

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické technologie



Diplomová práce

**Vliv teploty a koncentrace roztoku na vlastnosti sprejově
sušené laktosy s využitím trysky o průměru 1,4 mm.**

*Effect of temperature and solution concentration on the properties of spray-dried
lactose using the nozzle with diameter of 1,4 mm.*

Hradec Králové, 2020

Tereza Vařilová

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

V Hradci Králové, Tereza Vařilová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, za poskytnuté věcné připomínky a rady při realizaci mé diplomové práce. Mé poděkování patří také Lence Svobodové za spolupráci při získávání údajů pro výzkumnou část práce.

| | |
|---|----|
| Obsah | |
| 1 ABSTRAKT | 5 |
| 2 ABSTRACT | 6 |
| 3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE | 8 |
| 4 ÚVOD | 9 |
| 5 TEORETICKÁ ČÁST | 10 |
| 5.1 Sprejové sušení | 10 |
| 5.2 Laktosa | 12 |
| 5.3 Porézní materiály | 14 |
| 5.3.1 Příprava a výroba porézních materiálů | 15 |
| 5.3.2 Velikost pórů a porozita | 19 |
| 5.3.3 Příklady porézních materiálů jako nosičů léčiv | 22 |
| 5.3.4 Metody inkorporace částic léčiva na nosič | 38 |
| 5.3.5 Příklady použití porézních materiálů | 40 |
| 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 44 |
| 6.1 Použité suroviny | 44 |
| 6.2 Použité přístroje | 44 |
| 6.3 Metody přípravy | 45 |
| 6.3.1 Sprejové sušení | 45 |
| 6.3.2 Měření vlhkosti | 45 |
| 6.3.3 Mikroskopické hodnocení částic | 46 |
| 6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) | 46 |
| 7 DISKUZE A VÝSLEDKY | 48 |
| 7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům | 49 |
| 7.2 Vliv koncentrace roztoku a vstupní teploty sušení na velikost a tvar částic | 50 |
| 7.3 Hodnocení tepelných vlastností pomocí DSC | 75 |
| 8 ZÁVĚR | 89 |
| 9 BIBLIOGRAFIE | 91 |

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Tereza Vařilová

Název diplomové práce: Vliv teploty a koncentrace roztoku na vlastnosti sprejově sušené laktosy s využitím trysky o průměru 1,4 mm.

Během sprejového sušení dochází k přeměně kapaliny v pevné částice. Vlastnosti takto připravených částic pak lze ovlivnit nastavením parametrů sušení a vlastnostmi použitého roztoku, suspenze nebo emulze. V práci byl posuzován vliv teploty a koncentrace roztoku na vlastnosti sprejově sušené laktosy s využitím trysky o průměru 1,4 mm. Měření bylo provedeno s roztoky laktosy o koncentraci 15 % a 20 %. Roztoky byly sušeny ve sprejové sušárně při teplotách v rozmezí 210 °C – 170 °C pro koncentraci 15 % a 210 °C - 150 °C pro koncentraci 20 %.

Částice získané sprejovým sušením byly hodnoceny z hlediska geometrických vlastností optickým mikroskopem. S využitím diferenciací skenovací kalorimetrie (DSC) byly hodnoceny tepelné charakteristiky částic.

Na základě výsledků se ukázalo, že částice jsou na rozdíl od výchozí suroviny (D-laktosa monohydrát) sférické a bez povrchových nerovností. U obou koncentrací vznikaly největší částice při vyšší teplotě sušení (200 °C a 210 °C). Nárůst velikosti u 15 % koncentrace byl poměrně skokový, zatímco velikost částic u roztoku koncentrace 20 % rostla postupně. Závislost velikosti částic na koncentraci roztoku prokázána nebyla.

Na termogramech DSC hodnocení jsou zde zaznamenány hodnoty skelného přechodu, krystalizace, dehydratace a teploty tání α -laktosy. Rozmezí pro tání α -laktosy je 206,0 °C – 224,7 °C. U částic získaných z 20 % roztoku nebyl po 6. měsíci hodnocení zaznamenán skelný přechod. Došlo zde ke krystalizaci amorfního podílu, což může znamenat nižší stabilitu materiálu.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Tereza Vařilová

Title of Thesis: The influence of drying temperature and solution concentration on the properties of spray-dried lactose with the use of (using) nozzle with diameter 1,4 mm

During spray drying the liquid is converted into solid particles. The properties of these particles can be modified by setting different drying parameters and properties of the used solution, suspension or emulsion. In this work, the influence of temperature and concentration of the solution on the properties of spray-dried lactose particles were measured using a nozzle with a diameter of 1.4 mm. The concentrations of the lactose solutions were 15% and 20%. The temperatures of spray drying were 210 °C and 170 °C for the solution with a concentration of 15 %, and 210 °C – 150 °C for the solution with a concentration of 20 %.

Geometric properties of prepared particles were evaluated using an optical microscope. The thermal characteristics of the particles were evaluated using differential scanning calorimetry (DSC).

The results showed that the particles are, unlike the initial material (D-lactose monohydrate), spherical and without surface irregularities. At both concentrations, the largest particles were formed at higher drying temperatures (190 °C, 200 °C, 210 °C). The increase in size at the concentration 15% was relatively abrupt, while the particle size of the 20% solution increased gradually. The dependence of particle size on solution concentration has not been proved.

On the thermograms of DSC evaluation were shown the temperatures of the glass transition, crystallization, dehydration and melting point of α -lactose. The range of α -lactose melting temperatures is 206,0 °C – 224,7 °C. No glass transition

was observed for particles obtained from the 20 % solution after 6 months of evaluation. Crystallization of the amorphous fraction occurred, which may indicate lower stability of the material.

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem předkládané diplomové práce je hodnocení vlivu teploty sušení a koncentrace roztoku na vlastnosti sprejově sušené laktosy s využitím trysky o průměru 1,4 mm. Hodnoceny budou především velikost a tvar získaných částic a jejich tepelné charakteristiky.

V teoretické části bude stručně charakterizována metoda sprejového sušení a dále budou popsány porézní materiály, jejich příprava a využití.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu částic laktosy sprejovým sušením z roztoků o různé koncentraci. Pro sušení bude použita tryska o průměru 1,4 mm. Dále budou připravené částice hodnoceny pomocí optické mikroskopie (velikost a tvar) a diferenciální skenovací kalorimetrie (tepelné charakteristiky). Na základě výsledků bude hodnocen vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti připravených částic.

4 ÚVOD

Sprejové sušení je rychlá komplexní metoda, která dokáže kapalný roztok suroviny přeměnit na drobné suché částice původní látky. Během procesu dochází v prostorech sušárny k atomizaci kapaliny – tvorbě kapek a následně k jejich sušení. Změnou parametrů sušení lze také snadno ovlivnit vlastnosti vzniklých částic. Metoda sprejového sušení se používá především v potravinářství a farmacii, ale také v dalších průmyslových odvětvích. Ve farmacii jsou nároky na aplikační formy stále vyšší, proto se vyvíjí i způsoby uvolňování léčiva, v poslední době se jedná například o cílenou, prodlouženou a postupnou liberaci. K těmto účelům lze využít i mikročástice získané sprejovým sušením. Mikročástice mohou sloužit jako nosiče léčiv užívaných inhalačně, mohou být plněny do tobolek, stlačeny do tablet, nebo použity k transdermální aplikaci. Sprejovým sušením lze získat také částice s porézní strukturou, které pak mohou sloužit nejen jako nosiče, např. i jako katalyzátory. Mikročástice můžeme získat několika způsoby, kromě sprejového sušení je to například sprejové mrazové sušení nebo technologie superkritických tekutin. Částice, které byly použity v této diplomové práci, byly získány sprejovým sušením. [1; 2]

5 TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Sprejové sušení

Sušení obecně znamená odstranění vlhkosti z tuhého materiálu a provádí se proudem sušícího vzduchu, nebo teplotou, kdy se odpařuje vlhkost. Sprejové sušení je proces, během kterého se odstraní rozpouštědlo z roztoku a výsledkem jsou suché částice původní látky. Celý proces probíhá v sušícím zařízení – sušárně (Obr. 1). Sušárny existuje několik typů – dělí se podle provozu na konstantní a přetržité, podle přívodu tepla kontaktní a konvekční a další podle konstrukce, tlaku, bodu varu, pohybu materiálu a sušícího prostředí. [3]

Výsledný produkt sprejového sušení – mikročástice, se podle typu sprejové sušárny, koncentrace roztoku a průměru trysky liší svou velikostí, tvarem a vlastnostmi. Získané mikročástice lze použít jako nosiče v aerosolových přípravcích, kdy jsou spolu s léčivou látkou inhalovány do plic. Jsou vhodné i ke stabilizaci léčiv, cílenému transportu nebo řízenému uvolňování léčiv. Kromě vysoušení je sprejové sušení metoda vhodná i pro modifikaci velikosti, aglomeraci, krystalizace, potahování a mikroenkapsulaci částic. Sprejové sušení mohou podstoupit i látky málo odolné vysokým teplotám. [2; 4]

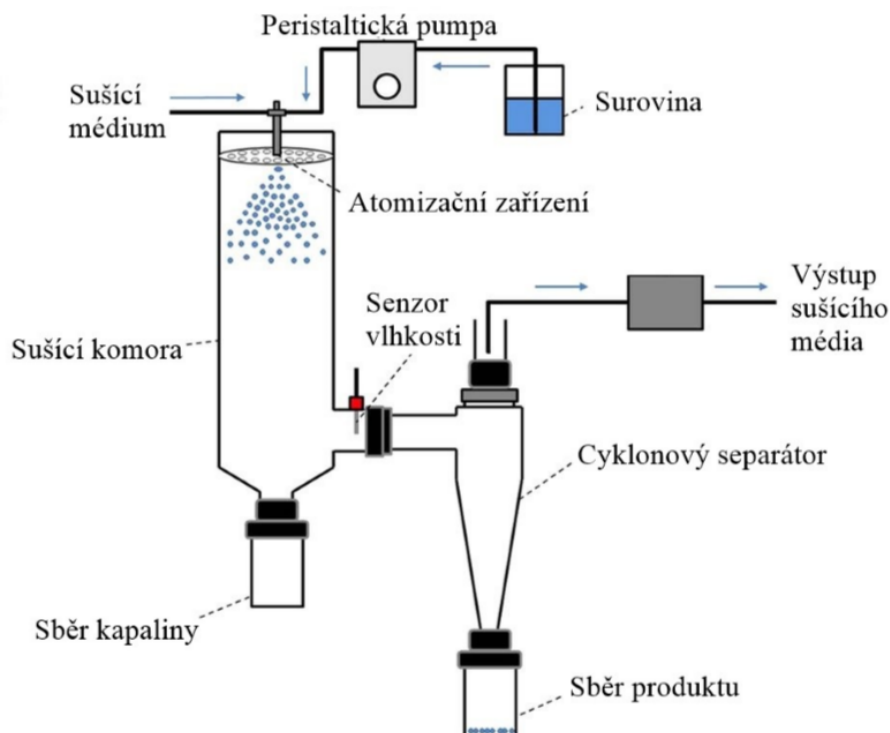
Během této speciální techniky dochází rozprašováním k přeměně látky z koncentrovaného roztoku, suspenze nebo emulze na vysušené mikročástice, granulát nebo aglomeráty původní látky. Je to kontinuální proces, který lze popsat následujícími několika kroky.

- Základní surovina – základní surovina se rozpustí nebo suspenduje ve vhodné kapalině nebo směsi kapalin s příslušnými aditivy. Kapaliny se pak zavádí do sušárny pod tlakem v podobě různě koncentrovaného roztoku. Často se jedná například o roztoky cukru – laktosy, sacharosy, maltosy nebo glukosy.
- Rozprašování – tryska podle nastavených parametrů rozstříkuje kapičky roztoku suroviny do prostoru sušící komory. V celém prostoru musí být vhodné podmínky pro odpařování rozpouštědla a zachycení výsledného suchého produktu. Horký proud vzduchu je důležitý, aby udržel částice od sebe – jsou často lepkavé a mohly by tvořit aglomeráty. Teplota a difúze

zajišťují postupné odpařování vlhkosti. Pokud by teplota vzduchu, rychlost trysky nebo proud vzduchu byly nevhodně nastavené, mohlo by dojít k lepení částic, kondenzaci vlhkosti a proces by byl neúspěšný nebo výsledek nedostatečný.

- Odpařování – v sušící komoře se z rozprašovaného roztoku vlivem proudícího horkého vzduchu odpařuje voda. Suchý produkt zbaven až 95 % vlhkosti je vzduchem nesen do dalších částí sušárny. Sem už by se vlhkost neměla dostat. Teplota je zde nižší než u vstupu a výsledný produkt by mohl navlhnout.
- Separace – výsledný produkt je zachycen ve sběrné nádobě, oddělen od kondenzované vody filtrem nebo cyklonem.

Parametry sušení jsou koncentrace rozpuštěné nebo suspendované látky, průměr otvoru trysky, rychlost nástřiku, teplota sušení a podobně. Získané částice jsou obvykle sférické, porézní, mají dobré tokové vlastnosti, dobře se smáčí a v porovnání s původními částicemi se často rychleji rozpouští. [5; 6; 7]

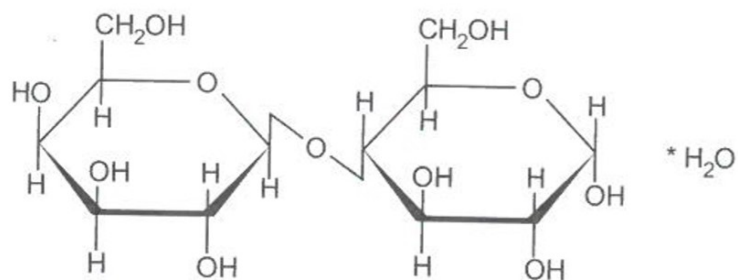


Obrázek 1: Schéma sprejové sušárny. Upraveno podle [8]

5.2 Laktosa

Laktosa vzniká spojením jedné molekuly D-glukosy a jedné molekuly D-galaktosy. Představuje tedy disacharid, který najdeme například v mléce savců. Její chemický název je 4-0- β -D-galaktopyranosyl-D-glukopyranosa monohydrát (Obr. 2). Jsou známé dvě optické izomerní formy, α - a β -laktosu, které se liší teplotou tání. Pro β -laktosu je teplota tání vyšší a odpovídá 225 °C. Teplota tání α -laktosy odpovídá přibližně 216 °C. β -laktosa je v práškové podobě za určitých podmínek stabilnější než α -laktosa. Laktosa je dobře rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v lihu. V roztoku je bezbarvá, prášek je bílý, bez zápachu se sladkou chutí. Svou barvu může měnit působením okolních látek na hnědou (např. Maillardova reakce, kdy při zahřívání mléka dochází k reakci laktosy a lyzinu, za vzniku několika produktů. Díky pigmentům melanoidům se pak mění zbarvení mléka do hněda. Částice laktosy se liší svou velikostí, strukturou a obsahem vlhkosti. Podle obsahu vlhkosti se rozlišují např. monohydrát a bezvodá laktosa, podle struktury např. aglomerovaná forma. [9; 10; 3; 11; 12; 13]

Aglomerovaná forma je tvořena kulovitými částicemi laktosy. Částice mají tendenci vázat vlhkost a krystalizovat na hydratovanou formu. Krystalizace je pak doprovázena některými fyzikálními změnami, jako je například absorpce vody a rozpustnost práškové laktosy. Krystalizací se mění i porozita částic. Aglomerovaná laktosa se získává několika metodami jako je sprejové nebo mrazové sušení. Výhodou těchto procesů je zlepšení tokových a pojivových vlastností. [9; 10; 3; 11]

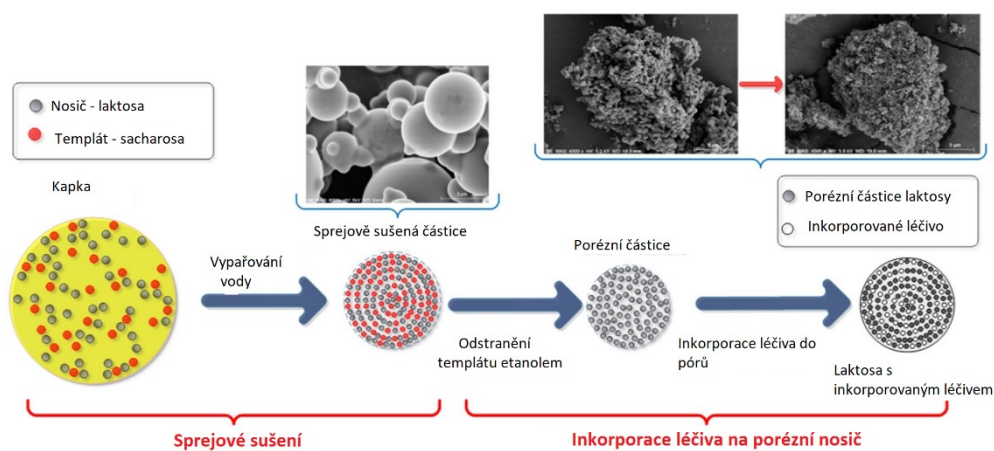


Obrázek 2: Chemická struktura laktosy monohydrátu. [9]

Použití našla laktosa při výrobě tablet a tobolek jako plnivo a své místo zaujala také jako nosič pro inhalační látky. Jako nosič je laktosa stabilní a málo reaktivní. V tabletách zase přispívá k rychlejšímu rozpadu a uvolnění léčivé látky. Mimo jiné, zajišťuje laktosa při inhalaci v orofaryngu vjem sladké chuti, což je kontrola, že byl vdech proveden správnou inhalační technikou. Bohužel není možné ji podávat pacientům s intolerancí laktosy. [11; 3; 10; 14]

5.3 Porézní materiály

Porézní částice zažívají v posledních letech značný rozvoj a mají v dnešní době mnoho způsobů využití. Porézní částice jsou ve většině případech pevné a ve své struktuře a na povrchu obsahují póry. Díky tomu se využívají jako nosiče léčiv. Léčivá látka se na povrch nosiče adsorbuje a následně se z něj dokáže i předvídatelným způsobem na místě určení uvolnit (Obr. 3). Takovéto nosiče mají i schopnost molekuly látek uchovávat, separovat od jiných molekul a používají se při reakcích jako katalyzátory. Mají hned několik výhodných vlastností, například stabilní a homogenní strukturu, vhodnou velikost pórů, dostatečně velký měrný povrch a snadno definované vlastnosti technologické i povrchové. Problémem některých nosičů mohou být nebiokompatibilita s přenášenou léčivou látkou nebo omezená finální zpracovatelnost (nebiodegradabilita). V začátcích výzkumu zde byly dva typy porézních materiálů – anorganický a druhý na bázi uhlíku. Největší rozvoj dnes zažívají materiály složené z hlinitokřemičitanů a hlinitofosfátů. [15; 16; 17]

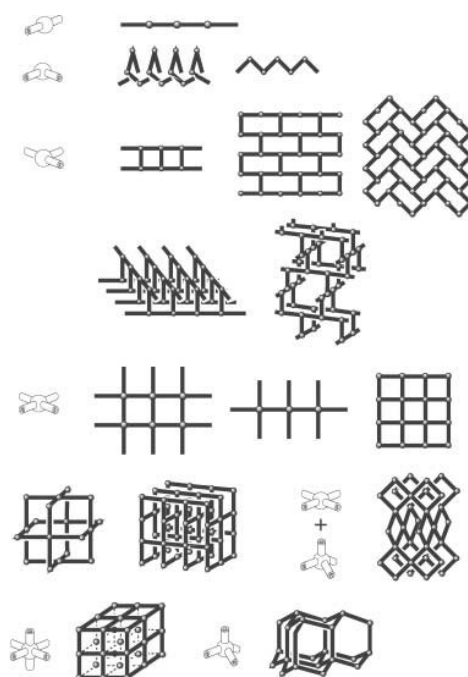


Obrázek 3: Schéma tvorby porézní částice a inkorporace léčivé látky. [18]

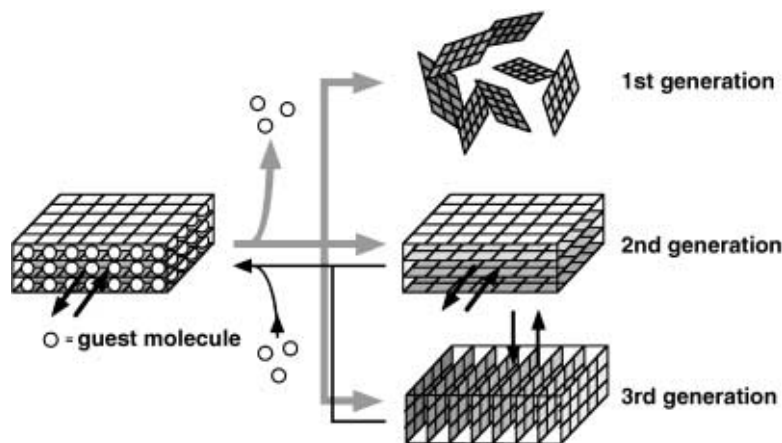
5.3.1 Příprava a výroba porézních materiálů

Syntézy porézních částic se většinou účastní dva základní reaktanty – “konektor a linker“. Tyto dvě částice vytvoří s pomocí různých pomocných látek kostru porézního materiálu. (Obr. 4) [17]

V roce 1998 byly porézní materiály rozděleny do 3 kategorií. 1. kategorie zahrnuje mikroporézní struktury, které jsou udržovány pouze tzv. hostujícími molekulami a při jejich odstranění je struktura nenávratně zničena. Ve 2. kategorii jsou naopak póry robustní se stabilní strukturou. Patří sem především anorganické materiály s kovalentními vazbami. Materiály spadající do 3. kategorie se skládají z flexibilních dynamických koster, které jsou schopné reagovat na vnější stimul, například světlo, elektrické pole nebo hostující molekuly a mohou měnit své póry. Některé materiály vykazují jak robustní strukturu, tak flexibilitu, a proto je řadíme do 2. i 3. kategorie. (Obr. 5) [17]



Obrázek 4: Ukázka koster, které mohou vzniknout použitím různých kombinací “konektoru a linkru“. [17]



Obrázek 5: Klasifikace porézních sloučenin 1., 2. a 3.kategorie (generace). [17]

Metody přípravy porézních materiálů

Často používané metody přípravy porézních částic jsou sprejové sušení, sprejové mrazové sušení a technologie superkritických kapalin. Mezi další metody patří precipitace, nano-mletí, vysokotlaká homogenizace nebo pulverizace.

- Sprejové sušení – jak již bylo uvedeno výše, je jednoduchá jasná metoda probíhající ve speciálním přístroji, sprejové sušárně. Surovina je ve formě roztoku převedena atomizací/rozprašováním do horkého média. Rozpouštědlo se odpaří a suché částice se zachytí ve sběrné nádobce. Výhodou této metody je tvorba sférických částic a předvídatelnost jejich velikosti. Nevýhodou je riziko teplotní inaktivace a povrchového poškození částic. Ve studii Iskandar a kol. byly připraveny porézní částice hyaluronové kyseliny. Základem byl vodný roztok kyseliny a polystyrenového latexu. Sušení probíhalo při teplotě 120 °C. Částice polystyrenového latexu byly od kyseliny oddělené promytím organickým rozpouštědlem. [19; 20; 21]
- Sprejové mrazové sušení – principem je atomizace kapek roztoku suroviny do kryogenního média, kterým může být například tekutý dusík. Kapky v médiu zmrznou a poté se vysuší lyofilizací. Během lyofilizace dojde vlivem tepla k sublimaci rozpouštědla a zůstanou tak částice původní látky, ve kterých se odpařováním rozpouštědla tvoří póry. Zbytková vlhkost (do 1 % -

4 % hmotnosti vzorku) se odstraní sekundárním sušením ve vakuu. Klasická lyofilizace se od sprejového mrazového sušení liší tím, že nezahrnuje tvorbu kapiček. Pokud mrazíme pomalu (0,8 °C/min), krystaly ledu tvoří rozsáhlé struktury. Tento proces nezahrnuje aplikaci tepla, proto ho můžeme použít při sušení teplotně nestabilní suroviny. Je to nejpoužívanější metoda sušení proteinů. Ve studii Sharma a kol. použili tuto metodu ke tvorbě částic terbutalin sulfátu, který je vhodný k inhalaci. Částice byly kulaté, vysoce porézní a bez dalších pomocných látek mohly být pomocí inhalátoru aplikovány. Podobnou studii provedli Mueannoom a kol. s látkou salbutamol. [19; 20; 22; 23]

- Technologie superkritických tekutin – superkritické se nazývají kapaliny, jejichž teplota a tlak jsou vyšší než odpovídající hodnoty kritického bodu (kritická teplota a kritický tlak). Jedná se o řízenou krystalizaci nosiče ze superkritických kapalin. Příkladem je CO₂ a dusík. Superkritické kapaliny jsou používány při ničení nebezpečných odpadů, enzymatické katalýze v nevodných médiích, při extrakci organických látek kontaminujících půdy a při přípravě částic rychlou expanzí. Yeo a kolektiv použili takovéto kapaliny při přípravě částic insulínu. Insulin rozpuštěný v dimetylsulfoxidu byl rozprašen do superkritického CO₂. Při kontaktu kapek rozpuštěného insulínu s CO₂ přešel dimetylsulfoxid k CO₂ a rozpustil se. CO₂ zde sloužil jako „antirozpouštědlo“ insulínu. Vzniklé částice insulínu jsou větší než původní a mají vyšší biodostupnost. Jejich struktura je podobná struktuře suchých mikročástic peptidů a proteinů. Povrch je hrubý s otevřenými póry. Po vypaření dimetylsulfoxidu se vytvořily suché sférické částice insulínu. [19; 20; 2; 24]

Jako další příklad použití krystalizace ze superkritických tekutin lze uvést studii Okáčová a kol. Roztok paracetamolu v acetonu, dimetylformamidu nebo metanolu se nastříkoval do CO₂. Výsledné částice byly jehlicovité až sférické. [7]

- Precipitace – je to metoda, kde je rozpouštědlo při dané teplotě těkavé a vypařuje se. Rychlým nárůstem koncentrace účinné látky, která je v rozpouštědle, dojde k tvorbě pevných částic. Příkladem je tvorba částic

poly(divinylbenzenu) z divinylbenzenu, acetonitrilu a toluenu, nebo jiného rozpouštědla. Často se jedná o tvorbu polymerních částic. Ve studii Mackenzie, Horney a Sivavec byly vytvořeny porézní částice na bázi železa, které však rychle po aplikaci ztrácely porozitu. Byl to například $\text{Fe}(\text{OH})_2$ ve vodách s nízkým obsahem uhličitanu, nebo $\text{Fe}(\text{OH})_2$, FeCO_3 a CaCO_3 ve vodách s vyšším obsahem uhličitanu. [19; 25; 26]

- Nanomletí – je proces, kdy se při vysokých otáčkách tvoří na povrchu částic póry. Ve studii [27] byly nano-mletím připraveny částice ZnO. [28]

Pod nano-mletí mohou být zařazeny dva typy mikronizace a to suchá a vlhká.

- Mikronizace v suchém stavu

Mikronizace v suchém stavu je dosud nejpoužívanější metoda získávání částic velikosti v řádu desítkách μm . Při mletí můžeme použít kladivové, oscilační, kulové mlýny nebo ještě účinnější tryskové mlýny. Nevýhodou suchého mletí je aglomerace částic, v důsledku vznikajícího elektrického náboje. Shluky se pak v kapalině špatně rozpouští. Jako řešení takového problému se ukázala, že například při mletí fenofibrátu stačí přidat laktosu a aglomeráty nevznikají. [7]

- Mikronizace v mokřém stavu

Pro mokré mletí používáme mlýny kulové, koloidní nebo perlové. Disperzním prostředím bývá většinou voda nebo olej s tenzidem kvůli zvýšení smáčivosti částic. Po mletí se léčivá látka opět vysuší, nebo se finální léková forma vytvoří ze suspenze. Jako příklad může být uveden prakticky nerozpustný a nesmáčivý finasterid, který se nejprve převede do suspenze, a poté mele v perlovém mlýnu. Suspenze s finasteridem se pak fluidně nanáší na polysacharidový nosič. Finální lékovou formou jsou tablety. [7]

- Vysokotlaká homogenizace – procesem homogenizace za vysokého tlaku lze připravit uniformní uzavřené póry. Délku procesu homogenizace určuje výška tlaku, počet cyklů a množství materiálu. Tento typ homogenizace se často používá i u emulzí. [29; 20]

5.3.2 Velikost pórů a porozita

Pórovitost materiálu znamená podíl pórů k celkovému objemu nosiče a určuje se podle schopnosti nosiče adsorbovat do svých pórů plyn. Měří se množství plynu, které se za daných podmínek adsorbuje na povrchu nosiče. Díky tomu lze sledovat vlastnosti nosiče, jako je například specifický povrch (m^2g^{-1}) a porozitu. Nosičový materiál se označuje jako adsorbent, použitý plyn, nebo jiná látka jako adsorbát. Mezi těmito dvěma látkami dochází k ustálení tzv. adsorpční rovnováhy a ustálený tlak je také rovnovážný. Opačný proces, kdy se plyn z povrchu nosiče odstraňuje se nazývá desorpce. Obě tyto akce lze pozorovat v tzv. izotermickém profilu. Podle síly van der Waalsových vazeb je zřejmé, jestli se materiál hodí pro adsorpci kapalin či plynů. Povrchy s nízkým energetickým potenciálem jsou vhodné pro operace s kapalinami, jako například chromatografická separace, nebo heterogenní katalýza. Nejen protože poskytují dostatek přístupných aktivních míst, ale zároveň umožňují difúzi substrátu nebo analytu kapalných složek. [30; 31; 32]

Právě počet, velikost, tvar a rozprostření pórů určuje vlastnosti materiálu a podle toho se potom vybere kde, k jaké aplikaci lze daný materiál použít. Snaha je získat materiál s uniformními póry, který má požadované vlastnosti a je vhodný pro danou metodu aplikace, či látku. Jeho použití je potom snazší a efektivnější. Ke zvýšení podílu pórů v materiálu se při jejich výrobě (např. při sprejovém sušení) používají např. tyto látky – aktivní uhlík, škrob, dextrin, kyselina salicylová nebo ropný koks. [16; 32]

Velikost a tvar pórů

Porozita je souhrnný pojem pro póry a jejich distribuci. Podle velikosti se dělí póry na mikropóry, mezopóry a makropóry. Rozdíl velikostí je uveden v tabulce 1. [33]

Tabulka 1: Dělení porézních částic podle velikosti pórů. Upraveno podle [33]

| | |
|-----------|----------------|
| Mikropóry | menší než 2 nm |
| Mezopóry | 2 nm-50 nm |
| Makropóry | 50 nm a větší |

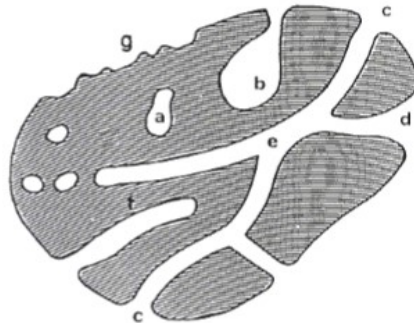
Mikropóry se tvoří důsledkem nedokonalého shlukování a uspořádání molekul sypkého materiálu, což vede k nedokonalému zarovnání malých krystalických částic. Adsorpce do nich je reversibilní. Mikropóry se rozdělí ještě podle velikosti na ultramikropóry (menší než 0,5 nm), zde probíhá aktivní difúze, mikropóry (0,5 nm – 1,4 nm), bývají zaplněné jako první, a supermikropóry (1,4 nm – 2,0 nm). Jako příklad materiálu obsahující ve své struktuře mikropóry mohou být uvedeny jíl, zeolity, aktivní uhlík a sloučeniny křemíku. [33]

Mezopóry vznikají poškozením struktury materiálu a slouží jako průchody – transportní systémy k mikropórům. Tento jev se nazývá kapilární kondenzace. Mezopóry lze najít v nosičích na bázi hliníku a křemíku. [33]

Makropóry slouží především k procesu adsorpce. Tvoří se jako vady, trhliny a kanály ve struktuře materiálu. Příkladem materiálu s makropóry je ethylenvinylacetát. [33]

Podle tvaru pórů se rozeznávají jejich další druhy. Otevřený pór je prohlubeň na povrchu materiálu, kde se mohou kumulovat molekuly externí látky. Uzavřený vnitřní pór naopak nemá přístup k vnějšku nosičového materiálu a je tedy izolovaný. Takovéto póry mohou vznikat nově během procesů jako je vývin plynů, vyluhování, nebo povrchové reakce. Pokud je materiál aglomerovaný, je tedy zpevněný, tuhý a póry jsou v porovnání s matricí velmi malých rozměrů. Třetí typ póru spojuje odlehlé/vzdálené části externí látky a umožňuje transport skrz nosičový materiál. Tento proces je známý pod jménem kapilární kondenzace. (Obr. 6) Vnější póry jsou na rozdíl od vnitřních větší, objemnější, ale vnitřní se zase významněji podílí na zvětšení plochy měrného povrchu materiálu. Póry lze roztrždit i podle tvaru na válec, destičku, kužel a tvar inkoustové lahvičky. Geometrický tvar dělí póry na kosočtverce, čtverce, elipsy a kruhy. Popis pórů lze provést mnoha způsoby, ideální

je proto názvy kombinovat. Definice pórů je důležitá například v membránových technologiích, kde se využívá pro filtrační procesy. [33; 34]



Obrázek 6: Schématické rozdělení pórů vzhledem k jejich dostupnosti. a - uzavřený pór; b,c,d,g – otevřené póry; e – spojující pór – otevřený na obou stranách. [34]

5.3.3 Příklady porézních materiálů jako nosičů léčiv

Přírodní adsorbenty

Přírodní adsorbenty jako je rýžová sláma, kukuřičný klas, bavlna, rašelina a vlněná vlákna jsou na rozdíl od syntetických adsorbentů ekonomické a biodegradabilní a dokážou pojmout malé množství oleje. V adsorpci oleje jsou účinnější než syntetické polymery. Adsorpce oleje a biodegradabilita jsou dva důvody, proč je snaha upřednostnit přírodní adsorbenty před syntetickými polymery. Tyto přírodní adsorbenty zatím praktické využití pro farmaceutické účely nemají, ale vzhledem k výhodným vlastnostem se jeví jako perspektivní. Jejich možné úpravy a následné využití je tady ještě třeba dále zkoumat. Mezi nevýhody přírodních látek patří především nízká hydrofobicitata. Tyto materiály mohou být modifikovány acetylací. Proces není finančně nákladný, zvyšuje adsorpční kapacitu a ulehčuje proces desorpce a regenerace materiálu, jelikož acetylace podporuje hydrofobní charakter. [35]

Mikrokrystalická celulóza (MCC)

Dalším příkladem přírodního adsorbentu je mikrokrystalická celulóza. Dnes asi nejvíce využívaná díky své vysoké stabilitě a již známým vlastnostem. Je dostupná hned v několika formách lišících se ve velikosti částic a obsahu vlhkosti. Mezi její další výhody patří schopnost zhutňování a relativně velký měrný povrch. Mikrokrystalická celulóza se získává ze zemědělských zbytků, např. bělené buničiny, rýžové slámy a bavlněných stonků kyselou hydrolyzou. To je metoda, při které se používá kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Kombinace kyselin má potom vliv na vlastnosti získané mikrokrystalické celulózy jako jsou stupeň polymerace, index krystalinity, velikost krystalů, objem, hustota a tepelná stabilita. V porovnání s laktosou má mikrokrystalická celulóza více než 3krát větší specifický měrný povrch (MCC 1,18 m²/g, Laktosa 0,35 m²/g). Na trhu je dostupná celá řada druhů mikrokrystalické celulózy například Avicel®, Ceulos®, Vivapur® nebo Emcocel®. [15; 36]

Mikrokrystalická celulóza dokáže zvýšit rozpustnost léčiv – ve studii od Sanky a kol. byla zjištěná vyšší rozpustnost klonazepamu za využití propylenglykolu, mikrokrystalické celulósy a Aerosilu®. [15]

Hlinitokřemičitany hořečnaté

Možnosti využití těchto látek jako nosičů jsou rozsáhlé. Mohou sloužit jako pomocné látky při výrobě tablet, prášků, extraktů, vitamínů atd. Je to díky tomu, že se vyskytují v několika formách. Alkalické a neutrální, práškové či aglomerované. Jako pomocné látky mohou hlinitokřemičitany představovat pojivo, absorbent, nebo teplotní a vlhkostní stabilizátor. Přírodní hlinitokřemičitany hořečnaté mají oproti svým chemickým obdobám krystalickou strukturu, která pohlcuje vodu a bobtná. Při kontaktu nosiče s léčivem dochází nejen k tvorbě vodíkových vazeb, ale i k interakci mezi léčivem a kovovými ionty na povrchu hlinitokřemičitanu. Interakce mezi účinnou a pomocnou látkou v lékové formě, která ovlivňuje uvolňování léčiva in vitro, může ale nemusí mít vliv na finální biologickou dostupnost léčiva po perorálním podání této lékové formy. Například kombinace tetracyklinu s hlinitokřemičitany hořečnatými biologickou dostupnost antibiotika snižuje. [37; 15]

Na trhu je dostupný hlinitokřemičitan hořečnatý pod komerčním názvem Neusilin®. Aglomerovaný typ bývá nosičem látek hydrofilního i hydrofobního charakteru – olejovitých kapalin, vodných roztoků, ale i pevných disperzí, kdy zvyšuje biologickou dostupnost léčiv, která jsou omezeně rozpustná ve vodě. Neusilin® je nerozpustný nosič, který léčivo nejen adsorbuje do svých pórů, ale také ho rozprostře na svém povrchu a pomocí vhodného solubilizátoru usnadní a umožní jeho rozpuštění. Na rozdíl od ostatních hlinitokřemičitanů hořečnatých s vodným roztokem netvoří gel. Na trhu je dostupný ve čtyřech typech lišících se pH, což rozšiřuje možnosti jeho použití (Tab. 2). Neusilin® je vhodný jako nosič například pro léčiva meloxicam, naproxen nebo ketoprofen. Bylo dokázáno, že Neusilin® má příznivý vliv na stabilitu ibuprofenu. V kombinaci s Neusilinem® tvoří ibuprofen tající méně těkavou sůl, která se i méně odpařuje. [15; 38; 39]

Tabulka 2: Porovnání různých typů Neusilinu®. Upraveno podle [38]

| Typ | UFL2 | US2 | S1 | S2 |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| pH | Neutrální (8,5 – 10,0) | Neutrální (8,5 – 10,0) | Alkalický (6,0 – 8,0) | Alkalický (6,0 – 8,0) |
| Vzhled | Bílý prášek | Bílé granule | Bílé granule | Bílé granule |
| Velikost částic (µm) | 112 | 115 | 3,1 | 106 |
| Specifický povrch (m ² /g) | 110 | 110 | 300 | 300 |
| Adsorpční kapacita oleje | 1,3 | 1,4 | 2,7 - 3,4 | 2,7 – 3,4 |
| Adsorpční kapacita vody | 1 | 1,2 | 2,4 – 3,1 | 2,4 – 3,1 |

Zeolity jsou příkladem synteticky připravených hlinitokřemičitanů. Připravují se hydrotermální syntézou aluminosilikátů v autoklávu. Přípravu tímto způsobem umožňuje jejich tepelná a hydrotermální stabilita. Po výměně iontů následuje sušení mikrokystalů, granulace (pro vytvoření makropórů) a teplotní aktivace. Materiálem pro jejich výrobu může být i průmyslový hliník, odpad bohatý na křemík, kontaminované půdy a stavební odpad. Zeolity jsou hydrofobní, nehořlavé a našly své použití při sušení vzduchu, odebrání plynu CO₂ z přírodních plynů, nebo odebírání CO při výrobě vodíku a separaci vzduchu. Mohou být obnovené parou nebo pražením při vysokých teplotách. V porovnání s aktivním uhlím mají tu nevýhodu, že dokážou pojmout jen omezené množství organických látek. [17; 30]

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Dostupný je jako nehydratovaný prášek Fujicalin® tvořený sférickými aglomerovanými částicemi. Díky unikátnímu postupu výroby má Fujicalin® v porovnání s běžným hydrogenfosforečnanem vápenatým až o 70 % větší specifický povrch (Tab. 3) a jako nosič tak pojme mnohem více kapaliny. Svě využití našel především jako pomocná látka při přímém lisování tablet, kde umožňuje kompresi, ale zároveň si stále udržuje rychlý rozpad. [15; 40; 41]

Tabulka 3: Porovnání velikosti částic a specifického měrného povrchu Fujicalinu® a běžného hydrogenfosforečnanu vápenatého. Upraveno podle [42]

| | Fujicalin® | Hydrogenfosforečnan vápenatý (běžný) |
|--|------------|---|
| Měrný specifický povrch [m ² /g] | 40 | 0,57 |
| Velikost částic [μm] | 115 | 127 |

Koloidní oxid křemičitý

Je to bílý prášek tvořen až z 99,0 % sloučeninou SiO₂. Je dostupný jako hydrofilní i jako hydrofobní. Aerosil® je nejčastěji používaný u prášků s malými částicemi, kde zlepšuje tokové vlastnosti, zahušťuje a brání spékání. Sipemat® je jeho obdoba mající využití u prášků s velkými částicemi. Aerosil® našel také využití jako nosič v pevných samoemulgujících systémech (solid self micro emulsifying drug delivery system (S-SMEDDS)) a to konkrétně při zvyšování rozpustnosti telmisartanu. [15; 43; 44]

Oxid křemičitý (silika)aerogel

Jedná se o druh oxidu křemičitého s charakteristicky velkým specifickým povrchem (750 m²/g). Tento zvláštní materiál se vyrábí speciální metodou superkritickou extrakcí a metodou přechodu sol-gel. Pod jménem Classic Silica® se využívá jako nosič kapalin, obalovací materiál a dokáže i zvýšit rozpustnost léčiv. Oxid křemičitý byl například použit jako nosič pro léčivo ketoprofen a griseofulvin. Léčiva byla po rozpuštění v superkritickém CO₂ naadsorbována na nosič a poté byla porovnána jejich rozpustnost s původním stavem. Rozpustnost a zároveň i biologická dostupnost obou léčiv byla oproti původnímu – čistému krystalickému stavu vyšší. Aerogel se často používá jako pohlcovač vlhkosti a tepelný vodič, jako katalyzátor, mikrofilm, adsorbent a nosič léčiv. Jeho výhodou je schopnost regenerace působením teploty a možnost opakovaného použití. Při výrobě je během sušení materiálu namísto alkoholu upřednostňován CO₂. CO₂ je nehořlavý, nevybušný, ekonomický a

za daných podmínek chemicky inertní. Aerogel vyrobený pomocí CO₂ má méně hydrofobní charakter. [15; 30; 35]

Porézní oxid křemičitý

Křemík se začal používat jako mikroelektronická součástka a izolační vrstva. Později u něj byla pozorována značná fotoluminiscence a jeho použití jako chemisenzor se rozšířilo do oblasti optoelektroniky. Kapacitní senzory se využívají k zachycení chemických látek, pro měření vlhkosti, pH a organických a biologických látek. U krystalického křemíku tuto schopnost nenajdeme. Porézní křemík se získává elektrochemickým leptáním krystalického křemíku kyselinou fluorovodíkovou. [45]

Lze připravit makro, mezo i mikroporézní křemík, morfologie i vlastnosti připraveného materiálu záleží na metodě přípravy a na použitých substancích. Hlavní metoda umožňující hodnocení křemíkových nanokrystalů je Ramanova spektroskopie, rentgenová a elektronová difrakce. Chemické složení nám určí infračervená spektroskopie z poloh charakteristických vibračních pásů. [45]

Porézní křemík má využití nejen v elektrooptice, ale i v medicíně, hlavně pro své vlastnosti – na rozdíl od krystalického křemíku je biokompatibilní a biodegradabilní. Používá se jako nosič, základ pro kompozitní materiály pro náhrady tkání, a dokonce na mezoporézním křemíku fungují nervová vlákna. Obchodní název porézního křemíku pro medicínu je BioSilicon®. [45]

Mezoporézní křemičitany

Jedná se o oxid křemičitý se specifickou velikostí pórů. Mezi jejich přednosti řadíme vysokou odolnost tepelnou i mechanickou, poróznost a dobře organizované póry, velký specifický povrch, zdravotní nezávadnost a možnost úpravy. Výhodou je i snadné přizpůsobení velikosti pórů vyvolané změnou templátu při výrobě křemičitanů. Silanové skupiny zajišťují jejich hydrofobní (siloxanová skupina Si-O) či hydrofilní (silanolová skupina Si-OH) charakter a mohou být i modifikované různými funkčními skupinami. Číselně vyjádřené pokrytí povrchu hydroxyskupinami nám udává silanové číslo. Tyto křemičitaný najdeme u lékových forem s prodlouženým uvolňováním, kde taky dokážou zvýšit rozpustnost. Porovnání

specifického povrchu křemičitanů s ostatními vybranými materiály zachycuje tabulka 4. [15; 46]

Pro modifikaci mezoporézních křemičitanů se používají dvě metody. První je kondenzační metoda. Modifikační činidlo se přidá rovnou do reakční směsi při výrobě materiálu. Oproti druhé metodě zajišťuje sice tato pevnější fixaci a lepší distribuci organických skupin, materiál má ale často nepravidelnou strukturu. Při druhé, dvoustupňové roubovací metodě, se musí nejprve navázat modifikační činidlo na předem připravený nosič. Přidané funkční skupiny na povrchu ale bývají nepravidelně distribuovány. Aby se zvýšila úspěšnost reakce, je dobré ji provádět v kapalně fázi, zbavit předem silikátový materiál zbytkové vlhkosti, a aplikovat teplo v proudu inertního plynu nebo na vzduchu. Modifikační činidlo může výslednému produktu zajistit hydrofilní nebo hydrofobní vlastnosti. Modifikátory jsou často na bázi silanolů, mohou obsahovat aminoskupinu (zajištění hydrofility). Dalšími modifikátory jsou alkylsilany nesoucí thiolovou nebo kyanoskupinu, náhrada silanolové skupiny epoxyskupinou. Pro získání hydrofobního materiálu mohou být silikátové skupiny modifikovány chlorem, fluorem, bromem, alkylem nebo arylem. [46]

Silikátové materiály našly použití jako absorbenty v chemii analytické (iontová výměna), syntetické (katalyzátory), farmakochemii (nosiče) a biochemii (nosiče enzymů). [46]

Síta vyrobená z mezoporézních křemičitanů se obecně označují MCM (Mobil composition of matter). Při jejich výrobě jsou používány tenzidy, které tvoří agregáty a micely. Ty jsou pak templátem pro tvorbu stěny pórů. Vyráběných mezoporézních křemičitanů existuje celá řada. Příkladem molekulových sít, která se připravují za bazických podmínek pomocí kationických tenzidů může být MCM-41, MCM-48 nebo MCM-50. Molekulová síta se liší svým prostorovým uspořádáním. Struktury připravené za kyselých podmínek, pomocí neionických tenzidů se značí zkratkou SBA a obdobně existuje více druhů podle prostorového uspořádání molekul. [47; 48]

Tabulka 4: Přehled farmaceuticky využívaných porézních nosičů s uvedením jejich specifického měrného povrchu. Upraveno podle [15].

| Chemická struktura | Nosič | Měrný specifický povrch [m ² /g] |
|--------------------------|--------------------------------|--|
| Celulosa a její deriváty | Mikrokrystalická celulóza | 1,18 |
| Jednoduché sacharidy | Laktosa | 0,35 |
| | Sorbitol | 0,37 |
| Silikáty | Hlinitokřemičitan hořečnatý | 110-300 |
| | Koloidní oxid křemičitý | 750 |
| Jiné | Uhličitan hořečnatý | 10 |
| | jíly | 5-350 |

Amorfní silikagel

Jedná se o zástupce mezoporózních křemičitanů. Je to prášek bez chuti a bez zápachu, s účinnými látkami je vysoce kompatibilní. Komerčně dostupný Syloid® je nosič těkavých a kapalných látek. Existuje více podtypů amorfního silikagelu, které se liší adsorpcí, kapacitou, velikostí částic a hustotou. Variabilita umožňuje upravit vlastnosti vyráběného silikagelu podle budoucího použití. Tato možnost snižuje náklady a zvyšuje efektivnost výsledné lékové formy. S ohledem na schopnost adsorpce olejovitých kapalin je Syloid® lepší adsorbent než talek nebo mikrokrystalická celulóza. (Tab. 5) Je vhodný i jako obalovací materiál pro vznik pevných samoemulgujících systémů. [49; 15]

Tabulka 5: Porovnání schopnosti adsorpce olejovitých látek silikagelem, mikrokrystalickou celulosou a talkem. Upraveno podle [49]

| Pomocná látka | Silikagel | Mikrokrystalická celulóza | Talek |
|--------------------------|-----------|------------------------------|-------|
| Adsorpce oleje (g/ml) | 0,82 | 0,48 | 0,46 |

Jíly (Kaolinit, Mastek, Bentonit)

Obecně se jedná o bezpečné látky, které se liší svými fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Ve své struktuře obsahují molekuly křemíku, hliníku, nebo hořčíku. Své využití našly jako stabilizátory, pomocné látky v perorálních a topických lékových formách a v systémech s řízeným uvolňováním. Jako příklad může být uvedena studie, která dokázala, že lokální anestetikum lidokain vytvoří s jílem montmorillonitem hydrogelový komplex. Toto zjištění bylo impulzem pro řízené uvolňování tohoto lokálního anestetika. Jíly mohou na svém povrchu vytvořit negativní náboj, který přitahuje kladně nabitě ionty jako sodík, draslík nebo vápník se snahou vrstvu neutralizovat. To je způsob, jak můžeme z půd dostat jiné nežádoucí kladně nabitě ionty anorganického původu, například kovy pocházející z odpadů. Jíly mají tendenci vázat spíše anorganické ionty než organické, hlavně kvůli menší velikosti anorganických iontů a hydrofilním charakteru jílu. Jako zástupce skupiny jílu můžeme uvést sloučeniny kaolinit, mastek, bentonit, montmorillonit, halloysit nebo sepiolit (Tab. 6). [15; 35]

Tabulka 6: Přehled jílových materiálů používaných jako porózní nosiče. Upraveno podle [15]

| Mineralogický název | Chemický název | Měrný specifický povrch [m²/g] |
|----------------------------|---|--|
| Kaolinit | $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ | 150 - 160 |
| Mastek | $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ | 5 |
| Montmorillonit | $(\text{Na}, \text{Ca})_{0,33}(\text{Al}, (\text{Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ | 61 |
| Halloysit | $(\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 60 - 70 |
| Sepiolit | $(\text{Mg}_4\text{Si}_6\text{O}_{15}(\text{OH})_2) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | 80 - 350 |

Uhlík

Aktivní uhlí je jeden z neznámějších a jeden z nejčastěji používaných adsorbentů s extrémně velkým aktivním povrchem, dobrou elektrickou vodivostí a stabilními chemickými vlastnostmi. Získává se z uhlí, dřeva nebo kokosových ořechů procesem karbonizace a aktivace. Má strukturu grafitových destiček, které tvoří stěnu mikropórů. Jeho použití je široké, přes adsorpci organických sloučenin po čištění odpadních vod a plynů. Výhodou je, že při jeho použití nevznikají žádné meziprodukty nebo metabolity a použití je velmi ekonomické a finančně málo nákladné. Využití našel i ve zdravotnictví. Volně prodejná léčiva v terapii průjmu obsahují jako účinnou látku aktivní uhlí. Uhlík má adsorpční schopnosti, takže v tomto případě na sebe naváže škodliviny vyvolávající v těle průjem a celý komplex se vyloučí z těla ven. Své použití v medicíně našel i jako krytí na rány. Uhlík totiž dokáže vázat stříbro, což je hojně používaná desinfekční látka na rány se silnou až střední sekrecí. Sám o sobě má také účinky bakteriostatické až baktericidní, absorpční, deodorační a urychluje hemostázu. Nevýhodou uhlíku je hořlavost, časté ucpávání pórů, hygroskopicitata a problémy s regenerací materiálu. Zajímavostí je, že dokáže adsorbovat olej, což můžeme ještě podpořit použitím jílu nebo derivátů aktivního uhlí – aerogely, zeolity a geopolymery. [30; 50; 35; 51; 52; 53]

Metal Organic frameworks (MOF)

MOF (někdy také překládané jako kovově-organické rámce) jsou především mikro – a mezoporézní polymery s koordinovanou strukturou. Je to poměrně nová a stále se rozvíjející třída hybridních porézních materiálů složených z iontu kovu a organického linkeru spojených silnou vazbou (C-C, C-H, C-O). Organickým linkerem bývá karboxylát nebo jiná záporně nabitá částice. MOF může být připraven několika metodami.

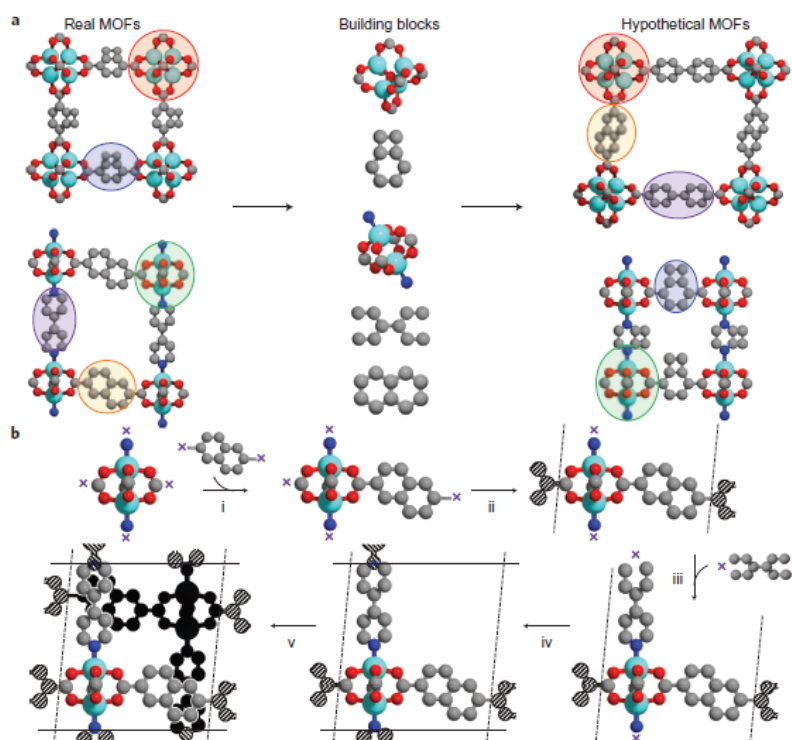
Metody přípravy MOF:

- Metoda solvotermální syntézy

Za vysoké teploty spolu reagují iont kovu, ligand a solvens. Mezi organickou a anorganickou jednotkou se vytvoří silná vazba. Vznikne tak krystalická kostra s permanentní porozitou. Výběr jednotlivých molekul (součástí) ovlivňuje výsledné vlastnosti materiálu. Vyšší teplota může vyvolat rozklad materiálu, nižší snižuje riziko deaktivace iontů kovu. Proto se ve výzkumu zkouší metody fluidního sušení a mrazového sušení.

- Spojování jednotek bloků (Obr. 7)

Při výrobě MOF touto metodou se nejdříve nagenereuje hypotetický MOF kombinováním různých bloků z krystalografických dat už známých struktur. Další atomy jsou potom na bloky přidány syntézou. Počet kroků každé přípravy se může lišit. Pokud již nelze přidat další bloky, proces je hotový.



Obrázek 7: Výroba MOF metodou spojování jednotek bloků. Na levé straně obrázku jsou výchozí – již existující MOF. Změnou jejich struktury a náhradou některých

komponent (prostřední sloupec) můžeme získat nové MOF, které jsou znázorněny v pravé části obrázku. [54]

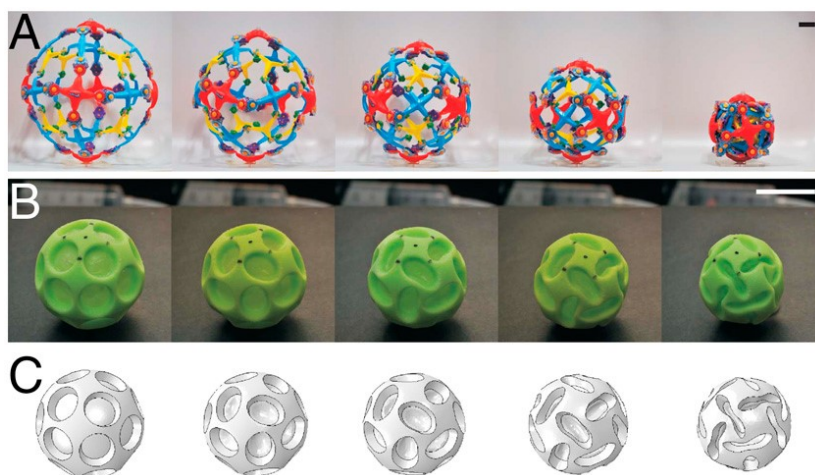
Zavedením organické jednotky a organokovového komplexu přes linker lze MOF modifikovat. Zvýší se tím reaktivita pórů, což je vhodné například při katalýze. V tzv. multivariačních MOF je na jedné kostře aplikovaných hned několik funkčních skupin. MOF-5 byl první prozkoumaný robustní vysoce porézní MOF. Výhodami jsou uniformita pórů, nízká hustota materiálu a předem navržené rozměry. I aktivní povrch těchto sloučenin je několikanásobně větší (1000 – 10 000 m²/g) v porovnání se zeolity (1000 m²/g) nebo aktivním uhlíkem (1500 m²/g). Možnost předem materiál „naformátovat“ jen rozšiřuje spektrum použitelnosti těchto materiálů. Díky variabilitě je dnes známo více než 20 000 různých struktur MOF. Skupina těchto látek zahrnuje i porézní materiály s největšími póry a nejnižší hustotou. MOF jsou teplotně odolné do rozmezí 250-500 °C. Při vyšších teplotách je využít nelze. Chemicky jsou stabilní a slouží k uskladnění plynů, molekulární separaci, katalýze, výměně iontů a k navázání léčivých látek. Ve studii, kterou vedl Yaghi a kolektiv, se podařilo nasyntetizovat MOF s tak velkými póry, že se na něj mohly navázat enzymy a biomolekuly, jako například vitamín B12, zelený fluorescenční protein, nebo myoglobin. Důležitým parametrem MOF je krystalinita. Měřením se získá přesná molekulární struktura materiálu a podle toho lze dohledat a popsat statické a dynamické interakce materiálu s vázanými molekulami v pórech. Jedná se například o výpočet adsorpčních izoterm, vazebných energií a chování molekul při jejich transportu. [55; 56; 57; 54; 58]

MOF se mohou díky své dobře definované struktuře účastnit reakcí v biologické katalýze. Enzym zachycený kovalentními vazbami v organokovové struktuře si zachovává enzymatickou aktivitu a jeho aktivní místo je přístupnější pro substrát. Takové použití zajišťuje navíc možnost recyklace a opakovaného použití. [59]

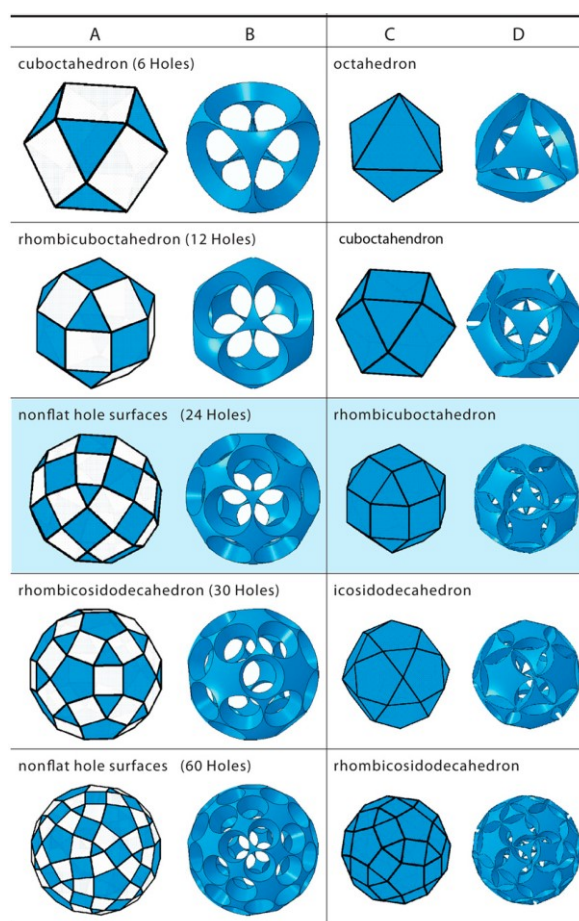
Buckliball

Nová třída nosičů jsou takzvané Buckliball, jejichž struktura se sama transformuje vzpíráním (odolávání tlaku) pod působícím tlakem. K vytvoření této sofistikované struktury inspirovaly vědce některé biologické systémy. Buckliball jsou většinou kulaté částice tvořené pravidelnou strukturou kruhovitých dutin, které se plní při snížení vnitřního tlaku. Při určité hladině tlaku se vazy/přepážky mezi jednotlivými dutinami a celá kostra látky vzpírají. Tlak potom způsobí změnu tvaru pórů z kruhového na eliptický, případně u otevřených pórů dojde postupně k jejich uzavírání (Obr. 8). Póry jsou naplněné léčivou látkou a materiál je tlakem stlačen až na polovinu původního objemu. Enkapsulace je reversibilní a záleží především na schopnosti pnutí přepážek a celé kostry. Proto je třeba zaměřit se na strukturu materiálu a nadefinovat vlastnosti, které musí splňovat, aby byla enkapsulace úspěšná. Studie ukazují, že materiály se silnějšími stěnami a vyšším obsahem pórů jsou jako Buckliball vhodnější. Je definováno pět specifických struktur, které mohou být tímto způsobem modifikovány (naopř. osmistěn, kostkovitý mnohostěn, rhombicuboctahedron, icosidodecahedron). (Obr. 9) Prokázalo se také, že geometrické deformace nemají na transformaci vliv.

Výhodou Buckliball je jednotná elastická struktura založená na bázi silikonu. Aby byl vzpěrný režim jednotný, stav materiálu před aplikací tlaku by měl splňovat tyto požadavky – dutiny stejného tvaru by měly být rovnoměrně rozmístěné po celém povrchu a všechny kruhové dutiny se musí uniformně celé uzavřít. Na nosič lze navázat funkční skupiny, které mohou pozitivně ovlivnit jak následnou enkapsulaci léčiva, tak deformaci materiálu. V technologii se takovéto materiály používají v optice, jako nosiče léčiv, k syntéze látek a jako senzory. Rekonfigurovatelné a reversibilní materiály jsou obecně vysoce náchylné na působení mechanická, termální, chemické nebo elektromagnetické síly. Změna objemu záleží na vzpírání materiálu a následném ustálení, na původním objemu a tloušťce stěn, množství pórů a konstituci. [60; 61; 62; 63]



Obrázek 8: Ukázka postupné deformace částic Buckliball. [60]



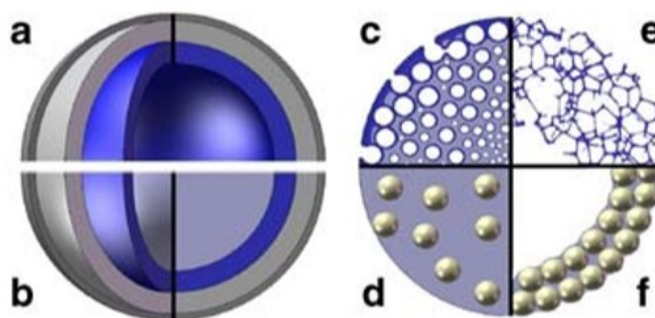
Obrázek 9: Geometrická konfigurace Buckliball. Modře označené jsou pevné části struktury, bílé jsou mezery – póry. A, B – struktura bez působení tlaku, C, D – struktura deformovaná tlakem. [60]

Solid foam particles a další vysoce porézní materiály

Částice s pěnovou strukturou (SFP) jsou charakterizovány jako pevné materiály, které ve svých pórech obsahují plyn nebo tekutinu. Oproti tomu, klasické pěny jsou plyny v kapalině. Lze je připravit různými metodami, jako je například sprejové sušení, mrazové sušení a sušení ve vakuu [64], nebo při pokojové teplotě. Jako nejvýhodnější metoda se ukázalo mrazové sušení, jelikož vzniklý „houbovitý“ materiál byl flexibilní, ale stále mechanicky odolný. Pro vývoj vhodného SFP byly testovány různé gumové roztoky se změkčovadly a jinými přísadami. Příkladem mohou uvést agar, xanthan, glycerol, polysorbát nebo polyetylglykol. Při výrobě SFP je důležitá rovnováha mezi požadovanými vlastnostmi. Například získaný materiál s největší flexibilitou, byl zároveň velmi hygroskopický a proto nevhodný pro dané použití. Pokud má být aplikovaná vysoká dávka léčiva, musí nosič vykazovat dostatečně vysokou porozitu. Jako jeden z nejvhodnějších substrátů se ukázal SFP na bázi derivátu celulosy – HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa). Nevýhodou je, že v porovnání s pěny na bázi plastů vykazuje více hygroskopicity. Jako vzorová léčivá látka byl ve studii použit propranol hydrochlorid. Účinná látka se na nosič aplikuje formou tištění speciálního inkoustu. Z lékové formy se látka uvolní ihned při kontaktu s disolučním médiem. Ideálním substrátem pro inkoustový tisk léčivé látky je flexibilní materiál s otevřenými póry a vysokou schopností absorpce inkoustu s léčivou látkou. Snaha je vyrobit nosič ve formě velkých listů, což by umožnilo kontinuální tisk. SFP se používají k oromukosální aplikaci. [64; 65]

Při disoluci se z SFP léčivo uvolňuje okamžitě, protože difúze přes vznikající gelovou vrstvu je minimální. V SFP je totiž léčivá látka uložena především na nebo blízko povrchu, proto je její uvolňování rychlejší. [64]

Na obrázku 10 je znázorněna struktura SFP. [2]



Obrázek 10: porovnání morfologie částic. A – částice s centrální dutinou, B – vrstevnatá částice s centrální dutinou, C – SFP s uzavřenými póry, D – SFP s otevřenými póry. Upraveno podle [2]

Substrátem pro výrobu SFP sprejovým sušením je emulze, ze které se během procesu odpařuje kontinuální fáze. Diskontinuální fáze je stabilizovaná fosfolipidy a díky koalescenci zde vznikají porézní pěnové částice. Účinná látka bývá rozpuštěna nebo suspendována v kontinuální fázi a při jejím vypařování zůstává léčivo v dutinách nosiče. Touto metodou se připravují takzvané PulmoSpheres™ SFP. Tyto částice byly původně vyvinuty pro aplikaci do plicního systému. Typickým příkladem látek tvořících sprejovým sušením porézní částice jsou sloučeniny uhlíku. [2]

Mnoho studií se zabývá použitím SFP jako hemostatika, materiálu k hojení tkání a množení buněk a také jako implantátů a protéz. Pevné pěnové částice mohou být připraveny i polymerizací kontinuální vysoce koncentrované fáze emulze. Léčivá látka se do SFP aplikuje formou roztoku. K tvorbě komplexu SFP – léčivá látka dochází vypařováním rozpouštědla. [66]

V jedné ze studií, konkrétně ve studii, kterou vedl Kim a kol., byla hodnocena nová kombinace látek na léčbu nádoru plic. Léčivá látka doxorubicin a TNF ligand (ligand navozující apoptózu buněk) byly inkorporovány metodou emulzifikace na porézní PLGA (kopolymer kyseliny mléčné a glykolové) mikročástice. Jako pomocná látka k aplikaci do plic byl použit bikarbonát. Léčivo se uvolňovalo postupně po dobu 7 dnů. U myších nádorů se ukázalo, že nádor je po léčbě výrazně menší. Kombinace ligandu a doxorubicinu se projevila jako výhodnější než léčba

pouze jedním léčivem. Tato kombinace látek vykazuje synergický účinek, minimum nežádoucích účinků, prodloužené uvolňování léčiva a umožňuje aplikaci inhalací. [67]

Cílem studie Song a kol. bylo připravit vysoce porézní materiál metodou vypařování rozpouštědla z emulze a porovnat vlastnosti získaného materiálu s MCC částicemi a částicemi cukru. Při vypařování byl použit derivát celulosy jako pojivo, fosfát a pryskyřice jako plniva a polyetylen glykol na tvorbu pórů. Z léčiv byl použit mikronizovaný furosemid a griseofulvin. Byly hodnoceny vlastnosti tabletoviny. Výsledky ukázaly, že vyrobené mikrotobolky byly pevností, vlastnostmi tabletoviny a disolucí srovnatelné s MCC a cukry. Mnohem výhodnější se u připravených mikrotobolky ukázala absorpční kapacita. Tento materiál by tedy mohl sloužit k výrobě tablet s vysokou adsorpční kapacitou. [68]

Jiná studie vedená Ebrahimi a kol. se zabývá zvýšením rozpustnosti omezeně rozpustných léčiv. Konkrétně se zaměřuje na léčiva nifedipin a indometacin. Rozpustnost léčiva je zvýšena adsorpcí léčiv na vysoce porézní a snadno rozpustný materiál, v tomto případě mannitol. Z vazby na mannitol se uvolnilo okolo 80 % molekul léčivé látky. [18]

Ve studii Saffari a kol. byl sprejovým sušením vyroben vysokoporézní materiál získaný z roztoku mannitolu. K výrobě byla použita kyselina citronová, která byla ze získaných částic materiálu odstraněna etanolem. Bylo zjištěno, že koncentrace kyseliny citronové, syrovátkového proteinu nebo arabské klovatiny může ovlivnit texturu vznikajících sušených částic, jako je povrch a objem pórů. [69]

Využití mezoporézního křemíku značeného TUD-1 se zabývala studie Heikilla a kol. Modelovým léčivem byl ibuprofen. Na nosič se v této studii adsorbovalo více léčiva, než je zaznamenáno ve studiích s jinými mezoporézními křemíky. Celkem 96 % léčiva se pak z vazby na nosič TUD-1 během disolučního testu dokázalo uvolnit. V porovnání s MCM-41 (mobil composition of matter) byla disoluce rychlejší. Uvolňování léčiva z nosiče se prokázalo jako výhodnější i v porovnání s uvolňováním z krystalické formy léčiva. Podstatou výhodných

vlastností nosiče TUD-1 je pravděpodobně jeho pěnová trojrozměrná struktura se sítí mezopórů. [70]

5.3.4 Metody inkorporace částic léčiva na nosič

Inkorporací léčiva na nosič můžeme zvýšit biodostupnost a rozpustnost léčiv. Komplex léčiva a nosiče je často používán při řízeném uvolňování a cíleném podávání. Množství inkorporované léčivé látky je závislé na specifickém povrchu a velikosti pórů nosiče. [33]

Obalení filmem polymeru

Jedna z nejpoužívanějších metod je obalení molekul léčiva filmem polymeru například PEG (polyethylenglykol). Snaha je zvětšit povrch, umožnit větší stabilitu navázání léčiva na nosič a také zvýšit hydrofilitu komplexu a tím i možnost účinku v cílovém orgánu. Tyto metody využíváme především u cílené a prodloužené liberace léčiv. [33; 71]

Simple mixing (jednoduché míchání)

Nosič (adsorbent) je při této metodě umístěn do roztoku léčivé látky a průběh celé reakce je usnadněn vhodným magnetickým míchadlem. Roztok se pak nechá 1 hodinu odstát a požadované složky od sebe oddělíme 24 - hodinovým sušením na teplotu 60°C. Tato metoda je vhodná pro léčiva jako je ibuprofen, dexamethazon, furosemid nebo ranitidin. [33]

Liquisolid systémy (LSS) – v tomto systému se kapalné léčivo naadsorbuje na pevný nosič. Získaný prášek je suchý a vhodný pro lisování do tablet. Výhodou je, že léčivá látka je oproti klasickým tabletám na celém povrchu nosiče, a proto i dostupnější pro disoluční médium. Bez dalších potřebných úprav se tak zvýší rozpustnost a biodostupnost léčivé látky. LSS jsou vhodné i pro prodloužené uvolňování, kterého je dosaženo změnou rozpouštědla za hydrofobní nebo přidáním derivátu celulosy (Eudragit®). Těmito systémy s prodlouženým uvolňováním se zabývali například ve studii Javadzadeh a kol. Z léčiv použili propranolol hydrochlorid dispergovaný v polysorbátu 80 a jako nosič Eudragit a jako obal sloučeninu křemíku. Jednalo se o přípravu komplexu nosiče a léčiva metodou

míchání. Výsledky pak porovnali s vlastnostmi klasických tablet s propranololem. LSS vykazoval pozdější uvolňování (díky polysorbátu 80), vyšší stálost vůči vnějším vlivům. Vliv se neprokázal na pevnosti ani disolučním profilu srovnávaných tablet. [40; 72]

Odpařování rozpouštědla

Adsorbent se nejdříve proseje sítem, aby byly získané částice přibližně homogenní – a aby odpovídaly určitému velikostnímu rozmezí. Připraví se roztok léčivé látky, do kterého se postupně přidává adsorbent. Za určitých podmínek dochází k vypařování rozpouštědla a vzniku komplexu léčivé látky a adsorbentu. Příkladem léčivé látky může být somatostatin, který kvůli krátkému poločasu musí být adsorbován na nosič. Jako náhrada běžného nosiče byl ve studii Reithemeier a kol. použit druh triglyceridu. [33; 73]

Adsorpce pod vysokým tlakem

Léčivá látka se smísí s adsorbentem v předurčeném poměru a více než 24 hodin je aplikován vysoký tlak. Molekuly léčivé látky, které se na adsorbentu nezachytily se odstraní deionizační vodou. Prášek se suší ve vakuové sušárně při teplotě 65 °C 5 hodin. Ve studii [74] byl jako léčivá látka použito imunosupresivum cyklosporin a jako nosič derivát polymléčné kyseliny. Tato metoda je poměrně snadná, reprodukovatelná, ukazuje se jako efektivní. [33; 75]

Adsorpce ve vakuu

Adsorbent se přidá k roztoku léčivé látky a celá směs se umístí do vakua na vhodně dlouhou dobu. Po odstátí se vzniklé částice z roztoku separují filtračním papírem a nechají schnout 24 hodin při teplotě 60 °C. Může být použita i trochu odlišná metoda, kdy se léčivo a adsorbent míchá 6 hodin a nechá působit pod sníženým tlakem. Získaný prášek se pak suší 3 hodiny. [33]

Adsorpce po vrstvách (Layer- by- layer adsorption (LbL))

Většinou se provádí ve vodném roztoku při pokojové teplotě, aby byla možná enkapsulace polypeptidů a proteinů léčiv s nízkou stabilitou. Kombinace s nosičem taky zvyšuje rozpustnost špatně rozpustných léčiv. Adsorpce funguje na základě nábojů a může se provést přímo v roztoku léčivé látky. Díky elektrostatické přitažlivosti iontů se formují určité makromolekulární vrstvy. Adsorpce může být ovlivněna různými parametry, jako například hustota nábojů, jestli je nosič obalen nějakým filmem, teplotní a sušící úpravy nosiče a ionizace. Tato metoda je vhodná pro cílenou distribuci léčiv. Konkrétně se tato metoda využívá v diagnostice, při magnetické rezonanci. Na nosič je aplikován většinou superparamagnetický iont oxidu kovu. Komplex je bezpečný, detekce je citlivá, cílení přesné a doba cirkulaci v těle dostatečně dlouhá. [33; 76; 77; 78]

Další možnosti inkorporace léčiva na nosič jsou například společné mletí, příprava pevných disperzí tavením, mikrogranulace nebo zprostředkované rozpouštění. [79; 7]

5.3.5 Příklady použití porézních materiálů

Rozpustnost léčiv

Mezoporézní materiály jsou schopné zvýšit solubilitu špatně rozpustných léčiv zvětšením aktivního povrchu nosiče nebo krystalickou formou. Pokud se molekula zachycená v póru vyskytuje ve své amorfní formě vykazuje vyšší rozpustnost než krystalická forma molekuly. [33]

Separace látek

Porézní materiály jsou vhodné pro kapalnou chromatografii jako stabilní fáze. Díky uniformitě pórů můžeme provádět separaci molekul právě na základě jejich adsorpce do pórů. Uhlík má významné použití jako adsorbent, nejen tělu cizích látek. [16]

Chemické a farmaceutické čištění

Vhodným nosičem pro látky a katalyzátory náchylné na znečištění, deaktivaci nebo korozi (např. acetylen, etylen oxid) jsou nosiče uhlíkaté. Lze na nich také provést odbarvení a čištění celé řady sloučenin jako například aminy, kyselina chlorovodíková, aminokyseliny, glykoly nebo uhlovodíky. Uhlíkaté nosiče můžeme použít také k odbarvení umělých sladidel, vitamínů, třtinového cukrového sirupu a čištění glycerinu. [33]

Biodostupnost

Některá léčiva, například meloxikam, kyselina acetylsalicylová, indometacin, se vyznačují svou nízkou biodostupností. Tu lze zvýšit navázáním na porézní nosič s širokým aktivním povrchem, který zvýší nejen biodostupnost, ale i rozpustnost navázaného léčiva. Mezi takové nosiče řadíme silikagely a hlinitokřemičitany. [33]

Prodloužené a řízené uvolňování

Vhodný nosič zde představují různé sloučeniny křemíku, uhlíku nebo zeolity. Cílem kombinace léčivé látky a nosiče je prodloužit uvolňování léčivé látky. Celá léková forma se skládá z částic s nízkou hustotou, kdy nosičem je porézní prášek, pak je zde léčivo a polymer, který prodlužuje čas, kdy se jednotka udrží v kyselém prostředí žaludku. Nízká hustota dává systému schopnost "plout". Další schopností je řízené uvolňování léčiva. Jako nosič se používá silikagel, jako obal hypromelosa a vodná disperze etylcelulosity zajišťuje řízené uvolňování. Lékové formy s řízeným uvolňováním se připravují metodou vrstva po vrstvě (LbL). [33]

Biokeramika

Je to třída materiálů používaná jako lékařské implantáty. Vhodné materiály z hlediska biokompatibility a interakcemi s kostmi a tkání jsou hliník, zirkon a titan. Hliník je oblíbený díky vysoké hustotě a čistotě materiálu. Zirkon se vyznačuje vysokou odolností, jeho nevýhodou je ale potenciální radioaktivita. Kombinací hliníku a zirkonu vznikne materiál obohacený vlastnostmi obou prvků. Kombinace zvyšuje životnost, spolehlivost a odolnost implantátů. Důležitá je chemická rezistence, pevnost, odolnost a nízká opotřebovatelnost materiálů. Materiály mohou

být bioinertní – bez vlastního účinku, takže nejsou ani škodlivé, nebo bioaktivní, neresorbovatelné. Mezi další materiály, které používáme jako implantáty, patří uhlík a sloučeniny křemíku s fosforem. [80; 81; 82]

DPI (Dry Powder Inhalers) – inhalační systémy suchých prášků

Jsou to systémy, které se používají k aplikaci léčiva především při léčbě astma nebo CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc). Tradičně jde o kombinaci mikronizované účinné látky a porézního nosiče, kterým je nejčastěji laktosa. Nosič pomáhá účinné látce překonat problémy s velikostí, tokovými vlastnostmi a dispergovatelností. Aby částice mohla dobře proniknout do pulmonárního systému, její velikost by se měla pohybovat v rozmezí 1-5 μm . Takto malé částice ale mají vysokou povrchovou energii a mají tendenci se shlukovat a lepit na sliznici, což výrazně omezuje jejich účinnost. Pouze okolo 10 % inhalované dávky se dostane přímo do alveol. Proto se používá nosič, aby se částice účinné látky dostaly na místo určení, kde se proudem vdechovaného vzduchu zase z nosiče uvolní. Vazba mezi účinnou látkou a nosičem nesmí být ale příliš silná, aby se částice dokázaly v čas potřeby uvolnit. Správné použití DPI systému je nejvíce ovlivněno a limitováno třemi faktory. Prvním je vhodná formulace léčiva v inhalátoru, druhý je design inhalátoru a princip aplikace léčiva a třetí je pacient, který by měl mít natrénovanou správnou techniku inhalace. DPI můžeme rozdělit na dva druhy podle uchování léčivé látky před inhalací. Jeden způsob je uchovávat každou dávku zvlášť, v želatinových tobolkách nebo blistrech. Druhý typ obsahuje zásobník látky, odkud se vždy automaticky jedna dávka odebere. Předchůdcem DPI systémů jsou MDI systémy (Metered Dose Inhalers), které pracují pomocí hnacích plynů chlorofluorouhlíku a poškozují ozónovou vrstvu. Proto je DPI nahrazují [83; 84; 85; 86]

Druhy částic, které se používají v inhalačních systémech:

- **Sprejově sušené částice**

Sprejové sušení je rozšířená metoda přípravy částic vhodných k inhalaci. Získané částice mohou být sférické, porézní nebo vrásčité (s hrbolky, s drsným povrchem). Výhodou tohoto procesu je možná variabilita a kontrola různých parametrů částic jako například vlhkost, hustota, teplota, koncentrace nebo možnost použití různých trysek. Proces může zvýšit stabilitu látky, ale vlivem vysoké teploty se může částice zničit. [83]

- **Sféroidy**

Připravují se kontrolovanou aglomerací mikronizovaných částic. Velikostně jsou nadprůměrné, proto mají vhodné vlastnosti. Komerčně známý je Turbohaler, Twisthaler a Asmanex, kde se během vdechování aglomeráty rozdělí na jednotlivé částice. [83]

- **Potažené částice**

Film na potažení může být vytvořený z lipidů nebo aminokyselin a aplikuje se například během sprejového sušení. Lipidový film navíc snižuje tendenci částic se shlukovat. Firma Teicos založená v Helsinkách, ve Finsku vyvinula jedнокrokovou metodu přípravy potažených částic přímo z roztoku účinné látky. [83]

- **Pomocné částice pro DPI**

Pomocné částice jsou látky bez vlastního farmakologického účinku, které jsou součástí finálního produktu. Používají se na zvýšení a podporu účinku aktivní látky. Aby mohla být pomocná látka použita, musí být uvedena v seznamu látek GRAS (generally recognised as safe). Hlavními regulačními autoritami je FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency). Mezi pomocné látky, používané konkrétně v DPI systémech patří například norfluran, nebo bezvodý etanol. [83; 87]

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité suroviny

- Čištěná voda
- Laktosa monohdrát – Lactochem (lactose monohydrate), DFE pharma, č. šarže E13454
- Tekutý parafín – Míča a Hašta s.r.o., č. šarže: 133693

6.2 Použité přístroje

- DSC 200 F3 NETZSCH Maia (Netzsch-Geratebau GmH, Selb, Německo)
- Hliníkové kelímky Netzsch 100 DSC (Netzsch-Geratebau GmH, Selb, Německo)
- Mikroskop Olympus BX 51 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)
- PC s programem analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)
- PC s programem DSC 200 F3 NETZSCH Proteus (Netzsch-Geratebau GmH, Selb, Německo)
- Plynný dusík v bombě (Linde Gas a.s., Praha)
- Ruční lis pro víčkování hliníkových kelímků (Netzsch-Geratebau GmH, Selb, Německo)
- Sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švýcarsko)
- Sušící váhy Kern MLB50-3, Kern&Sohn GmbH, Německo
- Ultrazvuk Kvaintek (Kvaintek s.r.o., Slovensko), výr. č. 1/98/12
- Váhy CAHN 26 (Cahn instruments Inc, USA), výr. č. 39562
- Váhy Kern 573 (Kern&Sohn GmbH, Německo), max 6500 g, d= 0,1 g

6.3 Metody přípravy

6.3.1 Sprejové sušení

Nejprve se připravily roztoky laktosy monohydrátu o koncentraci 15 % a 20 %. Vždy v objemu 200 ml. Během rozpouštění se spustila sprejová sušárna a nastavily se požadované parametry (Tab. 7). Když teplota v přístroji stoupla na požadovanou hodnotu, připojil se roztok suroviny a spustila se pumpa, která začala kapalinu nasávat. Roztok se začal tryskou rozptylovat do prostor sušící komory. Během sušení se kontrolovaly parametry a výsledný produkt se zachytával na konci sprejové sušárny – ve sběrné nádobě.

Tabulka 7: Parametry sprejového sušení

| Parametry procesu | Experimentální podmínky |
|---------------------|-------------------------|
| Průměr trysky | 1,4 mm |
| Průtok vzduchu | 30 mm ~ 439,11 L/h |
| Účinnost aspirátoru | 100 % |
| Vstupní teplota | 150 – 210 °C |
| Výstupní teplota | 94 – 139 °C |
| Výkon pumpy | 10 % |
| Čistič trysek | 7 |

6.3.2 Měření vlhkosti

Když se ze sběrné nádoby sprejové sušárny získal výsledný produkt – mikročástice laktosy, odebralo se z každého vzorku 5 g. Toto množství bylo potřeba pro měření vlhkosti. Odebraná část vzorku se vložila do hliníkové misky sušících vah Kern MLB50-3. Po uzavření vah a nastavení parametrů probíhalo sušení se při teplotě 105 °C, dokud se neodpařila zbytková vlhkost a hmotnost se nejevila jako konstantní. Po ukončení měření byla zaznamenána vlhkost, kterou v sobě vzorek držel.

6.3.3 Mikroskopické hodnocení částic

Po sprejovém sušení se odebralo malé množství získaného produktu. Přenesl se do lékovky, doplnil tekutým parafínem a pomocí ultrazvukové lázně byla vytvořena suspenze. Částice laktosy je před pozorováním v mikroskopu nutné rozptýlit, aby se od sebe oddělily a bylo možné je pozorovat jednotlivě. Kapka této suspenze byla nanášena na podložní sklíčko a překryta sklíčkem krycím. Vzorek se vložil na posuvný stolek mikroskopu Olympus BX 51. Pomocí programu AnalySIS auto 5,1 se provedla analýza obrazu a u každého se zhodnotilo minimálně 200 sprejově vysušených částic. Parametry mikroskopického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Parametry mikroskopického měření

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

K vyhodnocení částic byly použity tyto parametry:

- Plocha
- Sféricita
- Tvarový faktor
- ECD (průměr ekvivalentní částice)
- Max Y
- Feretův minimální průměr
- Feretův maximální průměr

6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Na měření DSC jsou potřeba tyto pomůcky: hliníkové kelímky, víčka, kopistka, pinzeta, vzorek sprejově usušené laktosy, ruční lis a speciální váhy. Nejprve se zvažil hliníkový kelímek i s víčkem, poté do něj bylo naváženo potřebné

množství mikročástic laktosy (do 10 mg). Kelímek byl poté překryt víčkem a pomocí ručního lisu pevně uzavřen. Vzorek v kelímku se znovu zvažil, hmotnost byla zaznamenána a pokud odpovídala rozsahu požadované hmotnosti, mohl být vzorek vložen do DSC přístroje. Referenční vzorek byl v našem měření prázdný hliníkový kelímek. Na přístroji se nastavily potřebné parametry teplotního programu (Tab. 9), vložil se náš vzorek a referenční vzorek a spustil se program pro měření.

V programu DSC 200 byly zadány potřebné údaje, jako je měření s korekcí/bez korekce, hmotnost vzorku, hmotnost prázdného kelímku, hmotnost referenčního vzorku, teplotní program, název. Teplotní program obsahoval počáteční teplotu, cílovou teplotu pro chlazení nebo zahřívání, chladicí/zahřívací rychlost a teplotu konečného stavu.

Při teplotních změnách postupně docházelo ke změnám vzorku, které se zaznamenávaly do termogramu. Na tom je pak možné pozorovat jednotlivé teplotní změny vyjádřené píky, které jsou charakterizované plochou a teplotami. Zaznamenává se i skelný přechod. Po skončení byl pomocí programu Netzsch Proteus Thermalanalysis zhodnocen termogram každého vzorku.

Tabulka 9: Parametry teplotního programu DSC

| | Fáze programu | Teplota | Rychlost teplotních změn |
|---------------------------------|----------------------|----------------|---------------------------------|
| Použitý teplotní program | Start | 18 °C | - |
| | Chlazení | -20 °C | 10 °C/min |
| | Izoterma | -20 °C | 5 min |
| | Zahřívání | 260 °C | 10 °C/min |
| | Chlazení | 20 °C | 40 °C/min |
| | Stop | 20 °C | - |

7 DISKUZE A VÝSLEDKY

Sprejové sušení je metoda, při níž působením horkého proudícího vzduchu získáme z kapalného roztoku základní suroviny vysušené práškové částice. V tomto případě je základní surovinou laktosa monohydrát, ze které byly připraveny roztoky o koncentracích 15 % a 20 %. Teplota ve sprejové sušárně Büchi Mini Spray Dryer B-290 byla nastavena pro každý jednotlivý vzorek postupně na teploty 210 °C – 150 °C. Roztoky s 15 % koncentrací byly sušeny pouze do teploty 170 °C. Sušením při nižší teplotě nevznikal požadovaný produkt. K atomizaci částic byla použita tryska o průměru 1,4 mm. Částice získané sprejovým sušením byly následně dále zkoumány a hodnoceny.

V závislosti na nastavených parametrech sušení lze získat částice s požadovanými vlastnostmi. Touto metodou lze pozitivně ovlivnit například tvar částic, tokové vlastnosti a rychlost rozpouštění. V této práci byl hodnocen vliv koncentrace roztoku suroviny a sušící teploty na vzhled a vlastnosti získaných částic.

Metodou optické mikroskopie byl hodnocen především tvar, velikost částic a jiné geometrické charakteristiky. V každém jednotlivém měření bylo hodnoceno minimálně 200 částic.

Vlhkost ve vzorku zaznamenaly sušící váhy Kern MLB50-3. Při teplotě 105 °C byla měřena zbytková vlhkost částic laktosy.

Přístrojem DSC 200 F3 NETZSCH Proteus byly hodnoceny tepelné vlastnosti částic laktosy. Aplikací tepla na připravené vzorky částic laktosy byly změřeny a graficky zaznamenány teploty skelného přechodu, teplotní dehydratace, krystalizace a tání. Výsledná kalorimetrická DSC křivka znázorňuje závislost energie na teplotě a můžeme podle ní hodnotit tvar, plochu a výšku píků.

7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

- ECD – Průměr ekvivalentní částice. Hodnota ECD je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice (μm).
- Entalpie – Teplo tání (J/g)
- Feret max – Feretův průměr maximální: největší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice (μm)
- Feret min – Feretův průměr minimální: nejmenší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice (μm)
- Max Y – Maximální délka všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici (μm)
- Plocha – Plocha částice v jednotkách aktuální kalibrace obrazu. Plocha se vypočítá vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory osy X a Y (μm^2).
- s – Směrodatná odchylka
- Sféricita – Popisuje zakulacení nebo zaoblení částice. Pohybuje se v rozmezí 0 až 1
- Tc – Teplota krystalizace odpovídající hodnotě exotermního píku na termogramu ($^{\circ}\text{C}$)
- Tg – Teplota skelného přechodu ($^{\circ}\text{C}$)
- Tp – Teplota maxima píku odpovídající hodnotě endotermního píku na termogramu ($^{\circ}\text{C}$)
- Tvarový faktor – Slouží k popisu „kulatosti“ neboli povrchových nerovností částic. Podobně jako i sféricity se pohybuje se v rozmezí 0 až 1
- x – Průměr

7.2 Vliv koncentrace roztoku a vstupní teploty sušení na velikost a tvar částic

Vliv koncentrace a teploty sušení na velikost a tvar částic pro jednotlivé vzorky je zachycený na obrázku 12 – 23 a v tabulce 10 – 21. Získané částice byly podle parametru Max Y, který určuje délku všech vertikálních vzdáleností v částici, rozděleny do 7 velikostních kategorií. V tabulce 22 – 34 a na obrázku 24 – 35 je znázorněna distribuce velikosti částic a kumulativní četnost. Někdy se u parametrů, především u plochy vyskytuje vysoká směrodatná odchylka. Příčinou je široká distribuce velikostí částic.

Velikost částic u 15 % roztoku se pohybuje nejčastěji v rozmezí 2,5 μm – 15 μm . Vzhledem k teplotě sušení pak můžeme vzorky rozdělit do dvou skupin. První jsou vzorky sušené při 170 $^{\circ}\text{C}$ – 190 $^{\circ}\text{C}$. V tomto případě převažují malé částice v rozmezí 2,5 μm – 5 μm a s rostoucí velikostí se počet částic v jednotlivých třídách snižuje. Průměrná velikost se s rostoucí teplotou snižuje (Obr. 38). Téměř se zde nenachází částice menší než 2,5 μm a větší než 15 μm . Druhou skupinou jsou vzorky sušené při teplotě 200 $^{\circ}\text{C}$ a 210 $^{\circ}\text{C}$. U těchto vzorků se většina částic pohybuje v rozmezí 7,5 μm - 10 μm . Podobně jako u předchozích teplot, ani zde se téměř nenachází částice menší než 2,5 μm , vzrostl však počet částic větších než 15 μm . Průměrná velikost u těchto dvou teplot je 10,88 μm a 9,67 μm (Tab. 35). U 15 % roztoku tedy vznikaly větší částice u vyšších teplot. Celkový přehled distribuce velikosti částic pro 15 % roztok je uveden na obrázku 36. Závislost velikosti částic na teplotě sušení a koncentraci původního roztoku látky byla zjištěna např. ve studii D.E. Waltona. [88]

U vzorků připravených z roztoku 20 % laktosy lze pozorovat podobnou závislost velikosti částic na teplotě sušení jako u 15 % roztoku. S rostoucí teplotou se zvýšila velikost částic (Obr. 39). Je zřetelné, že při nižších teplotách (150 $^{\circ}\text{C}$ – 170 $^{\circ}\text{C}$) se tvořily především částice do velikosti 7,5 μm a nejvíce jich bylo právě pro rozmezí 5 μm – 7,5 μm , s výjimkou 160 $^{\circ}\text{C}$, kde vznikaly menší částice. Velmi málo se zde také nachází částice menší než 2,5 μm a větší než 15 μm . Při teplotách 180 $^{\circ}\text{C}$ – 210 $^{\circ}\text{C}$ se tvořily více částice velikosti 10 μm a větší. Nejčastěji se pak velikost pohybovala v rozmezí 5 μm – 10 μm . Podle průměrné hodnoty Max Y byly největší

částice (10,66 μm) získány při teplotě 210 $^{\circ}\text{C}$ (Tab. 35). Celkový přehled distribuce velikosti částic pro roztok o koncentraci 20 % je uveden na obrázku 39.

Porovnání velikosti vznikajících částic v závislosti na koncentraci roztoku původní suroviny vidíme na obrázku 37. Aby bylo možné hodnoty porovnat, byly vybrány pouze ty teploty sušení, které jsou shodné pro obě koncentrace a to 170 $^{\circ}\text{C}$, 180 $^{\circ}\text{C}$ a 190 $^{\circ}\text{C}$. Z grafu je zřejmé, že nárůst u 15 % koncentrace byl poměrně skokový. Velikost částic u roztoku koncentrace 20 % rostla postupně, přibližně lineárně. Z výsledků nelze jasně určit, jestli je velikost vzniklých částic závislá na koncentraci roztoku původní suroviny. Důvodem může být malý rozdíl mezi koncentracemi. Pro porovnání lze uvést, že ve studii provedenou Chidavaenzi a kol., kde byly sprejovým sušením 30 % a 40 % roztoku laktosy získány částice nejčastěji v rozmezí velikostí 12,6 μm – 13,9 μm . V porovnání s námi připravenými částicemi byly použity více koncentrované roztoky a získané částice jsou ve vyšším velikostním rozmezí. [89] Ve studii Wu, Xu, Shan a kol. použili roztoky o koncentraci 43 % – 62 % a geometrický průměr částic byl v rozmezí 24 μm – 35 μm . Obsažená průměrná vlhkost byla okolo 6 %. V porovnání s tímto měřením vznikaly kvůli vyšší koncentraci roztoku výchozí suroviny částice větší velikosti než v měření pro tuto diplomovou práci. [90]

Rozdíl ale souvisí nejen s rozdílnou koncentrací, ale i s odlišnými vstupními teplotami sušení, které se pohybovaly v rozmezí 185 $^{\circ}\text{C}$ – 190 $^{\circ}\text{C}$ a rozdílným nastavením parametrů sprejové sušárny. Lze tedy předpokládat, že při použití koncentrovanějšího roztoku budou vzniklé částice větší.

Sféricita charakterizuje zaoblení částice a u všech získaných částic je rovna hodnotě 1, což znamená, že částice byly kulaté. Tvarový faktor charakterizuje povrchové nerovnosti a nabýval také hodnoty 1, takže částice byly bez povrchových nerovností. Mikroskopické snímky připravených částic jsou na obrázku 12 - 23. Pro srovnání je také uveden snímek krystalů monohydrátu laktosy (Obr. 11). Hodnoty parametrů jsou pro jednotlivé koncentrace a teploty sušení uvedeny v tabulkách 10 – 21.

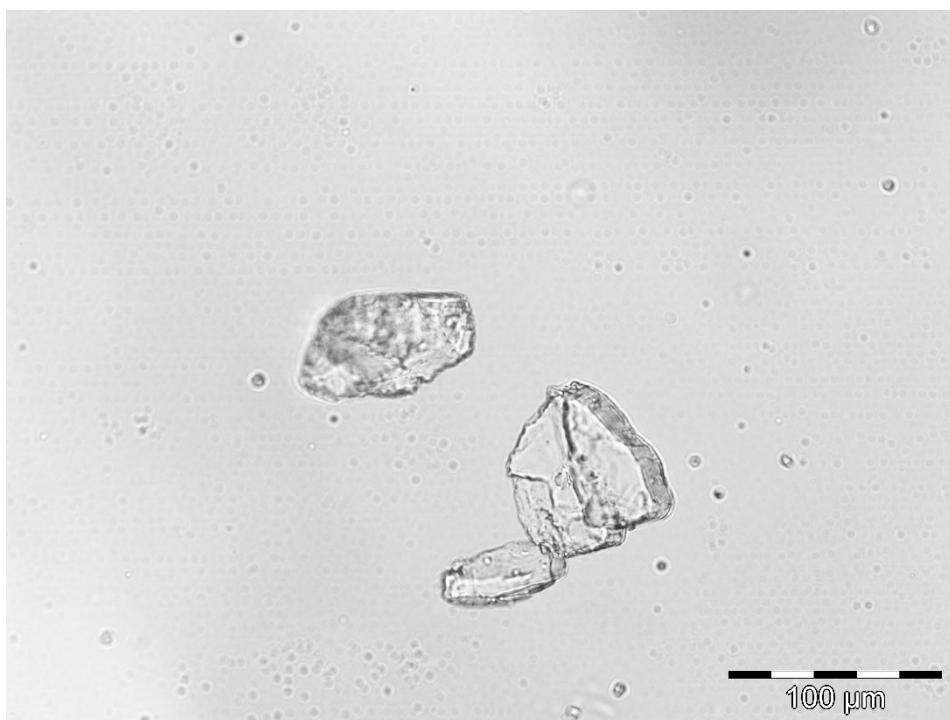
Plocha je další parametr popisující geometrické vlastnosti částic. S rostoucí velikostí částic se jejich plocha lineárně zvětšuje. Částice s největší průměrnou plochou byly zaznamenány u vzorku koncentrace 15 % a teploty sušení 200 °C s průměrnou hodnotou 118,34 μm^2 . To odpovídá také tomu, že při této teplotě vznikaly největší částice. Nejmenší průměrná plocha byla 28,3 μm^2 , a to u vzorku 15 % koncentrace a teploty sušení 190 °C, kde byly naopak nejmenší částice. U koncentrace 20 % byla největší průměrná plocha (104,74 μm^2) zaznamenána ve vzorku sušeném při 210 °C. Naopak nejmenší průměrná plocha – s hodnotou 32,96 μm^2 – byla u částic sušených při 160 °C (Tab. 35). Také v tomto případě odpovídá průměrná plocha velikosti částic.

ECD je plošně ekvivalentní průměr neboli průměr kružnice se stejnou plochou jako má částice. S rostoucí velikostí částic se zvětšuje i tento parametr. Jelikož připravené částice jsou kulaté, dosahují parametry ECD, Max Y, Feret max a Feret min velmi podobných hodnot. Částice s nejvyšší průměrnou hodnotou ECD byly u vzorku 15 % 200 °C a nejmenší u vzorku 15 % 190 °C. Rozsah průměrných hodnot ECD nabýval 10,89 μm – 5,73 μm (Tab. 35). U 20 % roztoku byla nejvyšší průměrná hodnota zjištěna u vzorku sušeném při 210 °C a nabývala hodnoty 10,67 μm . Nejmenší průměrná hodnota ECD byla 6,06 μm u vzorku sušeném při teplotě 160 °C.

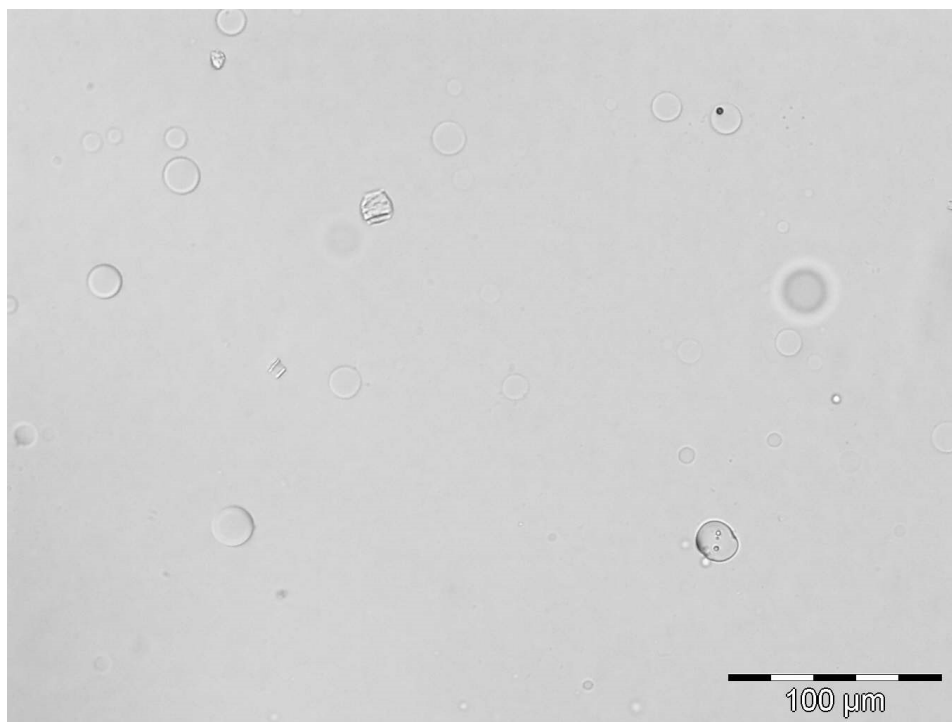
Feret min a Feret max představují největší a nejmenší vzdálenost rovnoběžných hranic částice. Jelikož získané částice jsou kulaté – mají sféricitu 1, měly by být obě hodnoty Feretova průměru totožné. U získaných částic se mezi průměry vyskytují pouze drobné zanedbatelné odchylky (Tab. 35). Nejvyšší průměrná hodnota Feret min – byla 10,88 μm u vzorku 15 % 200 °C, a naopak nejmenší průměrná hodnota 5,73 μm u vzorku 15 %, 190 °C.

Nejvyšší průměrná hodnota Feret max byla 11,21 μm a byla naměřena u vzorku o koncentraci 15 % sušeném při teplotě 200 °C. Nejmenší průměrná hodnota 6,01 μm byla zaznamenána u vzorku 15 %, 190 °C (Tab. 35). Změny průměrů odpovídají závislosti velikosti částic na teplotě a koncentraci.

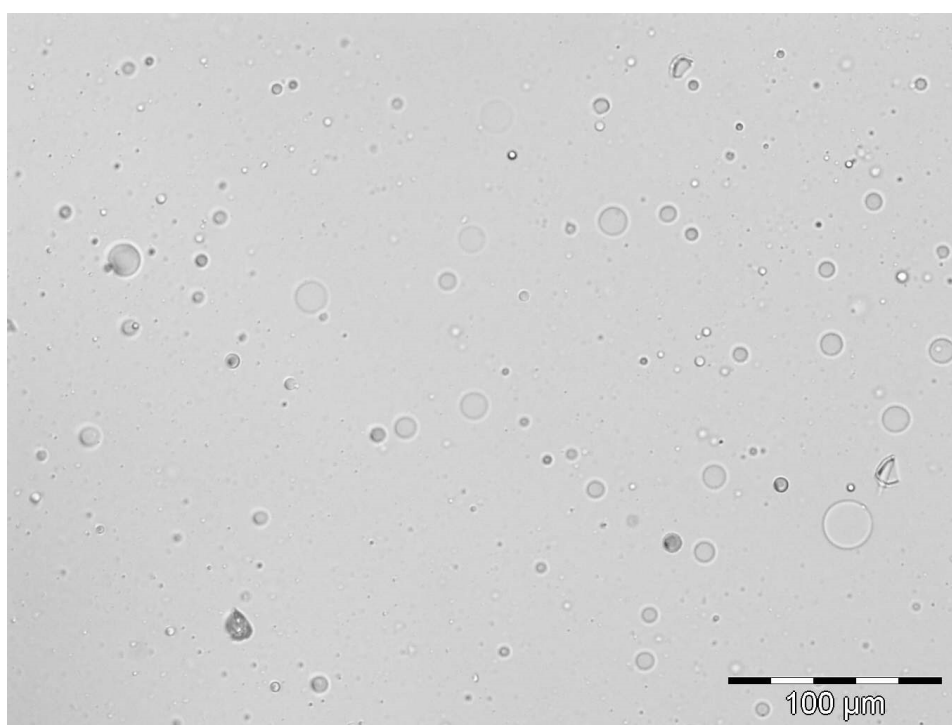
Z výsledků studie Elversson a kol. bylo zjištěno, že z méně koncentrovaných roztoků (1 % w/w) vznikají menší částice než z více koncentrovaných roztoků (5 – 20 % w/w) [91]. Tomu také odpovídají výsledky diplomové práce s výjimkou teploty 200 °C.



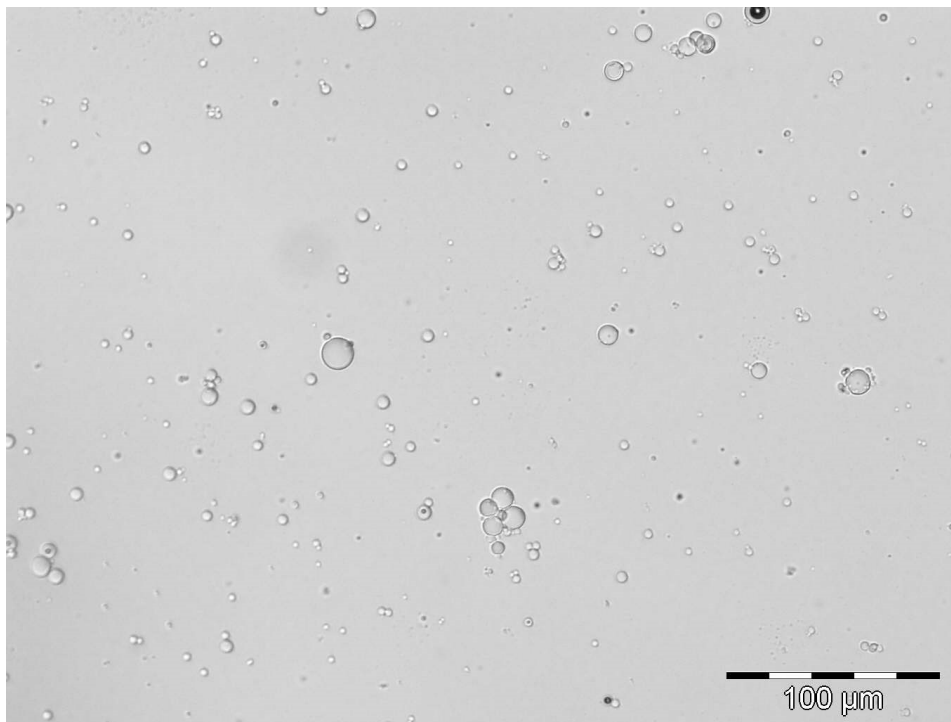
Obrázek 11: Mikročástice laktosy monohydrátu bez sprejového sušení



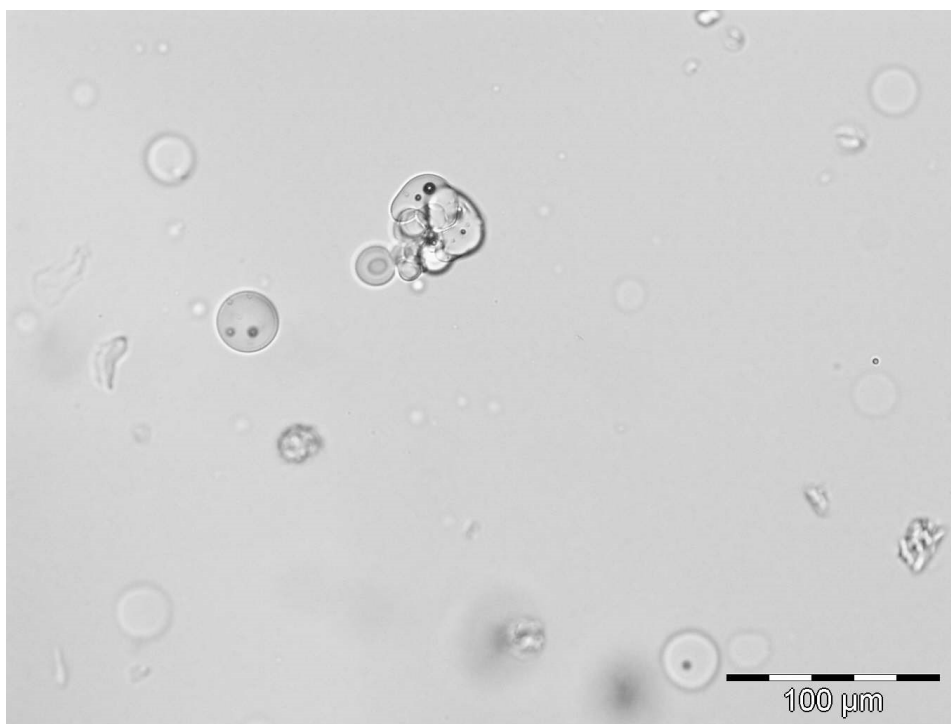
Obrázek 12: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 15% vstupní teplotě 170 °C



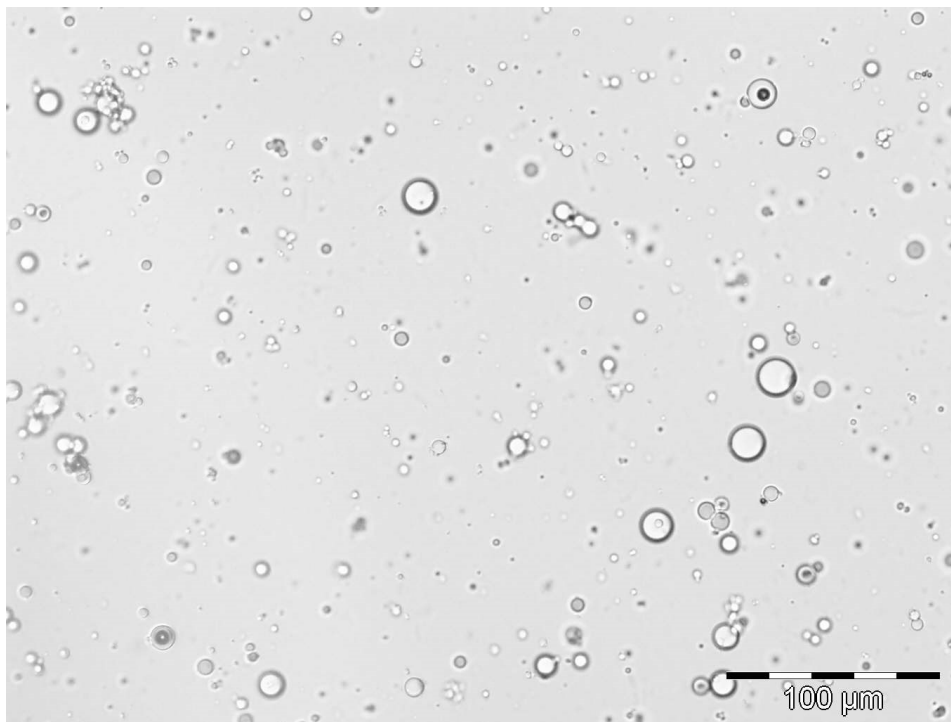
Obrázek 13: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 15% vstupní teplotě 180 °C



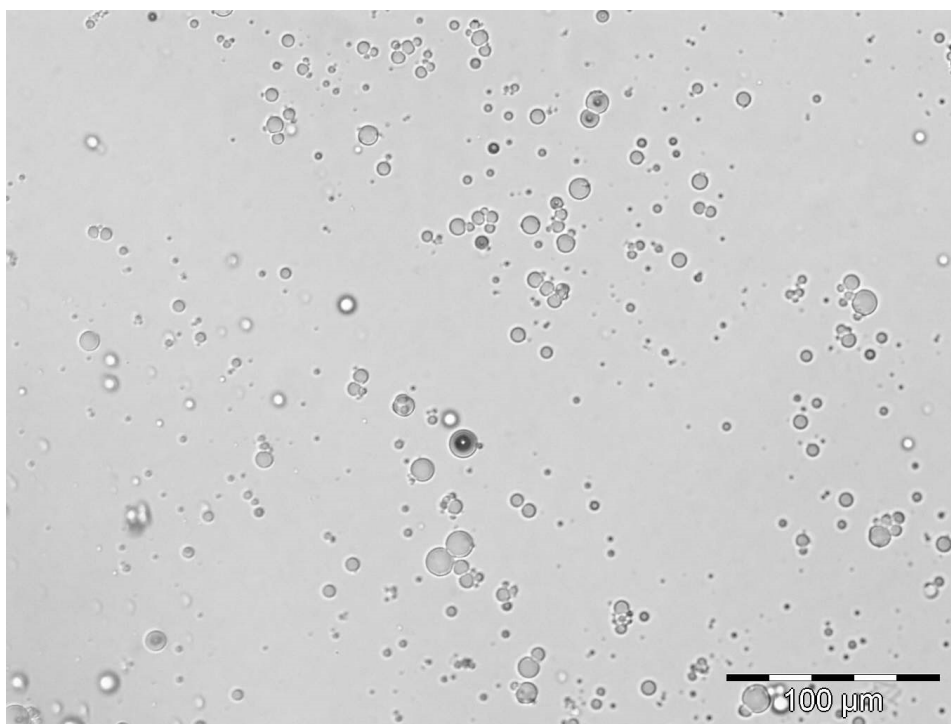
Obrázek 14: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 15% vstupní teplotě 190 °C



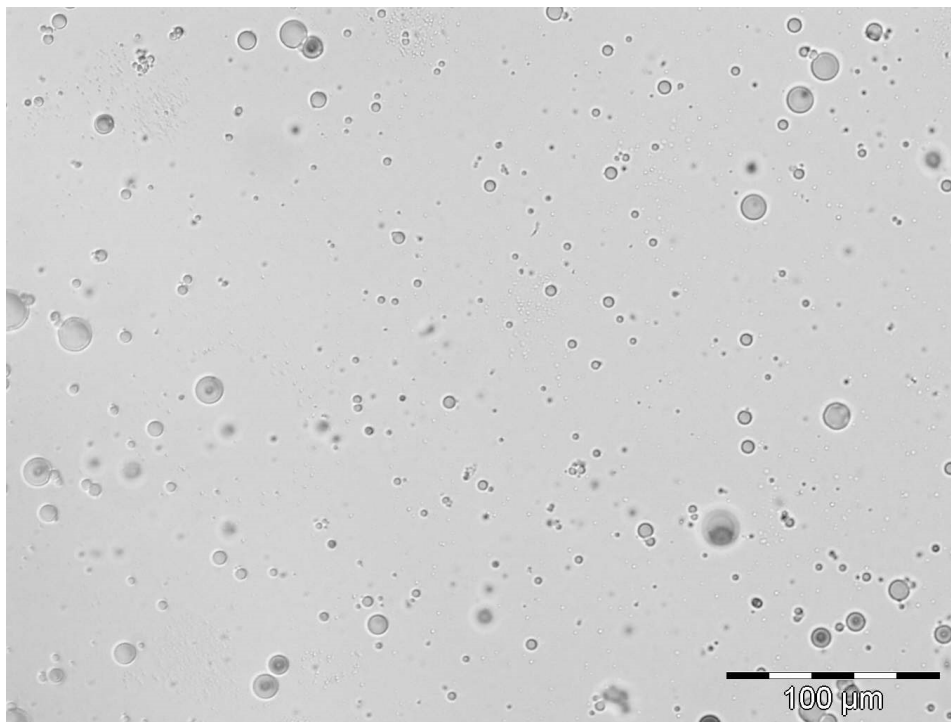
Obrázek 15: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 15% vstupní teplotě 200 °C



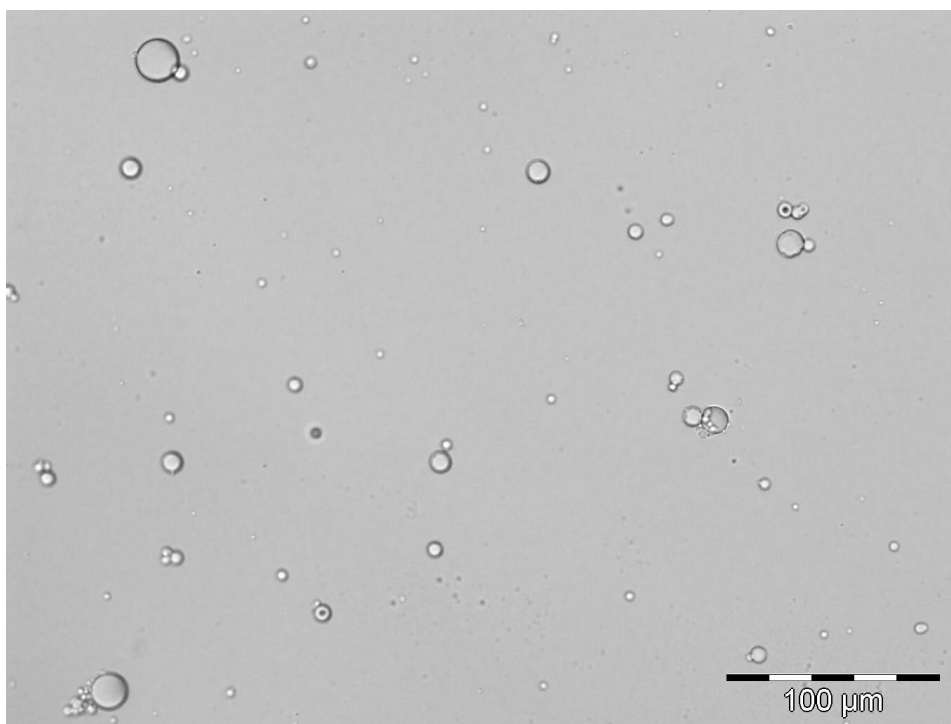
Obrázek 16: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 15% vstupní teplotě 210 °C



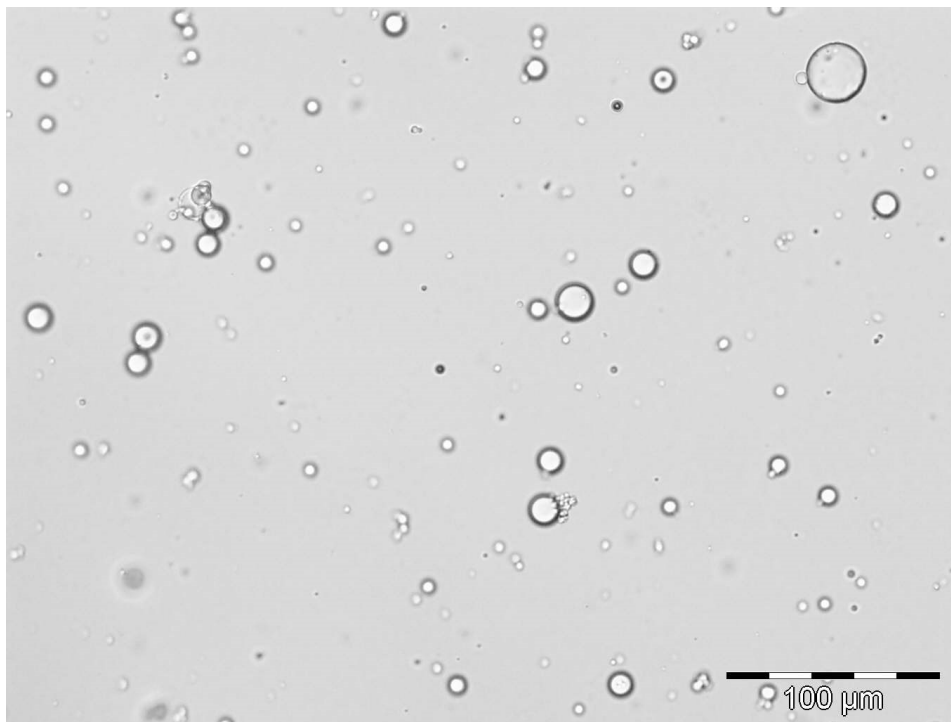
Obrázek 17: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 150 °C



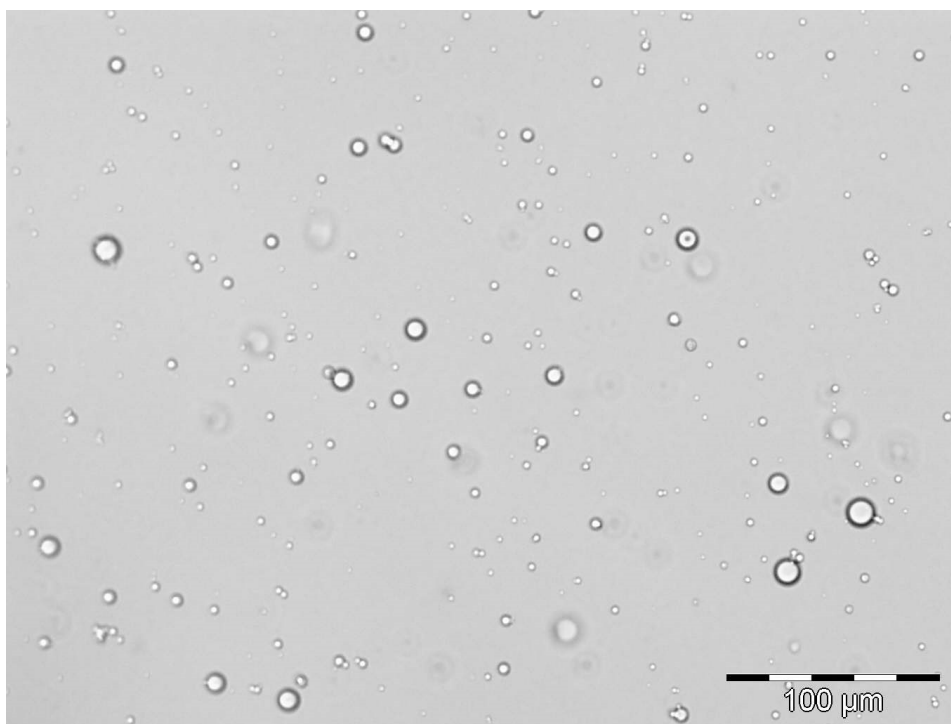
Obrázek 18: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 160 °C



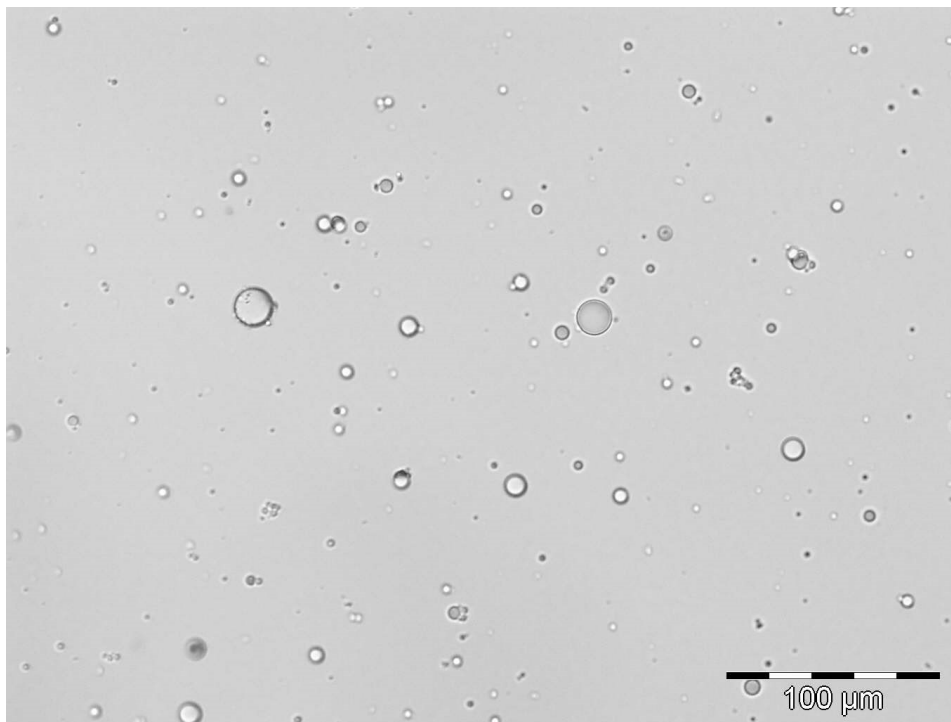
Obrázek 19: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 170 °C



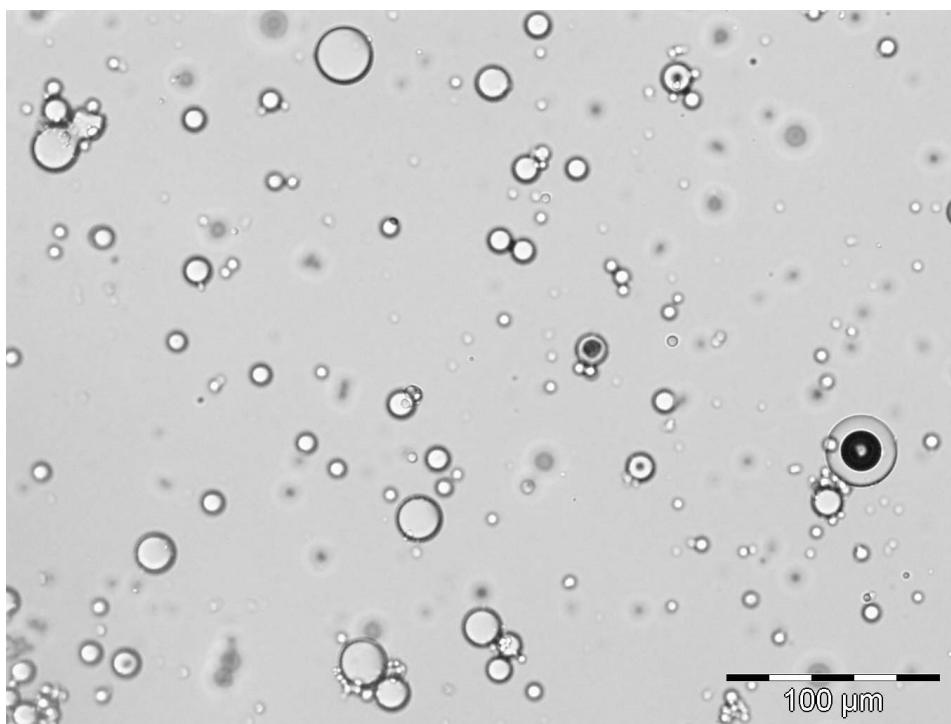
Obrázek 20: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 180 °C



Obrázek 21: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 190 °C



Obrázek 22: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 200 °C



Obrázek 23: Mikročástice laktosy při koncentraci roztoku 20% vstupní teplotě 210 °C

Tabulka 10: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 210 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | | |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 14,07 | 2,72 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,28 | 0,90 | 4,52 | 0,42 | 4,50 | 0,43 | 4,41 | 0,21 |
| 5–7,5 | 28,90 | 5,19 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,34 | 0,60 | 6,39 | 0,56 | 6,35 | 0,55 | 6,42 | 0,77 |
| 7,5–10 | 51,47 | 9,57 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,37 | 0,74 | 8,36 | 0,75 | 8,36 | 0,74 | 8,70 | 0,72 |
| 10–15 | 108,12 | 27,13 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,94 | 1,42 | 11,93 | 1,43 | 11,93 | 1,42 | 12,03 | 1,21 |
| 15–20 | 236,81 | 42,63 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,59 | 1,52 | 17,57 | 1,55 | 17,57 | 1,51 | 16,89 | 1,54 |
| >20 | 512,12 | 183,22 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 25,49 | 4,14 | 25,44 | 4,34 | 25,44 | 4,13 | 24,70 | 4,34 |

Tabulka 11: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 200 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | | |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | 3,03 | 3,03 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 2,25 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,43 | 0,00 |
| 2,5–5 | 14,20 | 3,17 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,55 | 0,50 | 4,53 | 0,50 | 4,52 | 0,51 | 4,24 | 0,30 |
| 5–7,5 | 28,52 | 5,25 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,30 | 0,60 | 6,31 | 0,56 | 6,31 | 0,56 | 6,19 | 0,84 |
| 7,5–10 | 51,71 | 10,03 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,38 | 0,77 | 8,88 | 0,51 | 8,38 | 0,77 | 8,71 | 0,75 |
| 10–15 | 103,76 | 27,10 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,69 | 1,46 | 11,69 | 1,45 | 11,69 | 1,45 | 11,90 | 1,37 |
| 15–20 | 215,60 | 37,93 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 16,81 | 1,36 | 16,78 | 1,36 | 16,78 | 1,36 | 16,82 | 1,48 |
| >20 | 588,43 | 318,71 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 26,91 | 6,38 | 26,85 | 6,36 | 26,86 | 6,36 | 27,32 | 6,40 |

Tabulka 12: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 13,29 | 3,55 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,39 | 0,57 | 4,39 | 0,57 | 4,37 | 0,58 | 4,18 | 0,37 |
| 5–7,5 | 27,33 | 4,83 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,16 | 0,56 | 6,18 | 0,52 | 6,19 | 0,52 | 6,17 | 0,75 |
| 7,5–10 | 53,38 | 10,07 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,51 | 0,78 | 8,51 | 0,77 | 8,51 | 0,77 | 8,84 | 0,75 |
| 10–15 | 104,93 | 26,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,77 | 1,39 | 11,76 | 1,38 | 11,76 | 1,38 | 11,94 | 1,25 |
| 15–20 | 229,35 | 38,21 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,34 | 1,34 | 17,30 | 1,34 | 17,31 | 1,34 | 17,05 | 1,35 |
| >20 | 390,46 | 40,30 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 22,57 | 0,94 | 22,53 | 0,92 | 22,53 | 0,92 | 22,28 | 1,39 |

Tabulka 13: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 14,11 | 3,37 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,52 | 0,55 | 4,52 | 0,54 | 4,50 | 0,55 | 4,19 | 0,39 |
| 5–7,5 | 28,49 | 5,08 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,30 | 0,59 | 6,30 | 0,54 | 6,31 | 0,54 | 6,19 | 0,83 |
| 7,5–10 | 51,52 | 9,39 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,37 | 0,72 | 8,37 | 0,72 | 8,37 | 0,72 | 8,70 | 0,71 |
| 10–15 | 110,80 | 26,77 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,09 | 1,41 | 12,08 | 1,40 | 12,08 | 1,40 | 12,27 | 1,30 |
| 15–20 | 232,79 | 36,91 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,46 | 1,30 | 17,43 | 1,30 | 17,44 | 1,30 | 17,19 | 1,65 |
| >20 | 444,92 | 139,26 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 23,89 | 3,18 | 23,83 | 3,17 | 23,84 | 3,17 | 24,27 | 3,20 |

Tabulka 14: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | 3,03 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 2,25 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,43 | 0,00 |
| 2,5–5 | 11,58 | 3,89 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,10 | 0,67 | 4,10 | 0,66 | 4,08 | 0,65 | 4,04 | 0,46 |
| 5–7,5 | 27,10 | 4,77 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,13 | 0,55 | 6,16 | 0,51 | 6,16 | 0,51 | 6,19 | 0,72 |
| 7,5–10 | 49,16 | 9,29 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,18 | 0,72 | 8,18 | 0,72 | 8,18 | 0,72 | 8,52 | 0,70 |
| 10–15 | 97,55 | 23,53 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,36 | 1,29 | 11,36 | 1,28 | 11,36 | 1,27 | 11,69 | 1,30 |
| 15–20 | 238,97 | 37,26 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,71 | 1,32 | 17,66 | 1,32 | 17,66 | 1,32 | 18,07 | 1,34 |
| >20 | 324,04 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 20,64 | 0,00 | 20,57 | 0,00 | 20,57 | 0,00 | 20,98 | 0,00 |

Tabulka 15: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 160 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | 3,03 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 2,25 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,43 | 0,00 |
| 2,5–5 | 11,58 | 3,95 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,10 | 0,68 | 4,09 | 0,67 | 4,08 | 0,67 | 4,01 | 0,46 |
| 5–7,5 | 25,25 | 5,43 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 5,92 | 0,62 | 5,95 | 0,58 | 5,95 | 0,58 | 5,77 | 0,72 |
| 7,5–10 | 48,64 | 9,12 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,14 | 0,70 | 8,14 | 0,70 | 8,14 | 0,70 | 8,48 | 0,68 |
| 10–15 | 105,85 | 29,13 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,79 | 1,52 | 11,80 | 1,51 | 11,80 | 1,51 | 12,14 | 1,53 |
| 15–20 | 203,83 | 41,04 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 16,37 | 1,36 | 16,32 | 1,35 | 16,33 | 1,35 | 16,72 | 1,36 |
| >20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tabulka 16: Geometrické vlastnosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 150 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 12,70 | 4,24 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,30 | 0,74 | 4,27 | 0,73 | 4,30 | 0,73 | 4,50 | 0,70 |
| 5–7,5 | 28,80 | 5,08 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,30 | 0,59 | 6,14 | 0,46 | 6,30 | 0,54 | 6,60 | 0,60 |
| 7,5–10 | 52,10 | 9,86 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,40 | 0,76 | 8,41 | 0,76 | 8,40 | 0,76 | 8,70 | 0,74 |
| 10–15 | 103,00 | 25,40 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,00 | 1,38 | 11,67 | 1,37 | 12,00 | 1,37 | 12,00 | 1,39 |
| 15–20 | 222,00 | 51,30 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,00 | 1,88 | 16,98 | 1,88 | 17,00 | 1,88 | 17,00 | 1,90 |
| >20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tabulka 17: Geometrické vlastnosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 210 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 14,10 | 3,55 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,51 | 0,61 | 4,51 | 0,59 | 4,49 | 0,60 | 4,80 | 0,57 |
| 5–7,5 | 27,50 | 4,56 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,18 | 0,53 | 6,20 | 0,49 | 6,21 | 0,49 | 6,50 | 0,54 |
| 7,5–10 | 53,10 | 10,30 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,49 | 0,80 | 8,60 | 0,24 | 8,48 | 0,80 | 8,80 | 0,78 |
| 10–15 | 112,00 | 26,90 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,14 | 1,42 | 12,14 | 1,42 | 12,10 | 1,42 | 12,00 | 1,43 |
| 15–20 | 212,00 | 30,60 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 16,68 | 1,16 | 16,65 | 1,16 | 16,70 | 1,16 | 17,00 | 1,17 |
| >20 | 367,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 21,91 | 0,00 | 21,88 | 0,00 | 21,90 | 0,00 | 22,00 | 0,00 |

Tabulka 18: Geometrické vlastnosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 200 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|--------|-----------|------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | (μm^2) | | | | | | (μm) | | (μm) | | (μm) | | (μm) | |
| (μm) | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | 3,03 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 2,27 | 0,00 | 2,28 | 0,00 | 2,23 | 0,00 | 2,31 | 0,00 |
| 2,5–5 | 12,00 | 4,65 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,15 | 0,81 | 4,14 | 0,80 | 4,11 | 0,80 | 4,41 | 0,76 |
| 5–7,5 | 26,94 | 6,15 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,10 | 0,79 | 6,11 | 0,79 | 6,12 | 0,76 | 6,40 | 0,79 |
| 7,5–10 | 54,71 | 9,77 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,62 | 0,75 | 8,53 | 0,25 | 8,61 | 0,75 | 8,93 | 0,73 |
| 10–15 | 126,40 | 28,04 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,90 | 1,43 | 12,89 | 1,43 | 12,89 | 1,43 | 13,25 | 1,43 |
| 15–20 | 235,40 | 36,40 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,60 | 1,36 | 17,53 | 1,34 | 17,53 | 1,34 | 17,92 | 1,37 |
| >20 | 470,60 | 143,90 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 24,50 | 3,48 | 24,49 | 3,47 | 24,49 | 3,47 | 24,93 | 3,50 |

Tabulka 19: Geometrické vlastnosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|-------|-----------|------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | (μm^2) | | | | | | (μm) | | (μm) | | (μm) | | (μm) | |
| (μm) | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | 3,04 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 2,25 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,29 | 0,00 | 2,43 | 0,00 |
| 2,5–5 | 11,57 | 4,48 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,09 | 0,78 | 4,03 | 0,15 | 4,07 | 0,76 | 4,34 | 0,73 |
| 5–7,5 | 26,28 | 4,76 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,04 | 0,55 | 6,07 | 0,52 | 6,07 | 0,52 | 6,33 | 0,57 |
| 7,5–10 | 50,17 | 10,20 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,26 | 0,79 | 8,25 | 0,79 | 8,26 | 0,79 | 8,59 | 0,76 |
| 10–15 | 116,30 | 36,20 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,31 | 1,90 | 12,31 | 1,89 | 12,32 | 1,89 | 12,65 | 1,91 |
| 15–20 | 227,90 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,37 | 0,00 | 17,30 | 0,00 | 17,31 | 0,00 | 17,74 | 0,00 |
| >20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tabulka 20: Geometrické vlastnosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

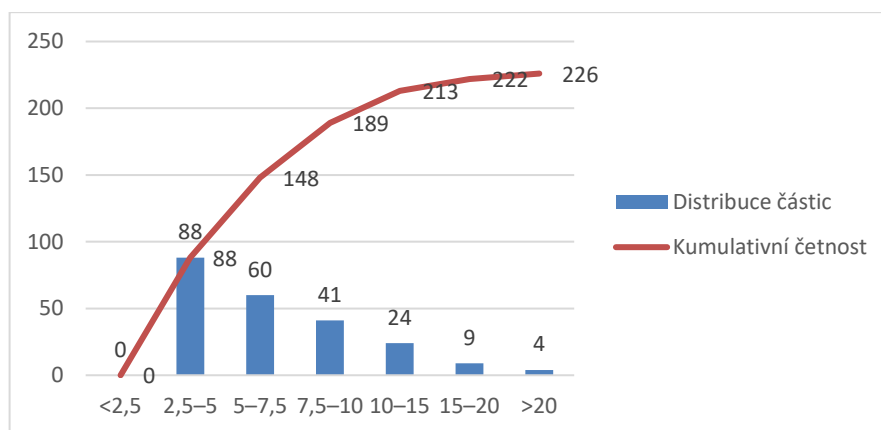
| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | | |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 12,00 | 3,73 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,10 | 0,65 | 4,12 | 0,64 | 4,10 | 0,64 | 4,39 | 0,62 |
| 5–7,5 | 23,00 | 10,10 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 5,50 | 1,19 | 5,56 | 1,19 | 5,55 | 1,20 | 5,82 | 1,20 |
| 7,5–10 | 47,00 | 7,45 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,00 | 0,59 | 8,02 | 0,59 | 8,02 | 0,59 | 8,35 | 0,56 |
| 10–15 | 108,00 | 22,40 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 12,00 | 1,20 | 11,93 | 1,20 | 11,90 | 1,20 | 12,29 | 1,21 |
| 15–20 | 200,00 | 18,70 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 16,00 | 0,72 | 16,22 | 0,75 | 16,20 | 0,75 | 16,57 | 0,70 |
| >20 | 352,00 | 56,50 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 21,00 | 1,63 | 21,39 | 1,63 | 21,40 | 1,63 | 21,80 | 1,64 |

Tabulka 21: Geometrické vlastnosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

| Velikostní třída | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|------|-------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| | (μm) | (μm^2) | | | | | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | (μm) | | |
| | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| <2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2,5–5 | 13,67 | 4,28 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 4,43 | 0,68 | 4,31 | 0,31 | 4,39 | 0,62 | 4,66 | 0,59 |
| 5–7,5 | 26,25 | 3,15 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 5,53 | 0,42 | 5,99 | 0,55 | 7,37 | 0,55 | 7,44 | 0,84 |
| 7,5–10 | 48,57 | 3,46 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,97 | 0,88 | 8,29 | 0,73 | 7,965 | 0,69 | 8,66 | 0,49 |
| 10–15 | 97,42 | 21,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 11,40 | 1,12 | 11,37 | 1,10 | 11,37 | 1,10 | 11,70 | 1,11 |
| 15–20 | 246,10 | 53,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 17,90 | 1,92 | 17,88 | 1,93 | 17,88 | 1,93 | 18,30 | 1,95 |
| >20 | 414,00 | 128,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 23,10 | 3,37 | 23,02 | 3,39 | 23,02 | 3,39 | 23,50 | 3,42 |

Tabulka 22: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

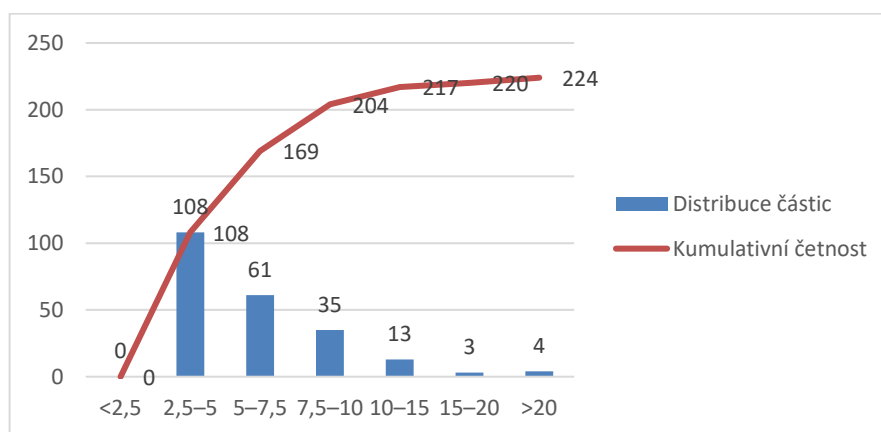
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 88 | 60 | 41 | 24 | 9 | 4 |
| Kumulativní četnost | 0 | 88 | 148 | 189 | 213 | 222 | 226 |



Obrázek 24: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při 170 °C

Tabulka 23: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

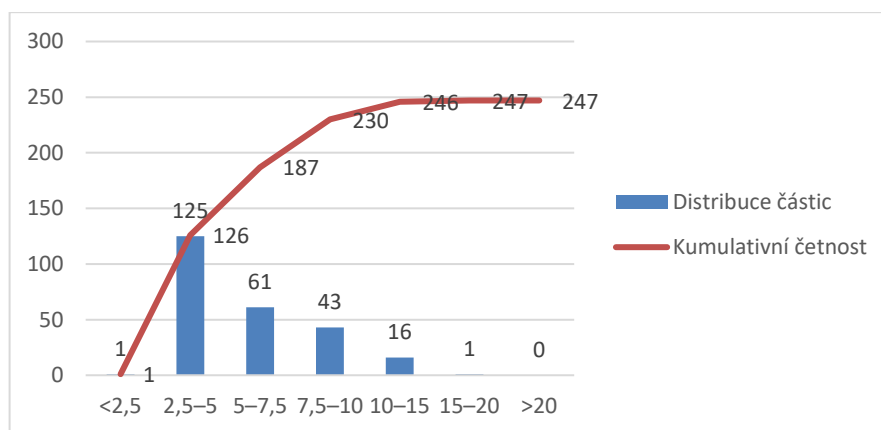
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 108 | 61 | 35 | 13 | 3 | 4 |
| Kumulativní četnost | 0 | 108 | 169 | 204 | 217 | 220 | 224 |



Obrázek 25: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tabulka 24: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

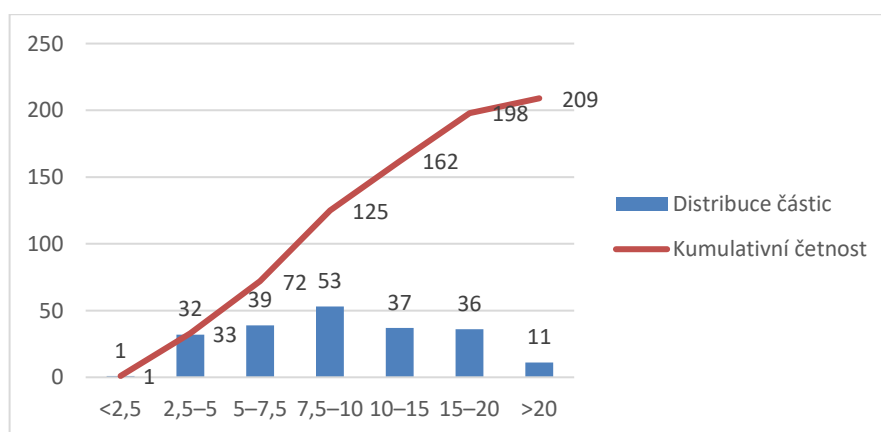
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 1 | 125 | 61 | 43 | 16 | 1 | 0 |
| Kumulativní četnost | 1 | 126 | 187 | 230 | 246 | 247 | 247 |



Obrázek 26: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Tabulka 25: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 200 °C

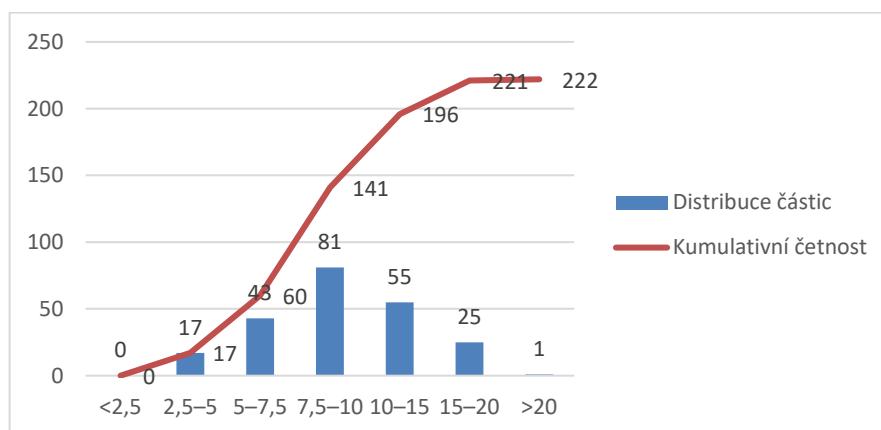
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 1 | 32 | 39 | 53 | 37 | 36 | 11 |
| Kumulativní četnost | 1 | 33 | 72 | 125 | 162 | 198 | 209 |



Obrázek 27: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 200 °C

Tabulka 26: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 210 °C

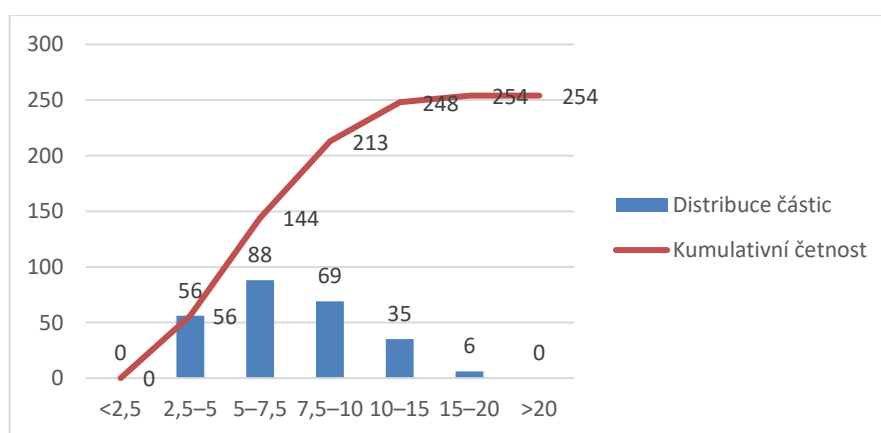
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 17 | 43 | 81 | 55 | 25 | 1 |
| Kumulativní četnost | 0 | 17 | 60 | 141 | 196 | 221 | 222 |



Obrázek 28: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 210 °C

Tabulka 27: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 150 °C

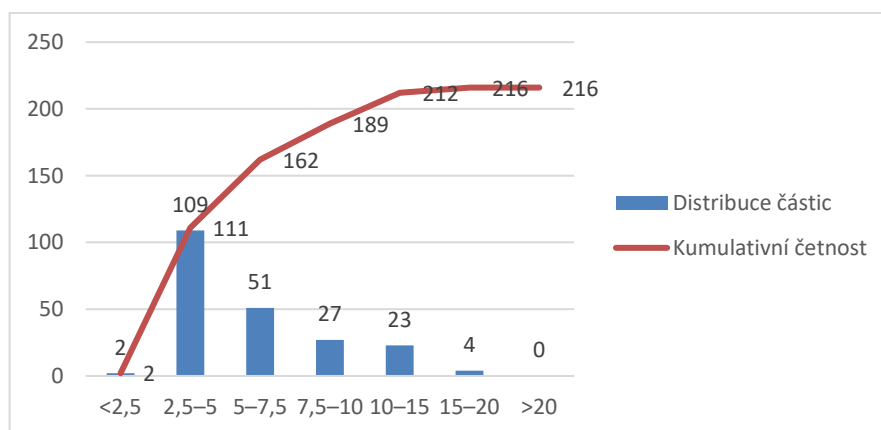
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 56 | 88 | 69 | 35 | 6 | 0 |
| Kumulativní četnost | 0 | 56 | 144 | 213 | 248 | 254 | 254 |



Obrázek 29: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 150 °C

Tabulka 28: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 160 °C

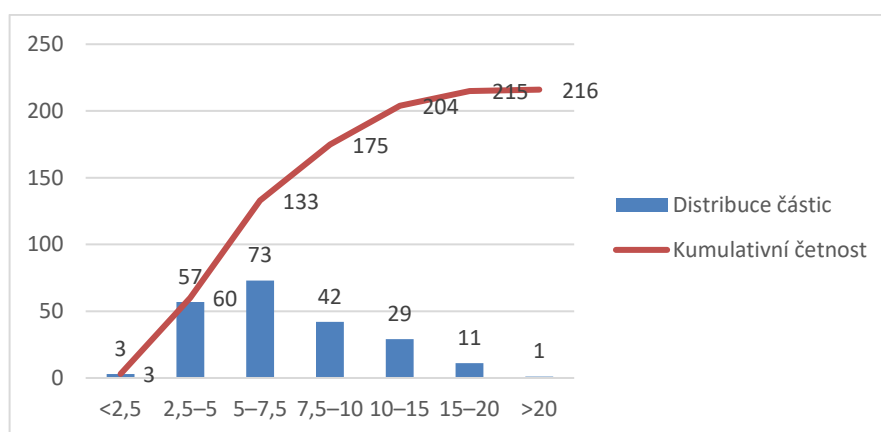
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 2 | 109 | 51 | 27 | 23 | 4 | 0 |
| Kumulativní četnost | 2 | 111 | 162 | 189 | 212 | 216 | 216 |



Obrázek 30: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 160 °C

Tabulka 29: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 170 °C

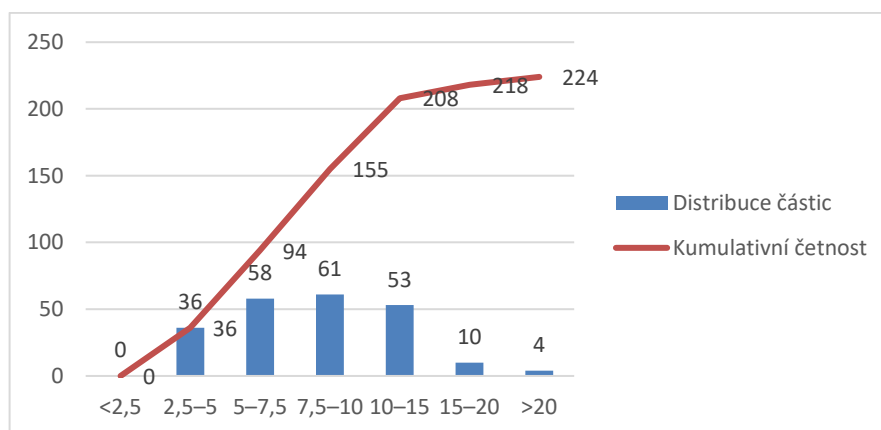
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 3 | 57 | 73 | 42 | 29 | 11 | 1 |
| Kumulativní četnost | 3 | 60 | 133 | 175 | 204 | 215 | 216 |



Obrázek 31: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Tabulka 30: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 180 °C

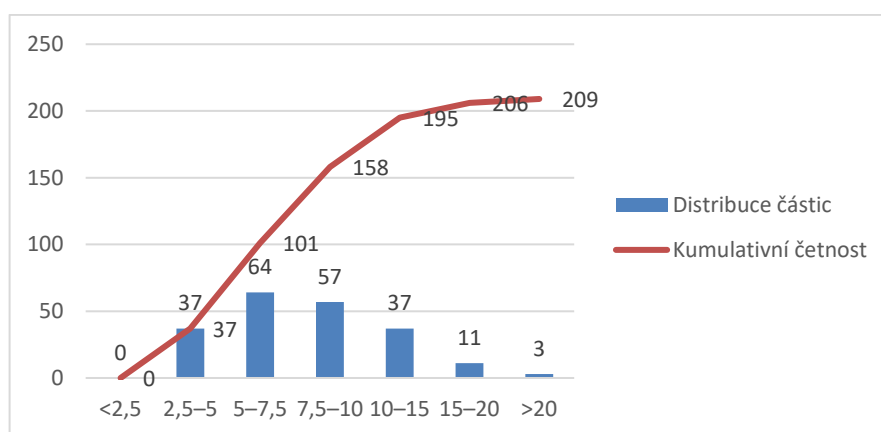
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 36 | 58 | 61 | 53 | 10 | 4 |
| Kumulativní četnost | 0 | 36 | 94 | 155 | 208 | 218 | 224 |



Obrázek 32: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tabulka 31: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 190 °C

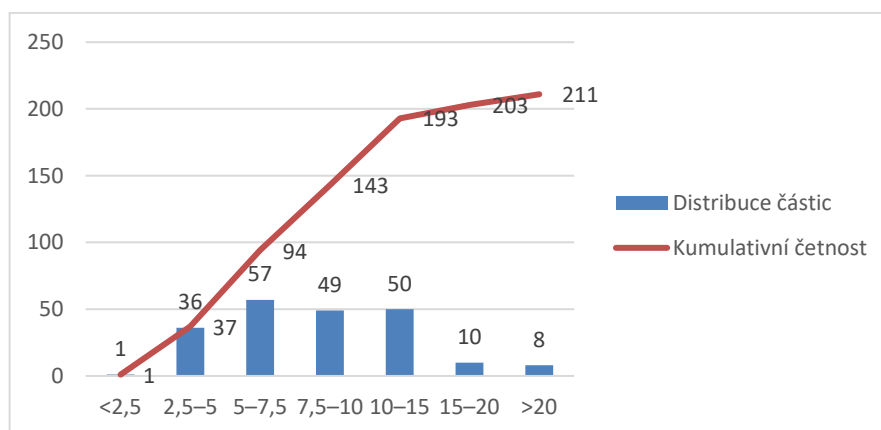
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 37 | 64 | 57 | 37 | 11 | 3 |
| Kumulativní četnost | 0 | 37 | 101 | 158 | 195 | 206 | 209 |



Obrázek 33: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Tabulka 32: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 200 °C

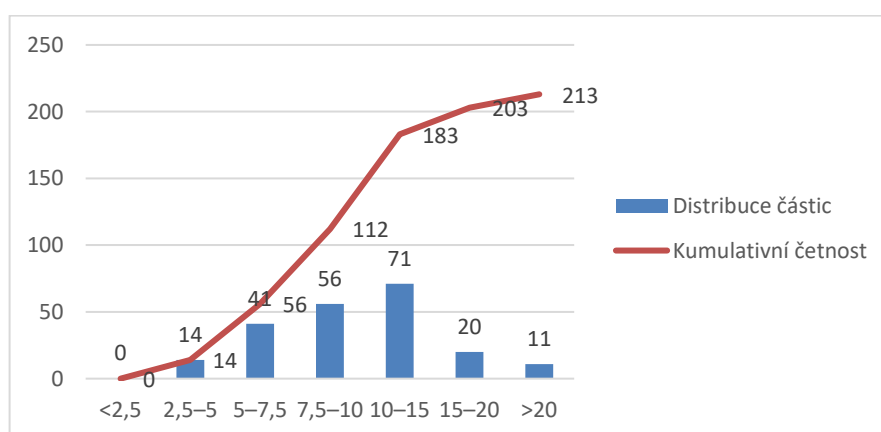
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 1 | 36 | 57 | 49 | 50 | 10 | 8 |
| Kumulativní četnost | 1 | 37 | 94 | 143 | 193 | 203 | 211 |



Obrázek 34: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 200 °C

Tabulka 33: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při 210 °C

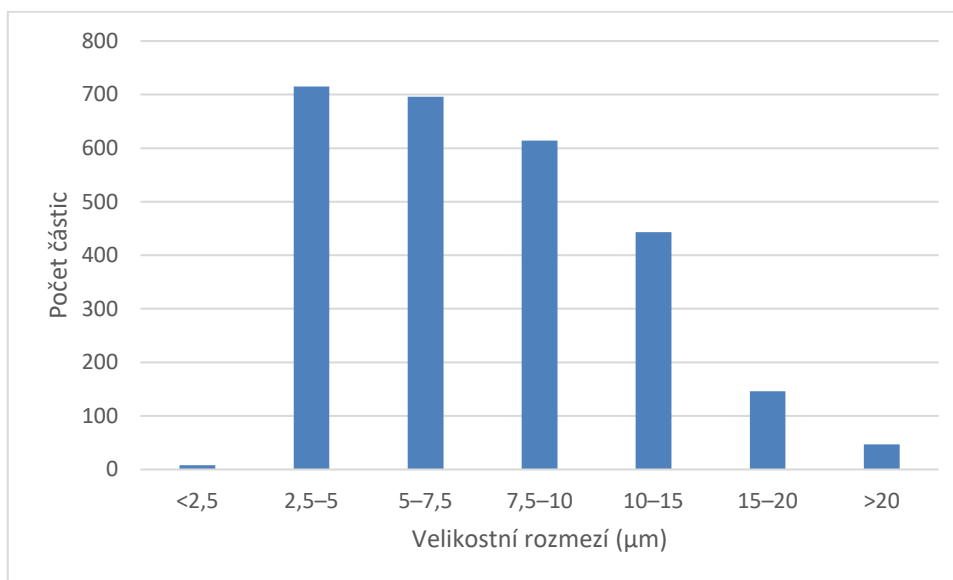
| Velikost částic (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Distribuce částic | 0 | 14 | 41 | 56 | 71 | 20 | 11 |
| Kumulativní četnost | 0 | 14 | 56 | 112 | 183 | 203 | 213 |



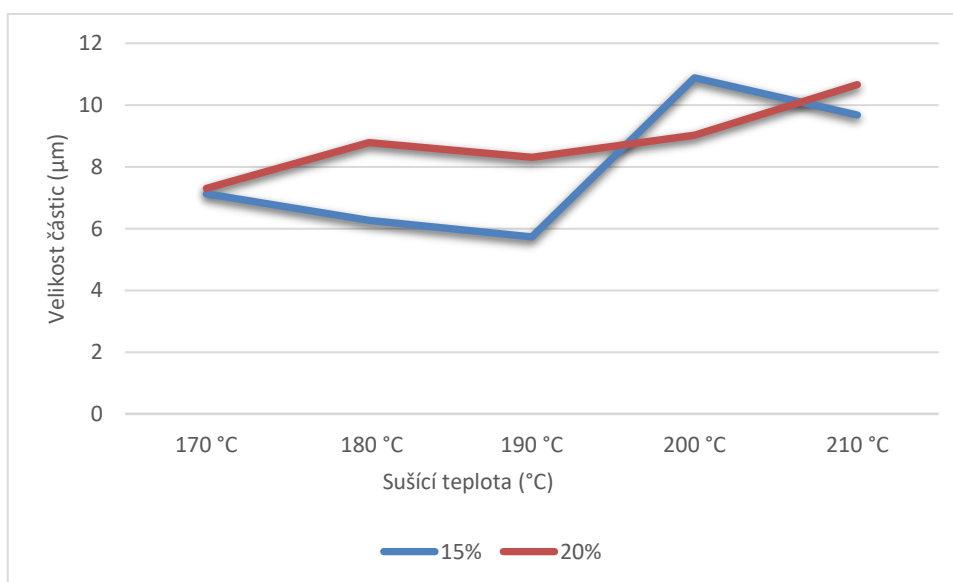
Obrázek 35: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 210 °C

Tabulka 34: Distribuce částic v jednotlivých velikostních rozmezích

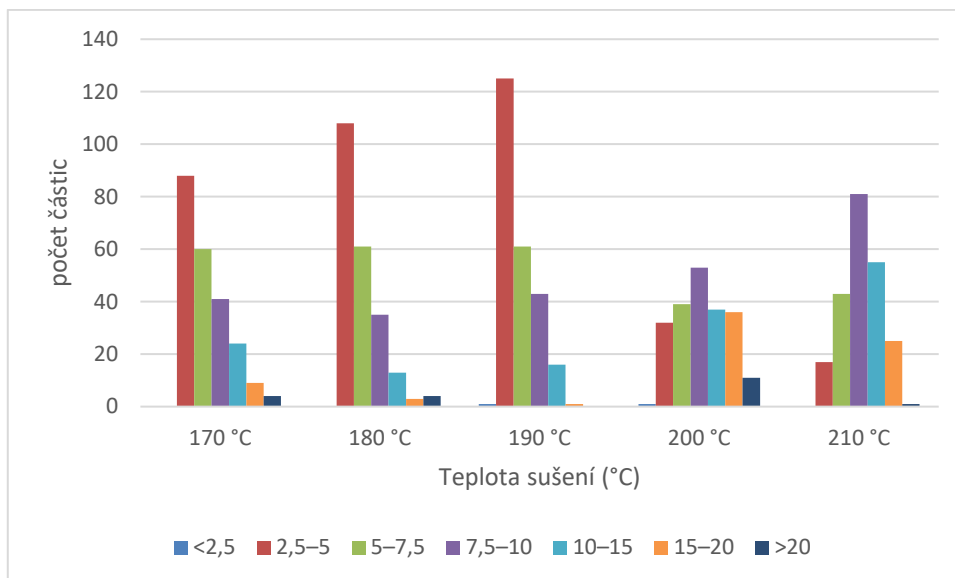
| Velikostní rozmezí (μm) | <2,5 | 2,5–5 | 5–7,5 | 7,5–10 | 10–15 | 15–20 | >20 |
|--------------------------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|
| Počet částic | 8 | 715 | 696 | 614 | 443 | 146 | 47 |



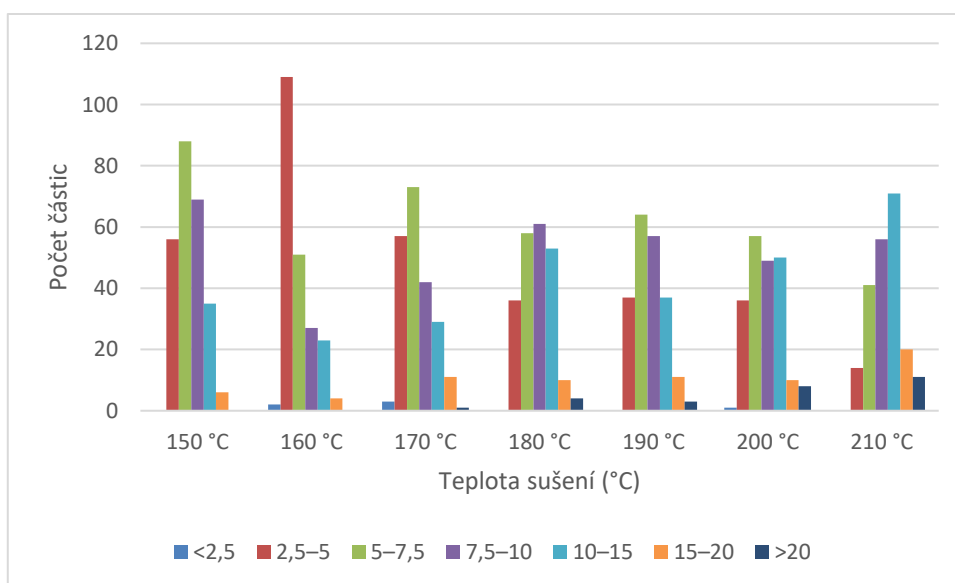
Obrázek 36: Graf Distribuce částic v jednotlivých velikostních rozmezích



Obrázek 37: Porovnání velikosti částic v závislosti na koncentraci původního roztoku u vybraných sušících teplot.



Obrázek 38: Graf distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy



Obrázek 39: Graf distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy

Tabulka 35: Geometrické charakteristiky částic laktosy

| Koncentrace (%) | Teplota sušení (°C) | Plocha | | Sféricita | | Tvarový faktor | | ECD | | Max Y | | Feret min | | Feret max | |
|--------------------|---------------------------|--------------------|--------|-----------|------|----------------|------|-------|------|-------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | (μm ²) | | | | | | (μm) | | (μm) | | (μm) | | (μm) | |
| | | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s | x | s |
| 15 | 170 | 48,86 | 72,87 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 7,13 | 3,95 | 7,13 | 3,94 | 7,13 | 3,94 | 7,42 | 3,98 |
| | 180 | 36,15 | 53,63 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,26 | 3,24 | 6,27 | 3,23 | 6,26 | 3,24 | 6,55 | 3,26 |
| | 190 | 28,30 | 30,83 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 5,73 | 2,57 | 5,73 | 2,57 | 5,73 | 2,57 | 6,01 | 2,59 |
| | 200 | 118,34 | 140,60 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 10,89 | 6,22 | 10,88 | 6,20 | 10,88 | 6,20 | 11,21 | 6,26 |
| | 210 | 79,74 | 65,24 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 9,67 | 3,71 | 9,67 | 3,70 | 9,66 | 3,70 | 9,99 | 3,74 |
| 20 | 150 | 45,69 | 41,82 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 7,35 | 2,92 | 7,35 | 2,91 | 7,35 | 2,91 | 7,65 | 2,94 |
| | 160 | 32,96 | 39,13 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 6,06 | 2,97 | 6,07 | 2,96 | 6,06 | 2,97 | 6,35 | 2,99 |
| | 170 | 48,58 | 56,96 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 7,30 | 3,60 | 7,30 | 3,58 | 7,30 | 3,58 | 7,60 | 3,62 |
| | 180 | 68,85 | 75,60 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,78 | 3,97 | 8,78 | 3,96 | 8,78 | 3,97 | 9,09 | 4,01 |
| | 190 | 61,53 | 66,46 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 8,31 | 3,78 | 8,31 | 3,77 | 8,30 | 3,77 | 8,62 | 3,81 |
| | 200 | 79,27 | 127,22 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 9,02 | 5,00 | 9,02 | 4,98 | 9,02 | 4,99 | 9,33 | 5,03 |
| | 210 | 104,74 | 121,18 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 10,67 | 5,10 | 10,66 | 5,08 | 10,66 | 5,09 | 11,00 | 5,13 |

7.3 Hodnocení tepelných vlastností pomocí DSC

Metodou DSC – diferenční skenovací kalorimetrie byly hodnoceny tepelné charakteristiky získaných částic. Změny částic během zahřívání zachycují termogramy (Obr. 41 - 54). Na křivkách termogramu můžeme identifikovat jednotlivé části odpovídající teplotě skelného přechodu, dehydrataci, krystalizaci, tavení – teplota tání a rozkladu částic α - a β -laktosy. Pro výsledné hodnocení byly vybrány výsledky vzorků měřených po 6 měsících. Pro porovnání byly do tabulky 37 zařazeny hodnoty skelného přechodu po 2. měsíci. Po 1. měsíci se skelný přechod vyskytoval u všech vzorků, ale jeho přesnou hodnotu nebylo možné stanovit, protože zde skelný přechod splýval s píkem dehydratace.

Teplota skelného přechodu představuje hranici mezi pevným a viskózním stavem měřené látky. Pokud není skelný přechod na termogramu, v tomto vzorku nevznikla amorfní forma laktosy. Po 2. měsíci hodnocení byl u vzorků připravených z 15% roztoku skelný přechod zaznamenán u všech teplot sušení a jeho hodnoty se pohybují v rozmezí 59,1 °C – 64,8 °C. S rostoucí teplotou sušení dochází k mírnému zvýšení hodnot. Po 6. měsíci byl skelný přechod také zaznamenán u všech teplot sušení a s rostoucí sušící teplotou hodnota rostla. Pouze mezi vzorky 190 °C a 200 °C došlo k poklesu. Nejnížší byla teplota skelného přechodu u vzorku 15 % 170 °C a to 11,6 °C, nejvyšší, 44,5 °C v této koncentraci u vzorku sušeném při teplotě 210 °C (Tab. 36). V porovnání s předchozími měřeními jsou po 6. měsíci teploty skelného přechodu nižší. U vzorků sušených z 20 % roztoku laktosy byl po druhém měření skelný přechod zaznamenán u všech teplot sušení a pohyboval se v rozmezí 61,5 °C – 64,7 °C. Nebyla zde ale zjištěna závislost na teplotě sušení. Jediný vzorek, z 20 % koncentrace laktosy, u kterého byl zaznamenán skelný přechod po 6. měsíci byl vzorek sušený při 200 °C. Nižší teplota skelného přechodu a krystalizace může být způsobena vyšším obsahem vlhkosti ve vzorku a příměsí nečistot. Z tabulky 36 je patrné, že při měření tato závislost úplně neplatila. Obsah vlhkosti není závislý na teplotě sušení a pohybuje se v rámci obou vzorků v rozmezí 2,62 °C – 3,65 %. Snížení teploty skelného přechodu po 6. měsíci u vzorků připravených z 15 % roztoku může naznačovat např. zvýšení vlhkosti vlivem skladování. Nepřítomnost skelného přechodu u vzorků z 20 % roztoku potom pravděpodobně značí nízkou stabilitu produktu. Během skladování došlo ke

krystalizaci amorfního podílu laktosy a ten se tak na termogramu neprojevil. Ve studii Y. H. Roos bylo zjištěno, že skelný přechod amorfni laktosy nastává při pokojové teplotě při obsahu vlhkosti 37 %. Teplota skelného přechodu a obsah vlhkosti jsou proto důležité parametry, které ovlivňují zpracovatelnost, stabilitu a podmínky manipulace a skladování laktosy. Také studie Listiohadi a kol. se zabývala podmínkami skladování laktosy, především vlhkostí a teplotou a přechodem laktosy do krystalického stavu. [92; 93; 94; 95]

Pík krystalizace po 6. měsíci hodnocení byl zaznamenán u většiny vzorků koncentrace 15 % (Tab. 36). Nejvyšší hodnotu (94,7 °C) měl vzorek sušený při teplotě 210 °C. Nejnižší hodnota byla u vzorku 170 °C a odpovídala 52,3 °C. Teplota se zde zvyšovala s rostoucí teplotou sušení. U 20 % koncentrace byl zaznamenán exotermní pík pouze u jednoho vzorku. U teploty sušení 200 °C byla teplota exotermního píku 148,6 °C a z celého měření byla i nejvyšší. Teplo krystalizace se pohybovalo v záporných hodnotách, v rozmezí 58,57 J/g – 25,38 J/g pod nulou. Je to kvůli tomu, že krystalizace je exotermní děj a do svého okolí uvolňuje energii. S rostoucím obsahem vlhkosti by se, stejně jako u skelného přechodu, měla teplota krystalizace snižovat. Při měření se ale taková závislost nepotvrdila. U vzorku s nejnižším obsahem vlhkosti byl skelný přechod opět s nejnižší teplotou. Nižší teplota píku krystalizace je způsobena vyšším obsahem vlhkosti a jiných příměsí. U vzorku o nižší koncentraci, který byl sušen na nejvyšší teplotu byla hodnota teploty krystalizace nejvyšší. Ve studii Chiou, a kol. sledovali vliv teploty sušení na krystalinitu částic. Teplota se pohybovala v rozmezí 210 °C – 134 °C a stupeň krystalinity získaných částic představoval 55 % - 76 %. S vyšší teplotou rostla i krystalinita. [92; 93; 96]

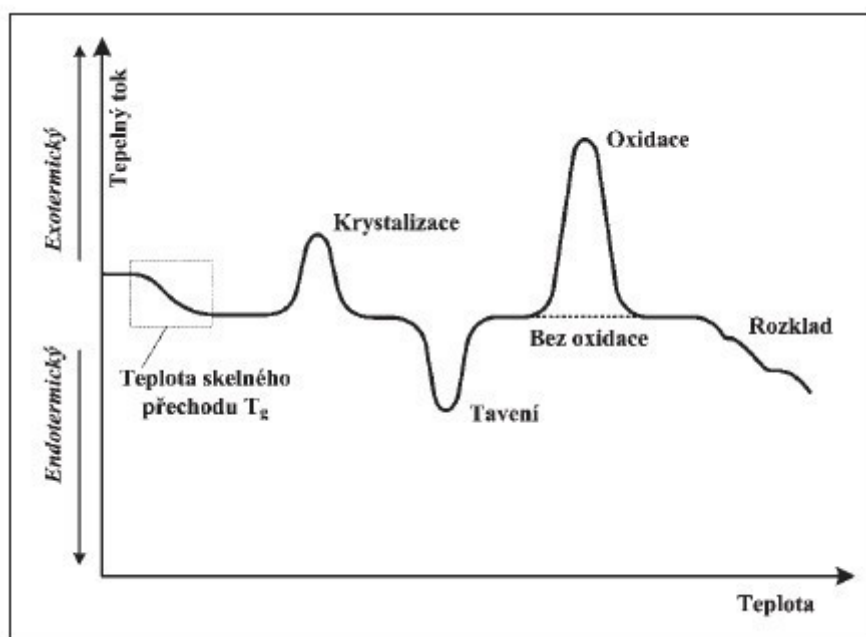
Pík dehydratace představuje ztrátu obsahu vody – vlhkosti a projevil se u všech vzorků (Tab. 36). V některých případech byly píky dva, kdy se při vyšší teplotě dodatečně uvolnila více vázaná voda. U 15 % koncentrace původního roztoku byla nejvyšší hodnota dehydratace 147,1 °C, a to u vzorku sušeném při 200 °C. Nejnižší pak byla teplota u vzorku 170 °C a odpovídala 90 °C. U 20 % laktosy byl nejvyšší pík dehydratace u vzorku sušeném při 210 °C a hodnota odpovídala 148,8 °C. Nejnižší pak u vzorku 150 °C s hodnotou 96,0 °C. Entalpie dehydratace

kolísala mezi hodnotami 14,61 J/g a 96,03 J/g. Podobných teplotních hodnot dehydratace v rozmezí 40 °C – 130 °C bylo dosaženo ve studii Chioua kol. [95].

Poslední píky na termogramu odpovídají teplotě tání α - a β -laktosy. Na rozdíl od krystalizace se jedná o děj vyjádřený endotermním píkem, tedy děj, pro jehož průběh je třeba energii dodat. Teplota tání α -laktosy se pohybuje okolo 214 °C (Obr. 55). U připravených vzorků odpovídají hodnoty v rozmezí 206,0 °C – 224,7°C. Výsledky ale nejsou závislé na teplotě sušení. V některých případech také docházelo k zaznamenání píku tání β -laktosy. Teplota tání se pohybuje okolo 230 °C (Obr. 56) a naměřené hodnoty vzorků pak leží v rozmezí 230,2 – 234,1 °C. Často ale došlo ke splynutí tání α - a β -laktosy a píky nejsou úplně oddělené, ale vyskytují se zde dva vrcholy jednoho většího píku.

Na termogramu monohydrátu D-laktosy nebyl zaznamenán pík skelného přechodu ani pík krystalizace (Obr. 55). Byl zachycen pík dehydratace při 153 °C. Pík teploty tání α -laktosy byl zaznamenán při teplotě 214 °C. Zřetelný byl i pík odpovídající β -laktose při teplotě 230,2 °C a teple 28,43 J/g. Teplota tání β -laktosy je v porovnání s naměřenými hodnotami vzorků lehce nižší, ale rozdíl není nijak výrazný.

Termogram β -laktosy vykazoval pouze jeden pík, a to pík teploty tání β -laktosy při teplotě přibližně 230 °C (Obr. 56). Tato teplota téměř přesně odpovídá teplotě tání β -laktosy na grafu D-laktosy monohydrátu.



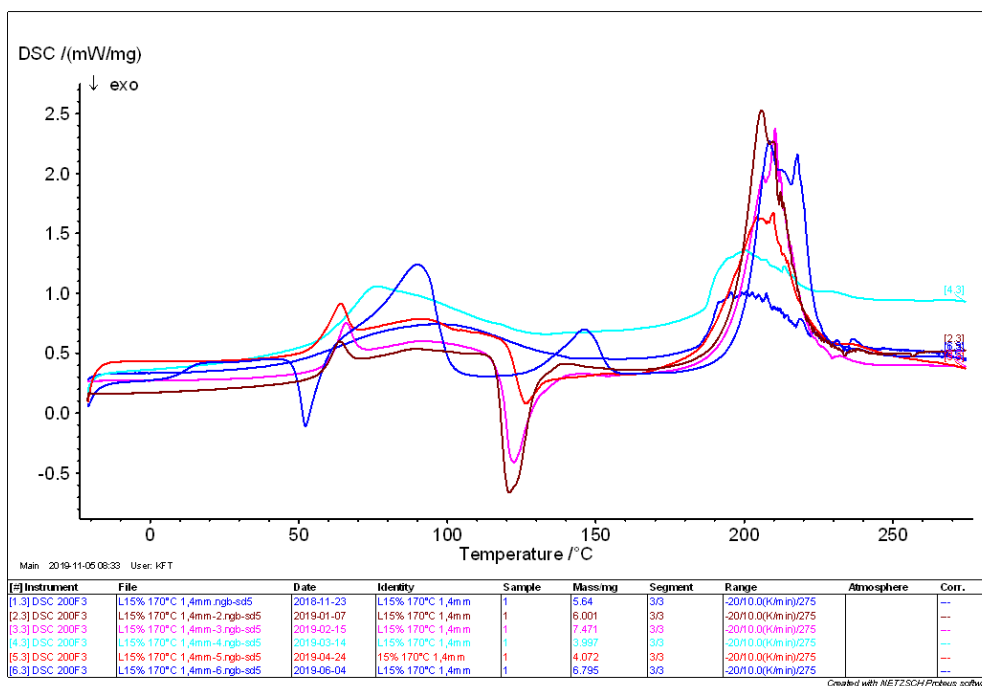
Obrázek 40: idealizovaná křivka DSC znázorňující základní typy změn polymerních materiálů [97]

Tabulka 36: Maxima píkú skelného přechodu, píky dehydratace, píky krystalizace a píky teploty tání souhrnně pro α - a β -laktosou.

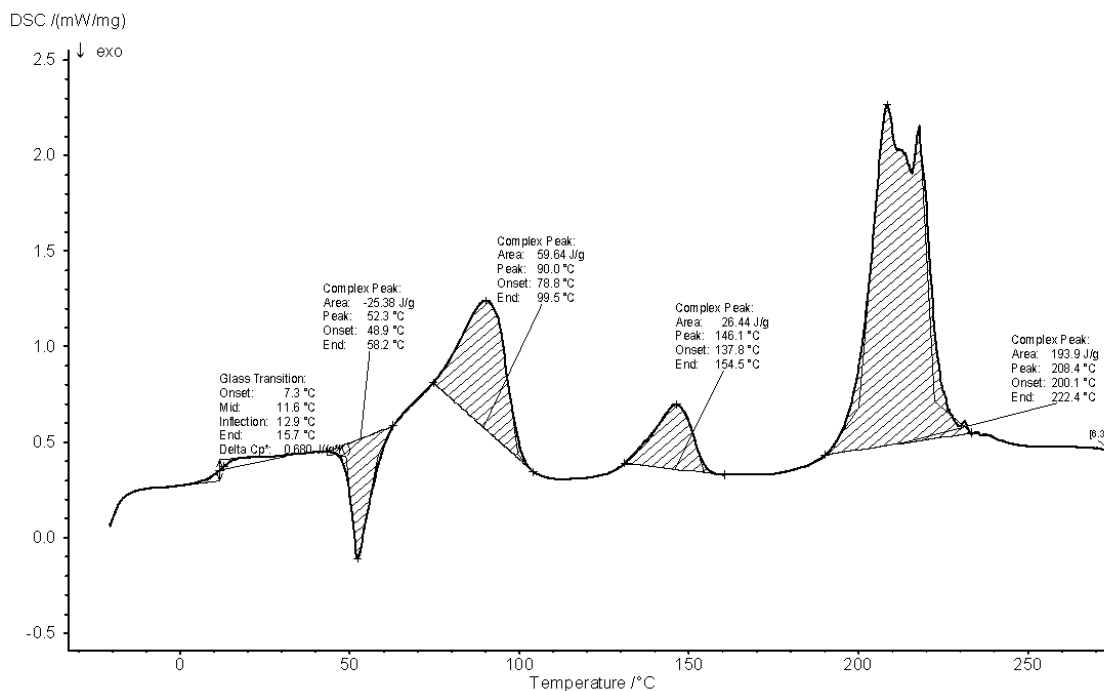
| Koncentrace (%) | Teplota sušení (°C) | Teplota skelného přechodu (°C) | Exotermní pík – teplota krystalizace (°C) | Entalpie (J/g) | Pík dehydratace (°C) | Entalpie (J/g) | Endotermní pík – teplota tání (°C) | Entalpie (J/g) |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------|---|----------------|----------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| 15 | 170 | 11,60 | 52,30 | -25,38 | 90,00 | 59,64 | 208,40 | 193,90 |
| | | | | | 146,10 | 26,44 | | |
| | 180 | 29,70 | 80,80 | -35,59 | 122,90 | 46,88 | 216,30 | 200,80 |
| | 190 | 40,10 | 90,70 | -35,75 | 132,90 | 53,54 | 219,50 | 143,20 |
| | 200 | 36,60 | 79,00 | -38,55 | 116,00 | 96,03 | 224,70 | 162,20 |
| 147,10 | | | | | 8,93 | | | |
| 210 | 44,50 | 94,70 | -46,41 | 130,60 | 21,31 | 206,00 | 207,90 | |
| 20 | 150 | - | - | - | 96,00 | 38,42 | 218,30 | 228,40 |
| | | | | | 148,40 | 82,54 | | |
| | 160 | - | - | - | 146,70 | 70,97 | 220,80 | 215,40 |
| | 170 | - | - | - | 146,80 | 68,39 | 224,10 | 223,00 |
| | 180 | - | - | - | 145,10 | 72,80 | 230,30 | 244,10 |
| | 190 | - | - | - | 147,10 | 64,47 | 216,10 | 13,32 |
| | | | | | | | 234,10 | 162,80 |
| 200 | 64,00 | 148,60 | -58,57 | 102,40 | 14,61 | 221,20 | 175,90 | |
| 210 | - | - | - | 148,80 | 70,28 | 232,70 | 237,90 | |
| Laktosa monohdrát | - | - | - | - | 153,50 | 135,80 | 214,00 | 131,60 |
| | | | | | | | 230,20 | 28,43 |

Tabulka 37: Obsah vlhkosti a teplota skelného přechodu

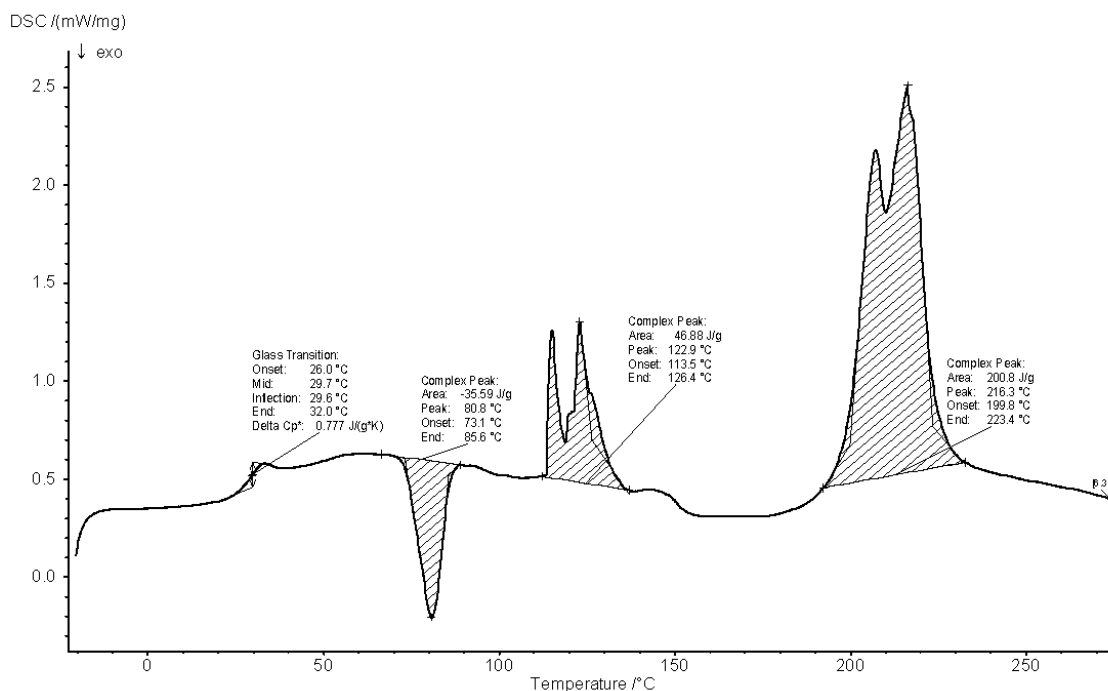
| Koncentrace roztoku (%) | Teplota sušení (°C) | Vlhkost (%) | Teplota skelného přechodu 2.měsíc (°C) | Teplota skelného přechodu 6.měsíc (°C) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------|---|---|
| 15 | 170 | 2,78 | 62,00 | 11,60 |
| | 180 | 3,31 | 59,10 | 29,70 |
| | 190 | 2,87 | 61,70 | 40,10 |
| | 200 | 3,20 | 62,50 | 36,60 |
| | 210 | 2,95 | 64,80 | 44,50 |
| 20 | 150 | 3,65 | 64,10 | - |
| | 160 | 2,62 | 64,20 | - |
| | 170 | 2,75 | 64,20 | - |
| | 180 | 2,76 | 65,50 | - |
| | 190 | 2,66 | 64,50 | - |
| | 200 | 2,63 | 64,70 | 64,00 |
| | 210 | 2,70 | 61,50 | - |



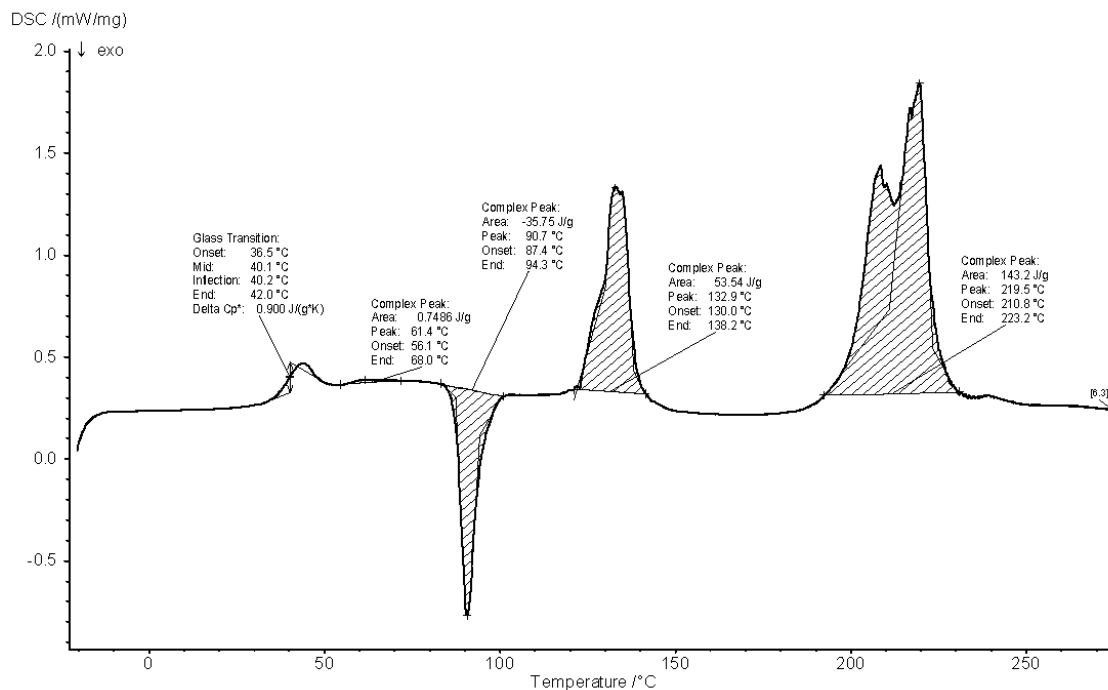
Obrázek 41: Celkový termogram vzorku koncentrace 15 % a sušeného při teplotě 170 °C



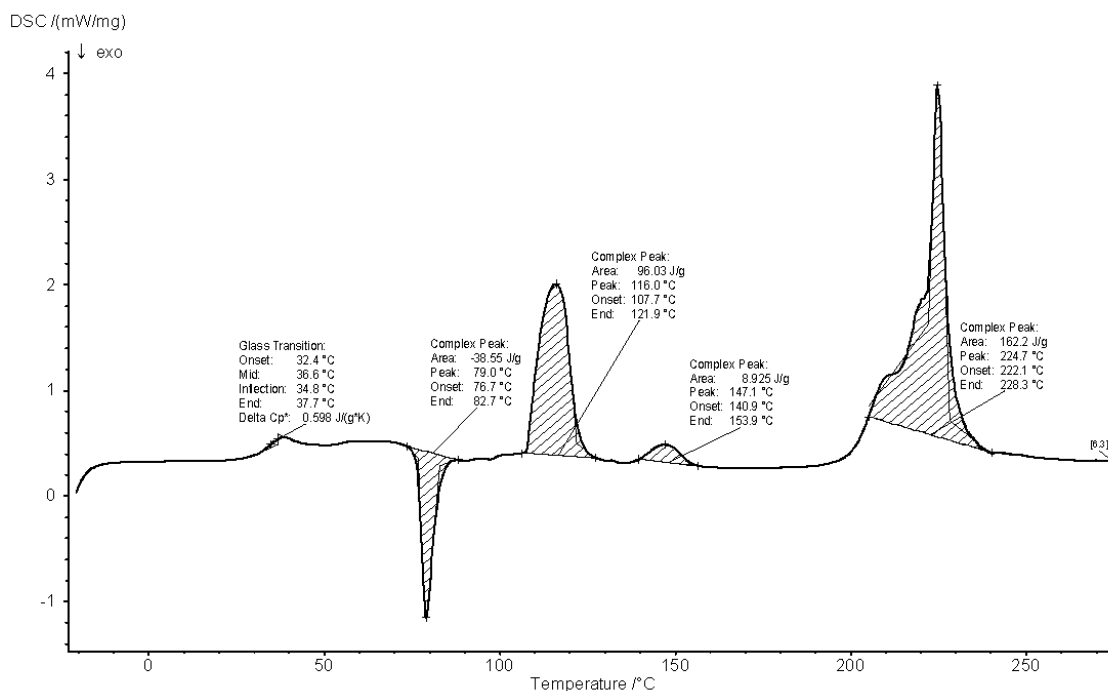
Obrázek 42: Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 170 °C



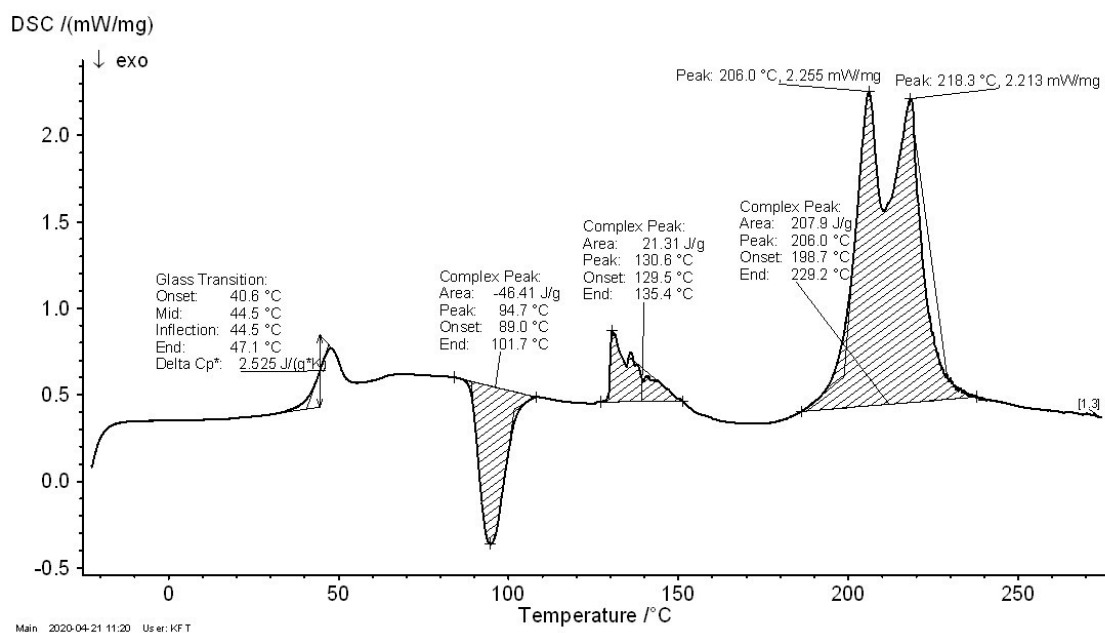
Obrázek 43: Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 180 °C



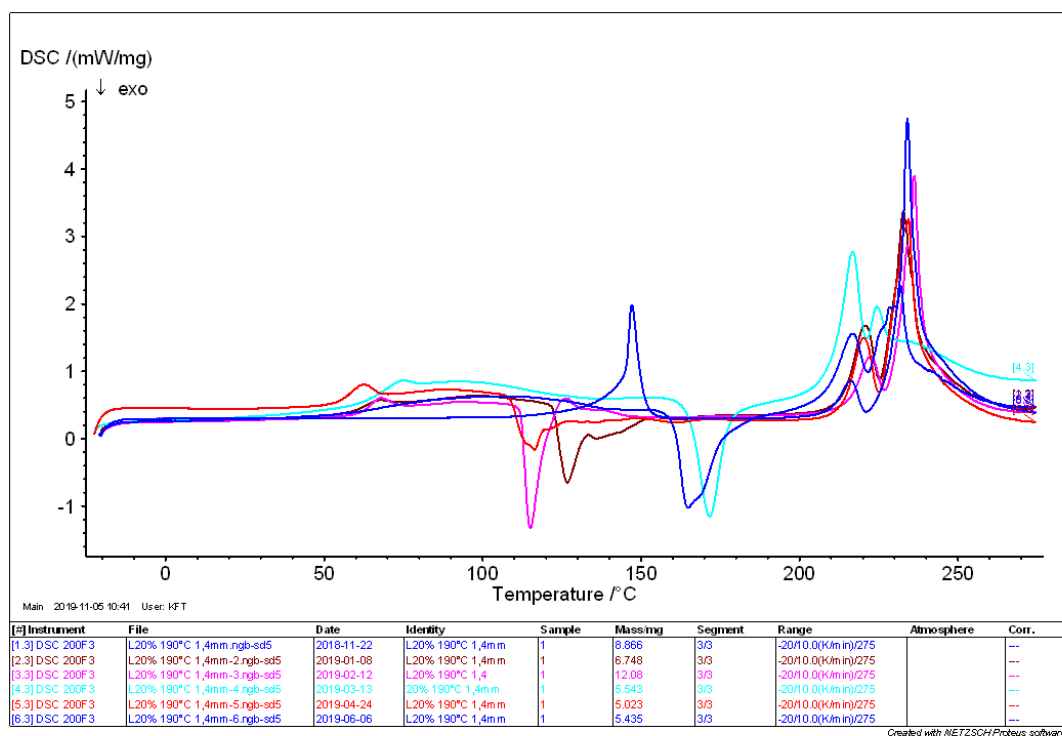
Obrázek 44: Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 190 °C



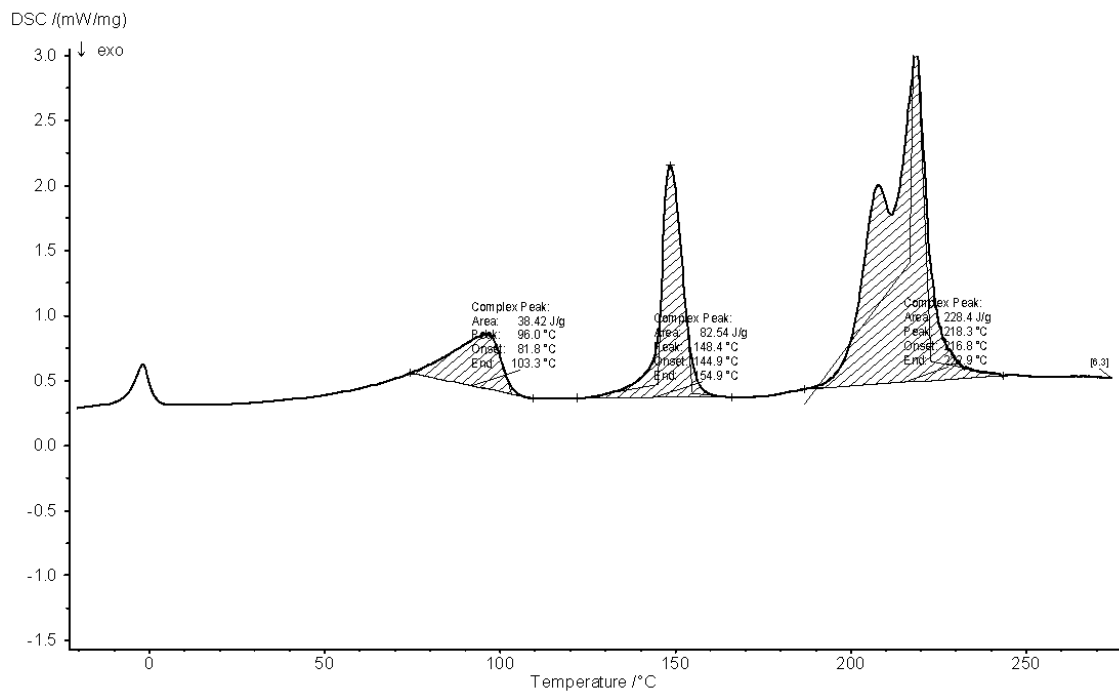
Obrázek 45: Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 200 °C



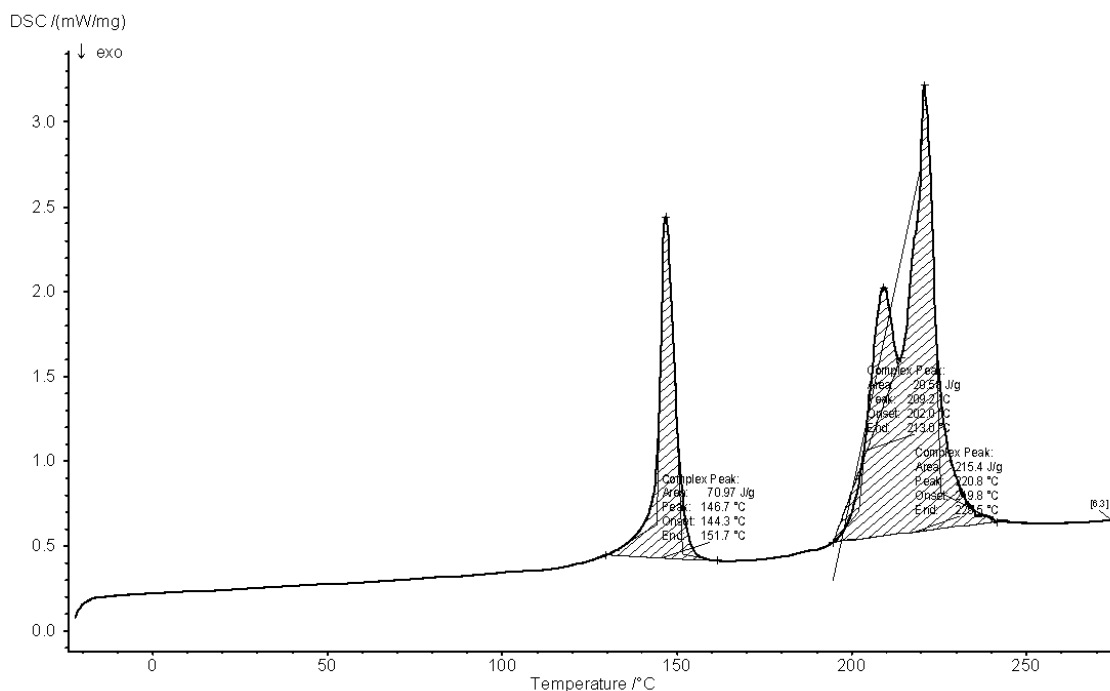
Obrázek 46: Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 210 °C



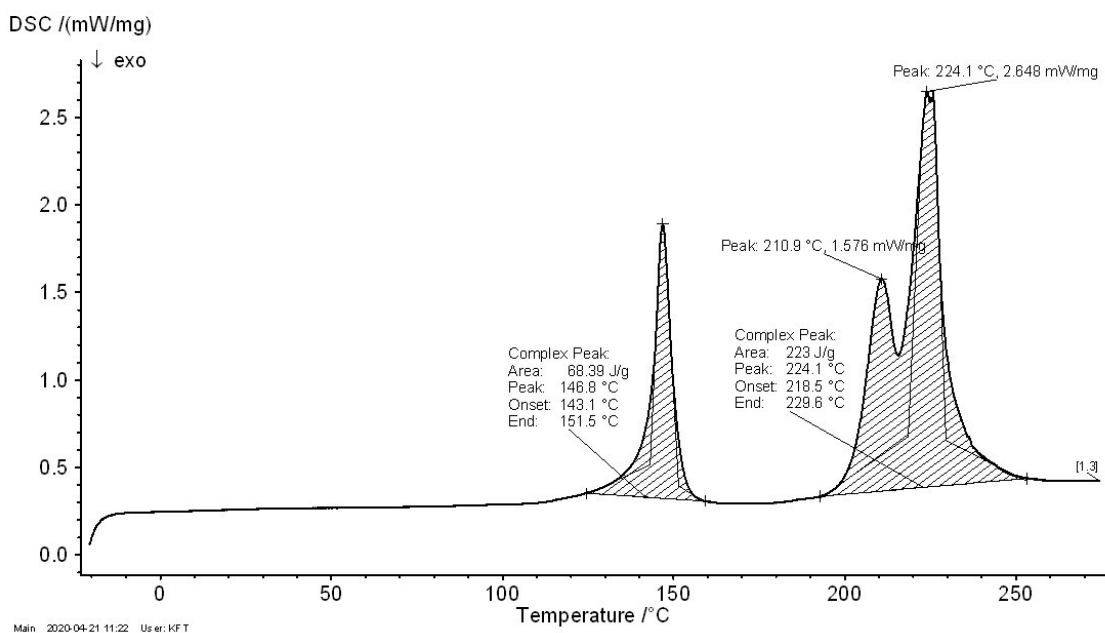
Obrázek 47: Celkový termogram vzorku koncentrace 20 % a sušeného při teplotě 190 °C



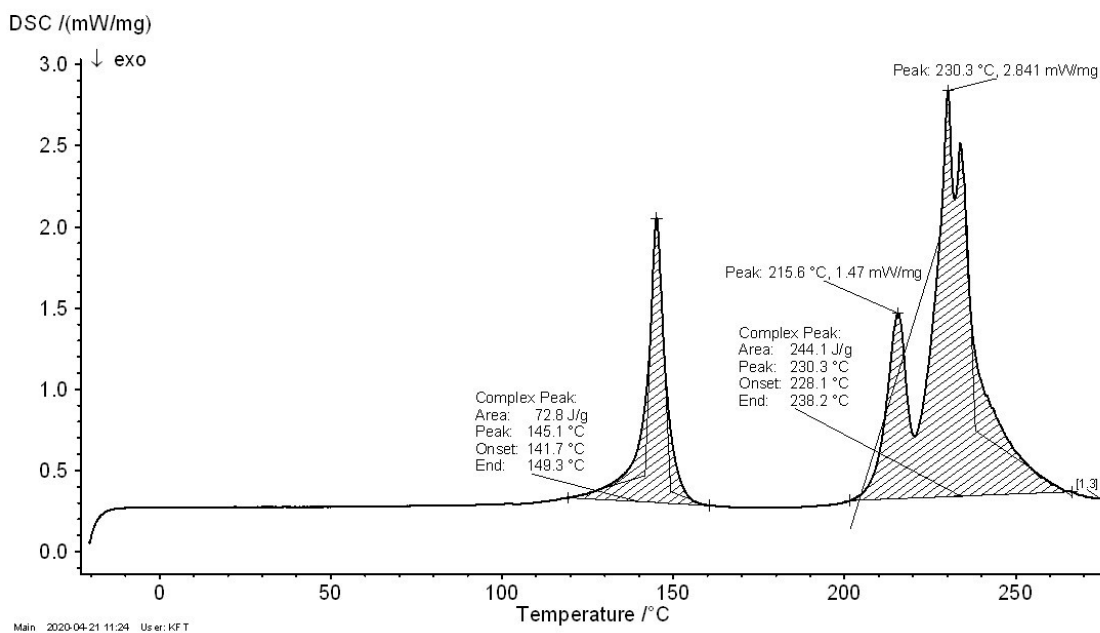
Obrázek 48: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 150 °C



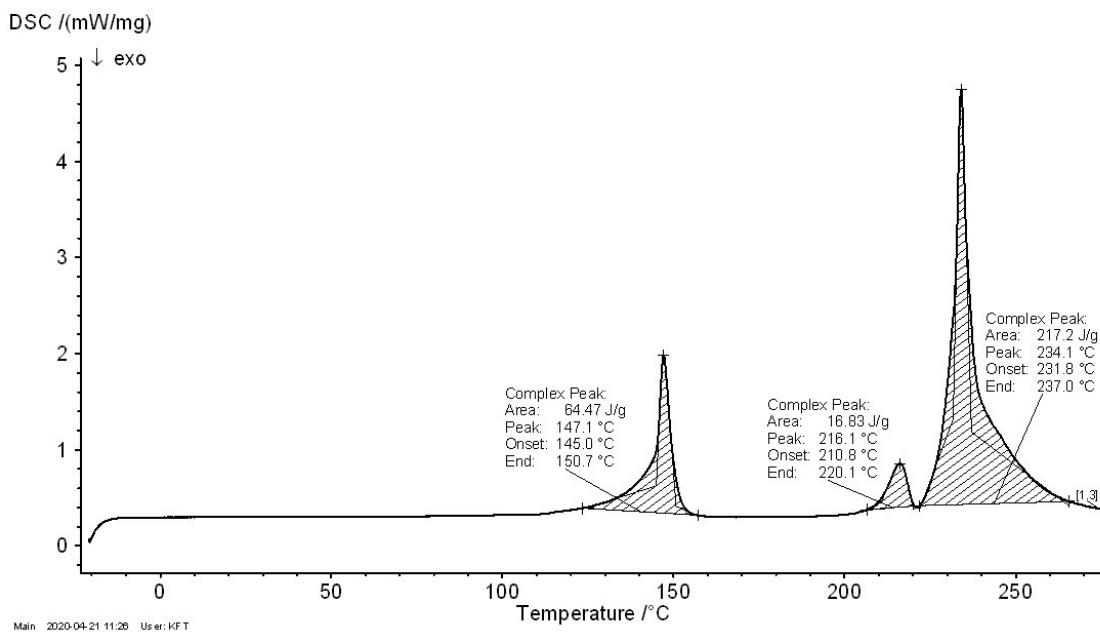
Obrázek 49: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 160 °C



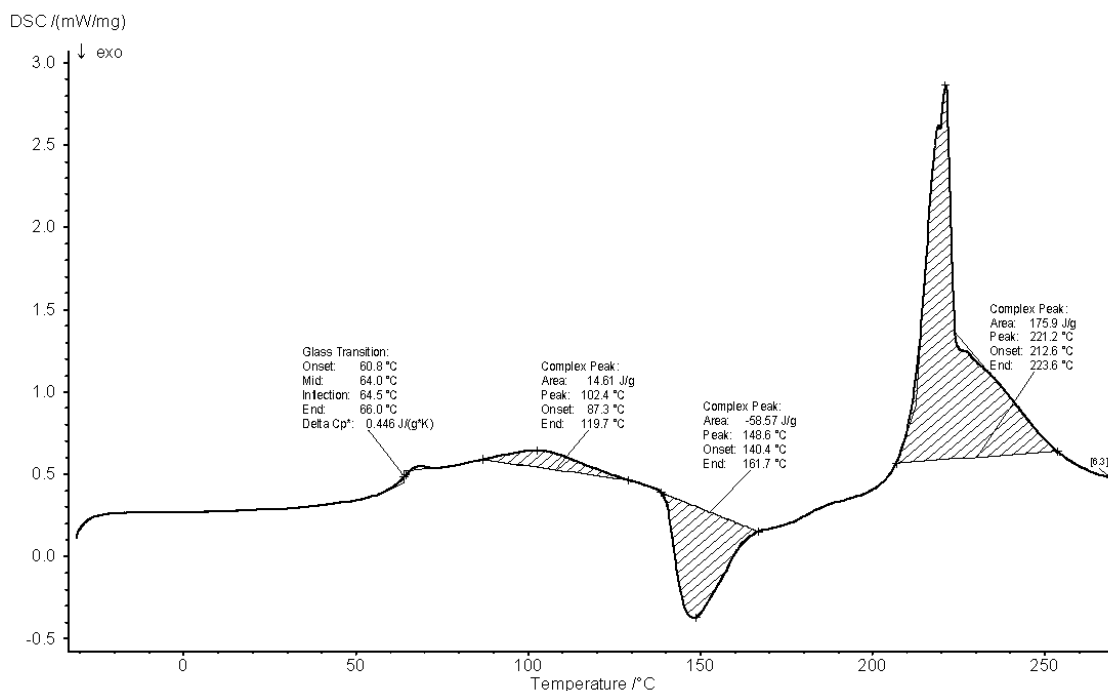
Obrázek 50: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 170 °C



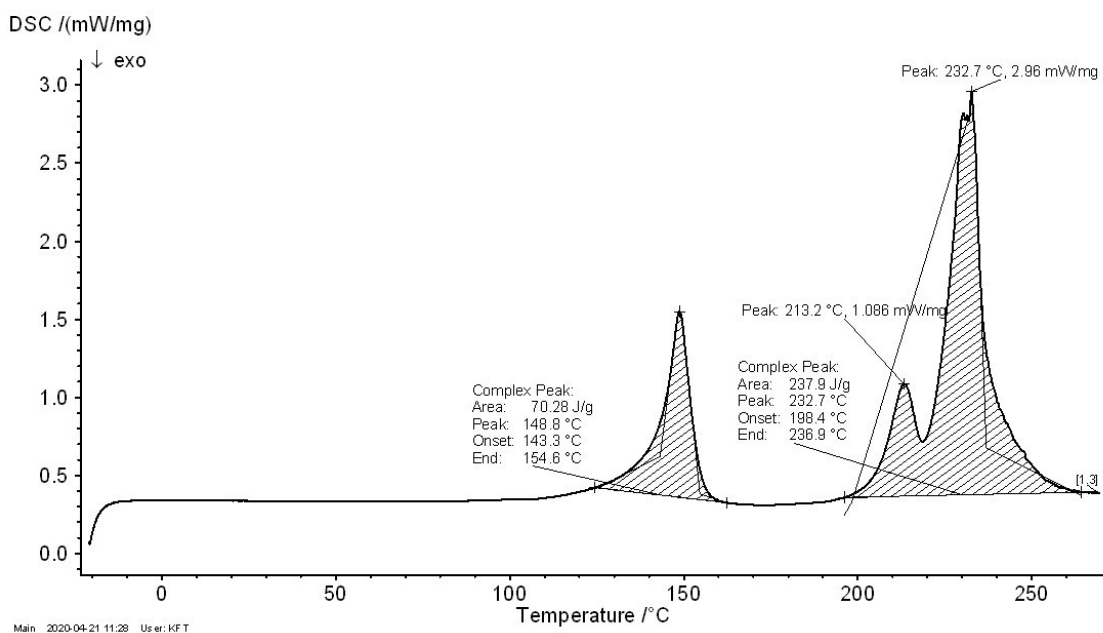
Obrázek 51: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 180 °C



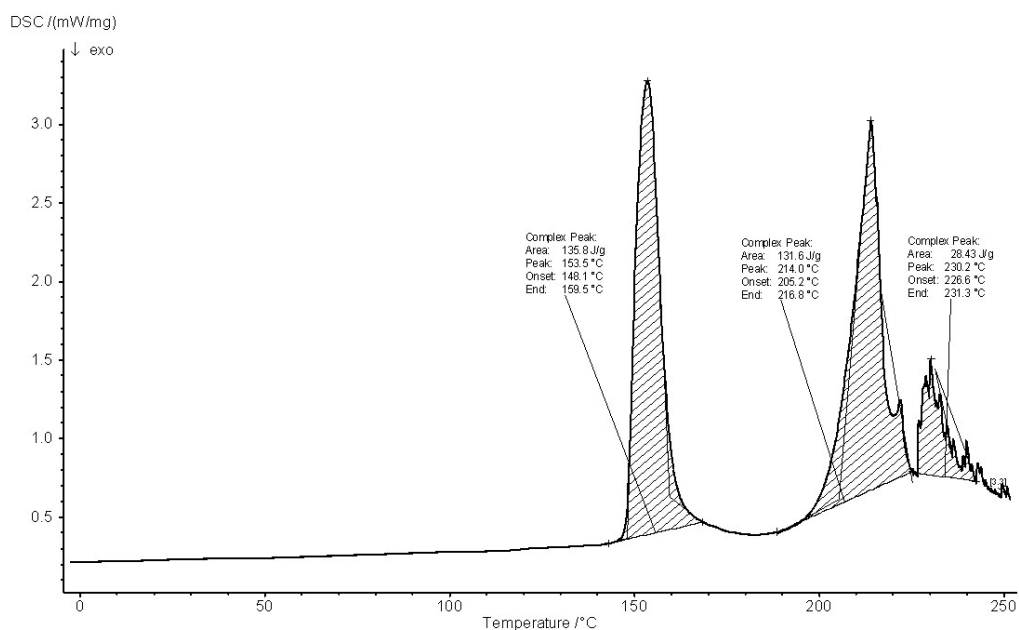
Obrázek 52: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 190 °C



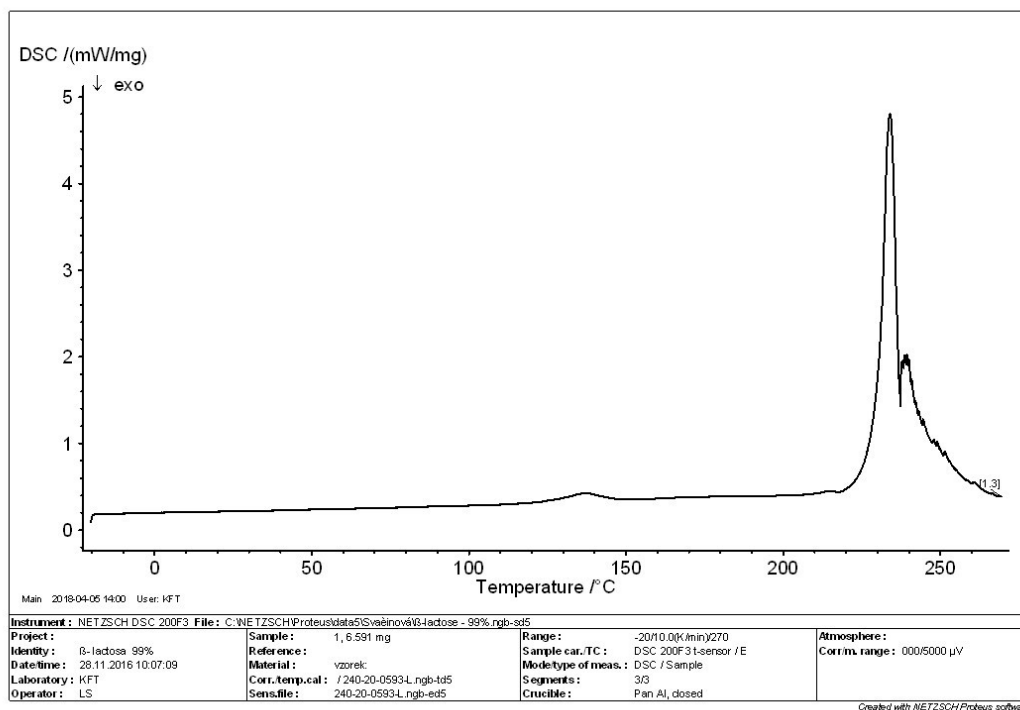
Obrázek 53: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 200 °C



Obrázek 54: Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 210 °C



Obrázek 55: Termogram monohydrátu α -laktosy



Obrázek 56: Termogram β -laktosy

8 ZÁVĚR

Cílem práce bylo zjistit vliv teploty a koncentrace roztoku laktosy na vlastnosti sprejově sušených částic. Koncentrace roztoků byla 15 % a 20 % a vstupní teplota se pohybovala v rozsahu 210 °C – 150 °C. Během sušení byla použita tryska o průměru 1,4 mm. Získané částice byly hodnoceny optickou mikroskopií a pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC). Pro hodnocení výsledků DSC byly vybrány hodnoty ze 6. měsíce sušení vzorků.

Sprejově sušené částice laktosy vykazují sféricitu a tvarový faktor 1. Na rozdíl od částic laktosy monohydrátu, které sprejově sušené nebyly, jsou tedy kulaté a mají hladký povrch.

Získané částice byly rozděleny do 7 velikostních kategorií. Nejvíce částic bylo v kategorii 2,5 μm – 5 μm . Menší částice se vyskytovaly jen zřídka. Vliv koncentrace roztoku na velikost částic se neprokázal, i když jsou průměrné hodnoty ve většině případů vyšší pro 20 % koncentraci. Vlivem distribuce velikosti částic a vyšších směrodatných odchylek ale tento rozdíl není významný. Koncentrace pravděpodobně nebyly dostatečně odlišné, aby byl rozdíl patrný. Měření ale prokázalo, že vyšší teplota sušení má vliv na velikost získaných částic. Částice sušené při vyšších teplotách (190 °C, 200 °C, 210 °C) nabývaly větších rozměrů než částice sušených při nižších teplotách (rozmezí 150 °C – 180 °C).

Skelný přechod nebyl po 6. měsíci zaznamenán u vzorků 20 % roztoku laktosy sušené při teplotě 150 °C - 190 °C a 210 °C. Důvodem je pravděpodobně vyšší obsah vlhkosti a krystalizace amorfni složky částic. V tomto měření se ale závislost obsahu vlhkosti na teplotě skelného přechodu nepotvrdila. Teplota skelného přechodu u ostatních vzorků nabývala po 6. měsíci hodnot v rozmezí 11,6 °C – 64 °C.

Na termogramech vzorku se objevovaly další píky, které odpovídaly krystalizaci, dehydrataci a tání α - a β -laktosy. Rozmezí pro tání α -laktosy je 206,0 – 224,7 °C. V některých vzorcích byla část vody vázaná silnějšími vazbami, a proto byly na termogramu dva píky dehydratace. β -laktosa byla zaznamenána u vzorků koncentrace 15 % - 210 °C a 20 % a sušící teploty 170 °C, 180 °C, 190 °C a 210 °C a

teplota tání odpovídala rozmezí 230,3 °C – 234,1 °C. U některých vzorků došlo ke splynutí tání α - a β -laktosy a vyskytují se zde dva vrcholy jednoho většího píku.

Závislost velikosti částic na sušící teplotě se projevila především u teplot 200 °C a 210 °C, kde byl zřetelný nárůst. Koncentrace roztoků původní látky pravděpodobně nebyly dostatečně odlišné, aby se mohl projevit jejich vliv na velikost vznikajících částic. Z DSC grafů bylo zjištěno, že s rostoucí sušící teplotou rostla i teplota skelného přechodu. Částice připravené z 20 % roztoku nebyly stabilní a došlo u nich během skladování ke krystalizaci amorfní složky.

9 BIBLIOGRAFIE

1. Huang, D. *MODELING OF PARTICLE FORMATION DURING SPRAY DRYING*. San Carlos, CA, USA : Novartis Pharmaceuticals Corporation, European Drying Conference - EuroDrying'2011, 2011. 97884694729898469472984.
2. Vehring, Reinhard. Pharmaceuticla particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical research*. 25 (5), 2008, Sv. 07-12-2019, 999–1022.
3. Komárek, Pavel a Miloslava Rabišková. *Technologie léků: galenika*. Praha : Galén, 2006. ISBN 80-7262-423-7.
4. Bělohav, Krejzová. MASKOVÁNÍ CHUTI ÚČINNÝCH LÁTEK U ORÁLNĚ DISPERGOVATELNÝCH TABLET. *Chemické listy*. 108(17-24), 2014, Sv. ISSN 1213-7103, [cit. 2019-11-19].
5. R.P.Patel, M.P.Patel, A.M.Suthar. Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology*. Vol.2, 2009, Sv. No.10 [cit. 2019-11-19], ISSN 0974-6846.
6. Bhandari, Bhesh R., Nivedita Datta a Tony Howes. Problems Associated With Spray Drying Of Sugar-Rich Foods. *Drying Technology*. 15(2), 2007, Sv. [cit. 2019-12-07], ISSN 0737-3937.
7. Ladislava Okáčová, David Vetchý, Aleš Franc, Miloslava Rabišková a Bohumil Kratochvíl. ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK JEJICH MODIFIKACÍ. *Chemické listy*. 104, 2010, Sv. 21-26 [cit. 2019-11-19], ISSN 1213-7103.
8. TINGTING, P., XUEJUAN, Z., YING, H., ZIYU, Z., QIUYING, L., JING, X., ZHENGWEI, H., JIWEN, Z., CHUAN-YU, W., XIN, P., CHUANBIN, W. Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance for dry powder inhalation. *Scientific reports*. 7, 1-11, 2017, Sv. ISSN 2045-2322, [cit. 2020-02-03].
9. Ma, E.Marti E. Kaisersberger G. Kaiser W.-Y. Thermoanalytical characterization of Pharmaceuticals. *NETZSCH Annual 2000*. 2000, [cit. 2020-02-03].

10. Saito, Zenichi. Particle Structure in Spray-Dried Whole Milk and in Instant Skim Milk Powder as Related to Lactose Crystallization. *Journal of Food Structure*. Vol.4 (No.2), 1985, Sv. Article 16 [cit. 2019-11-21], ISSN 0730-5419.
11. Beevers, C. A. a H. N. Hansen. The structure of α -lactose monohydrate. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 27(7), 1971, Sv. [cit. 2019-12-07], ISSN 0567-7408.
12. N. Drapier-Beche, J. Fanni, and M. Parmentier. Physical and Chemical Properties of Molecular Compounds of Lactose. *Journal of Dairy sciences*. 82, No 12, 1999, Sv. ISSN: 0022-0302, [cit. 2020-04-21].
13. Boekel, M. A. J. S. van. Effect of heating on Maillard reactions in milk. *Food Chemistry*. ISSN: 0308-8146, 1998, Sv. 63, 4 [cit. 2019-12-12].
14. Kašák Viktor, Kašáková Eva. *Inhalační systémy*. Maxdorf : Maxford Jessenius, 2017. 80-7345-534-X.
15. Klára Kostelanská, Jan Gaidziok, David Vetchý. Porézní nosiče ve farmaceutické technologii. *Chemické listy*. 112 840-847, 20. 6 2018, Sv. ISSN 1213-7103, [cit. 2019-12-21], stránky 840-847.
16. *Ordered porous materials for emerging applications*. Davis, Mark E. 417 [cit. 2019-12-19], Pasadena, California, USA : Nature publishon group, 2002, Sv. 00785. 1476-4687.
17. Susumu Kitagawa, Ryo Kitaura, and Shin-ichiro Noro. Functional Porous Coordination Polymers. *Angewandte Chemie*. týden, 2004, Sv. ISSN:1521-3757, 43(18) [cit. 2019-12-21].
18. Ebrahimi, Amirali, Morteza Saffari, Fariba Dehghani a Timothy Langrish. Incorporation of acetaminophen as an active pharmaceutical ingredient into porous lactose. *International Journal of Pharmaceutics*. 499(1-2), 217-227, 2016, Sv. [cit. 2020-04-03], ISSN 03785173.

19. Prestrelski, Yuh-Fun Maa and Steven J. Biopharmaceutical Powders: Particle Formation and Formulation Considerations. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 1, 2000, Sv. ISSN: 1873-4316, 3 [cit. 2020-01-12].
20. Kumar A., Mansour M. H., Friedman A., Blough E.R. *Nanomedicine in Drug delivery*. místo neznámé : Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2013. 9781466506169.
21. ISKANDAR, Ferry, Asep Bayu Dani NANDIYANTO, W. WIDIYASTUTI, Lee Sin YOUNG, Kikuo OKUYAMA a Leon GRADON. Production of morphology-controllable porous hyaluronic acid particles using a spray-drying method. *Acta Biomaterialia*. 5(4), 1027-1034, 2009, Sv. [cit. 2020-04-27], ISSN 17427061.
22. Sharma, Garima, Wunlapa Mueannoom, Asma B.M. Buanz, Kevin M.G. Taylor a Simon Gaisford. In vitro characterisation of terbutaline sulphate particles prepared by thermal ink-jet spray freeze drying. *International Journal of Pharmaceutics*. 447(1-2), 165-170, 2013, Sv. [cit. 2020-04-22], ISSN 03785173.
23. Mueannoom, Wunlapa, Amon Srisongphan, Kevin M.G. Taylor, Stephan Hauschild a Simon Gaisford. Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 80(1), 149-155, 2012, Sv. [cit. 2020-04-22], ISSN 09396411.
24. Yeo, Sang-Do, Gio-Bin Lim, Pablo G. Debendetti a Howard Bernstein. Formation of microparticulate protein powder using a supercritical fluid antisolvent. *Biotechnology and Bioengineering*. 41(3), 341-346, 1993, Sv. [cit. 2020-04-03], ISSN 0006-3592.
25. Stöver, Wen-Hui Li Harald D. H. Porous monodisperse poly(divinylbenzene) microspheres by precipitation polymerization. *Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry* Volume 36, Issue 10, 2000, Sv. ISSN 2642-4169, [cit. 2020-01-13].

26. Mackenzie, Patricia D., David P. Horney a Timothy M. Sivavec. Mineral precipitation and porosity losses in granular iron columns. *Journal of Hazardous Materials*. 68(1-2), 1-17, 1999, Sv. [cit. 2020-04-22]., ISSN 03043894.
27. Japic, Dajana, Marko Bitenc, Marjan Marinšek a Zorica Crnjak orel. The impact of nano-milling on porous ZnO prepared from layered zinc hydroxide nitrate and zinc hydroxide carbonate. *Materials Research Bulletin*. 60, 738-745, 2014, Sv. [cit. 2020-04-22], ISSN 00255408.
28. Gozen, B. Arda a O. Burak Ozdoganlar. Design and evaluation of a mechanical nanomanufacturing system for nanomilling. *Precision Engineering*. 36(1), 2012, Sv. 19-30, ISSN 01416359 [cit. 2020-01-21].
29. Nain, Mridula, Charles P. Lusignan a David C. Boris. Preparation of uniform micrometer-sized polymer particles with closed-cell porous architecture made by limited coalescence of a double emulsion. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 443, 583-595 [cit. 2020-04-02]., 2014, ISSN 09277757.
30. RNDr. Pechoušek, Jiří, Ph. D. *Měření plochy povrchu pevných látek a určování jejich porozity metodou sorpce plynu*. Olomouc : Univerzita Palackého v Olomouci, Katedra experimentální fyziky, 2010. CZ.1.07/2.2.00/07.0018.
31. Robin J. White, Vitaly Budarin, Rafael Luque, James H. Clark, Duncan J. Macquarrie. Tuneable porous carbonaceous materials from renewable resources. *Chemical Society Reviews*. čtrnáctideník, 2009, Sv. ISSN 1460-4744, 38 [cit. 2020-02-04].
32. Ishizaki, K., S. Komarneni a M. Nanko. *Porous Materials*. Boston, MA: Springer US : Materials Technology Series, 1998. ISBN 978-1-4615-5811-8.
33. Ahuja, G a K Pathak. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. [cit. 2020-02-23], 2009, Sv. ISSN 19983743, 71(6).

34. Borislav Zdravkov, Jiří Čermák, Josef Janků, Veronika Kučerová a Martin Efara. Kategorizace prvků v porézních maticích. *Chemické listy*. 102 (434-438), 2008, Sv. ISSN 1213-7103, [cit. 2019-11-25].
35. Adebajo, M.O., R.L. Frost, J.T. Klopogge, O. Carmody a S. Kokot. Porous materials for oil spill cleanup: A review of synthesis and absorbing. *Journal of Porous Materials*. 10(3), 2003, Sv. [cit. 2019-11-21], ISSN 1573-4854.
36. Elsakhawy, M a M Hassan. Physical and mechanical properties of microcrystalline cellulose prepared from agricultural residues. *Carbohydrate Polymers*. 67(1), 2007, Sv. 1-10 [cit. 2019-11-24], ISSN 0144-8617.
37. Narang, Ajit S., Aaron Yamniuk, Limin Zhang, S. Nilgun Comezoglu, Dilbir S. Bindra, Sailesh A. Varia, Michael Doyle a Sherif Badawy. Drug Excipient Interactions. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015-9-20 s. 13-35 [cit. 2020-02-02], 2015, Sv. ISBN 978-3-319-20205-1.
38. Industries, Fuji Chemical.
http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf. <http://www.fujichemical.co.jp>. [Online] 9 2015. [Citace: 2. 2 2020.]
39. Krupa Anna, Majda Dorota, Jachowicz Renata, Mozgawa Włodzimierz. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochimica Acta*. [cit. 2020-02-21], 2010, Sv. 509, 1-2 ISSN 00406031.
40. Vraníková Barbora, Gajdziok Jan, Vetchý David, Kratochvíl Bohumil a Seilerová Lenka. SYSTÉMY KAPALINA V PEVNÉ FÁZI JAKO MODERNÍ TREND ZVYŠOVÁNÍ BIOLOGICKÉ DOSTUPNOSTI LÉČIVA. *Chemické listy*. 107, 681–687, 2013, Sv. [cit. 2020-02-23], ISSN 1213-7103.
41. Industries, Fuji Chemical.
http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/fujicalin/fujicalin_brochure.pdf. <http://www.fujichemical.co.jp>. [Online] 02. 05 2008. [Citace: 2. 2 2020.]

42. —. <https://www.yumpu.com/en/document/read/2851970/fujicalin-brochure-feb052008ai>. <https://www.yumpu.com/en/document/read/2851970/fujicalin-brochure-feb052008ai>. [Online] 5. 2 2008. [Citace: 2. 2 2020.]
43. *Český lékopis 1997*. Praha : Grada Publishing, 1997. ISBN 80-7169-898-9 .
44. Durgacharan Arun Bhagwat, John Intru D'Souza. Formulation and evaluation of solid self micro emulsifying drug delivery system using aerosil 200 as solid carrier. *International Current Pharmaceutical Journal*. 1(12), 2012, Sv. 414-419, ISSN: 2224-9486 [cit. 2020-01-13].
45. Jelínek, Juraj Dian a Ivan. Porézní křemík - moderní nanostrukturní materiál. *Chemické listy*. [cit. 2019-11-21], 2010, Sv. ISSN 1213-7103, 104.
46. Luštická Ivana, Vyskočilová Eliška. Funkcionalizace mezoporézních silikátových materiálů . *Chemické listy*. [cit. 2020-01-28], 2013, Sv. ISSN 1213-7103, 2, 107, 114 - 120.
47. Prof. RNDr. Jiří Pinkas, Ph.D. RNDr. Markéta Chromá Mgr. Jiří Křivohlávek. Úloha 3. Příprava mezoporézního materiálu MCM-41. Brno : Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, MU Brno, 2018. [cit. 2020-01-03].
https://is.muni.cz/el/sci/jaro2018/C8870/um/3-mcm41/Uloha3_mesoporMCM-41.pdf.
48. Arnošt, Zukal. Moderní trendy syntézy nanoporézních materiálů. *Chemické listy*. 101, 2007, Sv. 208 - 216 [cit. 2020-02-23], ISSN 1213-7103.
49. <https://grace.com>. https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/B561b_SYLOID_8.5x11VERSION_9-18-14_FINAL.pdf.
<https://grace.com>. [Online] 2014. [Citace: 4. 2 2020.]
50. Zheng, Chao, Xufeng Zhou, Hailiang Cao, Guohua Wang a Zhaoping Liu. *Synthesis of porous graphene/activated carbon composite with high packing density and large specific surface area for supercapacitor electrode material*. [online dokument] China, Zhejiang : Journal of Power Sources, 2014. ISSN 03787753 [cit. 2020-02-23].

51. RNDr. Romana Mrázová, Ph.D., PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D., MUDr. Miroslav Krejcar. <http://www.solen.cz/pdfs/med/2012/02/11.pdf>. <http://www.solen.cz>. [Online] 2. 9 2012. [Citace: 5. 2 2020.] ISSN 1803-5256 .
52. Kotyza Jan, Soudek Petr, Kafka Zdeněk a Vaněk Tomáš. Léčiva - "Nový enviromentální polutant. *Chemické listy*. 103, 2009, Sv. 540-547 [cit. 2020-02-2], ISSN 1213-7103.
53. Mgr. Martin Doseděl, Mgr. Josef Malý, PharmDr. MUDr. Kamil Rudolf. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Praktické lékařství*. 6, 2010, Sv. 6, 306-311 ISSN 1803-5329 [cit. 2020-02-3].
54. Wilmer, Christopher E., Michael Leaf, Chang Yeon Lee, Omar K. Farha, Brad G. Hauser, Joseph T. Hupp a Randall Q. Snurr. Large-scale screening of hypothetical metal–organic frameworks. *Nature Chemistry*. 4(2), 2012, Sv. 83-89, ISSN 1755-4330 [cit. 2020-02-03].
55. Farha, Omar K., A. Özgür Yazaydin, Ibrahim Eryazici. De novo synthesis of a metal–organic framework material featuring ultrahigh surface area and gas storage capacities. *Nature Chemistry*. 2(11), 2010, ISSN1755-4330 [cit. 2020-02-03].
56. Furukawa, H., K. E. Cordova, M. O'Keeffe a O. M. Yaghi. Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. 341, 2013, Sv. ISSN 0036-8075, [cit. 2020-02-05].
57. Xuan, Weimin, Chengfeng Zhu, Yan Liu a Yong Cui. Mesoporous metal–organic framework materials. *Chem. Soc. Rev.* 41(5), 2012, Sv. ISSN 1460-4744, [cit. 2020-02-02].
58. Lian, Xizhen, Yu Fang, Elizabeth Joseph, et al. Enzyme–MOF (metal–organic framework) composites. *Chemical Society Reviews*. 46(11), 2017, Sv. 3386-3401, cit. 2020-03-05 ISSN 0306-0012.
59. Xuan Wang, Trevor A. Makal and Hong-Cai Zhou. Protein Immobilization in Metal–Organic Frameworks by Covalent Binding. *Australian Journal of Chemistry*. 11, 2014, Sv. 67, ISSN 0004-9425 [cit. 2020-02-05].

60. Shim, J., C. Perdigou, E. R. Chen, K. Bertoldi a P. M. Reis. Buckling-induced encapsulation of structured elastic shells under pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109(16), 2012, Sv. ISSN 1091-6490, [cit. 2020-02-05].
61. Sen Llin, Yi Min Xie, Qing Li, Xiaodong Huang a Shiwei Zhou. A Kirigami Approach to Forming a Synthetic Buckliball. *Scientific Reports*. 6 (1), 2016, Sv. ISSN 2045-2322, [cit. 2020-02-05].
62. Lin, Sen, Yi Min Xie, Qing Li, Xiaodong Huang a Shiwei Zhou. Buckling-induced retraction of spherical shells: A study on the shape of aperture. *Scientific Reports*. 5(1), 2015, Sv. ISSN 2045-2322, [cit. 2020-02-05].
63. Bertoldi, Katia, Jongmin Shim, Claude Perdigou. The Buckliball: Pressure Induced Pattern Transformation of a Structured Elastic Shell. *Materials Science*. 2011, Sv. [cit. 2020-02-05], ISSN: 2083-134X.
64. IFTIMI, Laura-Diana, Magnus EDINGER, Daniel BAR-SHALOM, Jukka RANTANEN a Natalja GENINA. Edible solid foams as porous substrates for inkjet-printable pharmaceuticals. *uropean Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 136, 38-47, 2019, Sv. [cit. 2020-04-03], ISSN 09396411.
65. Rosa, M. Emília. An introduction to solid foams. *Philosophical Magazine Letters*. 88:9-10, 637-645, 2009, Sv. ISSN 1362-3036 , [cit. 2020-04-03].
66. C. Canal, R.M. Aparicio, A. Vílchez, J. Esquena, M.J. García-Celma. Drug Delivery Properties of Macroporous Polystyrene Solid Foams. *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 15(1) 197 - 207, 2012, Sv. [cit. 2020-02-11], 1482-1826.
67. KIM, Insoo, Hyeong Jun BYEON, Tae Hyung KIM, Eun Seong LEE, Kyung Taek OH, Beom Soo SHIN, Kang Choon LEE a Yu Seok YOUN. Doxorubicin-loaded porous PLGA microparticles with surface attached TRAIL for the inhalation treatment of metastatic lung cancer. *Biomaterials*. 34(27), 6444-6453, 2013, Sv. [cit. 2020-04-27], ISSN 01429612.

68. SONG, Mingna, Ning LI, Louwrens R. TIEDT, Michael D. DEGENNARO a Melgardt M. DE VILLIERS. Preparation and Characterization of Highly Porous Direct Compression Carrier Particles with Improved Drug Loading During an Interactive Mixing Process. *AAPS PharmSciTech*. 11(2), 698-707, 2010, Sv. [cit. 2020-04-25], ISSN 1530-9932.
69. SAFFARI, Morteza, Amirali EBRAHIMI a Timothy LANGRISH. Highly-porous mannitol particle production using a new templating approach. *ood Research International* . 67, 44-51, 2015, Sv. [cit. 2020-04-27], ISSN 09639969.
70. HEIKKILA, T, J SALONEN, J TUURA, et al. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 331(1), 133-138, 2007, Sv. [cit. 2020-04-25], ISSN 03785173.
71. RABANEL, Jean-Michel, Patrice HILDGEN a Xavier BANQUY. Assessment of PEG on polymeric particles surface, a key step in drug carrier translation. *Journal of Controlled Release* . 185, 71-87, 2014, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 01683659.
72. JAVADZADEH, Yousef, Leila MUSAALREZAEI a Ali NOKHODCHI. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 362(1-2), 102-108, 2008, Sv. [cit. 2020-04-23], ISSN 03785173.
73. REITHMEIER, Helmut, Joachim HERRMANN a Achim GÖPFERICH. Development and characterization of lipid microparticles as a drug carrier for somatostatin. *International Journal of Pharmaceutics*. 218(1-2), 133-143, 2001, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 03785173.
74. Sayed E., Haj-Ahmad R., Ruparelia K., Arshad M.S., Chang M.W., Ahmad Z. Porous Inorganic Drug Delivery Systems-a Review. *AAPS PharmSciTech (Association of Pharmaceutical Scientists)*. 18 (5), 2017, Sv. 1507-1525, ISSN 1530-9932.
75. JAISWAL, Jagdish, Suresh KUMAR GUPTA a Jorg KREUTER. Preparation of biodegradable cyclosporine nanoparticles by high-pressure emulsification-solvent

evaporation process. *Journal of Controlled Release*. 96(1), 169-178, 2004, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 01683659.

76. ARIGA, Katsuhiko, Yuri M. LVOV, Kohsaku KAWAKAMI, Qingmin JI a Jonathan P. HILL. Layer-by-layer self-assembled shells for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 63(9), 762-771, 2011, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 0169409X.

77. DE VILLIERS, Melgardt M., Daniel P. OTTO, Schalk J. STRYDOM a Yuri M. LVOV. Introduction to nanocoatings produced by layer-by-layer (LbL) self-assembly. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 63(9), 701-715, 2011, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 0169409X.

78. AI, Hua. Layer-by-layer capsules for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 63(9), 772-788, 2011, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 0169409X.

79. Gruberová Lucie, Kratochvíl Bohumil. PEVNÉ DISPERZE MÁLO ROZPUSTNÝCH LÉ. *Chemické listy*. Vol 113 No 6, 2019, Sv. ISSN 0009-2770, [cit. 2020-04-27].

80. BEST, S.M., A.E. PORTER, E.S. THIAN a J. HUANG. Bioceramics: Past, present and for the future. *Journal of the European Ceramic Society*. 28(7), 2008, Sv. 1319-1327 [cit. 2019-11-26], 10.1016/j.jeurceramsoc.2007.12.001.

81. Xinhua Liang, Steven M. George, and Alan W. Weimer, Nai-Hong Li, John H. Blackson and Joseph D. Harris, Peng Li. Synthesis of a Novel Porous Polymer/Ceramic Composite Material by Low-Temperature Atomic Layer Deposition. *Chem. Mater.* 19, 5388 - 5394, 2007.

82. P. N. DE AZA, A. H. DE AZA, S. DE AZA. Crystalline Bioceramic Materials. *BOLETIN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE*. 44, 2005, 3 ISSN-0366-3175-BSCVB9.

83. HEALY, Anne Marie, Maria Inês AMARO, Krzysztof J. PALUCH a Lidia TAJBER. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. *Advanced*

Drug Delivery Reviews. 75 32-52, 2014, Sv. [cit. 2019-12-01], DOI: 10.1016/j.addr.2014.04.005.

84. TIMSINA, M.P., G.P. MARTIN, C. MARRIOTT, D. GANDERTON a M. YIANNESKIS. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics* . 101(1-2), 1-13, 1994, Sv. ISSN 03785173.

85. HW Frijlink, AH De Boer. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Ashley Publications Ltd* . 1(1), 67-86, 2004, ISSN 1742-5247.

86. PhD, Paul J Atkins. Dry Powder Inhalers: An Overview. *Respiratory care contents*. 2005, Sv. VOL 50 NO 10, ISSN: 1943-3654.

87. Ludmila Maková, Lucie Ondráčková, J. Kozáková, E. Kovářová, V. Ždímal. STANOVENÍ VELIKOSTNÍ DISTRIBUCE INHALAČNÍHO AEROSOLU ZA PODMÍNEK DÝCHACÍHO ÚSTROJÍ. *Chemické listy*. 112, 2018, Sv. 446-449, ISSN 1213-7103.

88. WALTON, D. E. THE MORPHOLOGY OF SPRAY-DRIED PARTICLES A QUALITATIVE VIEW. *Drying Technology*. 18(9), 1943-1986, 2000, Sv. [cit. 2020-04-25], ISSN 0737-3937.

89. CHIDAVAENZI, Owen C, Graham BUCKTON, Fariba KOOSHA a Ram PATHAK. The use of thermal techniques to assess the impact of feed concentration on the amorphous content and polymorphic forms present in spray dried lactose. *International Journal of Pharmaceutics*. 159(1), 67-74, 1993, Sv. [cit. 2020-04-22], ISSN 0378-5173.

90. WU, Linna, Xu MIAO, Ziyun SHAN, et al. Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 9(6), 336-341, 2014, Sv. [cit. 2020-04-25], ISSN 18180876.

91. ELVERSSON, Jessica, Anna MILLQVIST-FUREBY, Göran ALDERBORN a Ulla ELOFSSON. Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles During Spray Drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 92(4), 900-910, 2003, Sv. [cit. 2020-04-22], ISSN 00223549.

92. HAQUE, Md. Kamrul a Yrjö H. ROOS. Differences in the physical state and thermal behavior of spray-dried and freeze-dried lactose and lactose/protein mixtures. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 7(1-2), 62-73, 2006, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 14668564.
93. SCHUCK, Pierre, Eric BLANCHARD, Anne DOLIVET, Serge MÉJEAN, Evelyne ONILLON a Romain JEANTET. Water activity and glass transition in dairy ingredients. *Le Lait* . 85(4-5), 295-304, 2005, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 0023-7302.
94. ROOS, Yrjö H. Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*. 82(4), 475-484, 2002, Sv. [cit. 2020-05-05], ISSN 0023-7302.
95. Listiohadi, Youan, a další. Thermal analysis of amorphous lactose and α -lactose monohydrate. *Dairy Science and Technology*. 89(1), 43-67, 2009, Sv. [cit. 2020-04-05], ISSN 1958-5586.
96. CHIOU, D., T.A.G. LANGRISH a R. BRAHAM. The effect of temperature on the crystallinity of lactose powders produced by spray drying. *Journal of Food Engineering* . 86(2), 288-293, 2008, Sv. [cit. 2020-05-04], ISSN 02608774.
97. Ing. Pavel Prosr, Ph.D., doc. Ing. Radek Polanský, Ph.D., doc. Ing. František Steiner, Ph.D., Možnosti využití strukturálních analýz při diagnostice epoxidových laminátů. *DPS - Elektronika od A do Z*. 3, 2013, Sv. ISSN: 1805-5044, cit. 5.3.2020.
98. *Performance-Modifying Influences in Dry Powder Inhalation Systems*. N.Staniforth, John. UK, Bath : Taylor and Francis Group, 2007. 1521-7388.
99. Autor: Ing. Pavel Prosr, Ph.D., doc. Ing. Radek Polanský, Ph.D., doc. Ing. František Steiner, Ph.D., RICE FEL ZČU v Plzni. Možnosti využití strukturálních analýz při diagnostice epoxidových laminátů. *Elektronika od A do Z*. 3, 2013.
100. Kaptay, G. Interfacial criteria for stabilization of liquid foams by solid particles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 230(1-3), 2003, Sv. 67-80 [cit. 2020-03-06].

101. Wanf Deqing, Shi Ziyuan. Effect of ceramic particles on cell size and wall thickness of aluminium foam. *Materials Science and Engineering*. 2003, 45-49.
102. SUN, Qian, Zhaomin LI, Songyan LI, Lei JIANG, Jiqian WANG a Peng WANG. Utilization of Surfactant-Stabilized Foam for Enhanced Oil Recovery by Adding Nanoparticles. *Energy & Fuels*. 28(4), 2384-2394 [cit. 2020-03-07], 2014, Sv. ISSN 0887-0624.
103. MONTEIRO, Alexandre, Afolawemi AFOLABI a Ecevit BILGILI. Continuous production of drug nanoparticle suspensions via wet stirred media milling: a fresh look at the Rehbinder effect. *Drug Development and Industrial Pharmacy* . 39(2), 266-283, 2013, Sv. [cit. 2020-04-03], ISSN 0363-9045.
104. AFOLABI, Afolawemi, Olakemi AKINLABI a Ecevit BILGILI. Impact of process parameters on the breakage kinetics of poorly water-soluble drugs during wet stirred media milling: A microhydrodynamic view. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 51, 75-86 , 2014, Sv. [cit. 2020-04-03]., ISSN 09280987.
105. HUNTER, Timothy N., Robert J. PUGH, George V. FRANKS a Graeme J. JAMESON. The role of particles in stabilising foams and emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*. 137(2) 57-81, 2008, Sv. [cit. 2019-11-20], ISSN v0001-8686.
106. LAM, Stephanie, Krassimir P. VELIKOV a Orlin D. VELEV. Pickering stabilization of foams and emulsions with particles of biological origin. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. ISSN 1359-0294, 2014, Sv. 19(5), [cit. 2020-02-07].
107. GONZENBACH, Urs T., André R. STUDART, Elena TERVOORT a Ludwig J. GAUCKLER. Stabilization of Foams with Inorganic Colloidal Particles. *Langmuir*. 22(26), 2006, Sv. [cit. 2019-11-20], ISSN 0743-7463.
108. MADIVALA, Basavaraj, Steven VANDEBRIL, Jan FRANSAER a Jan VERMANT. Exploiting particle shape in solid stabilized emulsions. *Soft Matter*. 5(8), 2009, Sv. [cit. 2019-11-20], ISSN 1744-6848.

109. LI, Jian a Harald D. H. STÖVER. Doubly pH-Responsive Pickering Emulsion. *Langmuir*. 24(23), 2008, Sv. [cit. 2019-11-20]., ISSN 0743-7463.