučního média, pístové pumpy a průtokové cely umístěné ve stojanu. Jedná se o vhodnou metodu pro špatně rozpustné léčivé látky, tedy i meloxikam.

Před samotným měřením bylo potřeba průtokovou celu sestavit. Do špičky se vložila rubínová kulička, která je nezbytná pro udržení správného průtoku média. Tato kulička se zasypala drobnějšími skleněnými kuličkami a následně byla do cely umístěna síta, na která se vložila navážka vzorku. Poté se cela uzavřela pomocí sít, filtrů, gumiček a umístila se do stojanu, který byl hadičkou spojen s pístovou pumpou.

Pomocí pístové pumpy bylo vháněno disoluční médium (fosfátový pufr o pH 6,8) do průtokové cely rychlostí 22 ml/min. Vzorky se odebíraly podle časového schématu do jedenácti kádinek – prvních devět po 20 sekundách, zbývající dvě po jedné minutě. Po pěti minutách byla disoluce zastavena. Vzorky se dále analyzovaly ve spektrofotometru při vlnové délce 363 nm a získané hodnoty absorbance byly zaznamenány do počítačového programu Excel. U každé sušené směsi byly hodnoceny tři vzorky. Stejným způsobem byly měřeny i fyzikální směsi. U sprejově sušených vzorků byla disoluce provedena znovu po půl roce. Vzorky byly uchovávány v tmavých uzavřených skleněných lékovkách.

Tabulka 5: Vzorce pro výpočty disolucí

Symbol	Jednotka	Název	Vzorec
c	mg/l	koncentrace	$c = \frac{A - 0.076}{49{,}113}$
m_{int}	mg	množství léčivé látky uvolněné v daném intervalu	$m_{int} = c * Q * t$
m_{tot}	mg	celkové množství uvolněné léčivé látky	$m_{tot} = \sum m_{int}$
m_{rel}	%	relativní množství uvolněné léčivé látky	$m_{rel} = \frac{m_{tot}}{mMX} * 100$
r_{rel}	min^{-1}	relativní rychlost uvolňování	$r_{rel} = \frac{c*Q}{mMX}$

7.3.6 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM)

Pro zobrazení částic byla kromě optické mikroskopie použita i metoda skenovací elektronové mikroskopie. Pro pořízení snímků byl využit elektronový mikroskop Phenom Pro, vybavený detektorem zpětně odrážených elektronů. Díky jeho schopnosti poskytovat vysoké rozlišení a rozsáhlé zvětšení bylo možné detailně zobrazit morfologii a povrch i velmi drobných částic. Vzorky byly jednotlivě umísťovány na uhlíkovou lepicí pásku a následně pokryty tenkou zlatou vrstvou, aby se zabránilo jejich deformaci při analýze. Pro pozorování bylo využito zvětšení 1500x, 2000x a 3000x. Snímky částic byly pořízeny za pomoci PharmDr. Terezy Vařilové na Povodí Labe v Hradci Králové.

7.3.7 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Metodou diferenciální skenovací kalorimetrie byly hodnoceny termické vlastnosti sušených i fyzikálních směsí. Před samotným hodnocením bylo potřeba přenést produkt do hliníkového kelímku, do jehož víčka byl vytvořen malý otvor. S kelímkem bylo po celou dobu manipulováno pomocí pinzety. Nejprve se hliníkový kelímek s víčkem zvážil a následně do něho bylo umístěno přibližně 7 mg vzorku. Pomocí ručního lisu byl kelímek pevně uzavřen. Takto připravené vzorky se vložily do DSC přístroje, který byl nastaven na požadované parametry (viz tabulka 6). Jako referenční vzorek sloužil prázdný kelímek.

Tabulka 6: Parametry DSC

	Fáze programu	**Teplota (°C)**	**Rychlost teplotních změn**
Použitý teplotní program	Start	20	-
	Chlazení	-20	10 K/min
	Izoterma	-20	5 min
	Ohřev	266	10 K/min
	Izoterma	-20	2 min
	Chlazení	-20	10 K/min
	Izoterma	-20	2 min
	Ohřev	266	10 K/min

V počítačovém programu DSC 200 byly nastaveny veškeré potřebné údaje: název a hmotnost vzorku, hmotnost referenčního vzorku, měření s korekcí nebo bez korekce a parametry teplotního programu. Dle parametrů docházelo v komoře k teplotním změnám, které vedly ke změnám vzorku. Každý vzorek prošel dvěma ohřevy. Konkrétní změny ve vzorku byly vyobrazeny v termogramu pomocí píků. Tyto termogramy byly pomocí počítačového programu Netzsch Proteus Thermalanalysis vyhodnoceny a porovnány s termogramy čistého meloxikamu, chitosanu a laurylsíranu sodného.

8 DISKUZE A VÝSLEDKY

Nastavením vhodných parametrů sprejového sušení lze zajistit vznik částic s požadovanými vlastnostmi. V této diplomové práci byla metoda sprejového sušení využita pro přípravu suchého prášku s obsahem léčiva meloxikamu a tenzidu laurylsíranu sodného a byl zkoumán především vliv různých koncentrací tenzidu na vlastnosti částic.

Připravilo se celkem 10 vzorků, které byly sušeny při stejné teplotě 170 °C ve sprejové sušárně Büchi Mini Spray Dryer B-290 s tryskou o průměru 1,4 mm. Vzorky obsahovaly léčivo meloxikam, tenzid laurylsíran sodný a nosič chitosanu. Konkrétní složení jednotlivých sušených směsí je uvedeno v tabulce 1.

Vzhled připravených částice byl hodnocen pomocí optického mikroskopu Olympus BX 51 a skenovacího elektronového mikroskopu Phenom Pro. U každého vzorku byl pozorován tvar a povrch částic a z pozorování byly pořízeny reprezentativní snímky.

Pomocí přístroje DSC 200 F3 NETZSCH Proteus se zkoumaly tepelné vlastnosti vzorků. Ve výsledných termogramech se hodnotily vyobrazené píky.

Na závěr se hodnotilo uvolňování léčiva z připraveného prášku. Disoluce probíhala v přístroji s průtokovou celou, vzorky byly odebírány podle časového schématu a hodnoceny pomocí UV/VIS spektrofotometru. Z absorbancí bylo vypočítáno množství uvolněného léčiva.

8.1 Vliv koncentrace roztoku na vzhled částic

Pomocí optické mikroskopie a SEM byly pořízeny reprezentativní snímky každého vzorku, které se porovnaly se snímky čistých surovin (viz obrázek 12–14).

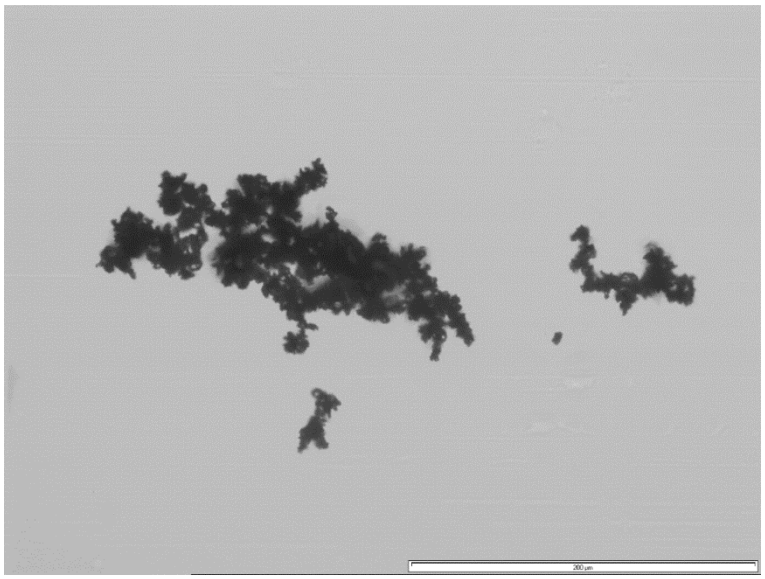
Na snímcích z optického mikroskopu lze pozorovat vzniklé shluky nepravidelného tvaru. Ze všech snímků je patrné, že drobné kulovité částice nasedají na větší nepravidelné destičky. Z pozorování lze odhadnout, že drobné sférické útvary odpovídají meloxikamu a laurylsíranu, které se před sprejovým sušením rozpustily a při atomizaci do sušící komory vznikly sférické útvary. Větší částice s nerovným povrchem odpovídají částicím chitosanu. Při porovnání snímků vstupních surovin (obrázek 12, 13) se sprejově sušenými vzorky je patrné, že během sušení došlo ke změně morfologie částic MX a SLS. U CHIT nebyla změna tvaru částic předpokládána, protože CHIT nebyl ve směsi rozpuštěný a jeho částice tak prošly procesem sušení s minimálními změnami, viz např. porovnání na obrázkách 14 a 15.

Dalo by se předpokládat, že vzrůstající koncentrace tenzidu vede k častější přítomnosti shluků tvořených tenzidem a meloxikamem. Ze snímků pořízených optickým mikroskopem však není možné tento předpoklad spolehlivě potvrdit. Pro příklad jsou uvedeny tři snímky (obrázek 15–17) se shodnou koncentrací meloxikamu a s nejnižší (SM 2), střední (SM 6) a nejvyšší (SM 10) koncentrací SLS.

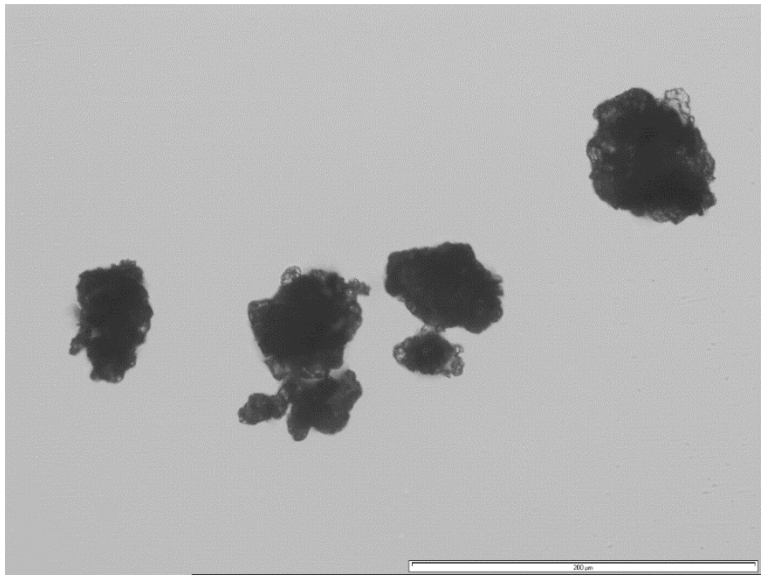
Skenovací elektronový mikroskop umožnil větší zvětšení a detailnější pozorování. Pro porovnání byly vybrány rovněž vzorky se shodným obsahem léčiva a s nejnižším, středním a nejvyšším množstvím tenzidu. Na snímcích (obrázek 18–20) lze stejně jako u optické mikroskopie pozorovat drobné sférické částice přichycené na povrch větších nepravidelných částic. U vzorků obsahujících vyšší koncentraci laurylsíranu lze pozorovat duté částice. Laurylsíran jakožto tenzid byl pravděpodobně zodpovědný za vytvoření pěny, která po usušení vytvořila tyto duté útvary. Duté sférické částice byly zaznamenány i například ve studiích El-Badry (72) a Party (73). V jiných studiích (74), (75) poukazují na fakt, že vznik dutých částic souvisí s hodnotou Pecletova čísla. Pecletovo číslo vyjadřuje poměr rychlosti odpařování rozpouštědla a rychlosti difúze rozpuštěné látky během procesu sušení. Jde o jev, kdy na povrchu kapky dochází k odpařování rozpouštědla, což zvyšuje koncentraci rozpuštěné látky v tomto místě. Vzniklý koncentrační gradient vytváří hnací sílu pro

molekuly v oblasti s vyšší koncentrací, aby difundovaly směrem ke středu kapky a homogenizovaly tak koncentraci v celé kapce. Při hodnotách Pecletova čísla > 1 je vypařování rozpouštědla rychlejší než difúzní pohyb rozpuštěné látky a koncentrace látky na povrchu se zvyšuje. Po dosažení kritické koncentrace látky na povrchu je její pohyblivost znemožněna, což po vysušení vede k tvorbě pevné krusty a vzniku duté částice.

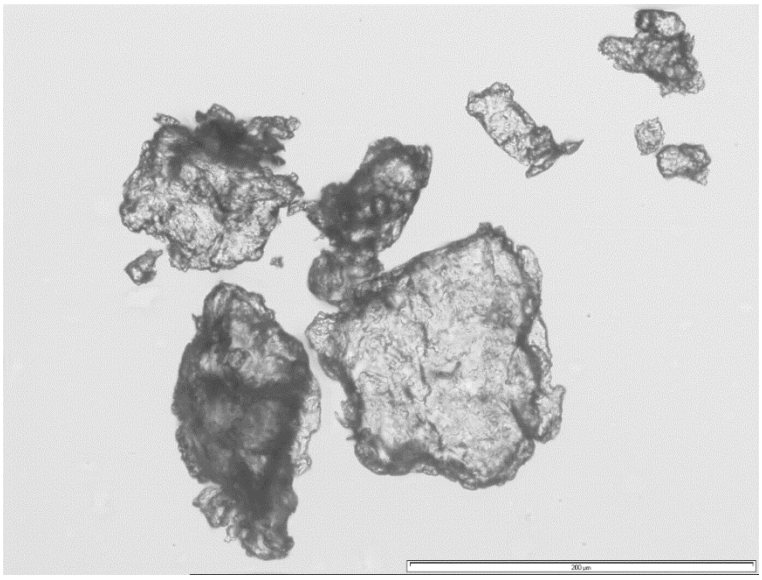
Uvnitř dutin i na povrchu se nacházejí malé sférické částice tvořeny meloxikamem a laurylsíranem.



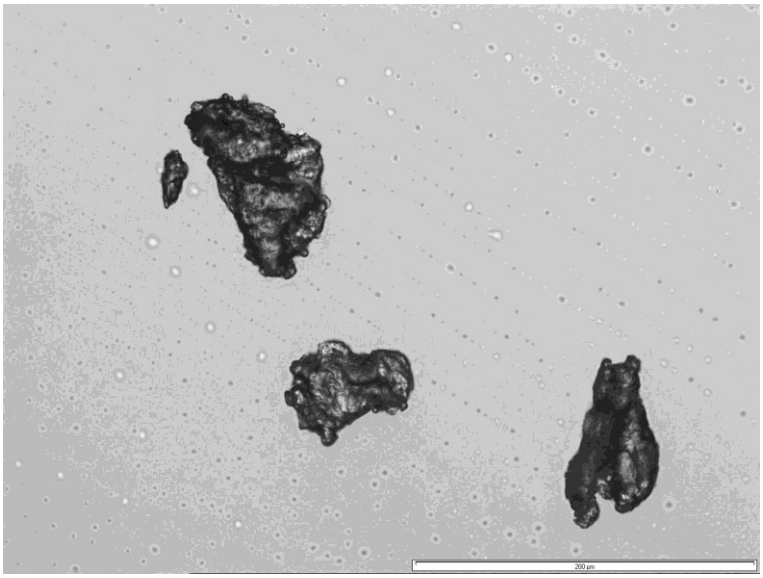
Obrázek 12: Snímek MX z optického mikroskopu



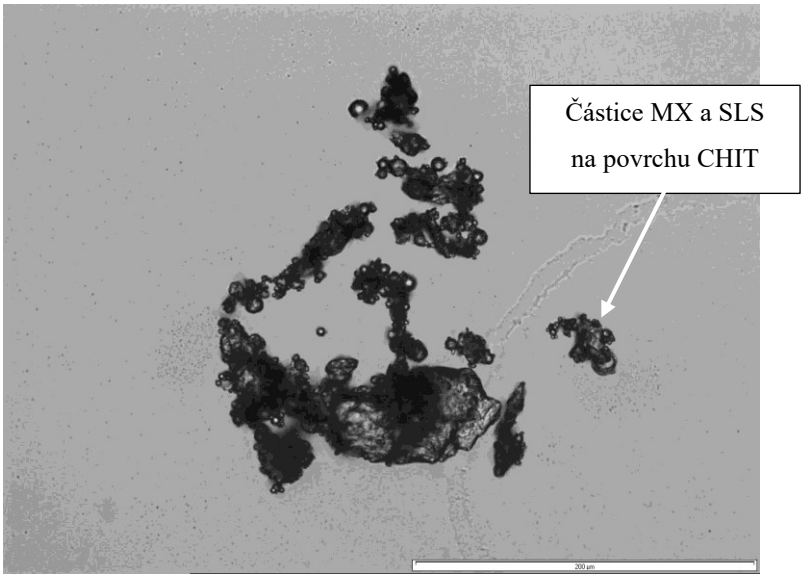
Obrázek 13: Snímek SLS z optického mikroskopu



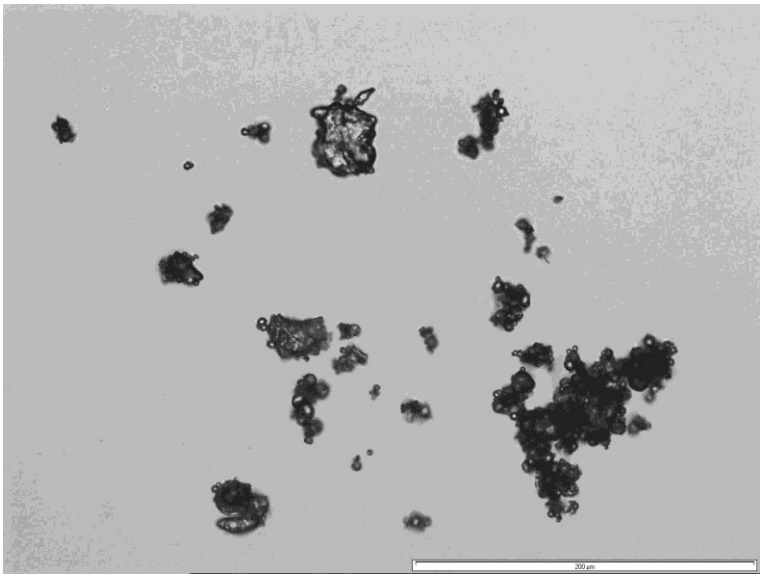
Obrázek 14: Snímek CHIT z optického mikroskopu



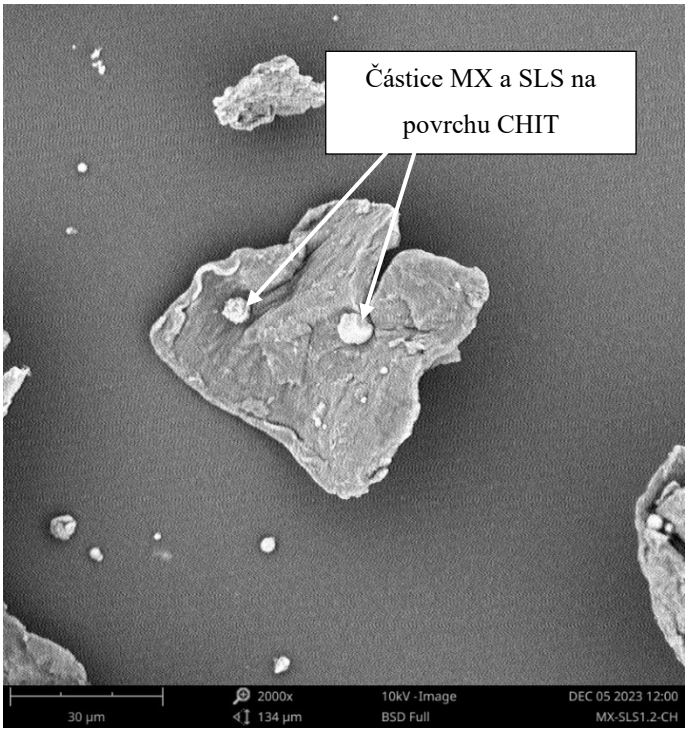
Obrázek 15: Snímek SM 2 z optického mikroskopu



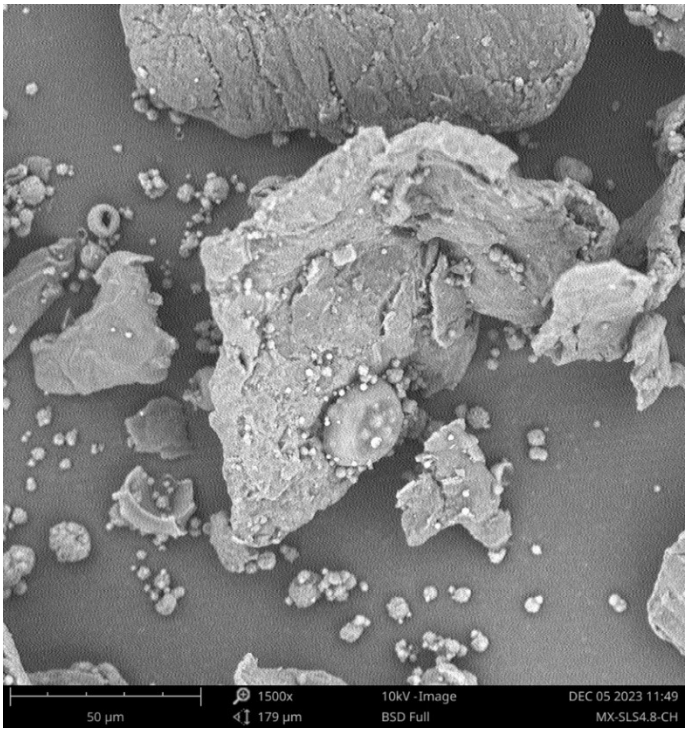
Obrázek 16: Snímek SM 6 z optického mikroskopu



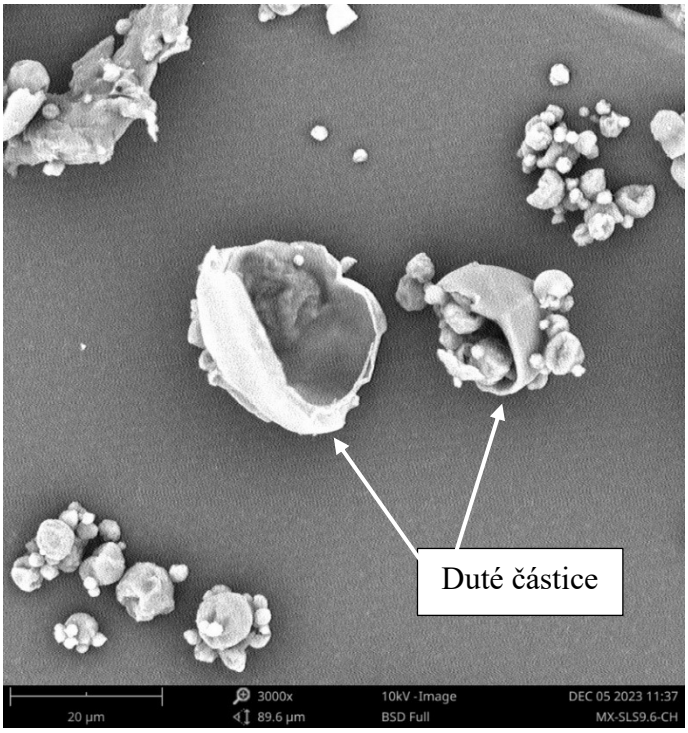
Obrázek 17: Snímek SM 10 z optického mikroskopu



Obrázek 18: Snímek SM 2 ze SEM, zvětšení 2000x



Obrázek 19: Snímek SM 6 ze SEM, zvětšení 1500x



Obrázek 20: Snímek SM 10 ze SEM, zvětšení 3000x

8.2 Vyhodnocení teplotních charakteristik pomocí DSC

Pro hodnocení tepelných vlastností vzorků byla použita metoda DSC. Na obrázcích 24–27 jsou zobrazeny termogramy sušených a fyzikálních směsí. Pro porovnání jsou doplněny grafy čistých surovin, viz obrázky 21–23.

V průběhu měření docházelo ke změnám teploty, což vedlo ke změnám vzorku. V termogramech je zaznamenán první ohřev, chlazení a druhý ohřev a jednotlivé změny vzorků jsou vyobrazeny na termografech jako píky. V případě exotermického děje, tedy děje, kdy se teplo uvolňuje klesají píky do záporných hodnot. Naopak píky se vzrůstající tendencí vyjadřují endotermický jev, kdy se teplo spotřebovává a energii je potřeba dodat. Pomocí výsledných termogramů byl pozorován vliv koncentrace meloxikamu a laurylsíranu na tepelné charakteristiky jednotlivých vzorků.

Laurylsíran sodný a meloxikam jsou krystalické látky. Při ohřevu dochází nejprve k dehydrataci, tedy ztrátě vlhkosti. Po dosažení teploty tání se pevné krystaly mění v tekutou formu a při dalším zvyšování teploty dochází k degradaci. Teplota tání MX je 259,9 °C (obrázek 21) a pro SLS je to 196 °C (obrázek 22). Tyto hodnoty jsou

v souladu s literaturou, kde se pohybuje teplota tání MX v rozmezí 254 °C (21)–263 °C (76) a SLS kolem 204 °C. (77)

Chitosan je polymerní látka amorfního charakteru. Ztráta vody navázaná na polymer je vyjádřena dehydratací, po které následuje skelný přechod. Teplota skelného přechodu je teplota nebo úzké rozmezí teplot, při kterém polymer přechází z tuhé na měkkou formu. Skelný přechod chitosanu není na termogramu detekovatelný, protože námi použité zařízení není dostatečně citlivé pro jeho zachycení. Teplota dehydratace odpovídá 98,9 °C (obrázek 23), což je hodnota v souladu s literaturou. (78) (79)

Měřeny byly všechny vzorky, ale pro ilustraci jsou níže uvedeny termogramy vzorků s vyšší koncentrací meloxikamu (100 mg) a nejnižším a nejvyšším obsahem SLS. Hodnoty maxim jednotlivých píků jak pro sušené směsi, tak pro fyzikální směsi jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

První pík na termogramu (obrázky 24–27) odpovídá dehydrataci laurylsíranu sodného. Teplota pro tento pík se u nesušených fyzikálních směsí pohybuje v rozmezí 16,1 °C–16,7 °C (tabulka 7). Podobné hodnoty vykazují i sušené směsi. Pouze u vzorků s nejnižším obsahem SLS nebyly tyto píky u sušených směsí zaznamenány (tabulka 8). U čistého SLS je to 14,3°C (obrázek 22). Množství SLS se odráží také v intenzitě píku. Obecně lze konstatovat, že plocha píku je přímo úměrná teplu uvolněnému nebo spotřebovanému při reakci a výška píku je přímo úměrná rychlosti reakce. (80)

Následující výrazný pík značí dehydrataci chitosanu. Jeho teplota pro fyzikální směsi je v rozmezí 96,8°C–104,8°C (tabulka 7) a pro sušené směsi 83,1°C–106,8°C (tabulka 8). Rovněž se jedná o podobné hodnoty. U čistého CHIT byla změřena teplota 98,9 °C (obrázek 23). Chitosan byl ve směsi suspendován, proto nelze předpokládat, že by sprejové sušení ovlivnilo jeho teplotu dehydratace. Teplotu dehydratace chitosanu v rozmezí 90°C–108 °C uvedli ve své studii také Kittur a kol. (81)

Součástí píku dehydratace chitosanu je pravděpodobně další pík dehydratace laurylsíranu sodného. U fyzikálních směsí se vyskytuje v teplotním rozmezí 118,3°C–120,2°C (tabulka 7) a u sušených směsí 116,0°C – 120,9°C (tabulka 8). U prvních dvou sušených směsí není tento pík spolehlivě detekovatelný, neboť vzorky obsahují příliš malé množství této látky. Ve srovnání s ostatními studiemi jsou námi naměřené hodnoty mírně vyšší. U čistého SLS byla změřena teplota 106,3 °C (obrázek 22).

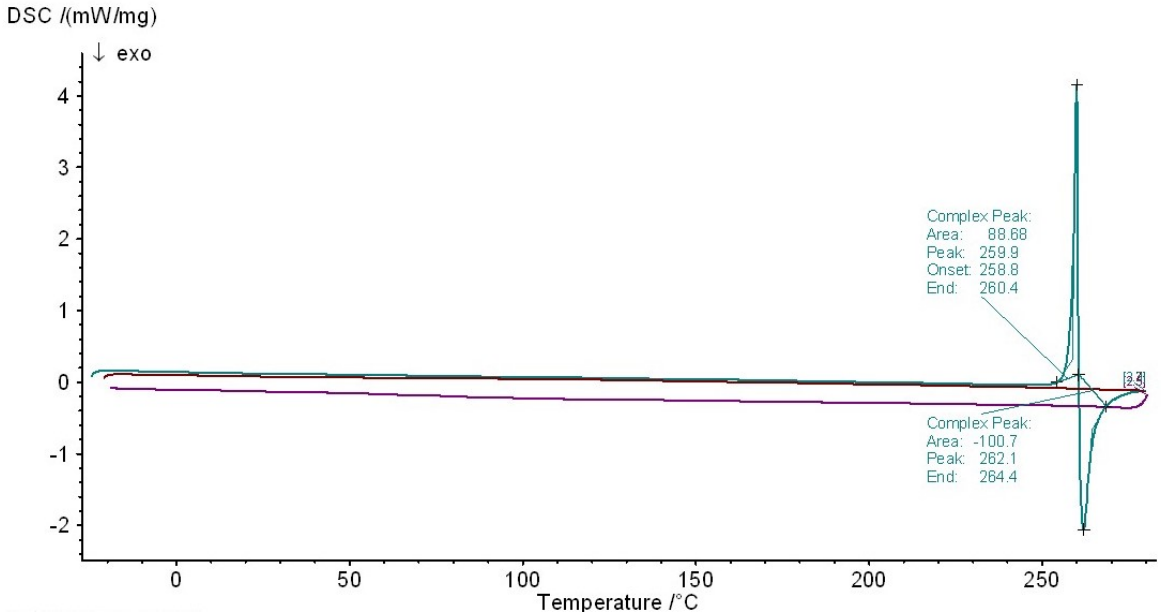
Studie provedena Nasr a kol. uvádí hodnotu pro dehydrataci SLS 115°C (82) a studie Craye a kol. (83) 103,13°C.

Pík v rozmezí teplot 196,9°C–198,6°C u fyzikálních směsí a 193,5°C–198,4°C u sušených směsí odpovídá pravděpodobně teplotě tání laurylsíranu sodného. Tento údaj se shoduje s literaturou i například se studií od Craye a kol. (83), kteří naměřili tání laurylsíranu při 194,25 °C. U sprejově sušených vzorků by se však mohlo jednat i o pík teploty tání směsi laurylsíranu a meloxikamu. Přestože teplota tání čisté suroviny meloxikamu byla naměřena při 259,8 °C (obrázek 21), mohli bychom předpokládat, že během sprejového sušení došlo ke vzniku směsi meloxikamu a laurylsíranu a na termogramu se jejich píky překryly. Tento problém by mohl být vyřešen oddělením píků například zvýšením rychlosti ohřevu při měření. Také pravděpodobně mohlo dojít k částečné amorfizaci meloxikamu. K podobné skutečnosti došli ve studii (84), kteří naměřili teplotu tání 261 °C meloxikamu v krystalické formě a 192 °C pro skelný přechod amorfní formy. V závěru uvedli, že byl endotermický pík posunut doleva v důsledku zmenšení velikosti krystalů. Pokud by tento pík skutečně odpovídal tání meloxikamu, mohlo by se jednat o skutečnost, že během sprejového sušení vznikla amorfní forma a snížila se tedy teplota tání suroviny.

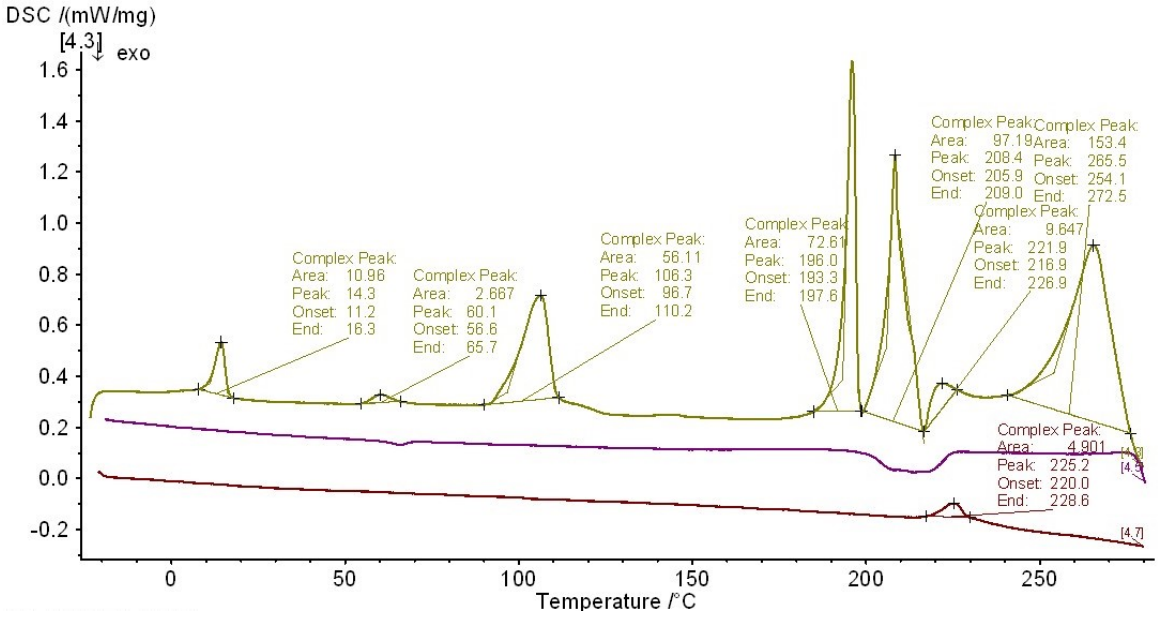
U nesušených fyzikálních směsí se objevuje ještě jeden pík před dekompozicí meloxikamu. Proto lze právě tento pík přisuzovat tání meloxikamu. Vyskytuje se v oblasti teplot 218 °C–221,7°C. Tento pokles teploty tání meloxikamu oproti čisté surovině mohl být způsoben buď vlhkostí směsi, nebo interakcemi mezi jednotlivými složkami. Touto problematikou se zabývala studie Radhi a Jaafar (85), která připisuje pokles teploty tání meloxikamu vzniku nové krystalické modifikace, která se vyznačuje slabšími mezimolekulárními silami než výchozí krystalická forma.

Jediný pík v grafu vykazující exotermickou reakci je již zmíněný pík dekompozice meloxikamu. U fyzikálních směsí s vyskytuje při teplotě 225,6°C–229,1°C a u sušených směsí je detekovatelný až od vzorku obsahující 4,8 g laurylsíranu při teplotě mírně vyšší, a to v rozmezí 230,4 °C–236,3 °C.

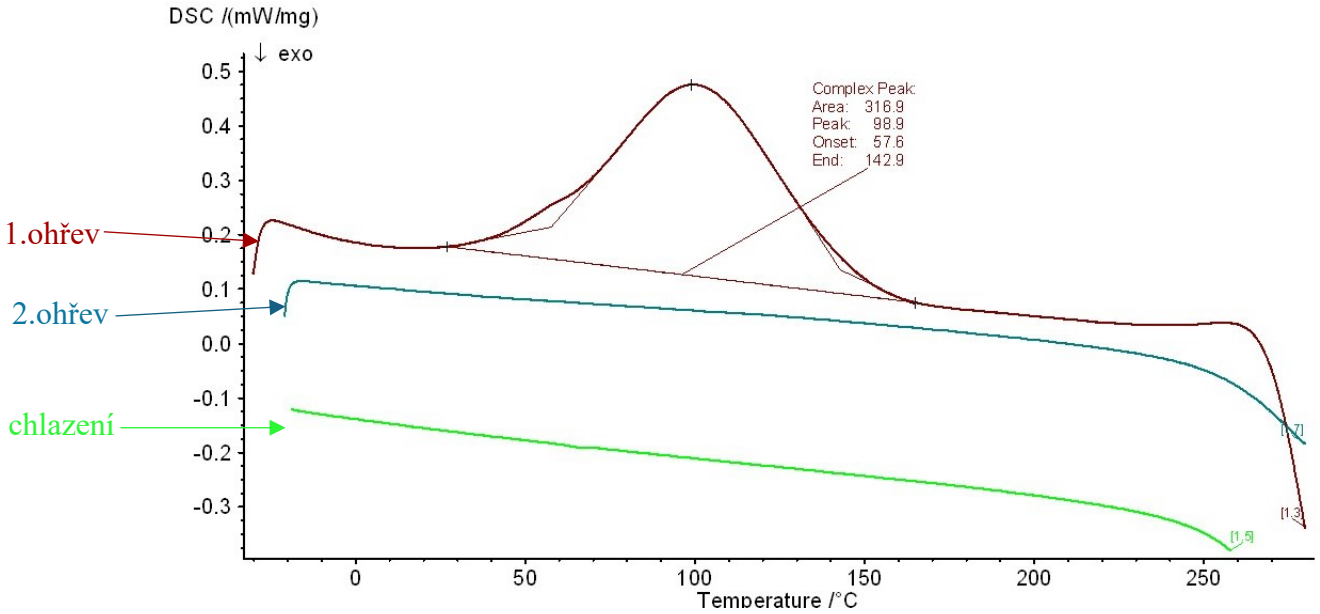
Posledním píkem na termogramu je pravděpodobně vyjádřena degradace laurylsíranu sodného. Tento pík je detekovatelný u vzorků s obsahem 2,4 g SLS a více.



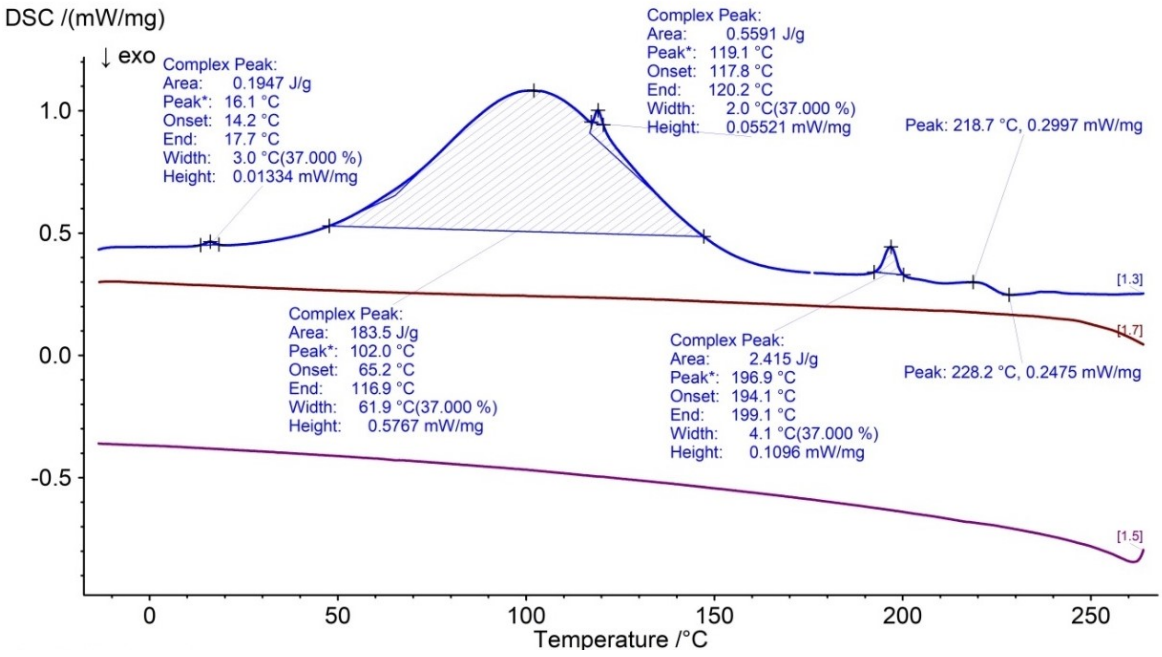
Obrázek 21: Termogram čistého MX



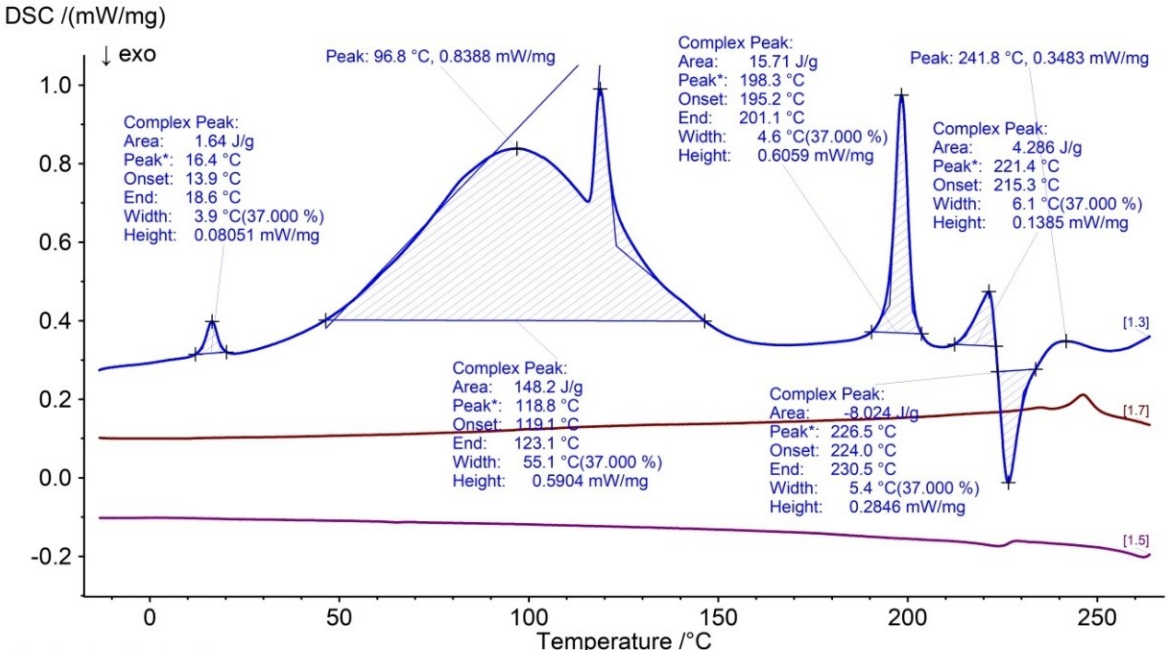
Obrázek 22: Termogram čistého SLS



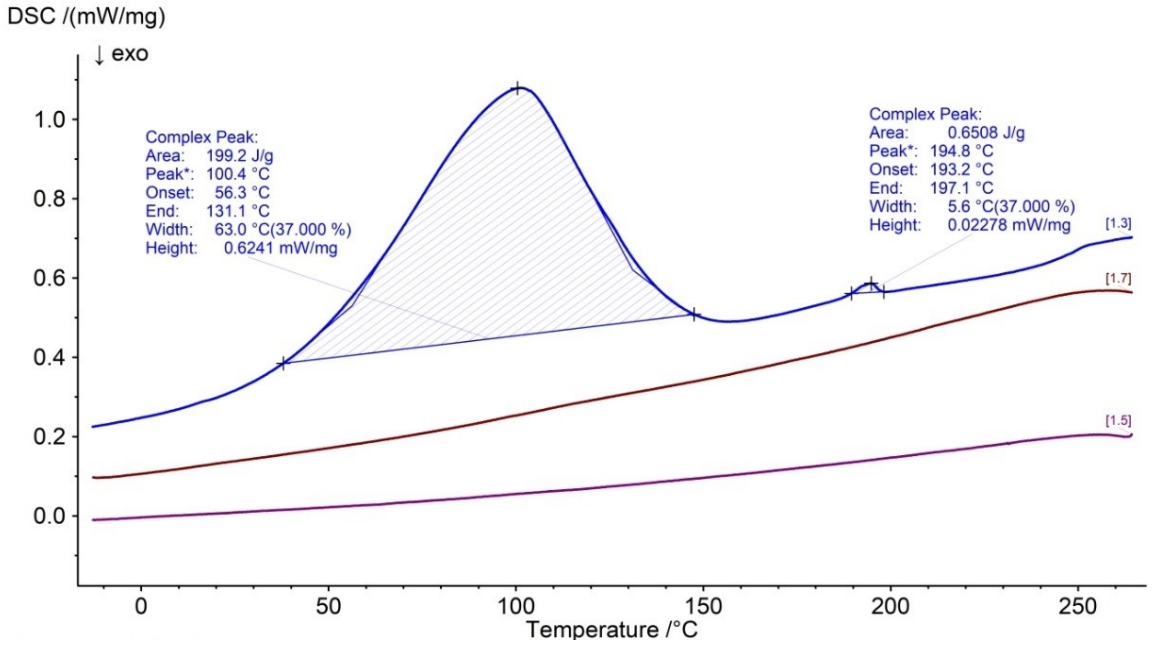
Obrázek 23: Termogram čistého CHIT



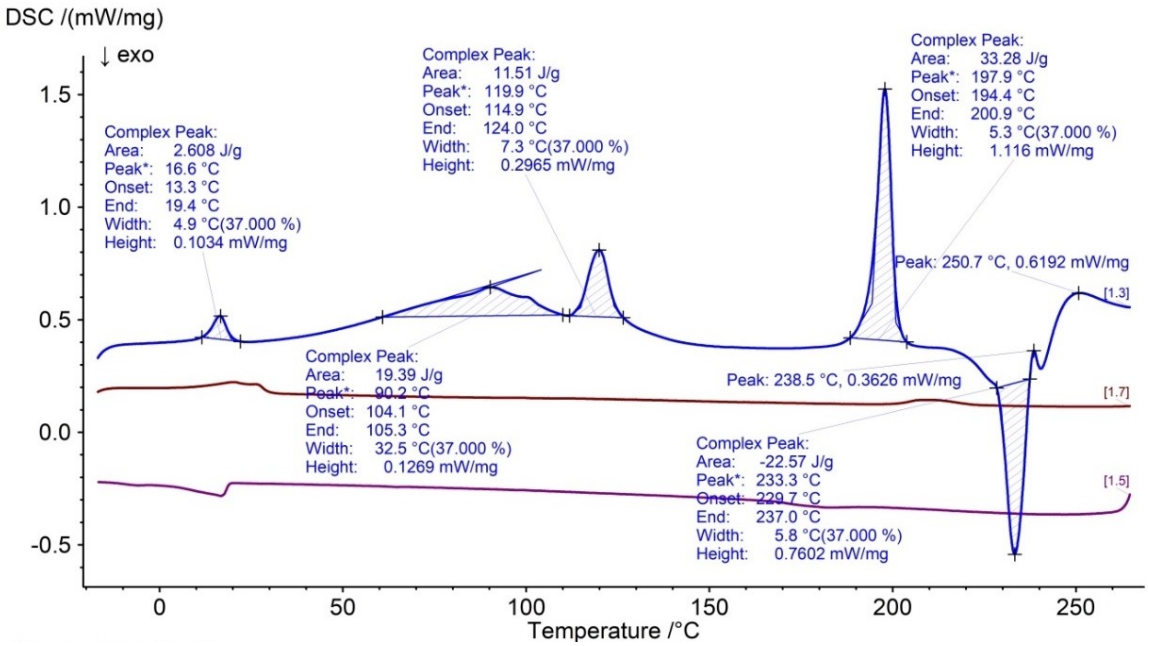
Obrázek 24: Termogram SPM 2



Obrázek 25: Termogram SPM 10



Obrázek 26: Termogram SM 2



Obrázek 27: Termogram SM 10

Tabulka 7: Teploty pro jednotlivé píky fyzikálních směsí

Vzorek	1. Dehydratace SLS (°C)	Dehydratace CHIT (°C)	2. Dehydratace SLS (°C)	Tt SLS (°C)	Tt MX (°C)	Dekompozice MX (°C)	Degradace SLS (°C)
SPM 1	16,1	99,9	119,2	197,2	218,9	228,4	-
SPM 2	16,1	102,0	119,1	196,9	218,7	228,2	-
SPM 3	16,4	101,5	119,8	197,5	218,7	227,1	-
SPM 4	16,6	99,4	120,2	197,6	221,7	229,1	-
SPM 5	16,3	109,6	118,3	197,9	220,0	225,9	243,2
SPM 6	16,6	104,8	119,3	197,6	218,9	226,1	242,2
SPM 7	16,7	103,7	119,3	198,2	220,2	226,3	241,4
SPM 8	16,6	104,2	119,5	198,4	220,8	226,6	242,2
SPM 9	16,3	98,3	119,1	198,6	220,3	225,6	242,5
SPM 10	16,4	96,8	118,8	198,3	221,4	226,5	241,8

Tabulka 8: Teploty pro jednotlivé píky sušených směsí

Vzorek	1. Dehydratace SLS (°C)	Dehydratace CHIT (°C)	2. Dehydratace SLS (°C)	Tt MX /Tt SLS (°C)	Dekompozice MX (°C)	Degradace SLS (°C)
SM 1	-	106,8	-	193,5	-	-
SM 2	-	100,4	-	194,8	-	-
SM 3	16,9	101,0	116,4	195,1	-	252,6
SM 4	16,2	83,1	119,9	195,3	-	251,9
SM 5	15,6	90,8	116,0	196,7	236,3	245,7
SM 6	-	95,7	120,2	194,3	230,4	247,0
SM 7	16,2	91,0	120,9	197,4	234,7	245,4
SM 8	16,7	92,0	118,4	197,3	235,3	245,3
SM 9	16,9	90,7	118,4	198,4	233,3	250,7
SM 10	16,6	90,2	119,9	197,9	233,3	250,7

8.3 Hodnocení rychlosti a množství uvolněného léčiva

Rozpad lékové formy ovlivňuje uvolnění léčivé látky a následně její rozpuštění. Rozpuštěné léčivo má schopnost se absorbovat z gastrointestinálního traktu do systémové cirkulace a putovat k místu účinku. Dostatečné množství uvolněného léčiva je tedy stěžejní pro vyvolání farmakologického efektu. Za kompletní uvolnění léčiva z pevné lékové formy s běžným uvolňováním se považuje uvolnění přes 80 % léčiva do 45 minut.

Zkouškou disoluce bylo hodnoceno množství meloxikamu uvolněného ze sprejově sušených směsí při pH 6,8. Pro porovnání byly hodnoceny i fyzikální směsi s obsahem SLS i bez SLS, sušené směsi po 6 měsících skladování a vzorek samotného MX.

První tři následující grafy (graf 1, 2, 3) znázorňují průběh uvolňování MX ze sušených a fyzikálních směsí s nižším obsahem MX (80 mg). Grafy sušených směsí (graf 1, 4) jsou pro přehled navíc doplněny i křivkami uvolňování samotného MX, který se uvolnil minimálně (konkrétně 0,93 %). U sušených a fyzikálních směsích s nižším obsahem léčiva nebyla zjištěna přímá závislost množství uvolněného MX na koncentraci SLS. Zatímco se ze vzorků SM 1 a SM 3 uvolnilo přes 80 % MX již po první minutě disoluce (konkrétně 80,7 % v 80. vteřině u SM 1 a 95,7 % ve 40. vteřině u SM 2), u vzorků s vyšší koncentrací SLS bylo uvolňování postupné, ale na konci disolučního testu dosáhly přes 90 % uvolnění (SM 5: 100 %, SM 7: 92,1 %,

SM 9: 91,5 %). Zpomalení disoluce by mohlo být způsobeno vznikem větších částic kombinace MX a SLS během sprejového sušení a jejich pomalejším rozpouštěním, popřípadě shlukováním vlivem vyšší koncentrace SLS. Hodnocení sušených směsí po půl roce poskytuje obdobné výsledky a můžeme tak předpokládat, že během skladování nedošlo u vzorků k výrazným změnám. Za optimální množství tenzidu obsaženého ve vzorku, ze kterého se léčivo uvolnilo nejrychleji lze tedy považovat 1,2 g a 2,4 g SLS. Oproti těmto výsledkům se léčivo z fyzikálních směsí uvolnilo podstatně méně. V grafu 2 je znázorněno, že MX z FS 1 (tedy z fyzikální směsi bez SLS) vykazoval minimální uvolnění, konkrétně 5,0 %. Přítomnost SLS ve fyzikálních směsí zvýšila uvolnění MX na maximálně 35,9 %. Nejmenší množství léčiva se uvolnilo ze směsi s nejnižším obsahem SLS, ostatní směsi mají průběh podobný. Jak přítomnost tenzidu, tak proces sprejového sušení zvýšily uvolňování léčiva z prášku. K podobným závěrům došla studie (66), kde pozorovali výrazné zrychlení uvolňování fyzikální směsi s obsahem léčiva a solubilizátoru oproti čistému léčivu. Sprejovým sušením dosáhli ještě lepšího uvolňování léčiva než u fyzikálních směsí. Tento jev odůvodnili jednak solubilizačním účinkem tenzidu a jednak vznikem malých částic s velkou plochou pomocí sprejového sušení, které se snadněji rozpouští.

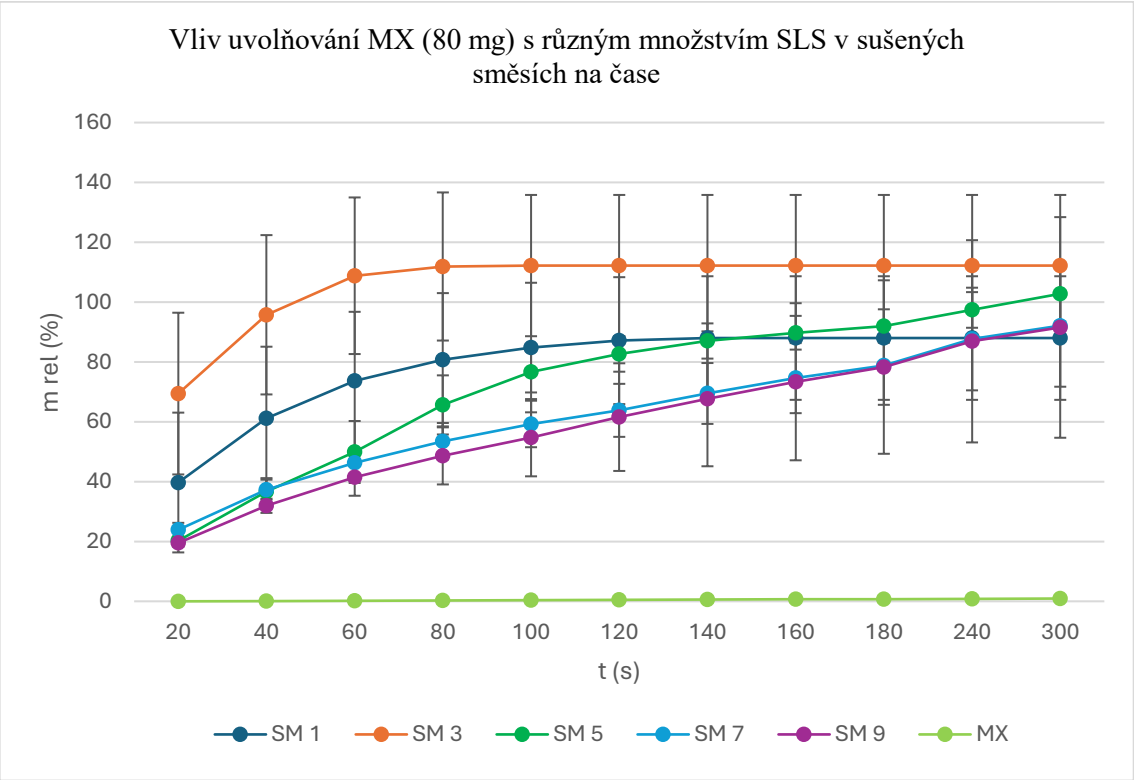
Grafy 4, 5, a 6 zobrazují stejné případy, akorát s vyšším obsahem MX (100 mg). V porovnání s nižší koncentrací MX bylo uvolňování postupné, ke snížení rychlosti docházelo pozvolna a směsi měly podobný průběh disoluce. To by mohlo být způsobené tím, že díky vyšší koncentraci MX mohla část léčiva zůstat ve formě krystalů (nezačleněna do micel), ze kterých se uvolňuje pomaleji. Také mohlo dojít k tvorbě shluků, ze kterých se léčivo uvolňuje pozvolněji. I u těchto směsí se však léčivo nejrychleji uvolnilo ze směsi s nižším obsahem tenzidu. Časová prodleva půl roku zde měla vliv hlavně na začátek uvolňování, kdy se u vzorků SM 1 a 2 na začátku MX uvolnil rychleji, a naopak u SM 10 došlo ke zpomalení. Celkový pokles na konci disolučního testu byl zaznamenán u vzorku SM 4, kde hodnota uvolněného léčiva klesla přibližně o 20 %. Podobně jako u předchozích vzorků i zde je uvolňování MX ze sušených směsí mnohem lepší než z fyzikálních směsí, kde uvolnění léčiva dosáhlo na konci testu pouhých 31,7 %. Fyzikální směsi mají podobný disoluční profil

s výjimkou SPM 10, kde je průběh uvolňování nejrychlejší a nejvyšší. U směsi bez SLS došlo pouze k minimálnímu uvolnění MX (konkrétně 0,73 %).

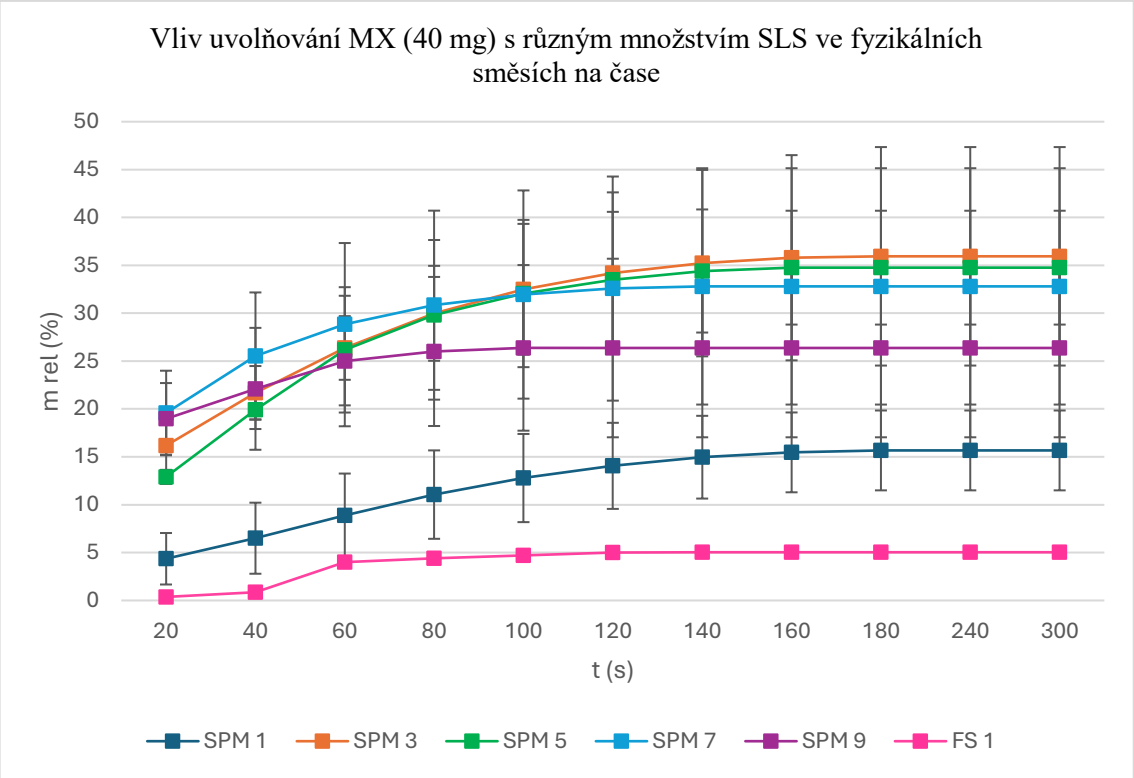
Grafy 7 a 8 jsou věnovány shrnutí. Graf 7 obsahuje vzorky s nižším množstvím MX (80 mg), graf 8 vzorky s vyšším množstvím MX (100 mg). Do tohoto shrnutí byly kvůli přehlednosti použity pouze sušené směsi s nejnižší, střední a nejvyšší koncentrací SLS, obdobné směsi změřené po půl roce, fyzikální směsi o shodném složení, fyzikální směsi bez surfaktantu a samotný MX. Ze všech grafů lze jednoznačně potvrdit, že přítomnost surfaktantu zvýšila uvolňování léčivé látky oproti látce samotné, která se téměř neuvolnila. Ve fyzikálních směsích má laurylsíran sodný funkci smáčedla. Díky snížení povrchového napětí na částicích se zlepšuje kontakt s kapalinou a dochází k rozpuštění a následnému uvolnění léčivé látky. Hodnoty uvolnění kolem 30 % však nejsou dostačující. Výrazně lepších výsledků bylo dosaženo u sušených směsí, tedy lze předpokládat, že jak přítomnost SLS, tak i sprejové sušení mají významný vliv na množství uvolněného MX a rychlost uvolňování. Pozitivní vliv sprejového sušení na průběh uvolňování patrně pramení z částečné změny krystalické modifikace meloxikamu, nebo částečná přeměna na amorfní formu. Vznikem jiného polymorfu či amorfizací by se zvýšila rozpustnost meloxikamu, což by vysvětlovalo lepší uvolňování. Pro potvrzení této teorie by však bylo nutné hodnotit vzorky dalšími metodami, jako je např. XRD (rentgenová difrakce) nebo FTIR (Fourierova transformovaná infračervená spektroskopie). Výsledky o nově vzniklé krystalické modifikaci se slabšími mezimolekulárními silami se zabývala např. studie Radhi a Jaafar (85). Vznik amorfní formy by se za optimálních podmínek na DSC termogramu projevil skelným přechodem, který ale v tomto případě nebyl detekován z důvodu velmi malého množství látky a nedostatečné citlivosti přístroje. Vznik amorfní formy ovlivňující uvolňování léčiva předpokládají ve své studii např. Shinde a kol. (84).

U vzorků s obsahem 80 mg MX je v porovnání se směsmi s vyšší koncentrací MX patrná vyšší rychlost uvolňování především na začátku testu u nižší koncentrace SLS (viz grafy 9–12). U obou skupin vzorků pak bylo nejlepšího uvolnění dosaženo v zastoupení nižšího množství tenzidu, konkrétně 1,2 g a 2,4 g, což odpovídá procentuální koncentraci 0,3–0,6 %. K podobným závěrům došla studie Nokhodchi a kol. (71), kteří studovali uvolňování kaptoprilu a zjistili, rychlost uvolňování léčiva se snižovalo rostoucím množstvím aniontové povrchově aktivní

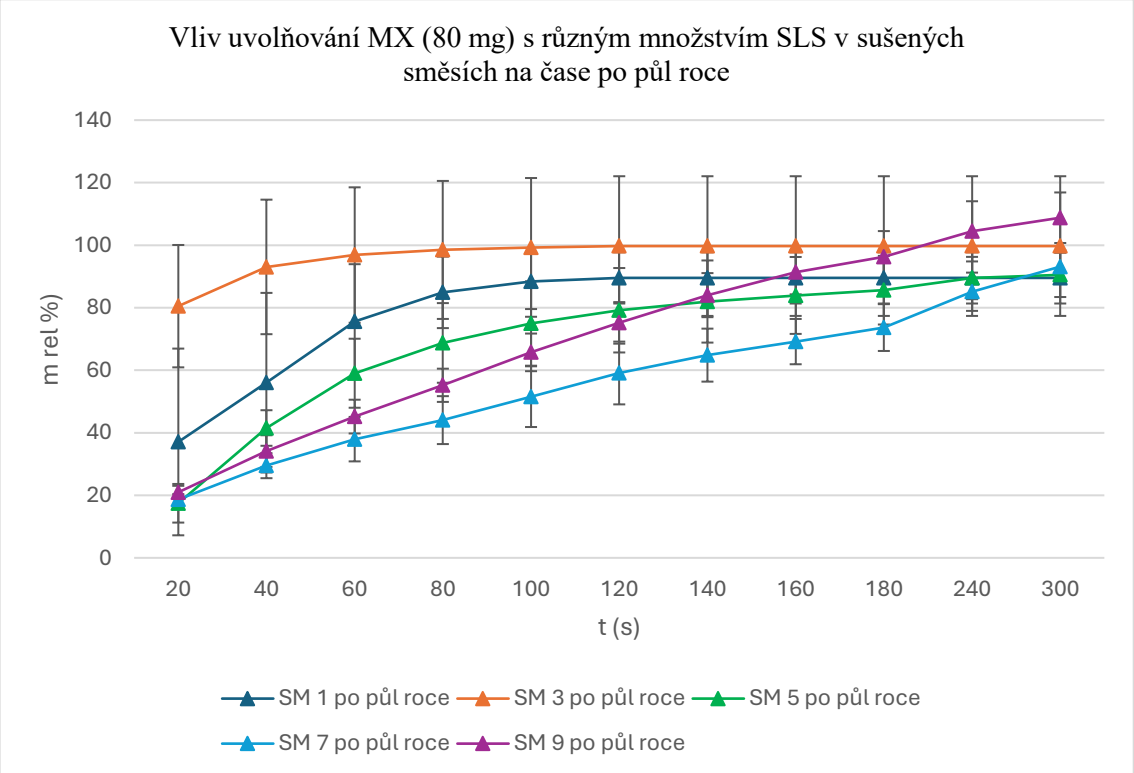
látky. Tento závěr byl odůvodněn tvorbou komplexu činidlo-léčivo. V jiné studii (70) výsledky ukázaly opačnou tendenci, tedy že s rostoucí koncentrací laurylsíranu (od 0,5 % do 4 %) ve směsi roste rychlost uvolňování léčivé látky.



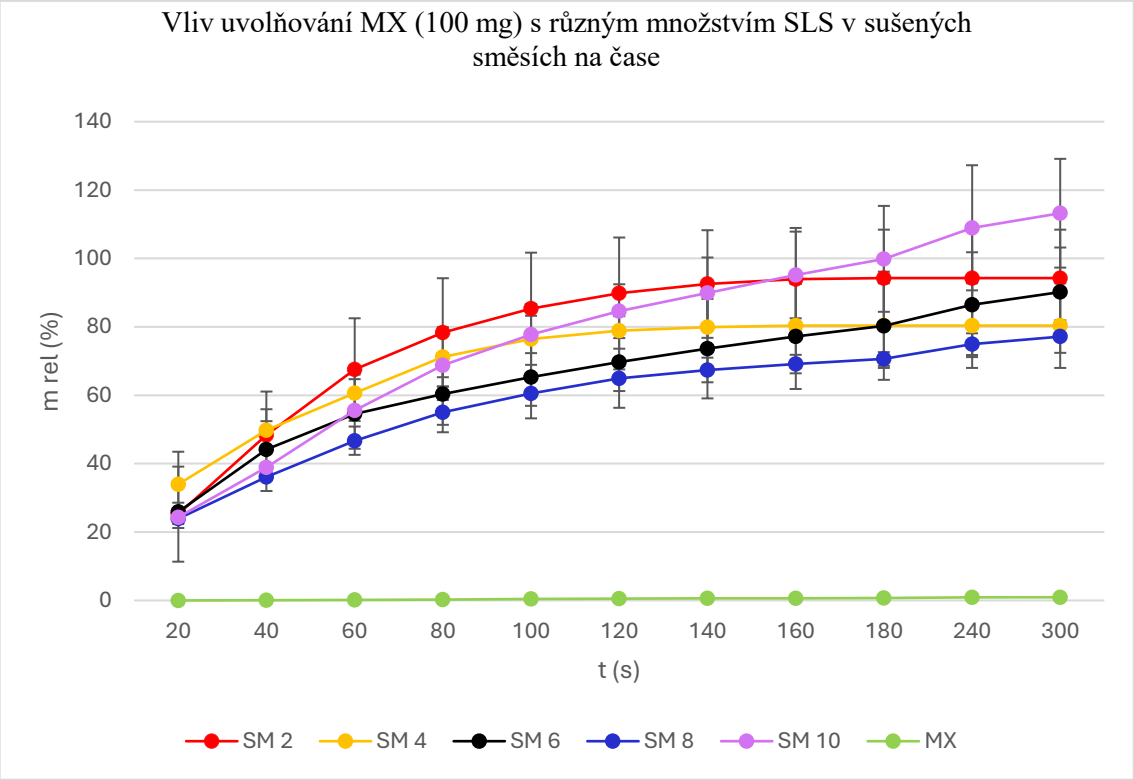
Graf 1: Relativní množství uvolněného MX (80 mg) ze SM



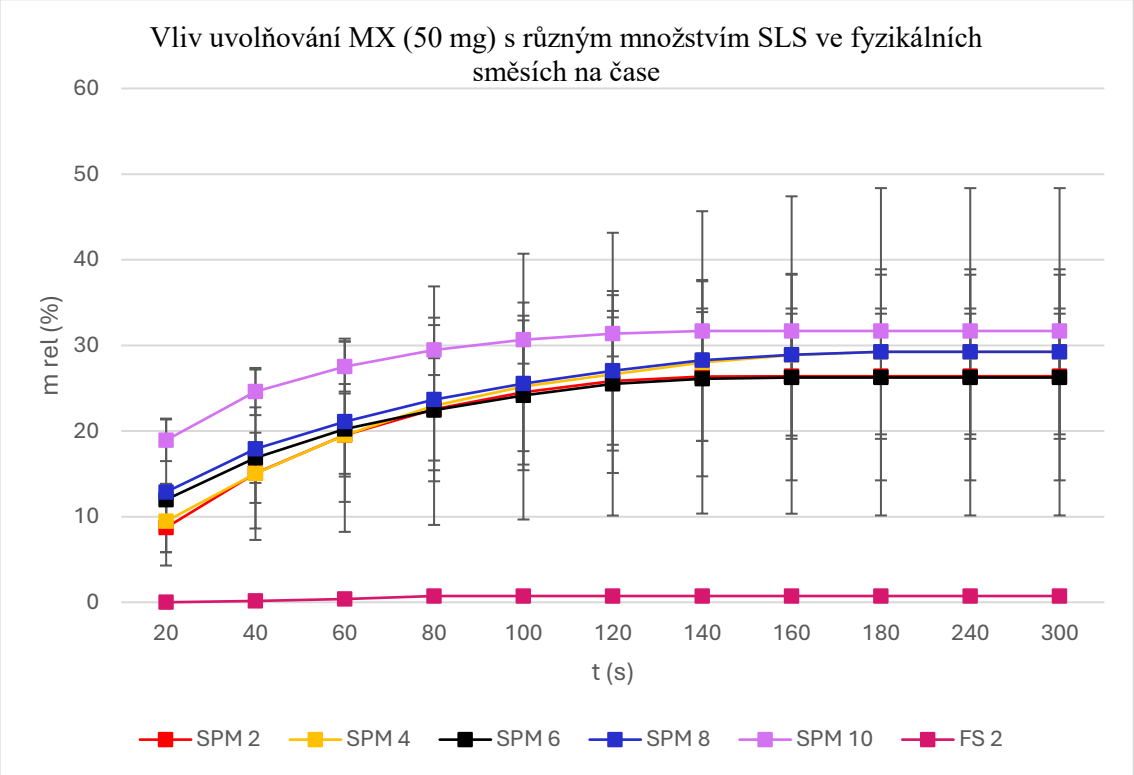
Graf 2: Relativní množství uvolněného MX (40 mg) ze SPM a FS



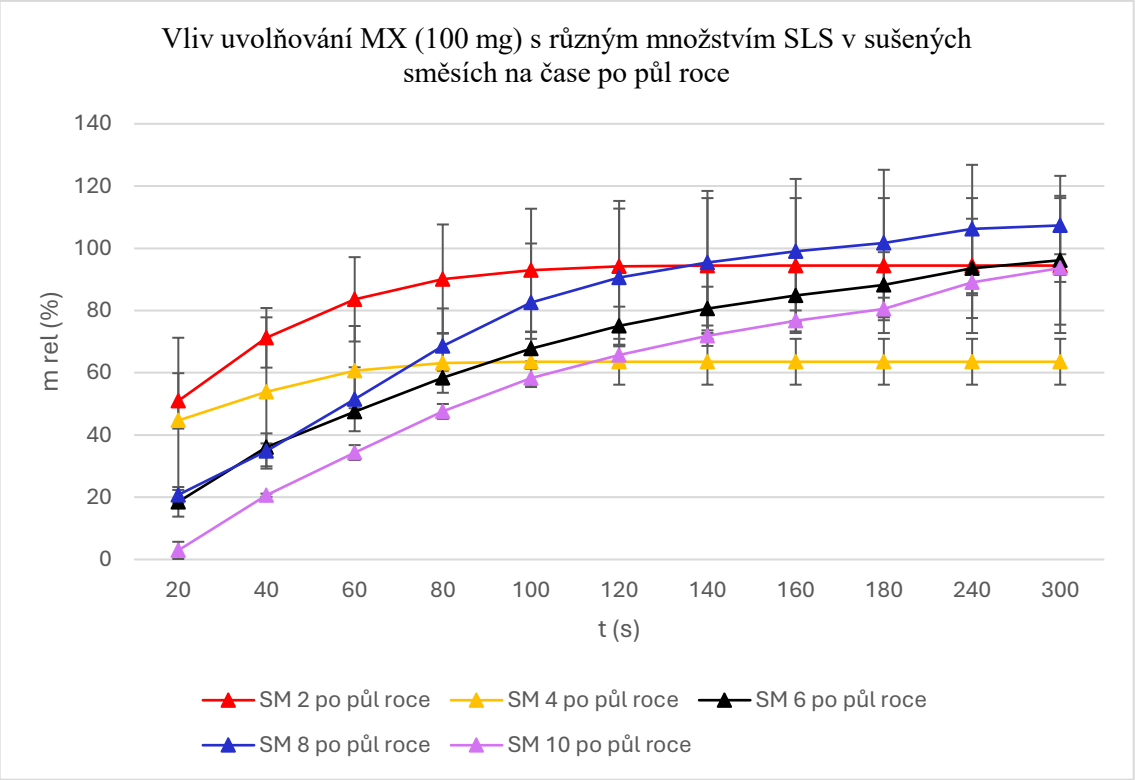
Graf 3: Relativní množství uvolněného MX (80 mg) ze SM po půl roce



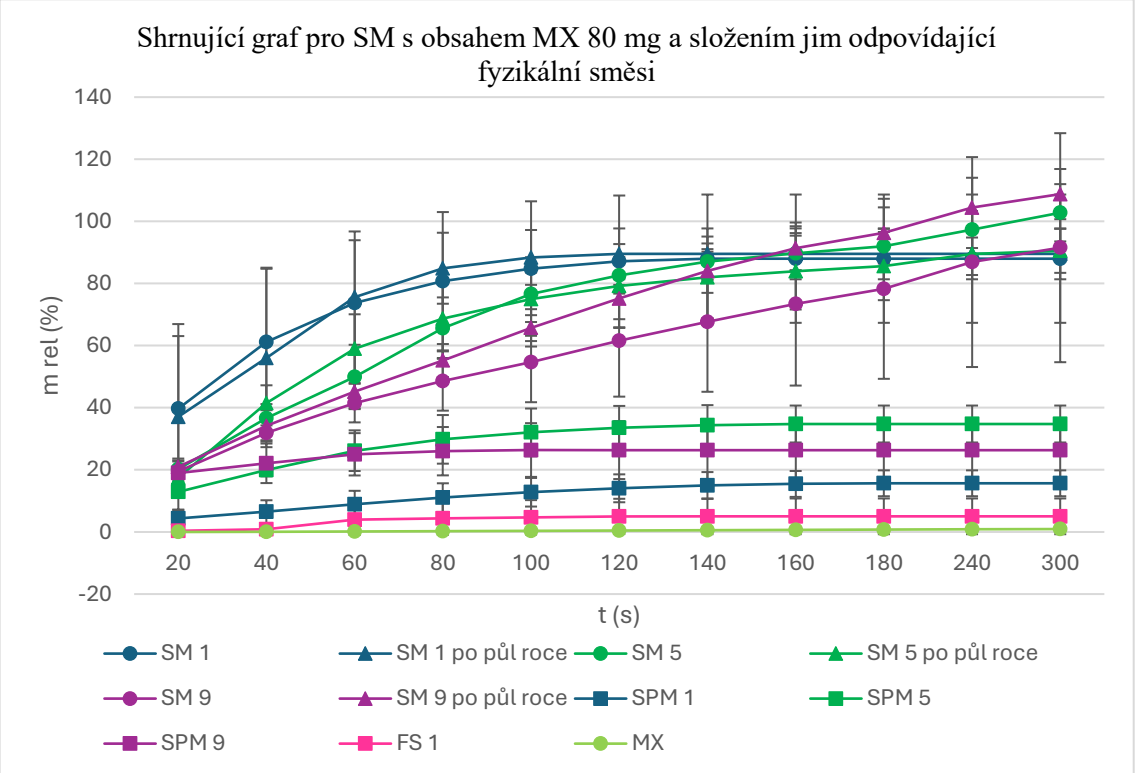
Graf 4: Relativní množství uvolněného MX (100 mg) ze SM



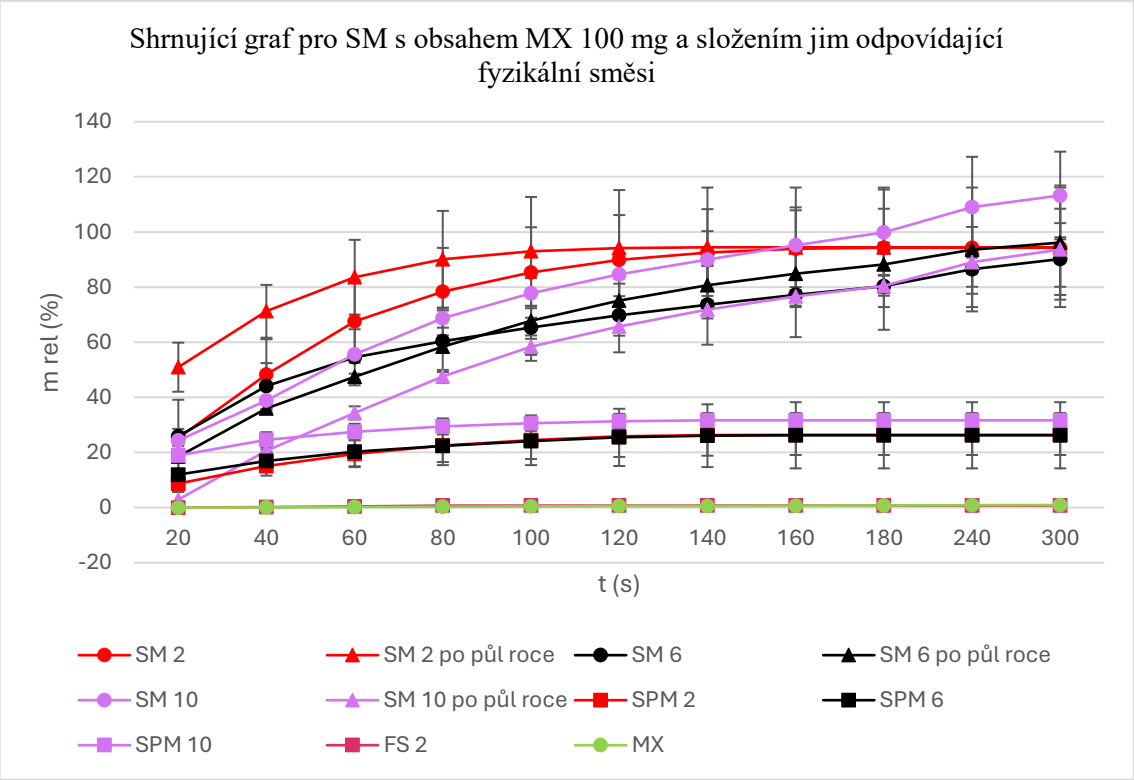
Graf 5: Relativní množství uvolněného MX (50 mg) ze SPM a FS



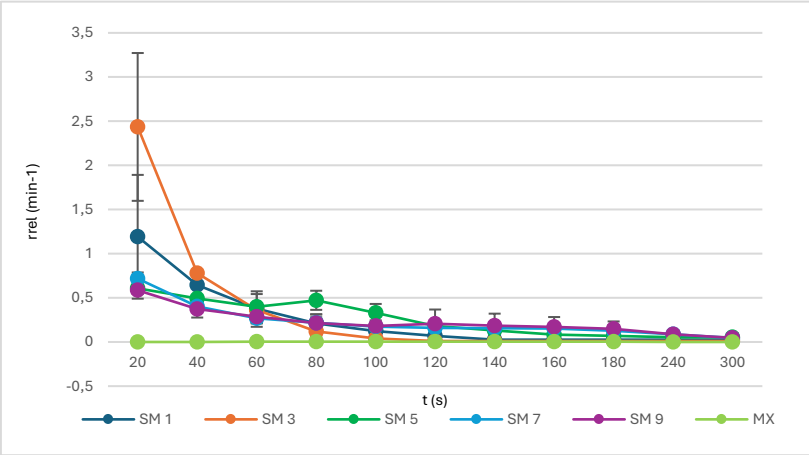
Graf 6: Relativní množství uvolněného MX (100 mg) ze SM po půl roce



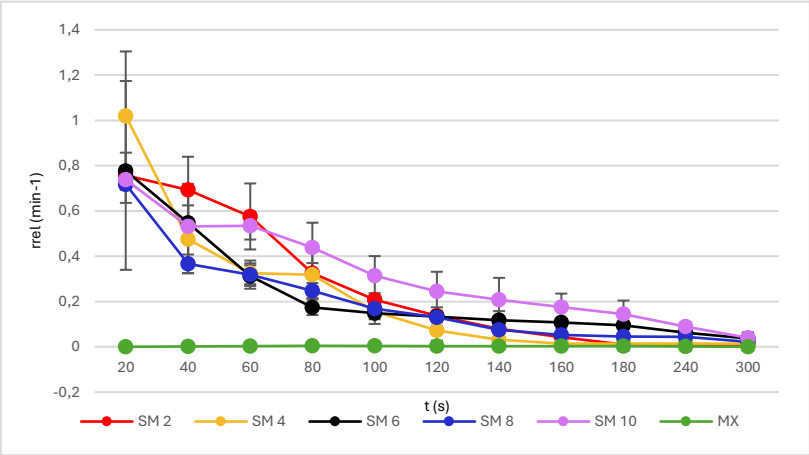
Graf 7: Srovnávací graf pro vzorky s nižším obsahem MX



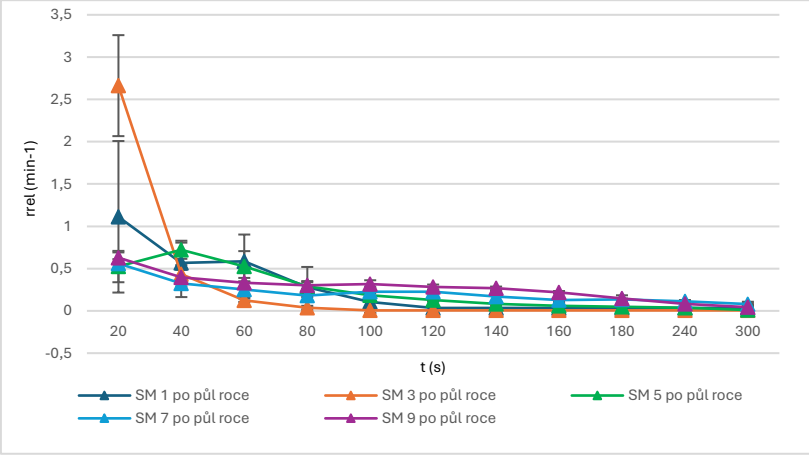
Graf 8: Srovnávací graf pro vzorky s vyšším obsahem MX



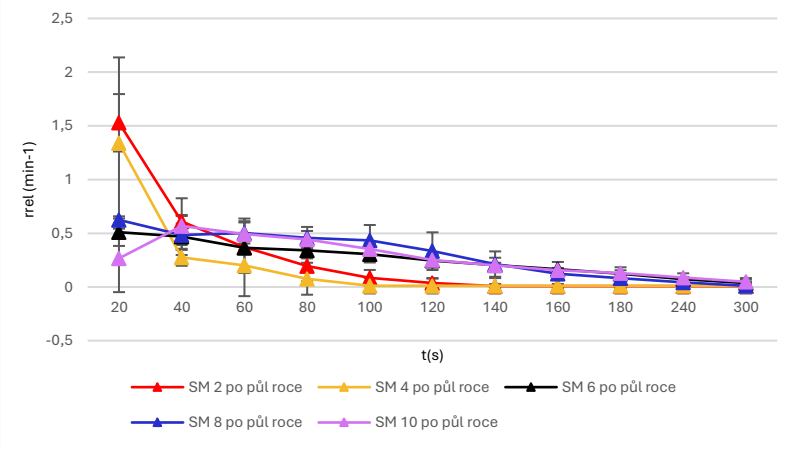
Graf 9: Relativní rychlost rozpouštění MX (80mg) v sušených směsích



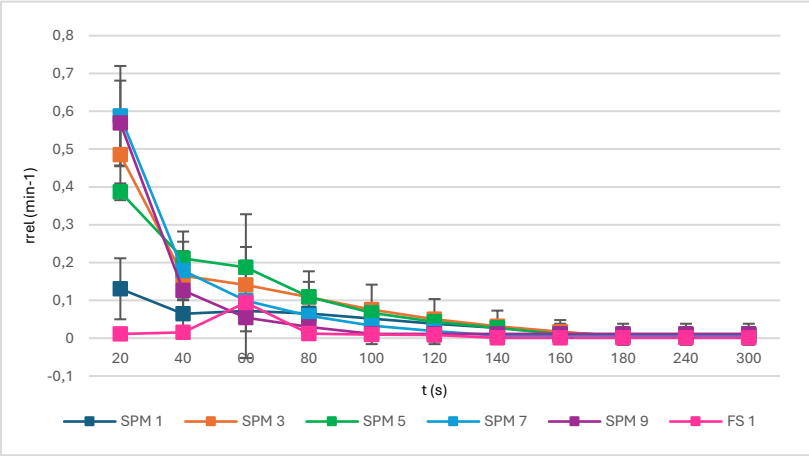
Graf 10: Relativní rychlost rozpouštění MX (100mg) v sušených směsích



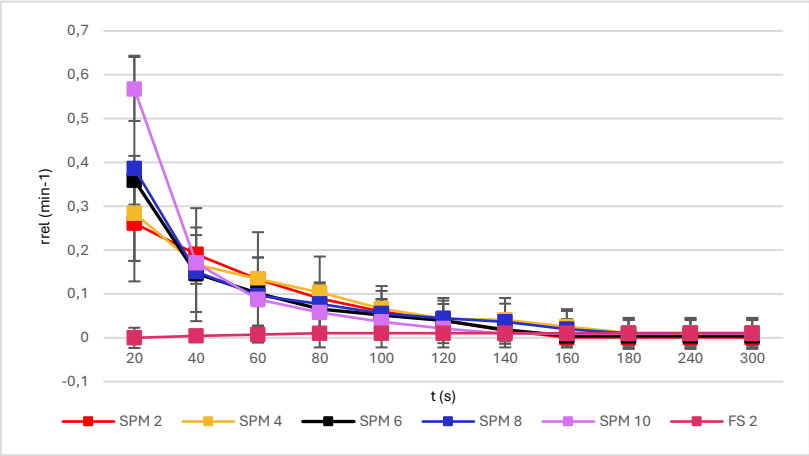
Graf 11: Relativní rychlost rozpouštění MX (80mg) v sušených směsích po půl roce



Graf 12: Relativní rychlost rozpouštění MX (100mg) v sušených směsí po půl roce



Graf 13: Relativní rychlost rozpouštění MX (40mg) ve fyzikálních směsích



Graf 14: Relativní rychlost rozpouštění MX (50mg) ve fyzikálních směsích

9 ZÁVĚR

Z mikroskopických snímků lze vyvodit, že sprejové sušení ovlivnilo morfologii částic meloxikamu a laurylsíranu. Po rozpuštění a následném usušení vznikly drobné sférické částice, které se usazují na větších nepravidelných destičkách chitosanu. U chitosanu nebyla změna tvaru částic předpokládána, protože nebyl ve směsi rozpuštěný a jeho částice tak prošly procesem sušení téměř beze změn. Se zvyšující se koncentrací tenzidu se častěji objevují duté částice, což lze vysvětlit tvorbou pěny během sprejového sušení nebo spojitostí s hodnotou Pecletova čísla (vysvětleno v kapitole 8.1). Lze předpokládat, že rostoucí koncentrace tenzidu povede k častější přítomnosti shluků tvořených tenzidem a léčivem. Z pořízených snímků však nelze tento předpoklad spolehlivě potvrdit.

Termogramy sušených i fyzikálních směsí obsahují píky odpovídající tepelným charakteristikám jednotlivých složek. Kromě snížení teploty tání MX, nebyly u hodnocených směsí zaznamenány významné posuny teplot. U samotného MX odpovídala Tt 259,8 °C, zatímco u nesušených fyzikálních směsí klesla na průměrných 220,0 °C a u sprejově sušených směsí pravděpodobně až na 196,0 °C. U fyzikálních směsí lze pokles teploty tání vysvětlit navlhnutím směsi nebo vznikem interakcí mezi jednotlivými složkami. U sprejově sušených vzorků nelze tento pokles teploty s jistotou potvrdit, protože pík teploty tání MX nebyl spolehlivě detekován. Mohlo dojít ke vzniku směsi MX a SLS a následnému překrytí jejich píků na termogramu. K poklesu teploty tání mohlo dojít také vlivem částečné amorfizace léčiva během procesu sušení. Při hodnocení tepelných vlastností sušených prášků nebyl pozorován vliv koncentrace SLS na tyto vlastnosti.

Z grafů disolucí lze potvrdit, že přítomnost surfaktantu zvyšuje uvolňování léčivé látky oproti látce samotné, která se téměř neuvolňuje. Surfaktant působí jako smáčedlo, které snižuje povrchového napětí na částicích, čímž zlepšuje kontakt s kapalinou a urychluje rozpouštění a následné uvolňování léčivé látky. To se projevuje např. u fyzikálních směsí. Výrazně lepší výsledky vykazovaly sprejově sušené směsi. Lze tedy konstatovat, že jak přítomnost SLS, tak i sprejové sušení mají významný vliv na množství uvolněného MX a rychlost jeho uvolňování. Pozitivní vliv

sprejového sušení na průběh uvolňování pravděpodobně souvisí s částečnou změnou krystalické modifikace meloxikamu, nebo částečnou přeměnou na amorfní formu. Pro potvrzení této teorie by však bylo nutné hodnotit vzorky dalšími metodami, jako je např. XRD nebo FTIR, které v této práci nebyly hodnoceny. Nejlepších výsledků bylo dosaženo v zastoupení nižšího množství tenzidu, konkrétně 1,2 g a 2,4 g, což odpovídá procentuální koncentraci 0,3 – 0,6 %.

10 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Diagram sprejové sušárny, upraveno podle (8) 13
Obrázek 2: Strukturní vzorec meloxikamu (22) 15
Obrázek 3: Strukturní vzorec laurylsíranu sodného (35) 18
Obrázek 4: Syntéza chitosanu, upraveno podle (43) 20
Obrázek 5: Schématické znázornění adsorpce povrchově aktivních látek na fázovém rozhraní, upraveno podle (49) 23
Obrázek 6: Typy tenzidů, upraveno podle (49) 24
Obrázek 7: Formování micel. Monomery surfaktantu (A), micela (B), upraveno podle (53) 25
Obrázek 8: Umístění léčiva v micele. Léčivo adsorbované na povrch (A), v palisádové vrstvě (B), ve středu micely (C). (53) 27
Obrázek 9: Množství uvolněného propranololu za čas, upraveno podle (70) 32
Obrázek 10: Množství uvolněného kaptoprilu za čas, upraveno podle (71) .. 33
Obrázek 11: Kalibrační křivka meloxikamu 39
Obrázek 12: Snímek MX z optického mikroskopu 44
Obrázek 13: Snímek SLS z optického mikroskopu 44
Obrázek 14: Snímek CHIT z optického mikroskopu 45
Obrázek 15: Snímek SM 2 z optického mikroskopu 45
Obrázek 16: Snímek SM 6 z optického mikroskopu 46
Obrázek 17: Snímek SM 10 z optického mikroskopu 46
Obrázek 18: Snímek SM 2 ze SEM, zvětšení 2000x 47
Obrázek 19: Snímek SM 6 ze SEM, zvětšení 1500x 47
Obrázek 20: Snímek SM 10 ze SEM, zvětšení 3000x 48
Obrázek 21: Termogram čistého MX 51
Obrázek 22: Termogram čistého SLS 51
Obrázek 23: Termogram čistého CHIT 52
Obrázek 24: Termogram SPM 2 52
Obrázek 25: Termogram SPM 10 53
Obrázek 26: Termogram SM 2 53
Obrázek 27: Termogram SM 10 54

11 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Složení sušených směsí 36
Tabulka 2: Parametry sprejového sušení 37
Tabulka 3: Parametry optického mikroskopu 37
Tabulka 4: Složení fyzikálních směsí 38
Tabulka 5: Vzorce pro výpočty disolucí 40
Tabulka 6: Parametry DSC 41
Tabulka 7: Teploty pro jednotlivé píky fyzikálních směsí 54
Tabulka 8: Teploty pro jednotlivé píky sušených směsí 55

12 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Relativní množství uvolněného MX (80 mg) ze SM..... 58
Graf 2: Relativní množství uvolněného MX (40 mg) ze SPM a FS 59
Graf 3: Relativní množství uvolněného MX (80 mg) ze SM po půl roce..... 59
Graf 4: Relativní množství uvolněného MX (100 mg) ze SM..... 60
Graf 5: Relativní množství uvolněného MX (50 mg) ze SPM a FS 60
Graf 6: Relativní množství uvolněného MX (100 mg) ze SM po půl roce.... 61
Graf 7: Srovnávací graf pro vzorky s nižším obsahem MX 61
Graf 8: Srovnávací graf pro vzorky s vyšším obsahem MX..... 62
Graf 9: Relativní rychlost rozpouštění MX (80mg) v sušených směsích 63
Graf 10: Relativní rychlost rozpouštění MX (100mg) v sušených směsích .. 63
Graf 11: Relativní rychlost rozpouštění MX (80mg) v sušených směsích po půl roce..... 63
Graf 12: Relativní rychlost rozpouštění MX (100mg) v sušených směsí po půl roce..... 63
Graf 13: Relativní rychlost rozpouštění MX (40mg) ve fyzikálních směsích 64
Graf 14: Relativní rychlost rozpouštění MX (50mg) ve fyzikálních směsích 64

13 CITOVANÁ LITERATURA

1. **Savjani, Ketan T., Gajjar, Anuradha K. a Savjani, Jignasa K.** Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics.* 2012, Sv. 1, ISSN 2090-6153, stránky 1-10.

2. **Santos, Daniel, a další.** *Spray Drying.* London : Biomaterials - Physics and Chemistry - New Edition. InTec, 2018. ISBN 978-1-78923-064-2.

3. **Gharsallaoui, Adem, a další.** Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International.* 9, 2007, Sv. 40, ISSN 0963-9969.

4. **Siraj, Mohammed Sajas, Chandur, Viresh K a Shabaraya, A.R.** A review on influence of system parameter on spray dried microsphere. *International Journal of Modern Pharmaceutical Research.* 2023, Sv. 7 (10), ISSN: 2319-5878, stránky 21-26.

5. **Çelik, Metin, a další.** Spray Drying and Pharmaceutical Applications. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology.* 3, 2010, str. 28.

6. **Sosnik, Alejandro a Seremeta, Katia P.** Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science.* September 2015, Sv. 223, ISSN 0001-8686, stránky 40-54.

7. **Patel, R. P., Patel, M. P. a Suthar, A. M.** Spray drying technology. *Indian Journal of Science and Technology.* 10, October 2009, Sv. 2, ISSN: 0974- 6846, stránky 44-47.

8. **Peng, Tingting, a další.** Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance dry powder inhalation. *Scientific Reports.* 1, 2017, Sv. 7, ISSN 2045-2322.

9. **Cal, Krzysztof a Sollohub, Krzysztof.** Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2, 2010, Sv. 99, ISSN 00223549, stránky 575-586.

10. **Manu, Jain, a další.** Spray Drying in Pharmaceutical Industry. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology.* 2, 2012, Sv. 4, ISSN : 0975-4377, stránky 74-79.

11. **Souchová, Pavlína.** *Příprava sprejově sušené laktosy z vodných roztoků o vysoké koncentraci.* [Diplomová práce] [prod.] Petra Svačivová. Hradec Králové, Česká republika : Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutické technologie, 2019.

12. **Ziaee, Ahmad, a další.** Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019, Sv. 127, ISSN 0928-0987, stránky 300-318.

13. **Davis, Mark a Walker, Gavin.** Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release.* 2018, Sv. 269, ISSN 0168-3659, stránky 110-127.

14. **Maas, Stephan G., a další.** The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol. *Powder Technology.* 1-3, 2011, Sv. 269, ISSN 0168-3659, stránky 27-35.

15. **Henriques a Dias, Patrícia Ferreira.** *Amorphous solid dispersions for nasal delivery: bridging particle engineering with in vitro and in vivo performance.* [PhD Thesis] Coimbra : Faculdade de Farmácia, January 2024.

16. **Verma, Anjali a Singh, Satya Vir.** Spray Drying of Fruit and Vegetable Juices- a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 5, 2014, Sv. 55, ISSN 1040-8398, stránky 701-719.

17. **Langrish, T.A.G. a Fletcher, D.F.** Spray drying of food ingredients and applications of CFD in spray drying. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification.* 4, 2001, Sv. 40, ISSN 0255-2701, stránky 345-354.

18. **Schuck, Pierre.** Spray drying of dairy products: state of the art. *Le Lait.* 4, 2002, Sv. 82, ISSN 0023-7302, stránky 375 - 382.

19. **Khalil, Nasr Y. a Aldosari, Khalid F.** Meloxicam. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.* 2020, Sv. 45, ISSN 1871-5125, stránky 159-197.

20. **Barner, A.** Review of Clinical Trials and Benefit/Risk Ratio of Meloxicam. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2009, Sv. 27, ISSN 0300-9742.

21. **Information, National Center for Biotechnology.** *PubChem Compound Summary for CID 54677470, Meloxicam.* [Internet] Bethesda : PubChem, August 2024.

22. **Contributors, Wikipedia.** *Meloxicam.* [Web] The Free Encyclopedia : Wikipedia, 1. July 2024.

23. **Asif, Mohammed, a další.** Formulation and Evaluation of Meloxicam Hybrid nano Particles. *AAPS PharmSciTech.* 172, 2024, Sv. 25, ISSN 1530-9932.

24. **Ambrus, R., a další.** Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics.* 2, 2009, Sv. 381, ISSN 0378-5173, stránky 153-159.

25. **Awasthi, Saraf Shubhini, a další.** Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 4, 2011, Sv. 24, stránky 533-538.

26. **Dehghan, Mohamed Hassan G. a Jafar, Mohammad.** Improving Dissolution of Meloxicam Using Solid Dispersions. *Iran J Pharmaceutical Research.* 4, 2006, Sv. 5, stránky 231-238.

27. **Monteforte, F., a další.** Meloxicam-LDH Hybrid Compound: A Successful Strategy to Improve Solubility. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials.* 2020, Sv. 30, stránky 637–648.

28. **Janakidevi, Sirisolla.** Solubility enhancement of meloxicam by liquisolid technique and its chracterrization. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* . 2, February 2015, Sv. 6, ISSN: 0975-8232, stránky 835-840.

29. **Horváth, Tamás, a další.** Effect of solubility enhancement on nasal absorption of meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016, Sv. 95, ISSN 09280987, stránky 96-102.

30. **Kosawang, Witchaya.** *Enhancing solubility of meloxicam using solid dispersiontechnique prepared by spray drying method.* [Thesis] Nakhon Nayok, Thailand : Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, 2022.

31. **Benke, Edit, Szabó-Révész, Piroska a Ambrus, Rita.** Development of meloxicam potassium-containing co-spray-dried inhalation powder with sodium stearate. *Acta Pharmaceutica Hungarica.* 2, 2021, Sv. 91, ISSN 1587-1495, stránky 75-82.

32. **Varga, Patrícia, a další.** Physico-Chemical, In Vitro and Ex Vivo Characterization of Meloxicam Potassium-Cyclodextrin Nanospheres. *Pharmaceutics.* 11, 2021, Sv. 13, ISSN 1999-4923.

33. **Bondi, Cara A. M., a další.** Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. *Environmental Health Insights.* 2015, Sv. 9, ISSN 1178-6302.

34. **Šmidrkal, Jan.** *Tensides and Detergents Today.* [Article] Prague, Department of Milk and Fat Technology, Institute of Chemical Technology : Chemiské listy, 1999.

35. **WikiSkript, Přispěvatelé.** *Dodecylsíran sodný. .* : WikiSkripta. ISSN 1804-6517.

36. **Alizadeh, Mohammad Norouz, Shayanfar, Ali a Jouyban, Abolghasem.** Solubilization of drugs using sodium lauryl sulfate: Experimental data and modeling. *Journal of Molecular Liquids.* 2018, Sv. 268, ISSN 0167-7322, stránky 410-414.

37. **Nirmala, E., a další.** A review on Sodium Lauryl Sulphate- A surfactant. *World Journal of Pharmaceutical Research .* 13, 2021, Sv. 10, ISSN 2277– 7105, stránky 506-512.

38. **Bondi, Cara A. M., a další.** Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. *Environmental Health Insights.* 1, 2020, Sv. 9.

39. **Asio, Johannes Reiner G., a další.** Sodium lauryl sulfate and its potential impacts on organisms and the environment. *Emerging Contaminants.* 1, 2023, Sv. 9, ISSN 24056650.

40. **Burkatovskaya, Marina, a další.** Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. *Biomaterials.* 22, 2006, Sv. 27, ISSN 01429612, stránky 4157-4164.

41. **Vavříková, E. a Vinšová, J.** *Chitosan and Its Pharmaceutical Applications.* [Referát] Hradec Králové , Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University : Chemické listy, 2009. Sv. 103.

42. **Alemu, Digafe, a další.** Study on the Physicochemical Properties of Chitosan and their Applications in the Biomedical Sector. *International Journal of Polymer Science.* 1, 2023, Sv. 1-13, ISSN 1687-9430.

43. **Chandrasekaran, Murugesan, Kim, Ki a Chun, Se.** Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles. *Processes.* 9, 2020, Sv. 8, ISSN 2227-9717.

44. **Abd El-Hack, Mohamed E., a další.** Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2020, Sv. 164, ISSN 0141-8130, stránky 2726-2744.

45. **Habib, Shahida Muhammad, a další.** Surface-modified nanoparticles based on ibuprofen prodrug and exploring its anti-inflammatory and anti-cancer potential. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2024, Sv. 100, ISSN 17732247.

46. **Kronberg, Bengt, Holmberg, Krister a Lindman, Björn.** Types of Surfactants, their Synthesis,and Aplications. *Surface Chemistry of Surfactants and Polymers.* 1., 2014.

47. **Ghosh, Sampad, Ray, Anirban a Pramanik, Nabakumar.** Self-assembly of surfactants: An overview on general aspects of amphiphiles. *Biophysical Chemistry.* 2020, Sv. 265, ISSN 03014622.

48. **Clint, John H.** *Surfactant aggregation.* New York : Dordrecht: Springer Netherlands, 2012. ISBN 978-94-011-2272-6.

49. **Malmsten, Martin.** *Surfactants and Polymers in Drug Delivery.* Boca Raton : CRC Press, 2002. ISBN 9780824743758.

50. **Salager, Jean-Louis.** Surfactants types and uses. *Firp booklet.* 2002, Sv. 2.

51. **Shaban, Samy M., Kang, Joohoon a Kim, Dong-Hwan.** Surfactants: Recent advances and their applications. *Composites Communications.* 2020, Sv. 22, ISSN 24522139.

52. **Rangel-Yagui, Carlota O., a další.** Micellar solubilization of ibuprofen: influence of surfactant head groups on the extent of solubilization. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2, 2005, Sv. 41, ISSN 1516-9332.

53. **Rangel-Yagui, Carlota Oliveira, Pessoa-Jr, Adalberto a Tavares, Leoberto Costa.** Micellar solubilization of drugs. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2, 2005, Sv. 8, ISSN: 1482-1826, stránky 147-163.

54. **Rana, Suman, a další.** Interfacial engineering of nanoparticles for cancer therapeutics. *Nanostructures for Cancer Therapy.* 2017, ISBN 9780323461443, stránky 177-209.

55. **Perumal, Suguna, Atchudan, Raji a Lee, Wonmok.** A Review of Polymeric Micelles and Their Applications. *Polymers.* 12, 2022, Sv. 14, ISSN 2073-4360.

56. **Bonacucina, Giulia, a další.** Colloidal soft matter as drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1, 2009, Sv. 98, ISSN 00223549, stránky 1-42.

57. **Okáčová, Ladislava, a další.** *Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací.* [Referát] Brno, Praha : Chemické listy, 2010.

58. **Santos, Andrew P. a Panagiotopoulos, Athanassios Z.** Determination of the critical micelle concentration in simulations of surfactant systems. *The Journal of Chemical Physics.* 4, 2016, Sv. 144, ISSN 0021-9606.

59. **Gadhave, Ashish.** Determination of Hydrophilic-Lipophilic Balance Value. *International Journal of Science and Research.* 3, April 2014, Sv. 4, ISSN: 2319-7064, stránky 573-575.

60. **Lu, Huiling, a další.** Non-equilibrium micelles formed by sugar-based surfactants under their Krafft temperature. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2018, Sv. 540, ISSN 09277757, stránky 167-176.

61. **Mulder, Ines, a další.** Soil water solutes reduce the critical micelle concentration of quaternary ammonium compounds. *Environmental Science and Pollution Research.* 2020, Sv. 27, ISSN 0944-1344, stránky 45311–45323.

62. **Ranneh, Abdul-Hackam, a další.** The use of surfactants to enhance the solubility and stability of the water-insoluble anticancer drug SN38 into liquid crystalline phase nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics.* 1-2, December 2016, Sv. 515, ISSN 03785173, stránky 501-505.

63. **Park, Sung-Hyun a Choi, Hoo-Kyun.** The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics.* 1-2, 2006, Sv. 321, ISSN 03785173, stránky 35-41.

64. **Khadka, Prakash, a další.** Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 6, 2014, Sv. 9, ISSN 18180876, stránky 304-316.

65. **Wong, S.M., Kellaway, I.W. a Murdan, S.** Enhancement of the dissolution rate and oral absorption of a poorly water soluble drug by formation of surfactant-containing microparticles. *International Journal of Pharmaceutics.* 1, 2006, Sv. 317, ISSN 03785173, stránky 61-68.

66. **Dixit, Mudit, Kini, Ashwini G. a Kulkarni, Parthasarthi K.** Enhancing Solubility and Dissolution of Celecoxib by Spray Drying using Pluronic F 127. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 4, 2011, Sv. 45.

67. **Lee, Eun-Jin, a další.** Bioavailability of cyclosporin A dispersed in sodium lauryl sulfate–dextrin based solid microspheres. *International Journal of Pharmaceutics.* 1-2, 2001, Sv. 218, ISSN 03785173, stránky 125-131.

68. **Kim, Dong Shik, CHoi, Han-Gon a Jin, Sung Giu.** Influence of Hydroxypropylmethylcellulose and Sodium Lauryl Sulfate on the Solubility and Dissolution of Sirolimus in Solvent-evaporated Solid Dispersions. *Bulletin of the Korean Chemical Society.* 6, 2021, Sv. 39, ISSN 1229-5949, stránky 778-783.

69. **Lallbeeharry, P., a další.** Effects of ionic and nonionic surfactants on milk shell wettability during co-spray-drying of whole milk particles. *Journal of Dairy Science.* 9, July 2014, Sv. 97, ISSN 00220302, stránky 5303-5314.

70. **Al-Hmoud, Hassan A., Ibrahim, Nasser E. a El-Hallous, Ehab I.** Surfactants solubility, concentration and the other formulations effects on the drug release rate from a controlled-release matrix. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 13, April 2014, Sv. 8, ISSN 1996-0816 , stránky 364-371.

71. **Nokhodchi, Ali, a další.** Effect of various surfactants and their concentration on controlled release of captopril from polymeric matrices. *Acta Pharmaceutica.* 2, 2008, Sv. 58, ISSN 1846-9558, stránky 151-162.

72. **El-Badry, Mahmoud.** Physicochemical Characterization and Dissolution Properties of Meloxicam-Gelucire 50/13 Binary Systems. *Scientia Pharmaceutica.* 2, 2011, Sv. 79, ISSN 00368709, stránky 375–386.

73. **Party, Petra, a další.** Formulation and In Vitro and In Silico Characterization of “Nano-in-Micro” Dry Powder Inhalers Containing Meloxicam. *Pharmaceutics.* 2, 2021, Sv. 13, ISSN 1999-4923.

74. **Boel, Eline, a další.** Unraveling Particle Formation: From Single Droplet Drying to Spray Drying and Electrospraying. *Pharmaceutics.* 7, 2020, Sv. 12, 625.

75. **Huang, D.** Modeling of particle formation during spray drying. *European Drying Conference - EuroDrying.* 2011, stránky 1-3.

76. **Rus, Lucia Maria, a další.** Development of meloxicam oral lyophilisates: role of thermal analysis and complementary techniques. *Farmacia.* 1, 2019, Sv. 67, ISSN 00148237, stránky 56-67.

77. **Information, National Center for Biotechnology.** *PubChem Compound Summary for CID 3423265, Sodium Lauryl Sulfate.* [Internet] místo neznámé : PubChem.

78. **Dong, Yanming, a další.** Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques. *Journal of Applied Polymer Science.* 4, 2004, Sv. 93, ISSN 0021-8995, stránky 1553-1558.

79. **Neto, C.G.T., a další.** Thermal Analysis of Chitosan Based Networks. *Carbohydrate Polymers.* 2, 2005, Sv. 62, ISSN 01448617, stránky 97-103.

80. **Mazáčová, Veronika.** *Možnosti aplikace metody DSC.* [Diplomová práce] Praha : České vysoké učení technické v Praze, Fakulta strojní, Ústav materiálového inženýrství, 2017.

81. **Kittur, F.S., a další.** Characterization of chitin, chitosan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry. *Carbohydrate Polymers.* 1, 2002, Sv. 49, ISSN 01448617, stránky 185-193.

82. **Nasr, H. E., a další.** Morphological, Rheological and Ultrasonic Characterizations of ECOFriendly Microemulsion Latics Based on Acrylate Monomers. *Journal of American Science.* 9, 2010, Sv. 6, ISSN: 1545-1003.

83. **Craye, Goedele, a další.** Characterization of Amorphous and Co-Amorphous Simvastatin Formulations Prepared by Spray Drying. *Molecules.* 12, 2015, Sv. 20, ISSN 1420-3049, stránky 21532-21548.

84. **Shinde, Anilkumar J., Dalavi, Rahul S. a More, Harinath N.** Design and development of melt solidification of meloxicam for enhancement of solubility and

dissolution. *Journal of Research in Pharmacy.* 1, 2020, Sv. 24, ISSN 2630-6344, stránky 56-70.

85. **Radhi, Ameerah Abdulelah a Jaafar, Iman Sabah.** Factors influencing the dissolution behavior of meloxicam dispersions. *Journal Of Advanced Pharmacy Education And Research.* 3, 2022, Sv. 12, ISSN 2249-3379, stránky 9-14.